

DOI: 10.26693/jmbs06.05.414

УДК 613.95:614.7:546.48:612.014.46(048.8)

Островська С. С., М'ясоїд Ю. П., Ковтуненко Р. В.,
Мякушко В. А., Черненко Г. П., Письменецька І. Ю., Баклунов В. В.

ВПЛИВ КАДМІЮ НА ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ В ПРЕНАТАЛЬНИЙ ТА ПОСТНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОДИ РОЗВИТКУ

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини,
Дніпро, Україна

Мета. Проаналізувати на основі літературних даних наслідки впливу кадмію (Cd) на розвиток дітей в ембріональному і ранньому постембріональному періодах, які залишаються ще не досить вивченими.

Результати. У дослідженнях показано, що плацента є важливою мішенню для токсичних ефектів Cd під час вагітності. Високий рівень Cd в плаценті і пуповинній крові може бути фактором ризику для подальшого погіршення стану у немовлят і впливати на ріст і розвиток дитини в подальшому. Рівень Cd в сироватці крові матері під час вагітності пов'язаний з ризиком передчасних пологів. Є свідчення зв'язку між впливом Cd і несприятливими наслідками пологів, а також порушення антропометричних показників, що відрізняються у дітей різної статі. Cd діє як імунотоксичний агент з самого раннього віку. Навіть дуже низькі рівні впливу Cd під час вагітності можуть привести до довгострокових згубних наслідків для імунної системи потомства і ці ефекти також залежать від статі. Розроблюються моделі для вивчення впливу Cd в ранньому віці на розвиток хвороб в більш пізньому віці. На мишачій моделі показано, що вплив токсиканту на організм призводить до збільшення маси серця при народженні і програє ризик гіпертонії в дорослому віці. Хронічний пренатальний вплив Cd пов'язаний з пізнім розвитком IQ у дітей, і важливу роль при цьому відіграє надходження Cd в організм плода в процесі пасивного куріння. Рання смертність від різних захворювань корелювала з внутрішньоутробним або раннім постнатальним впливом металу.

Заключення. Показано вплив Cd на функції мітохондрій, клітинну активність і геномну нестабільність за допомогою складних і багатофакторних механізмів. Дослідження надають докази того, що Cd змінює епігенетичні сигнатури в ДНК плаценти і новонароджених, показані помітні статеві відмінності в змінах метилування ДНК, пов'язаних з Cd. Несприятливі наслідки пренатального впливу Cd для розвитку плода і подальшого здоров'я дітей виявили цілий ряд ще не вирішених проблем, стаття при цьому необхідно розглядати як фактор ризику, оскільки цей токсикант викликає специфічні результати, які маскуються в змішаних по статі дослідженнях.

Ключові слова: кадмій, токсична дія, плацента, діти, пренатальний та постнатальний періоди розвитку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри фундаментальних дисциплін з курсом традиційної і нетрадиційної медицини «Розвиток та морфофункціональний стан сечостатевої системи експериментальних тварин і людини в нормі, онтогенезі, під впливом зовнішніх факторів. № держ. реєстрації. 0118U004201»

Вступ. Кадмій (Cd) - токсичний метал, який широко присутній в багатьох матрицях навколишнього середовища і викликає серйозні несприятливі ефекти в різних органах і тканинах [1]. Прогнози показують, що забруднення навколишнього середовища Cd і, отже, вплив на населення в цілому буде збільшуватися. Їжа (особливо рослинні продукти) є основним джерелом впливу цього елемента на людей і тварин. Більш того, важливим, а часто і основним джерелом інтоксикації Cd є звичне куріння тютюну [2]. У дорослих добре задокументований зв'язок між хронічною дією Cd і розвитком несприятливих наслідків для здоров'я, включаючи пошкодження кісток, печінки, нирок, легенів, яєчок, шлунка, рак простати, метаболічний синдром, а також порушення імунної та серцево-судинної систем. Токсичність, викликана Cd, включає надлишкове утворення активних форм кисню (АФК), що призводить до окисного стресу і пошкодження основних біомолекул. Показано вплив Cd на функції мітохондрій, клітинну активність і геномну нестабільність за допомогою складних і багатофакторних механізмів. Cd може порушувати апоптоз, механізм відновлення ДНК [3]. Однак наслідки низьких рівнів впливу Cd на дітей залишаються недостатньо вивченими [4], хоча Cd є документально підтвердженим токсикантом розвитку [5].

