

УДК 617.57/.58-007.1/2

## Врожденные аномалии конечностей (обзор литературы)

Н. В. Дедух<sup>1</sup>, С. А. Хмызов<sup>1</sup>, В. В. Подлипенцев<sup>2</sup>, А. А. Тихоненко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup> Центр патологии позвоночника и суставов, Керчь. Украина

<sup>3</sup> Клиника «Генезис», Симферополь. Украина

**Ключевые слова:** пороки развития, пренатальный остеогенез, экзогенные факторы риска

Врожденные пороки развития, или аномалии развития, — это совокупность отклонений, которые выходят за пределы нормального строения организма, возникают внутриутробно в результате нарушений развития (эмбриональный или плодный периоды) или реже после рождения ребенка как следствие изменений в формировании органа или органов [1–4].

Врожденные аномалии могут возникать под влиянием одного или специфической комбинации средовых и генетических факторов, оказывающих тератогенное действие и нарушающих процесс нормального развития эмбриона или плода [5]. По данным различных авторов, в 50–70 % случаев этиологические факторы возникновения аномалий установить не удалось [6, 7]. Около 20 % аномалий имеют мультифакториальную природу, вклад наследственных факторов (генные и хромосомные нарушения) составляет около 6 %. В небольшом проценте случаев выявлена роль инфекционных заболеваний матери (2–3 %), диабета (1,5 %) и других заболеваний (менее 1,5 %), приема медикаментозных препаратов (1–2 %).

Врожденные аномалии конечностей могут носить локальный характер или сопровождаться пороками развития других систем организма [8, 9]. Чаще они локализуются в нижних конечностях и составляют 55 % всех врожденных аномалий опорно-двигательной системы [10]. Однако, согласно статистическим исследованиям, проведенным в разные годы в США, детей с укорочением верхних конечностей рождалось значительно больше, чем с аналогичными аномалиями нижних. Так, за период с 1999 по 2001 гг. на 10 000 новорожденных четыре имели врожденные аномалии верхних конечностей и два — нижних [11]. Эта же тенден-

ция сохранялась среди рожденных с аномалиями конечностей детей с 2004 по 2006 гг.: 3,49 и 1,68 на 10 000 новорожденных соответственно [12]. Статистика, представленная по другим странам, дает анализ рождения детей с врожденными аномалиями конечностей в целом, без выделения локализации: для Англии — 3,44 на 10 000, для Италии — 5,45, для Бразилии — 4,79 [13]. Как видно из данных литературы, частота рождения детей с врожденными аномалиями конечностей существенно не отличается в различных странах мира.

*Цель обзора:* определить роль факторов риска (негенетических) в развитии аномалий конечностей в пренатальном онтогенезе.

Для подбора необходимой информации использовали следующие поисковые системы: Google, PubMed, Environmental Protection Agency, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities.

Из-за большого разнообразия врожденных аномалий конечностей их классификация достаточно затруднительна. В зависимости от характера, тяжести анатомических нарушений и этиологического фактора врожденные аномалии конечностей классифицируют по-разному. М. В. Волков [14] делит нарушения развития конечностей на четыре группы: 1) полное отсутствие одной или нескольких конечностей, 2) врожденная деформация конечности и частичное недоразвитие составляющих ее элементов, 3) дефекты развития пальцев, 4) избыточный рост конечности. Эта классификация проста и удобна для клинической практики. На основе клинко-рентгенологических особенностей аномалии развития верхних и нижних конечностей подразделяют на группы по анатомическим сегментам [2, 15]. Имеются варианты классификаций врожденных аномалий конечностей по нозологи-

ческому принципу с выделением пороков развития верхних и нижних конечностей [16].

По происхождению аномалии развития конечностей можно разделить на ранние, в основе которых лежит нарушение закладки и патологии развития эмбриона (случаи больших дефектов с отсутствием отдельных костей, целых сегментов и т. д.), и поздние, имеющие в своей основе патологию развития плода (случаи нарушения формы при развитии костных сегментов и мягкотканых компонентов, например врожденная косолапость, артрогрипоз).

Пороки развития конечностей являются следствием сбоя в процессе внутриутробного развития, происходящих в результате действия различных тератогенных факторов и медикаментозных препаратов на организм матери и плода при беременности, а также зависят от состояния организма матери [17].

