

**ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТОКСИЧНИХ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ НА
СИСТЕМУ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У РАЗІ ЗАТРИМКИ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА**

Маркевич В.Е., Тарасова І.В., Турова Л.О., Маркевич В.В.

Сумський державний університет

Медичний інститут, кафедра педіатрії з курсом медичної генетики

Автор, відповідальний за контакти з редакцією:

Турова Людмила Олександрівна

м.Суми, вул. Жовтнева, 11, кв.23.

Тел. 8(0542) 63-17-84 0505906271

Колонтитул: Вплив токсичних МЕ на систему мати-плацента-плід у
разі ЗВУР плода.

УДК [616.36:618.33]-06:613.632

В.Е.Маркевич, І.В. Тарасова, Л.О.Турова, В.В.Маркевич

**ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТОКСИЧНИХ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ
НА СИСТЕМУ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У РАЗІ ЗАТРИМКИ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА**

Сумський державний університет

ВСТУП

Токсична дія важких металів (ВМ) на фетоплацентарну систему є одним із чинників порушення стану здоров'я новонароджених та дітей раннього віку [1]. Антропогенне забруднення біосфери призводить до порушення фізіологічних взаємовідносин у системі мати-плацента-плід.

Дія агресивних хімічних факторів сприяє зміні природного спектра МЕ в організмі плода і новонародженого. Віддалені результати негативного впливу ВМ на плід нерідко проявляються у віці 6-7 років затримкою фізичного і психічного розвитку, хронічними захворюваннями. Для вагітних жінок, які проживають у зоні високого забруднення, на 33% підвищується ризик народження дітей з патологічними станами та захворюваннями. Дія токсичних мікроелементів у пренатальному періоді визначається їх проникненням через плацентарний бар'єр з наступним тератогенним, ембріотоксичним, канцерогенним ефектом, порушенням імунітету та репродукції [2].

Забруднення навколишнього середовища свинцем є чинником розумових і фізичних порушень, зниження інтенсивності синтезу гема, розвитку анемій. Встановлено, що свинець гальмує нормальний перебіг багатьох метаболічних процесів, якщо його вплив починається в пренатальному періоді [3, 4].

У разі надлишку нікелю його токсичний ефект супроводжується зниженням активності низки металопротеаз та порушенням процесів синтезу білка, РНК та ДНК. Більшість досліджень функціональної ролі нікелю в організмі характеризують його як переважно токсичний МЕ із канцерогенними властивостями [5] та здатністю посилювати перекисне окислення ліпідів, порушувати обмін жирів і вуглеводів, змінювати концентрацію біологічно активних амінів у сироватці крові та формених елементах [6].

Шестивалентний хром відомий як елемент, що має виражений алергічний, нейротоксичний та канцерогенний ефекти [6].

Разом з тим роль токсичних МЕ у патогенезі затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) залишається практично не вивченою.

МЕТА РОБОТИ

Мета дослідження – вивчити вміст та баланс токсичних МЕ (свинцю, хрому та нікелю) у системі мати-плацента-плід у разі розвитку ЗВУР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Визначення МЕ проведено у сироватці крові та еритроцитах 30 вагітних жінок та їх 30 новонароджених із ЗВУР, а також у зразках плаценти цих жінок. Групу порівняння склали 30 здорових жінок, а також їх новонароджені без клінічних проявів ЗВУР.

Для визначення вмісту МЕ у біосубстратах застосовували атомно-абсорбційний спектрофотометр С-115МІ, оснащений комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислення вмісту МЕ виробництва НВО Selmi (Україна).

Визначали розрахункові показники, а саме коефіцієнти співвідношення МЕ в біосередовищах: сироватці крові матері та новонародженого, еритроцитах матері та новонародженого, сироватці матерів із фізіологічним перебігом вагітності та матерів, що народили дітей з ознаками ЗВУР, а також здорових новонароджених та новонароджених зі ЗВУР. Розраховували також співвідношення МЕ у плаценті, індекс проникнення металів у пуповинну кров (співвідношення вмісту МЕ в сироватці пуповинної крові до його концентрації в сироватці материнської крові, виражене у відсотках) та індекс накопичення у плаценті (співвідношення вмісту МЕ в еритроцитах дитини до його вмісту у плаценті, виражене у відсотках).

Статистична обробка проводилась із застосуванням визначення достовірності різниці величин із застосуванням критерія Ст'юдента.

