

© Островская С.С.

УДК: 618.29:661.848

Островская С.С.

ДЗ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины", кафедра медицинской биологии, фармакогнозии и ботаники (ул. Севастопольская, 19, г. Днепр, 49005, Украина)

ПРЕНАТАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ КАДМИЯ

Резюме. Поступление кадмия (Cd) от матери к плоду во время беременности влияет на антропометрические данные новорожденных, а также имеет долгосрочные последствия для психического здоровья, умственного развития ребенка и является причиной многочисленных заболеваний у взрослого организма. Cd входит в состав табачного дыма, который крайне отрицательно влияет на пренатальное развитие детей. При этом важен контроль наличия Cd в крови матери при беременности и в период вскармливания. Достаточное потребление женщиной в это время витаминных добавок, содержащих железо и селен играет защитную роль от действия Cd.

Ключевые слова: кадмий, пренатальное влияние на ребенка.

Интерес к изучению кадмия (Cd) в плаценте увеличился в последние годы в связи с интенсивным исследованием влияния тяжелых металлов на беременных женщин и их детей в пренатальный период и после рождения [21]. Целью данного исследования было проанализировать и показать действие одного из самых токсичных и распространенных в Украине тяжелых металлов на формирование детей в пренатальном периоде их развития.

Передача Cd из крови матери к ребенку во время беременности модулируется плацентой, которая является барьером, однако, он может достигать плода и накапливаться в тканях плода, что представляет особую опасность, поскольку с ним связаны многочисленные эмбриотоксические и тератогенные эффекты [14, 20, 21].

Концентрация Cd в плаценте может составлять 1,2-53,0 нг/г сухого веса ткани, его уровень в плаценте выше, чем в крови матери и в 100 раз выше, чем в пуповинной крови [2, 21]. Cd накапливается в плаценте и может служить биомаркером содержания в окружающей среде, а также использоваться в биомониторинге, который включает дородовую оценку [7, 21]. Концентрация Cd в плаценте положительно коррелирует с его содержанием в крови [15], в эритроцитах, в моче и в спинном мозге матери [2].

Количество Cd измеряли (США) у 50 беременных женщин в крови, в пуповинной крови и в крови их детей после рождения. Обнаруженный в эритроцитах матери и в пуповинной крови металл в 100% случаев передается плоду и в кровь детей после рождения. Поступление Cd от матери к плоду является основным источником его раннего воздействия на детей, его содержание в эритроцитах лучше, чем в плазме крови матери, отражает трансплацентарный перенос от матери к плоду [27].

Оценка развития плода и антропометрических данных новорожденного свидетельствует о том, что Cd в плаценте вызывает внутриутробную задержку роста (IUGR) [26], отрицательно влияет на окружность головы, снижает вес тела при рождении (<2500 г), рост в первые 3 года жизни, отрицательно коррелирует с neonatal length и с окружностью грудной клетки ре-

бенка [9], обратная связь между Cd в крови матери и массой тела при рождении характерна только для девочек, что предполагает наличие половых различий в токсико-кинетики и токсико-динамике Cd [20].

В негативном влиянии Cd на антропометрические данные детей задействован ряд механизмов. В частности, протеомный анализ показал 32 особенности экспрессии протеинов плаценты, вызванных воздействием Cd, преимущественно вовлеченных в транслокацию белка, структуру цитоскелета и энергетический обмен, что свидетельствует о дисбалансе дыхания в митохондриях плаценты и является жизненно важным фактором, ограничивающим рост плода [8]. Низкий вес при рождении может быть также результатом повышенной экспрессии мРНК гена KISS1 в плацентарной ткани, связанный с воздействием Cd [4]. Даже низкие уровни Cd в плаценте оказывают неблагоприятное воздействие на последующее развитие центральной нервной системы (ЦНС) [12, 29].

Исследования 2009-2010 годов (Китай) показали, что уровень Cd в грудном молоке у матерей, которые были активными или пассивными курильщицами во время беременности и не принимали витаминные добавки, включающие железо (Fe), в течение 2 месяцев после родов, был значительно выше. Содержание Cd в грудном молоке на втором месяце после родов отрицательно коррелировало с окружностью головы и массой тела у девочек при рождении [5]. Обзор данных за 1971-2014 гг свидетельствует о том, что основной путь поступления Cd в организм младенца, осуществляется через грудное молоко, поэтому необходим мониторинг его содержания в грудном молоке и соответствующие профилактические меры [6].