В целом, отклонения в развитии конечности как органа могут происходить на различных уровнях — внутриклеточном, межклеточном, межклеточном и тканевом, а также межтканевом. Нарушение одного из звеньев развития плода отражается на формировании конечности. Критическим периодом для возникновения аномалий конечностей под действием тератогенных факторов является период эмбрионального морфогенеза. По данным одних авторов, это 3,5–7-я неделя беременности, а по данным других — 3–10-я недели [10, 17]. Аномалии возникают вследствие нарушения процессов хемотаксиса, пролиферации, дифференцировки и программированной гибели клеток на ранних этапах эмбриогенеза. Так, сбои в пролиферации клеток приводят к гипоплазии и аплазии органов, нарушение миграции клеток лежит в основе гетеротопий, задержка дифференцировки обуславливает незрелость или персистенцию эмбриональных структур, а ее полная остановка приводит к аплазии органа или его части.

На моделях животных были выявлены основные сигнальные центры, контролирующие различные этапы развития конечностей в эмбриональном периоде: 1) апикальный эктодермальный гребень (отвечает за развитие конечности в проксимальном и дистальном направлении, а также за межпальцевый некроз, приводящий к разделению пальцев); 2) зона поляризованной активности (располагается у заднего края зачатка конечности и функционирует как сигнальный центр для ее развития); 3) Wnt-сигнальный путь, на этапах которого секретируются факторы, индуцирующие мезодерму, отвечающую за синхронное развитие дорзально-вентральной оси конечности [18–21]. Нарушение формирования

апикального эктодермального гребня во время эмбриогенеза приводит к врожденной ампутации конечности, частичное нарушение — к синдактилии. Перемещение зоны поляризованной активности к передней области развивающейся конечности сопровождается удвоением локтевой и лучевой костей. Инактивацию Wnt-пути, сопряженную с эктопической экспрессией генов *Lmx1* в вентральной мезенхиме, связывают с удвоением зачатков конечностей [19]. Ошибки в формировании последних в период эмбриогенеза или органогенеза также могут влиять на развитие других систем организма.

Классическим примером экзогенных причин развития врожденных аномалий конечностей является тератогенное воздействие талидамида [22, 23]. Препарат впервые был синтезирован в 1956 году в Западной Германии и лицензирован в 46 странах мира. Исследования на животных показали, что препарат нетоксичен, однако в 1960 году появились сообщения о рождении детей с аномалиями развития длинных костей конечностей (фокомелии), стоп, кистей рук, которые значительно варьировали. В 1962 году была окончательно установлена четкая связь между использованием талидомида беременными женщинами с целью облегчения симптомов токсикоза и рождением детей с аномалиями конечностей. Одним из механизмов действия препарата на организм эмбриона было угнетение ангиогенеза, приводившее к нарушению развития конечности [24].

В поисках факторов риска была проведена параллель между состоянием организма матери, применением ею медикаментозных препаратов, а также других веществ, оказывающих влияние на формирование редукционных дефектов конечностей (этанол, табакокурение, кокаин, марихуана и др.) [25–29].

Выявлено, что употребление этанола беременной женщиной сопровождается формированием у плода редукционных аномалий конечности, таких как амелия, эктродактилия, а также аномалии кистей рук в форме гипоплазии концов фаланг [28]. В процентном отношении проявление аномалий развития напрямую зависит от количества потребляемого беременной женщиной алкоголя, а также от генетической предрасположенности плода.

Как показали данные анализа публикаций (9 328 тезисов и 768 полных статей), в Англии с 1959 по 2010 г. табакокурение наряду с целым спектром патологических нарушений формирования плода приводит к различным аномалиям нижней конечности [30]. Это было первое исследование, в котором на основе проведенного анализа доказано, что риск

развития мышечно-скелетной патологии у детей, рожденных курящими женщинами, на 16 % выше, чем у детей некурящих матерей. Были описаны врожденные аномалии конечностей (2 915 случаев нарушений на 2,4 млн женщин): отсутствие или нарушение развития лучевой, малоберцовой и большеберцовой костей, стоп и кистей рук.

Тератогенное действие кокаина на развитие аномалий конечностей впервые было обнаружено в 1980 году [31]. Врожденное укорочение конечностей под воздействием кокаина связывают с нарушением кровоснабжения при формировании зачатков конечностей [32]. Описано и тератогенное действие марихуаны, употребляемой беременной женщиной, на формирование конечностей плода — бедренной, лучевой костей, фаланг пальцев (синдактилия) [25].

Развитие врожденных аномалий конечностей после 6 мес. беременности может быть следствием влияния механических факторов — повышенного внутриматочного давления при одновременном маловодии, малых размеров амниона, формированием спаек амниона и амниотических перетяжек [9]. Последние приводят к ампутации части и целой конечности.