Обробка результатів дослідження проводилась з використанням пакету програми Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок, що народили дітей із ЗВУР, показав, що серед ускладнень вагітності кольпіт діагностований у 23,3% (7) жінок, загроза переривання вагітності - у 50% (15), анемія вагітних – у 100% (30), фетоплацентарна недостатність (ФПН) – у 66,7% (20) жінок, гестоз першої половини вагітності - у 20% (6) вагітних, другої половини вагітності – у 16,6% (5), ГРВІ в другій половині вагітності діагностовано у 20% (6).

Серед дітей зі ЗВУР було 19 доношених, та 11 недоношених новонароджених.

Дослідження вмісту МЕ у сироватці крові матерів які народили дітей з проявами ЗВУР, показало, що вміст нікелю, хрому та свинцю були значно більшими, ніж у жінок, що народили здорових новонароджених (ЗН), відповідно на 76,6%, 44,6%, та 160% (таблиця 1).

Таблиця 1

Вміст мікроелементів у сироватці крові жінок із фізіологічним перебігом вагітності та жінок що народили дітей зі ЗВУР

МЕ / (мкмоль/л)	Сироватка матерів, що народили ЗН	Сироватка матерів, що народили дітей з ознаками ЗВУР	Сироватка здорових новонароджених	Сироватка новонароджених зі ЗВУР
Cr 10^{-3}	0,94 ± 0,09 $p_1 < 0,001$	1,36 ± 0,05	0,74 ± 0,06 $P_3 < 0,001$	1,28 ± 0,05
Ni 10^{-3}	0,6 ± 0,04 $p_1 < 0,001$	1,06 ± 0,04 $p_2 < 0,001$	0,5 ± 0,09	0,6 ± 0,04
Pb	0,08 ± 0,004 $p_1 < 0,001$	0,208 ± 0,02	0,1 ± 0,01 $p_3 < 0,001$	0,224 ± 0,02
	n=30	N=30	n=30	n=30

Примітка: p_1 - достовірність різниці показників сироватки матерів фізіологічним перебігом вагітності і сироватки матерів, що народили дітей зі ЗВУР;

p_2 - достовірність різниці показників сироватки матері та дитини зі ЗВУР;

p_3 – достовірність різниці показників сироватки здорових новонароджених та новонароджених зі ЗВУР.

Отже, в сироватці крові вагітних жінок, що народили дітей з проявами ЗВУР знаходили суттєво підвищений вміст нікелю, хрому та особливо свинцю.

Встановлено, що вміст свинцю та хрому у сироватці крові новонароджених із ЗВУР у був достовірно більшим, ніж у здорових новонароджених. Так, вміст свинцю був більшим ніж у 2 рази, а хрому в 1,7 рази у разі розвитку ЗВУР. Вміст нікелю в сироватці пуповинної крові був майже однаковими в обох групах.

При порівнянні вмісту мікроелементів в еритроцитах крові матерів, що народили дітей зі ЗВУР, знайдено, що насиченість еритроцитів хромом та свинцем у них була більшою на 10,4%, 4,3% відповідно, ніж у тих, що народили дітей без ознак ЗВУР. Середній рівень свинцю в еритроцитах новонароджених зі ЗВУР був майже 60% більшим, тоді, як вміст нікелю та хрому були майже удвічі більшими від такого у здорових новонароджених (таблиця 2).

Таблиця 2

Вміст мікроелементів у плаценті і еритроцитах матерів та їх
новонароджених

МЕ / мкг/ мг золи	Плацента жінок з фізіологіч ним перебігом вагітності	Плацен та жінок, що народи ли дітей зі ЗВУР	Еритроцит и матерів з фізіологічн им перебігом вагітності	Еритроц ити матерів, що народили дітей зі ЗВУР	Еритроцит и здорових новонарод жених	Еритроцити новонародж ених зі ЗВУР
Cr	0,024± 0,0045 p ₁ <0,001	0,06± 0,004	0,048 ± 0,005 p ₃ <0,01	0,053 ± 0,002	0,024 ± 0,007	0,053 ± 0,004 p ₆ <0,001
Ni	0,091 ± 0,01 p ₁ <0,001	0,46 ± 0,1 p ₄ <0,001	0,086 ± 0,0029 p ₃ <0,001	0,084 ± 0,003 p ₅ <0,001	0,033 ± 0,0035 p ₂ <0,001	0,060 ± 0,002 p ₆ <0,001
Pb	0,51 ± 0,06	0,65 ± 0,04 p ₄ <0,001	0,58 ± 0,08 p ₃ <0,01	0,605 ± 0,027 p ₅ <0,001	0,25 ± 0,024 p ₂ <0,001	0,397 ± 0,047 p ₆ <0,01
	n=30	n=30	n=30	n=30	N=30	n=30