Показано, что эффекты отдельных металлов усиливаются во время их совместного воздействия. В период с 2006 по 2010 год (Южная Корея) у 884 матерей измеряли содержание в крови Cd и свинца (Pb) в течение ранней и поздней беременности. Величины ментального индекса (MDI) и психомоторного индекса (PDI) развития новорожденных детей до 6 месяцев оценивали с использованием шкалы развития младенцев (шкалы Bayley). Во время позднего периода беремен-

ности содержание Cd не влияло на величины обоих индексов. Однако влияние Cd > 1,52 мкг/л на MDI и PDI у детей было напрямую связано с концентрацией Pb, что не наблюдалось при наличии Cd < 1,52 мкг/л. Эти результаты указывают на существование синергического эффекта модификаций между Cd и Pb в течение позднего периода беременности и на наличие дозозависимого пренатального взаимодействия Cd и Pb в развитии ЦНС у детей в возрасте до 6 месяцев [24].

Влияние Cd во время беременности связано с риском развития различных врожденных пороков сердца (ВПС) у потомства. Определяли (Китай) Cd и мышьяк в волосах у 339 беременных женщин, имевших потомство с ВПС. У женщин с уровнями Cd > 25,85 нг / г увеличивался риск ВПС в потомстве. Наблюдалось взаимодействие между Cd и мышьяком, Cd усиливал его действие и риск развития ВПС [19].

Cd у новорожденных вызывал окислительное повреждение ДНК, которое определяли по уровню в сыворотке пуловинной крови 8-оксо-2-дезоксигуанозина (8-оксо-dG) - биомаркера окислительного повреждения ДНК [3].

Внутриутробное воздействие Cd имеет далеко идущие эпигенетические последствия и связано с нарушением процессов метилирования ДНК в генах эмбриона, которые кодируют белки, регулирующие транскрипционные процессы и апоптоз [22, 32].

Экологически значимые уровни Cd в плаценте вызывают также стойкое иммуномодулирующее действие на развитие и функцию иммуннокомпетентных клеток в потомстве мышей [23].

С точки зрения плацентарного метаболизма, описывается прямая связь между содержанием Cd и Pb и высоким уровнем металлотиионаина в плаценте, поскольку последний обеспечивает защитный клеточный механизм против воздействия тяжелых металлов [30].

Cd находятся в числе 76 металлов, имеющих в табачном дыме [1], который оказывает негативные последствия на развитие плода. Курение во время беременности четко связано с высоким содержанием Cd в тканях матери и в плаценте и является основным источником его поступления в организм матери и ребенка [10]. Уровни Cd в плаценте у женщин при пассивном воздействии табака и у курящих женщин, по сравнению с некурящими, выше в два-три раза, что связано с целым рядом неблагоприятных перинатальных исходов (более низким весом, меньшей окружностью головы, укороченной длиной тела ребенка и мертворождением), при этом содержание Cd в крови матери коррелирует с курением до и во время беременности, а также в крови новорожденных с курением матерью во время беременности [6]. Курение во время беременности увеличивает риск развития у детей раковых заболеваний, таких как лейкемия, лимфома и опухоли ЦНС [17]. В потомстве мышей, которых подвергали воздействию сигаретного дыма во время беременнос-

ти, увеличилась частота и скорость роста клеток EL-4 (Т-клеточной лимфомы мышей) и снижалась активность цитотоксических Т-лимфоцитов через 5 и 10 недель после рождения [11].

Табачный дым, поступающий в организм женщины в период до зачатия и во время беременности, обладает выраженными тератогенными свойствами, в том числе вызывает развитие ВПС у потомства (OR = 2,750). У женщин, которые не курили или курили 1-10, ?11 сигарет в день, число новорожденных с ВПС увеличилось с уровнем фетального воздействия табака, что указывает на дозозависимый эффект [25]. Исследования показали, что повреждения, возникающие в генах ERCC1, PARP2, ERCC5 и OSGEP, ассоциируются с риском ВПС у плода, не защищенного от действия табака [13]. У детей курящих матерей после рождения возникают также психологические проблемы [18].