Имеются данные, что риск развития аномалий конечностей увеличивается в 4 раза при маточных кровотечениях в течение первого триместра беременности (1–14 неделя гестации) [33]. Небольшой вес плаценты (400 г), а также вес новорожденного менее 2 500 г также ассоциируют с повышением риска развития аномалий конечностей, что было показано при обследовании в Финляндии детей с укорочениями конечностей, родившихся в 1967–1977 гг. [33]. Дополнительно в этом же исследовании авторы сделали вывод, что возрастные особенности отца и матери не играют главной роли в развитии аномалий конечностей, хотя, по данным других исследователей, повышение возраста родителей является фактором риска врожденных аномалий [9].

Медикаментозные препараты, принимаемые женщиной во время беременности, также могут быть причиной развития аномалий конечностей. Было проведено исследование влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, аспирин, напроксен), принимаемых женщиной в первом триместре беременности, на развитие зачатков конечностей эмбриона [34]. Выявлено, что они не являются главным фактором в развитии дефектов конечностей, но в комплексе с другими представляют риск.

Единичные наблюдения касаются беременных, страдающих эпилепсией и принимающих медикаменты. В основном у новорожденных от этих ма-

терей развивается *spina bifida* [35], однако описаны и аномалии фаланг IV и V пальцев [25].

Тератогенным фактором в эмбриональном периоде может быть метатрексат. Показано, что его прием между 6-й и 8-й неделями гестации приводит к асимметричным деформациям пальцев на обеих конечностях, однако других аномалий развития конечностей не выявлено [36].

Прием беременной женщиной седативных препаратов ассоциируется с высоким риском скелетных деформаций, связанных с нарушением остеогенеза и роста костей в длину. В эксперименте на куриных эмбрионах было установлено, что при введении панкорониум бромида внутрь хориоаллантаоидной мембраны на стадиях развития между 1-й и 36-й, 36-й и 39-й, 36-й и 43-й стадиями (по Hamburger V., 1993 [37]), наиболее выраженные аномалии конечностей имели место на стадии 36–43, что проявлялось недоразвитием бедренной кости и передних конечностей [38].

Высокую тератогенную активность проявляют цитостатические препараты, высокие дозы гормонов, антикоагулянты и др. [9], однако доказательств на основе эпидемиологических исследований, их влияния на формирование врожденных аномалий конечностей в литературе не представлено.

В целом, в интерпретации механизмов воздействия лекарственных препаратов имеются определенные сложности, связанные с необходимостью учета стадии развития эмбриона, состояния организма матери, а также воздействия целого ряда экзогенных факторов на организм матери.

Установлено, что около 7 000 химических веществ могут проникать через плацентарный барьер матери и приводить к врожденным аномалиям у новорожденных [6, 39–41]. Многие из этих веществ имеют доказательную базу по влиянию на развитие аномалий конечностей и изучен механизм их действия.

К потенциальным тератогенам относится кадмий. Влияние его на ранних стадиях пренатального онтогенеза связано как с нарушениями плаценты, так и зачатков конечностей. В эксперименте на животных показано, что инъекции беременным мышам  $CdCl_2$  (4,5 мг/кг на 9-й день гестации) приводят к формированию эктродактилии передних конечностей у плодов [42]. Механизмом действия, как предполагают авторы, может быть нарушение пролиферации клеток в зачатках конечности и увеличение в плаценте гибнущих путем апоптоза клеток. Кроме того, кадмий нарушает экспрессию целого ряда генов, индуцирующих процессы фосфорилирования в плаценте, и повышает уро-

вень свободных радикалов. Экспериментальные исследования позволили авторам сделать вывод, что протектором против кадмий-индуцированных аномалий конечностей может быть использование антиоксидантов.

Болезни, перенесенные матерью во время беременности — коревая краснуха, ветрянка, герпес и другие вирусные инфекции, являются причиной врожденных аномалий конечностей [25, 33]. В результате ветрянки у новорожденных наблюдают пороки развития бедренной и малоберцовой костей, при коревой краснухе зафиксировано формирование аномалий бедренной кости, а также пальцев рук и ног. При других вирусных инфекциях (герпес) отмечено уменьшение размеров конечностей в основном за счет костей предплечий и кистей рук.

Установлено также, что гормональный фон матери существенно влияет на развитие эмбриона и плода на этапах пренатального онтогенеза. В экспериментах, проведенных на крысах, выявлено, что при беременности, протекающей после удаления щитовидной и парашитовидной желез, у плодов длина бедренной кости была снижена на 16 % [43].