Примітка: p₁ - достовірність різниці показників у плаценті матерів з фізіологічним перебігом вагітності та у плаценті матерів, що народили дітей зі ЗВУР;

p₂ - достовірність різниці показників у еритроцитах здорових новонароджених та плаценті;

p₃ - достовірність різниці показників у еритроцитах матерів та дітей при фізіологічному перебігу вагітності;

p₄ - достовірність різниці показників у еритроцитах новонароджених та плаценті у разі ЗВУР;

p₅ - достовірність різниці показників у еритроцитах матерів та дітей у разі ЗВУР;

p₆ - достовірність різниці показників у еритроцитах новонароджених

Таким чином, у сироватці крові жінок, що народили дітей зі ЗВУР, вміст токсичних мікроелементів: нікелю, хрому, та особливо свинцю, був значно більшим, ніж у сироватці крові жінок, що народили ЗН. Разом з тим, в еритроцитах матерів, що народили ЗН та новонароджених з ознаками ЗВУР достовірної різниці вищевказаних мікроелементів не знайдено. У сироватці крові новонароджених з проявами ЗВУР також знаходили високий вміст хрому і, особливо, свинцю порівняно з показниками у ЗН. Слід зазначити, що достовірної різниці вмісту МЕ у сироватці крові матерів та їх новонароджених із ЗВУР не виявлено, окрім нікелю, вміст якого у новонароджених був майже вдвічі меншим ніж у матерів. Також не знайдено достовірної різниці вмісту МЕ в еритроцитах матерів, що народили здорових дітей та дітей з ознаками ЗВУР. При цьому в еритроцитах дітей зі ЗВУР виявлений достовірно високий вміст свинцю, та майже удвічі більший вміст хрому та нікелю.

Для визначення ролі плаценти у захисті плода від дії токсичних елементів, ми дослідили їх вміст у плаценті, а також визначали розрахункові показники проникнення та накопичення.

Встановлено, що рівень токсичних МЕ у плаценті жінок із ЗВУР був вищим від показників у жінок, що народили ЗН. Так, плацентарний вміст нікелю у жінок, що народили дітей з проявами ЗВУР, був у 5 разів вищим ($p < 0,001$) індекс проникнення - нижчим, а індекс накопичення був значно

вищим ніж у здорових породіль. Так, індекс проникнення становив 56,6%, проти 83,3%, а накопичення 766,7%, проти 275,8% відповідно.

Вміст хрому був більшим ($p < 0,001$) у 2,5 рази у плацентах жінок, що народили дітей зі ЗВУР. Індекс проникнення для хрому становив 94,1% проти 78,7%, а індекс накопичення – 113,2% проти 100% групи порівняння.

Концентрація свинцю в плацентах жінок, що народили дітей з проявами ЗВУР, мала тенденцію до збільшення, порівняно із плацентами жінок, що народили ЗН. Для свинцю індекс проникнення через плаценту у разі розвитку ЗВУР був нижчим ніж при фізіологічній вагітності і складав 107,7% проти 125%, індекс накопичення теж був дещо меншим у разі розвитку ЗВУР і становив 163,7% проти 204%.

Таким чином, у плацентах жінок, що народили дітей зі ЗВУР визначався дуже високий вміст нікелю. При цьому для нікелю властива висока здатність до накопичення у плаценті, та низька до проникнення. Низький рівень проникнення забезпечував лише тенденцію до збільшення його у сироватці крові новонароджених зі ЗВУР. Разом з тим, у еритроцитах цих дітей вміст нікелю був значно вищим ніж у ЗН. Це може свідчити, що нікель має високу здатність накопичуватись у клітинах організму.

Таблиця 3

Показники трансплацентарної міграції МЕ

МЕ	Індекс проникнення (у % до вмісту в материнській крові)		Індекс накопичення (у % до вмісту в пуповинній крові)	
	ЗВУР	Група порівняння	ЗВУР	Група порівняння
Cr	94,1%	78,72%	113,2%	100%
Ni	56,6%	83,3%	766,7%	275,8%
Pb	107,7%	125%	163,7%	204%

ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні мікроелементного складу виявлено, що рівень токсичних МЕ в крові та плаценті жінок, що народили дітей зі ЗВУР був вищим від показників у жінок, що народили ЗН. Особливо це характерно для нікелю та хрому. Для нікелю властива висока здатність до накопичення у плаценті, що порушує її функції. Разом з тим для хрому виявлена здатність до значного проникнення через плаценту до організму плода. Для свинцю властивий високий вміст у сироватці крові та еритроцитах матерів і новонароджених зі ЗВУР, що може вказувати на можливість його накопичення у клітинах.