Показана защитная роль селена (Se) от воздействия Cd на пренатальное развитие ребенка. Увеличение потребления Se во время беременности приводит к уменьшению концентрации Cd в пуловинной крови и способствует росту плода, на который отрицательно влияет Cd, поэтому Se в пуловинной крови определен как новый фактор, который положительно коррелирует с массой тела ребенка при рождении [31]. Установлена антагонистическая роль Se в окислительном стрессе, вызванном Cd в период беременности, и её влияние на потомство. Уровни Cd и Se измеряли в пуловинной крови и в плаценте у 250 матерей в рамках проекта "внутриутробное воздействие загрязнителей" (США). Средние уровни Se в 100 раз превышали содержание Cd. Каждый антропометрический параметр ребенка, измеренный после рождения, моделировали как функцию от соотношения Cd/Se в пуловинной крови и тканях плаценты. Соотношения Cd/Se в пуловинной крови ? 0,008 были отрицательно связаны с баллами по Шкале Апгар (Apgar Score - оценкой состояния ребенка в первые 5 минут после родов), массой тела при рождении ребенка и толщиной плаценты [16]. Негативное влияние окислительных процессов, вызванных Cd, смягчается Se, возможно, за счет снижения уровня малонового диальдегида [28].

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Пренатальное влияние Cd имеет долгосрочные последствия для здоровья ребенка и является причиной многочисленных заболеваний у взрослого организма.

2. Влияние табачного дыма, в состав которого входит Cd, во время беременности, увеличивает вероятность внутриутробной гибели плода, рождения дефективного или нежизнеспособного ребенка, поэтому на протяжении всего срока беременности необходимо избегать курения, в том числе пассивного.

3. Перечисленные в обзоре факты указывают на

необходимость контроля наличия Cd в крови матери и достаточного потребления при беременности витаминных добавок, содержащих, в частности, такие микроэлементы как Fe, Se, что помогает сохранять здоро-

вые потомства.

Перспективой дальнейших разработок является изучение сочетанного влияния кадмия и свинца на пренатальное развитие человека.