Как высокое, так и низкое содержание йода в продуктах питания беременных женщин может приводить к аномалиям развития [44–48]. При гипотиреозе матери одним из механизмов, приводящим к развитию аномалий, может быть нарушение процесса оссификации в конечностях плодов [46], а при гипертиреозе — преждевременная гипертрофия хондроцитов [47].

Так, в эксперименте на мышах линии Balb/C дисфункцию щитовидной железы индуцировали высокими дозами йода: 1,500; 3,000; 6,000; 12,000 и 24,000 мкг/л (контрольных животных поили дистиллированной водой) за 4 мес. до беременности и в процессе нее [45]. Выявлено, что у плодов эмбриотоксический и тератогенный эффекты проявлялись снижением веса, повышением частоты гибели и различной скелетной патологией, в том числе аномалиями конечностей, уменьшением их длины и формы.

В эмбриональном развитии разных тканей и органов принимает участие ретиноевая кислота (одна из форм витамина А), которая участвует в окислительно-восстановительных процессах, регулирует биосинтез белков, способствует нормальному обмену веществ, функции клеточных и субклеточных мембран, играет важную роль в формировании костей. Она индуцирует на ранней стадии эмбриогенеза экспрессию генов, влияющих на ключевые процессы развития: апоптоз, пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток. Воздействие ретиноевой

кислоты осуществляется через рецепторы, расположенные на плазматической мембране, в цитоплазме и ядре (RARs и RXRs) [48]. Рецептор RXR может образовывать гетеродимеры как между аналогичными, так и с рецепторами RAR, ядерными рецепторами клеток щитовидной железы или ядерным рецептором витамина D. Эти гетеродимеры регулируют экспрессию генов раннего эмбриогенеза, что определяет нормальное развитие эмбриона, особенно это относится к семейству Нох генов. Временное и пространственное распределение этих рецепторов в процессе эмбриогенеза определяет окончательный фенотип эмбриона [48], а нарушение их взаимодействия приводит к различным аномалиям.

В высоких дозах ретиноевая кислота выступает тератогенным фактором, основной мишенью которого является скелетогенная мезенхима зачатков конечностей. Исследования, проведенные на мышах, показали, что при дозе 100 мг/кг у плодов развиваются различные аномалии конечностей, в том числе фокомелия [49]. Аномалии конечностей зафиксированы и у новорожденных детей. Тератогенное действие высоких доз ретиноевой кислоты сохраняется и некоторое время после отмены.

В группу риска рождения детей с аномалиями входят женщины, больные сахарным диабетом. Известно, что у женщин с диагностированным сахарным диабетом I или II типа риск рождения ребенка с врожденными дефектами сердечно-сосудистой, центральной нервной и скелетно-мышечной систем в 3–4 раза выше по сравнению с женщинами без патологии. По данным Управления контроля и профилактики заболеваний США, при диабете I и II типа, наряду с дефектами развития других систем, редуцированные пороки одной конечности отмечены у 3 из 109 новорожденных, а множественные пороки развития конечностей — у 4 из 86 новорожденных [50]. У женщин, у которых диабет был выявлен во время беременности, аномалии развития одной конечности у новорожденных составили 7 из 109, а множественные — 3 из 86 [50].

Результаты эпидемиологического исследования, проведенного в Колумбии (1952–1984 гг.), отражают анализ факторов, приводящих к врожденным аномалиям конечностей. Выявлено, что от матерей, страдающих диабетом, рождаются дети с аномалиями бедренной и большеберцовой костей, фаланг пальцев, которые сопровождаются другими внескелетными аномалиями [25]. В другом наблюдении из 4 рожденных от больных диабетом матерей у 3 мальчиков были обнаружены аномалии бедренной и большеберцовой костей и одна девочка имела множественные аномалии скелета [51]. Механизм

тератогенного действия при диабете до конца не изучен. Возможно, гипогликемия может явиться одним из звеньев в патогенезе врожденных аномалий конечностей, однако молекулярные механизмы нарушения формирования конечностей на этапах пренатального онтогенеза при диабете у матери нуждаются в дальнейших исследованиях.

Постоянным спутником жизни человека являются электромагнитные поля. В соответствии с рекомендациями ВООЗ магнитное поле с частотой ниже 100 кГц [52] не угрожает здоровью человека и не приводит к аномалиям развития ребенка при воздействии на беременную женщину [53, 54]. В экспериментальных исследованиях на крысах также не зафиксировано тератогенного действия магнитного поля этой частоты на развитие аномалий конечности [55]. Однако в эксперименте на мышах при использовании статических магнитных полей с индукцией 400 мТл (в течение 6 мин в день в период беременности между 7,5 и 14,5 днями) был выявлен тератогенный эффект, заключающийся в формировании различных пороков развития, в том числе и полидактилии [56].