Встановлено, що свинець гальмує нормальний розвиток багатьох метаболічних процесів, якщо його вплив починається в пренатальному періоді. Навіть "м'який" вплив іонів металу може значно знижувати здатність до адаптації, що погіршує якість життя новонароджених. Ранні "м'які" ефекти можуть бути ознакою первинних змін у функціонуванні нервової системи, які прискорюються з накопиченням свинцю в організмі [3, 4].

Підвищений рівень свинцю в крові вагітних жінок пов'язують із вкороченням терміну вагітності, зменшенням ваги плода при народженні та виникненням вад розвитку у новонароджених. [2]. Навіть дуже низький вміст свинцю в крові плода може приводити до значного зниження розумових здібностей дитини [7].

Під впливом даного металу у жінок розвивається астения, гіпотонія, дистрофія міокарда, тромбоцитопенія [7]. У відповідь на контакт організму зі свинцем виникають ангіопатії, хоча при цьому вміст металу в крові не перевищує допустимі норми [2].

Нікель концентрується в тих тканинах і органах, де відбувається інтенсивний обмін та процеси біосинтезу гормонів, вітамінів та інших біологічно активних сполук. Більшість досліджень функціональної ролі нікелю в організмі характеризують його як переважно токсичний МЕ із канцерогенними властивостями [5], що зумовлюють посилення перикисного окислення ліпідів, порушення жирового й вуглеводного обмінів, зміни концентрації біологічно активних амінів у сироватці крові й формених елементах. Нікель, легко поєднуючись з білками, порушує генні структури клітин, в результаті чого виникає імунне запалення [6].

Постійна масивна присутність сполук нікелю в крові з тривалим накопиченням їх в організмі призводить до нікелевої гіперсенсibiliзації організму, при якій від імунного запалення перш за все порушуються кровоносні судини – виникають явні або приховані васкуліти різних органів, що погіршує прояви захворювання [4].

Надлишок шестивалентного хрому в організмі може призводити до активації процесів канцерогенезу, спричиняє алергізуючий, гонадотоксичний ефекти та нефротоксичну дію [7, 8]. При тривалому контакті можливий розвиток онкопатології легенів [5].

Відомо, що катіони нікелю, хрому та свинцю негативно впливають на функціональний стан мітохондрій клітин, порушують клітинний метаболізм та проникність мембран, пригнічують активність ферментів. Ураження мембранних структур клітинних елементів супроводжується гемокоагуляційними порушеннями, зниженням здатності плаценти поглинати кисень, що є однією з причин гіпоксії та зриву компенсаторно-адаптаційних механізмів у фетоплацентарному комплексі [9]. Це сприяє виникненню хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, та порушення його розвитку та росту.

Незрілість ферментативних систем і систем виділення сприяють депонуванню в організмі новонародженого важких металів та їх негативному впливу в неонатальному та подальших періодах розвитку дітей зі ЗВУР.

ВИСНОВКИ

1. У матерів, що народили дітей зі ЗВУР виявляється підвищений вміст у сироватці крові нікелю, хрому та свинцю. Для новонароджених зі ЗВУР, властивий підвищений вміст хрому та свинцю у сироватці крові і майже у 2 рази вищий вміст нікелю, хрому та свинцю в еритроцитах.

2. Ефективність плацентарного бар'єру відносно токсичних МЕ хрому та свинцю є низькою, що призводить до накопичення цих металів в організмі плода. Для нікелю властива висока здатність до накопичення у плаценті, що суттєво порушує її функції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вахлова И.В. Микронутриенты для здоровья матери и ребенка / И.В. Вахлова // Российский педиатрический журнал. – 2005. – Т.4. – С. 55-59.
2. Запорожан В.Н. Современные взгляды на гестационные микроэлементозы / Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Мищенко В.П. // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України.-2001.-1(11).-С.6-11.
3. Розанов В.А. Нейротоксичность свинца в детском возрасте: эпидемиологические, клинические и нейрхимические аспекты В.А. Розанов // Укр. мед. часопис. – 2000. – IX/X. - №5. – С. 9-17.
4. Мищенко В.П. Проблема микроэлементозов в акушерстве и перинатологии В.П. Мищенко // Международный мед.журнал. – 2001. - №2. – С. 38-41.
5. Копанев В.А. Роль социально- гигиенических факторов в нарушении макро- и микроэлементного статуса у детей школьного возраста в промышленном городе В.А. Копанев // Информационно-аналитический обзор. – Новосибирск, 2001. – 537с.
6. Сусликов В.Л. Современные проблемы и перспективы медицинской микроэлементологии В.Л. Сусликов // Микроэлементы в медицине. – 2000. - №1. – с. 9-15.
7. Добровольский Л.А. Загрязнение окружающей среды и исходы беременности (обзор иностранной литературы) / Л.А.Добровольский,

И.Г.Белашова, Е.С. Радванская // Довкілля та здоров'я. – 2007. - №3 (42).- С.29-32.