Список литературы

1. Состав табачного дыма [Электронный ресурс] (Официальный сайт). URL: http://www.tabex.ru/nicotine_dependence_2.php. (дата обращения: 06.06.2016).
2. Accumulation of cadmium in human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus / M. Kippler, A. M. Hoque, R. Raqib [et al.] // *Toxicol. Lett.* - 2010. - Vol. 192, № 2. - P. 162-168.
3. Associations of neonatal lead, cadmium, chromium and nickel co-exposure with DNA oxidative damage in an electronic waste recycling town / W. Ni, Y. Huang, X. Wang [et al.] // *Sci. Total. Environ.* - 2014. - Vol. 15, № 472. - P. 354-362.
4. Associations of cadmium, bisphenol and polychlorinated biphenyl coexposure in utero with placental gene expression and neonatal outcomes / X. Xu, Y. M. Chiung, F. Lu [et al.] // *Reprod. Toxicol.* - 2015. - Vol. 52. - P. 62-70.
5. Breast milk lead and cadmium levels in suburban areas of Nanjing, China / K. S. Liu, J. H. Hao, Y. Q. Xu [et al.] // *Chin. Med. Sci. J.* - 2013. - Vol. 28, № 1. - P. 7-15.
6. Cadmium Concentration in Mother's Blood, Milk, and Newborn's Blood and Its Correlation with Fatty Acids, Anthropometric Characteristics, and Mother's Smoking Status / T. Olszowski, I. Baranowska-Bosiacka, E. R?bacz-Maron [et al.] // *Biol. Trace. Elem. Res.* - 2016. - № 170. - P. 279-287.
7. Cadmium in placenta - a valuable biomarker of exposure during pregnancy in biomedical research / M. Piasek, A. Mikolic, A. Sekovanic [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health.* - 2014. - Vol. 77, № 18. - P. 1071-1074.
8. Differential proteomic expression of human placenta and fetal development following e-waste lead and cadmium exposure in utero / L. Xu, J. Ge, X. Huo [et al.] // *Sci. Total. Environ.* - 2016. - Vol. 15, № 550. - P. 1163-1170.
9. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? / C. M. Lin, P. Doyle, D. Wang [et al.] // *Occup. Environ. Med.* - 2011. - Vol. 68, № 9. - P. 641-646.
10. Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children / M. Berglund, K. Larsson, M. Grand?r [et al.] // *Environ. Res.* - 2015. - Vol. 141. - P. 69-76.
11. Effects of Prenatal Exposure to Cigarette Smoke on Offspring Tumor Susceptibility and Associated Immune Mechanisms / S. P. Ng, A. E. Silverstone, Z. W. Lai [et al.] // *Toxicol. Sci.* - 2006. - Vol. 89, № 1. - P. 135-144.
12. Effects of prenatal exposure to cadmium on neurodevelopment of infants in Shandong / Y. Wang, L. Chen, Y. Gao [et al.] // *Environ. Pollut.* - 2016. - Vol. 211. - P. 67-73.
13. Genetic variation affects congenital heart defect susceptibility in offspring exposed to maternal tobacco use / X. Tang, C. A. Hobbs, M. A. Cleves [et al.] // *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* - 2015. - Vol. 103. - P. 834-842.
14. Gundacker C. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals / C. Gundacker, M. Hengstschl?ger // *Wien. Med. Wochenschr.* - 2012. - Vol. 162, № (9-10). - P. 201-206.
15. Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women / I. Al-Saleh, N. Shinwari, A. Mashhour [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* - 2011. - Vol. 214, № 2. - P. 79-101.
16. Interaction between cadmium (Cd), selenium (Se) and oxidative stress biomarkers in healthy mothers and its impact on birth anthropometric measures / I. Al-Saleh, R. Al-Rouqi, C. A. Obsum [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* - 2015. - Vol. 218, № 1. - P. 66-69.
17. Maternal smoking during pregnancy and risk of brain tumors in the offspring. A prospective study of 1.4 million Swedish births / D. R. Brooks, L. A. Mucci, E. E. Hatch [et al.] // *Cancer Causes Control.* - 2004. - Vol. 15. - P. 997-1005.
18. Maternal smoking and child psychological problems: disentangling causal and noncausal effects / M. J. Brion, C. Victora, A. Matijasevich [et al.] // *Pediatrics.* - 2010. - Vol. 126, № 1. - P. 57-65.
19. Maternal exposure to arsenic and cadmium and the risk of congenital heart defects in offspring / X. Jin, X. Tian, Z. Liu [et al.] // *Reprod. Toxicol.* - 2016. - Vol. 59. - P. 109-116.
20. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study / M. Kippler, F. Tofail, R. Gardner [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* - 2012. - Vol. 120, № 2. - P. 284-289.
21. Mercury, Cadmium, and Lead Levels in Human Placenta: A Systematic Review / M. D. Esteban-Vasallo, N. Aragonés, M. Pollán [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* - 2012. - Vol. 120, № 10. - P. 1369-1377.
22. Prenatal Exposure to Cadmium and Cotinine and CpG island DNA methylation in Mother-Infant Pairs / S. Gona, A. P. Sanders, M. L. Miranda [et al.] // *Genom. Data.* - 2015. - Vol. 1, № 5. - P. 378-380.
23. Prenatal cadmium exposure alters postnatal immune cell development and function / M. L. Hanson, I. Holaskova, M. Elliott [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 261, № 2. - P. 196-203.
24. Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: the Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study / Y. Kim, E. H. Ha, H. Park [et al.] // *Neurotoxicology.* - 2013. - Vol. 35. - P. 15-22.
25. Periconceptional tobacco smoking and isolated congenital heart defects in the neonatal period / A. A. Karatza, I. Giannakopoulos, T. G. Dassios [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2011. - Vol. 148, № 3. - P. 295-299.
26. Llanos M. N. Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities / M. N. Llanos, A. M. Ronco // *Reprod. Toxicol.* - 2009. - Vol. 27, № 1. - P. 88-92.
27. Placental transfer and concentrations of cadmium, mercury, lead, and selenium in mothers, newborns, and young children / Z. Chen, R. Myers, T. Wei [et al.] // *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* - 2014. - Vol. 24, № 5. - P. 537-544.
28. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid / M. Mihailovic, M. Cvetkovic, A. Ljubic [et al.] // *Biol. Trace. Elem. Res.* - 2000. - Vol. 73, № 1. - P. 47-54.
29. Sanders A. P. Perinatal and Childhood Exposure to Cadmium, Manganese, and Metal Mixtures and Effects on Cognition and Behavior: A Review of

- Recent Literature / A.P. Sanders, H.B. Claus, R.O. Wright // *Curr. Environ. Health. Rep.* - 2015. - Vol. 2, № 3. - P. 2842-2894.
30. The effects of metallothionein 2A polymorphism on placental cadmium accumulation: is metallothionein a modifying factor in transfer of micronutrients to the fetus? / D. Tekin, Z. Kayaalti, V. J. Aliyev // *Appl. Toxicol.* - 2011. - Vol. 32. - P. 270-275.
31. The effects of prenatal exposure to low-level cadmium, lead and selenium on birth outcomes / H. Sun, W. Chen, D. Wang [et al.] // *Chemosphere.* - 2014. - Vol. 108. - P. 33-39.
32. Vilahur N. The Epigenetic Effectsof Prenatal Cadmium Exposure / N. Vilahur, M. Vahter, K. Broberg // *Curr. Environ. Health. Rep.* - 2015. - Vol. 2, № 2. - P. 195-203.