Изучение вибрации (100 дБ и 10 000 Гц) как тератогенного агента в экспериментальных исследованиях на беременных мышах показало, что этот фактор не вызывает аномалии развития конечностей [57]. В литературе имеются лишь единичные наблюдения, однако доказательной базы об индуцировании вибрацией врожденных аномалий конечностей не представлено [57].

Известно, что гипертермия (определяется повышением температуры тела на 1,5–2,5 °С) может выступать как тератогенный фактор у животных и человека [9, 58, 59]. Ее широко изучали на различных лабораторных и сельскохозяйственных животных, приматах, птицах, где был зафиксирован целый каскад аномалий в развитии органов и систем организма. Однако недостаточно внимания уделено высокой температуре у беременных женщин как тератогенного фактора, действующего на плод. Установлено, что гипертермия особенно вредна для центральной нервной системы, и если порог ее воздействия связан с определенными этапами эмбрионального развития конечностей, то это приводит к косолапости и артрогрипозу. Механизм действия гипертермии на этапе эмбрионального развития может быть связан с нарушением митотической активности клеток формирующихся зачатков конечности, нарушением фаз митоза и гибелью клеток на его стадиях [59]. Описан единичный случай влияния гипертермии (39 °С в течение 2 дней) на формирование конечности у плода на сроке беременности

4 мес. Были выявлены аномалии развития плечевой и бедренной костей у плодов [58].

Фактором, способствующим нарушению эмбриогенеза, является радиация.

Действие радиации в период органогенеза способствует аномалиям развития, в том числе зачатков верхних конечностей. В эксперименте на беременных мышах, которых подвергали радиации (0,3 и 5 Гр) на 11-й день гестации было установлено, что через 4 ч после облучения увеличивалась частота пренатальной смертности плодов, а у оставшихся в живых отмечено увеличение клеток на стадиях апоптоза в области передних конечностей, что является предпосылкой развития аномалий [60, 61].

Более детальное изучение было проведено на беременных мышах линии ICR на сроке гестации от 2,5 до 15,5 дней. Животных подвергали облучению дозой 2 Гр. Показано, что именно 11,5-й день (период органогенеза у мышей) является наиболее чувствительным для индукции под действием радиации большинства врожденных аномалий [62]. При этом у 38,46 % плодов аномалии были связаны с отсутствием пястной кости, у 12,82 % — плюсневой.

Исследование клеточного и молекулярного механизмов развития аномалий под действием радиации показали, что ключевую роль играет повреждение ДНК. Установлено, что чувствительность к облучению зависит от состояния теломер — специфических колпачков на концевых отделах хромосом [63]. Укорочение теломер может приводить к аномалиям как конечностей, так и других систем организма [64] за счет каскада повреждений в структуре ДНК, в том числе генов, ответственных за пролиферацию клеток на этапах эмбриогенеза [63]. При исследовании мышей различных генотипов с нарушением теломер было выявлено, что у животных с аномалиями конечностей теломеры значительно короче, чем у мышей без аномалий. У животных с нарушенными теломерами установлен дефицит биосинтеза белка p53, функционирующего на стадии гастрюляции и органогенеза, что приводит к различным аномалиям, в том числе и конечностей [63]. Кроме того, на формирование конечностей плода оказывает повреждающее действие повышение уровня провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости после радиационного поражения [64].

Врожденные аномалии конечностей рассматривают также как симптомы многих наследственных синдромов, возникающих в условиях нарушения функции генов, в том числе и при неполном биосинтезе необходимых продуктов метаболизма и сигнальных молекул. Кроме того, врожденные аномалии конечностей могут быть связаны с недифференциро-

ванной и дифференцированной дисплазией соединительной ткани. Эти вопросы будут рассмотрены в следующем обзоре.

Таким образом, экзогенные факторы риска, приводящие к аномалиям конечностей, характеризуются многообразием. В литературе присутствуют обширные наблюдения этой патологии, однако доказательная база не во всех случаях достоверна, что связано с трудностью интерпретации полученных данных и сложным, до конца не изученным механизмом воздействия экзогенных факторов на внутриутробное развитие человека. Ряд вопросов относительно врожденных аномалий конечностей, их этиологии и патогенеза, требует дальнейшего изучения. В анализируемой литературе практически отсутствуют данные исследований, касающиеся структурно-метаболических характеристик тканей конечностей с врожденными аномалиями. Углубленное изучение состояния тканей конечностей с аномалиями было бы весьма полезно для прогнозирования исходов хирургического лечения, в частности остеогенеза при дистракционном остеосинтезе.