8. Шейко Л.Д. Действие шестивалентного хрома на сперматогенный эпителий и процессы перекисного окисления липидов в гонадах лабораторных животных Л.Д. Шейко, В.П. Мамина // Гигиена и санитария. 1997. - №5. – С.30-33.
9. Мищенко В.П. Экологически индуцированная плацентарная недостаточность В.П. Мищенко, С.В. Тимофеева, В.А. Паненко, В.В.Шерер // Междунар.мед.журн. – 1999. - №3. – С.112-114.

РЕЗЮМЕ

Мета дослідження: вивчити особливості впливу токсичних МЕ на систему мати-плацента-плід у разі розвитку ЗВУР.

Матеріали й методи: визначення МЕ (свинцю, хрому, та нікелю) проведено у сироватці крові та еритроцитах 30 вагітних жінок та їх 30 новонароджених із ЗВУР, а також у зразках плаценти цих жінок. Групу порівняння склали 30 здорових жінок, а також їх новонароджені без клінічних проявів ЗВУР.

Результати: дисбаланс токсичних МЕ в організмі матері, порушення функції плаценти, призводять до дисбалансу їх в організмі плода та новонародженого. Про це свідчить підвищений вміст нікелю, хрому та свинцю у сироватці крові матерів, що народили дітей зі ЗВУР. Для новонароджених зі ЗВУР, властивий підвищений вміст хрому та свинцю у сироватці крові і майже у 2 рази вищий вміст нікелю, хрому та свинцю в еритроцитах.

Висновок: ЗВУР виникає на фоні дисбалансу токсичних МЕ у системі мати- плацента-плід.

Ключові слова: плацента, плід, токсичні мікроелементи, затримка внутрішньоутробного розвитку плода.

INFLUENCE OF TOXIC MICROELEMENTS ON SYSTEM MOTHER- PLACENTA-FETUS IN NEWBORN WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

V. Markevych, I. Tarasova, L. Turova V. Markevych

Summary

Research purpose: to study the role of disbalance of toxic microelements in the system of mother-placenta-fetus at newborn with intrauterine growth retardation (IGR).

Materials and methods: the level of microelements (lead, chrome and nickel) is researched in the blood and red blood cells of 30 pregnant mothers and their 30 newborn with intrauterine growth retardation. Level of microelements is researched also in the placenta of these women. The group of comparison was made by 30 healthy women and their newborn children without of clinical signs of intrauterine growth retardation.

Results: disbalance of toxic microelements in the mother's organism, disturbance of function of placenta is cause to the disbalance them in the fetus organism and newborn. About this testifies high level of nickel, chrome and lead in the mother's blood which gave birth children with IGR. For newborn with intrauterine growth retardation characteristically increase maintenance of chrome and lead in the serum of blood, and also in twice higher maintenance of nickel, chrome and lead in red blood cells.

Conclusion: the delay of intrauterine development and growth arises up on a background of disbalance of toxic microelements in the system of mother-placenta-fetus.

Keywords: placenta, fetus, toxic microelementss, delay of intrauterine development and growth.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ НА СИСТЕМУ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД В СЛУЧАЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Резюме

Цель исследования: изучить влияние токсических микроэлементов на систему мать-плацента-плод в случае задержки внутриутробного развития плода.

Материалы и методы: определение микроэлементов (свинца, хрома и никеля) произведено в сыворотке крови и эритроцитах у 30 беременных женщин и их 30 новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития и роста, а также в образцах плаценты этих женщин. Группу сравнения составили 30 здоровых женщин и их новорожденные дети без клинических признаков ЗВУР.

Результаты: дисбаланс токсических микроэлементов в организме матери, нарушение функции плаценты, приводят к дисбалансу этих микроэлементов в организме плода и новорожденного. Об этом свидетельствует повышенное содержание никеля, хрома и свинца в сыворотке крови матерей, которые родили детей со ЗВУР. Для новорожденных со ЗВУР характерно повышенное содержание хрома и свинца в сыворотке крови, а также в два раза выше содержание никеля, хрома и свинца в эритроцитах.

Вывод: задержка внутриутробного развития и роста возникает на фоне дисбаланса токсических микроэлементов в системе мать-плацента-плод.

Ключевые слова: плацента, плод, токсические микроэлементы, задержка внутриутробного развития и роста.