Островська С.С.

ПРЕНАТАЛЬНИЙ ВПЛИВ КАДМІЮ

Резюме. Надходження кадмію (Cd) від матері до плоду під час вагітності впливає на антропометричні дані немовлят, а також має довгострокові наслідки для психічного здоров'я, розумового розвитку дитини і є причиною численних захворювань у дорослому організмі. Cd входить до складу тютюнового диму, що має дуже негативні наслідки в пренатальний період розвитку. При цьому важливий контроль наявності Cd у крові матері при вагітності й у період вигодовування дитини. Достатнє споживання жінкою в цей час вітамінних домішок з вмістом заліза і селену відіграє захисну роль від дії Cd.

Ключові слова: кадмій, пренатальний вплив на дитину.

Ostrovskaya S.S.

PRENATAL IMPACT OF CADMIUM

Summary. Entry of cadmium (Cd) from the mother to the fetus during pregnancy causes a negative influence on the anthropometric data of the newborns and has long-term consequences for the psychic health, mental development of a child, being the cause of numerous diseases in the adult organism as well. Cd is in the content of tobacco smoke which causes the most negative consequences in the prenatal period of the fetus development. Herewith the control over Cd content in the mother's blood during pregnancy and breast feeding is of importance, as well as sufficient usage by the woman of vitamin supplements with iron and selenium, which play a protective role against Cd action.

Key words: cadmium, prenatal action on the baby.

Рецензент - д.мед. н., проф. Нефьодова О.О.

Стаття надійшла до редакції 30.08.2016 р.

Островська Світлана Сергіївна - д.б.н., проф. кафедри медичної біології, фармакогнозії і ботаніки ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; +38(067)5915184; ostr_2011@mail.ru

© Школьніков В.С., Залевський Л.Л.

УДК: 611.018:611.817.1

Школьніков В.С., Залевський Л.Л.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анатомії людини (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

СТАН ВИВЧЕННЯ МОРФО-, ГІСТОГЕНЕЗУ ТА ТОПОГРАФІЇ СТРУКТУР МОЗОЧКА У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ ТА ПРИ ВАДАХ РОЗВИТКУ

Резюме. В результаті проведеного науково-теоретичного аналізу джерел літератури висвітлений стан досліджень, які стосуються морфогенезу, гістогенезу та топографії структур мозочку людини, а також окреслені напрямки подальших досліджень.

Ключові слова: мозочок, морфогенез, гістогенез, пренатальний період.

Вроджені вади розвитку центральної нервової системи (ЦНС) становлять одну з найбільш гострих і актуальних медико-соціальних проблем сучасності і займають провідне місце в структурі дитячої смертності, захворюваності та первинної дитячої інвалідності. У багатьох випадках при наявності виражених морфологічних змін виникають резистентні епілептичні напади і грубий неврологічний дефіцит. Необхідно враховувати і моральний ефект впливу самого факту народження дитини з вродженою патологією ЦНС на психологічний стан сім'ї. Тому, у багатьох країнах світу своєчасна діагностика (особливо пренатальна), профілактика і прогнозування даної патології мають пріоритетне спря-

мування. Згідно з даними ВООЗ 20% дитячої захворюваності та інвалідності, а також 15-20% дитячої смертності викликані вадами розвитку. Вважається, що 10% з них зумовлені дією шкідливих факторів навколишнього середовища, 10% хромосомними аномаліями, а інші 80% носять змішаний характер. В Україні на тепер немає точних даних щодо поширеності вроджених вад розвитку ЦНС з виділенням певних нозологічних форм, тому вони не знаходять свого відображення в офіційних звітах МОЗ України та інших статистичних документах [1, 8, 9].

Volpe J. (2010) нижче наведені послідовні етапи онтогенезу ЦНС, з кожним з яких може бути пов'язана