## Список литературы

1. Новаченко Н. П. Недоразвитие и врожденные деформации верхних конечностей. Многотомное руководство по ортопедии и травматологии / Н. П. Новаченко. — Т. 2 — М.: Медицина, 1968. — С. 477–507.
2. Лузина Е. В. Клинико-рентгенологический атлас врожденных аномалий конечностей у человека / Е. В. Лузина, Э. А. Шакиров. — Т.: Медицина, 1990. — 78 с.
3. Волков М. В. Детская ортопедия / М. В. Волков, В. Д. Дедова. — М.: Медицина, 1980. — 312 с.
4. Пороки развития [Электронный ресурс] — Режим доступа: [http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B8\\_%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%8F](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B8_%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%8F).
5. Introduction to the costs of developmental illnesses and disabilities / Chapter III.1. B.5. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.epa.gov/oppt/coi/pubs/I1.pdf>.
6. Bennett J. C. Textbook of Medicine / J. C. Bennett, F. C. Plum. — 20<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: W. B Saunders Company, 1996. — 4976 p.
7. Генш Н. Беременность и негативные внешние факторы — как избежать несчастья Ч. 2. [Электронный ресурс] / Н. Генш // Здоровье Украины. — Режим доступа: <http://www.health-ua.org/faq/akusherstvo-ginekologiya-reproduktivnaya-medicina/135.html>.
8. Wilkie A. O. M. Why study human limb malformations? / A. O. M. Wilkie // J. Anat. — 2003. — Vol. 202. — P. 27–35.
9. Меженина Е. П. Врожденные уродства / Е. П. Меженина. — К.: Здоров'я, 1974. — 144 с.
10. Классификация дефектов развития конечностей [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://baby-ortoped.ru/?p=41#more-41>.
11. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001 / M. A. Canfield, M. A. Honein, N. Yuskiv et al. // Birth Defects Res. A. — 2006. — Vol. 76, № 11. — P. 747–756.
12. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006 / S. E. Parker, C. T. Mai, M. A. Canfield et al. // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. — 2010. — Vol. 88 (12). — P. 1008–1016.
13. Limb reduction defects in the northern region of England 1985–92 // M. J. Wright, J. N. Newell, M. E. Charlton et al. // J. Burn. Journal of Epidemiology and Community Health. — 1995. — Vol. 49. — P. 305–308.
14. Волков М. В. Костная патология детского возраста / М. В. Волков, — М.: Медицина, 1968. — 496 с.
15. Lower limb conditions. Chapter 14. — [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.bostonbrace.com/images/customer-files/lowerlimbconditions.pdf>.
16. Международная классификация ВОЗ X пересмотра. — [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.mkb10.ru>.
17. Причины развития аномалий конечностей. — [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.medkrug.ru/article/show/4818#2ю>.
18. Riddle R. D. How limbs develop / R. D. Riddle, C. Tabin // Sci. Am. — 1999. — Vol. 280. — P. 74–79.
19. Kozin S. H. Upper-extremity congenital anomalies / S. H. Kozin // J. Bone Joint Surg. — 2003. — Vol. 85-A. — P. 1564–1576.
20. Reconstructing the history of human limb development: lessons from birth defects / M. Bamshad, W. S. Watkins, M. E. Dixon et al. // Pediatr Res. — 1999. — Vol. 45. — P. 291–299.
21. Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA / R. D. Riddle, R. L. Johnson, E. Laufer, C. Tabin // Cell. — 1993. — Vol. 75. — P. 1401–1416.
22. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy / W. Lenz // Teratology. — 1988. — Vol. 38. — P. 203–215.
23. Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil / F. S. L. Vianna, J. S. Lopez-Camelo, J. C. L. Leite et al. // PLoS One. — 2011. — Vol. 6, № 7. — P. 217–235.
24. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis / R. J. D'Amato, M. S. Loughnan, E. Flynn, J. Folkman // Proc. Natl. — 1994. — Vol. 91. — P. 4082–4085.
25. Froster U. G. Maternal factors, medications, and drug exposure in congenital limb reduction defects / U. G. Froster, P. A. Baird // Environmental Health Perspectives Supplements. — 1993. — Vol. 101 (Suppl. 3). — P. SS269–SS274.
26. Hanson J. W. The fetal hydantoin syndrome / J. W. Hanson, D. W. Smith // J. Pediatr. — 1975. — Vol. 87. — P. 285.
27. Froster U. G. Congenital defects of the limbs and alcohol exposure in pregnancy: data from a population based study / U. G. Froster, P. A. Baird // Am. J. Med. Genet. — 1992. — Vol. 44. — P. 782–785.
28. Froster U. G. Congenital defects of the upper limbs and associated malformations: a population based study / U. G. Froster, P. A. Baird // Am. J. Med. Genet. — 1992. — Vol. 44. — P. 767–781.
29. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption / H. E. Hoyme, L. K. Jones, S. D. Dixon et al. // Pediatrics. — 1991. — Vol. 85. — P. 743–747.
30. Hackshaw A. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls / A. Hackshaw, C. Rodec, S. Boniface // Human Reproduction Update. — 2011. — Vol. 17, № 5. — P. 589–604.
31. Buehler B. A. Teratogenic potential of cocaine / B. A. Buehler, B. Conover, R. L. Andres // Semin. Perinatol. — 1996. — Vol. 20, № 2. — P. 93–98.
32. Jones K. L. Developmental pathogenesis of defects associated with prenatal cocaine exposure: fetal vascular disruption / K. L. Jones // Clin. Perinatol. — 1991. — Vol. 18, № 1. — P. 139–146.
33. Aro T. Risk indicators of reduction limb defects / T. Aro, P. Heinson, L. Saxen // Journal Epidemiology Community

- Health. — 1983. — Vol. 37. — P. 50–56.
34. National birth defects prevention study. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among women and the risk of birth defects / R. K. Hernandez, M. M. Werler, P. Romitti et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 206, № 3. — P. 228.
  35. Influencing clinical practice regarding the use of antiepileptic medications during pregnancy: modeling the potential impact on the prevalences of spina bifida and cleft palate in the united states / S. M. Gilboa, C. S. Broussard, O. J. Devine et al. // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* — 2011. — Vol. 157 (3). — P. 234–246.
  36. Granzow J. W. Cleft palate and toe malformations in a child with fetal methotrexate exposure / J. W. Granzow, S. R. Thaller, Z. J. Panthaki // *Craniofac. Surg.* — 2003. — Vol. 14, № 5. — P. 747–748.
  37. Hamburger V. A series of normal stages in the development of the chick embryo / V. Hamburger, H. L. Hamilton // *Dev. Dyn.* — 1992. — Vol. 195. — P. 231–272.
  38. Diverse range of fixed positional deformities and bone growth restraint provoked by flaccid paralysis in embryonic chicks / K. J. Lamb, J. C. Lewthwaite, J.-P. Lin et al. // *Int. J. Exp. Path.* — 2003. — Vol. 84. — P. 191–199.
  39. Quinton A. E. The relationship between cigarette smoking, endothelial function and intrauterine growth restriction in human pregnancy / A. E. Quinton, C. M. Cook, M. J. Peek // *BJOG.* — 2008. — Vol. 115. — P. 780–784.
  40. Talbot P. In vitro assessment of reproductive toxicity of tobacco smoke and its constituents / P. Talbot // *Birth Defects Res. C. Embryo. Today.* — 2008. — Vol. 84, № 1. — P. 61–72.
  41. Rogers J. M. Tobacco and pregnancy / J. M. Rogers // *Reprod. Toxicol.* — 2009. — Vol. 28. — P. 152–160.
  42. Cadmium-induced teratogenicity: association with ROS-mediated endoplasmic reticulum stress in placenta / Z. Wang, H. Wang, Z. M. Xu et al. // *Toxicol Appl. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 259, № 2. — P. 236–247.
  43. Chalon S. Plasma calcium control in the rat fetus. I. Influence of maternal hormones / S. Chalon, J. M. Garel // *Biol. Neonate.* — 1985. — Vol. 48, № 6. — P. 313–322.
  44. Teratology public affairs committee position paper: Iodine deficiency in pregnancy / S. G. Obican, G. D. Jahnke, O. P. Soldin, A. R. Scialli // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* — 2012. — Vol. 94 (9). — P. 677–682.
  45. Developmental toxic effects of chronic exposure to high doses of iodine in the mouse / X. F. Yang, J. Xu, X. H. Hou et al. // *Reprod. Toxicol.* — 2006. — Vol. 22, № 4. — P. 725–730.
  46. The effects of partial thyroidectomy on the development of the equine fetus / A. L. Allen, P. B. Fretz, C. E. Card, C. E. Doige // *Equine Vet. J.* — 1998. — Vol. 30, № 1. — P. 53–59.
  47. Дедух Н. В. Морфологические аспекты воздействия гормонов на суставной хрящ в онтогенезе: автореф. на соискание ученой степени докт. биол. наук, спец. 16.00.02 «патология, онкология и морфология животных» / Н. В. Дедух. — Х.: Харьковское межвузовское полиграфическое предприятие, 1988. — 32 с.
  48. Nutrient effects upon embryogenesis: folate, vitamin A and iodine / T. H. Rosenquist, J. G. van Waes, G. M. Shaw, R. Finnell // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* — 2005. — Vol. 55. — P. 29–48.
  49. Zhou J. Cellular anomalies underlying retinoid-induced phocomelia / J. Zhou, D. M. Kochhar // *Prod Toxicol.* — 2004. — Vol. 19, № 1. — P. 103–110.
  50. Diabetes mellitus and birth defects / A. Correa, S. M. Gilboa, L. M. Besser et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 199. — P. e1–e9.
  51. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome in infants of diabetic mothers // J. P. Johnson, J. C. Carey, W. M. Gooch et al. // *J. Pediatr.* — 1983. — Vol. 102, № 6. — P. 866–872.
  52. Extremely low frequency fields. environmental health criteria monograph № 238. WHO (World Health Organization) [Электронный ресурс] — 2007. — Режим доступа: [http://www.who.int/peh-emf/publications/elf\\_ehc/en/index.html](http://www.who.int/peh-emf/publications/elf_ehc/en/index.html).
  53. Electromagnetic fields and public health, Video display units (VDUs). Fact Sheet № 201. WHO (World Health Organization) [Электронный ресурс]. — 1998. — Режим доступа: [http://www.who.int/docstore/peh-emf/publications/facts\\_press/efact/efs201.html](http://www.who.int/docstore/peh-emf/publications/facts_press/efact/efs201.html).
  54. Video display terminal use during pregnancy and reproductive outcome — a meta-analysis / F. Parazzini, L. Luchini, C. La Vecchia, P. G. Crosignani // *J. Epidemiol. Community Health* — 1993. — Vol. 47. — P. 265–268.
  55. Lack of teratological effects in rats exposed to 20 or 60 khz magnetic fields / I. Nishimura, A. Oshima, K. Shibuya, T. Negishi // *Birth Defects Research (Part B)* — 2011. — Vol. 92. — P. 469–477.
  56. Saito K. Teratogenic effects of static magnetic field on mouse fetuses / K. Saito, H. Suzuki, K. Suzuki // *Reprod. Toxicol.* — 2006. — Vol. 22, № 1. — P. 118–124.
  57. Briese V. Effect of pure sound and vibration on the embryonic development of the mouse / V. Briese, J. Fanghänel, H. Gasow // *Zentralbl Gynakol.* — 1984. — Vol. 106, № 6. — P. 379–388.
  58. High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions / M. L. Martínez-Frías, M. J. García Mazario, C. F. Caldas et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 98, № 2. — P. 201–203.
  59. Edwards M. J. Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance / M. J. Edwards // *Teratog. Carcinog. Mutagen.* — 1986. — Vol. 6, № 6. — P. 563–582.
  60. Radiation-induced apoptosis and limb teratogenesis in embryonic mice / B. Wang, K. Fujita, C. Ohhira et al. // *Radiat. Res.* — 1999. — Vol. 151, № 1. — P. 63–68.
  61. Adaptive response in embryogenesis: V. Existence of two efficient dose-rate ranges for 0.3 Gy of priming irradiation to adapt mouse fetuses / B. Wang, H. Ohyama, Y. Shang et al. // *Radiat. Res.* — 2004. — Vol. 161, № 3. — P. 264–272.
  62. Influence of gestational age at exposure on the prenatal effects of gamma-radiation / S. Kim, S. Kim, Y. Lee et al. // *J. Vet. Sci.* — 2001. — Vol. 2, № 1. — P. 37–42.
  63. Bekaert S. Telomere shortening is associated with malformation in p53-deficient mice after irradiation during specific stages of development / S. Bekaert, H. Derradji, T. De Meyer // *TDNA Repair (Amst).* — 2005. — Vol. 4, № 9. — P. 1028–1037.
  64. Sonizing radiation-induced gene modulations, cytokine content changes and telomere shortening in mouse fetuses exhibiting forelimb defects / H. Derradji, S. Bekaert, T. De Meyer et al. // *Dev. Biol.* — 2008. — Vol. 322, № 2. — P. 302–313.