Мета дослідження. На основі аналізу літературних даних встановити вплив Cd на здоров'я дітей в пренатальному і постнатальному періодах.

Матеріал та методи. У представленому огляді літератури наведені результати бібліографічного пошуку з використанням електронного джерела даних PubMed англійською мовою за 2021 рік включно. Огляд містить дані про несприятливі

наслідки для здоров'я, пов'язаних з впливом Cd в пренатальному і ранньому періоді життя, а також розвиток захворювань в більш пізньому віці.

Результати дослідження. Відомо, що поглинання металів у новонароджених інтенсивніше, ніж у дорослих. Відсутність зрілої системи захисту знижує здатність організму виводити токсичні сполуки з організму [6]. Внутрішньоутробний період і раннє післяпологове життя є дуже критичними і вирішальними періодами для токсичного агента, оскільки організм в цей час є дуже вразливим, і тому оцінювати згубні наслідки внутрішньоутробного впливу Cd на немовлят і дітей раннього віку надзвичайно важливо [7].

Накопичення Cd в плаценті було доведено експериментальними і епідеміологічними дослідженнями [8]. Вплив важких металів, таких як Cd, може чинити негативний вплив на масу тіла дитини при народженні і, серед інших вирішень розвитку, плацентарна дисфункція відіграє важливу роль в цих ефектах. Показано, що диференціальна експресія в плаценті довгих некодуючих РНК (днРНК) пов'язана з рівнями Cd в плаценті і впливає на зростання плода і що порушена плацентарна експресія днРНК може бути частиною механізмів репродуктивної токсичності Cd. Крім того, плацента забезпечує частковий бар'єр проти передачі Cd від матері до плода, приводячи до накопичення Cd в плаценті протягом всієї вагітності, що, ймовірно, відбувається не без наслідків для плода [9]. Моделі на тваринах і дослідження *in vitro* показали, що вплив Cd на матір під час вагітності може порушувати перенесення поживних речовин від матері до плода, збільшувати окисний стрес в тканинах плаценти та змінювати проліферацію і апоптоз трофобластів. Таким чином, плацента є важливою тканиною-мішенню для токсичних ефектів Cd [10]. Вплив Cd на матір під час вагітності пов'язаний з варіаціями метилування ДНК (ДНКМ), епігенетичного механізму, який регулює потенціал експресії генів [11]. Вивчали Cd-асоційоване ДНКМ в плаценті, ідентифікуючи безліч диференційно метильованих локусів поблизу або всередині генів, що беруть участь в ушкодженні клітин, ангиогенезі, диференціювання клітин і розвитку органів; ці асоціації розрізнялися залежно від статі плода. Показано, що Cd був пов'язаний з диференціальною плацентарною ДНК по безлічі локусів, які беруть участь в процесах клітинного росту, метаболізму та запальної передачі сигналів. Спостерігали відповідні асоціації експресії ДНКМ в багатьох генах, що знаходяться в безпосередній близькості до цих локусів. Експресія генів, що беруть участь у запальній та імунній передачі сигналів (RORA, ACOT7 і TNFAIP2), також була пов'язана з розміром тіла при народженні. Цитоване дослідження надає під-

тверджуючи докази того, що порушення плацентарної епігенетичної регуляції клітинного росту, імунної / запальної передачі сигналів може грати роль в репродуктивній токсичності, пов'язаної з Cd, при вагітності [12].

Ефекти накопичення Cd в плаценті включають зниження матково-плацентарного кровотоку, зміну цілісності клітин трофобласту і міграції клітин, зниження синтезу і метаболізму плацентарних гормонів [13]. Крім того, Cd може перешкоджати переносу через плаценту ключових поживних мікроелементів до ембріону / плоду, таких як кальцій і цинк. Накопичення Cd в плаценті індукуює синтез металотіонеїну (MT) і подальше утворення комплексів Cd-MT, щоб уникнути передачі Cd плоду. Наприклад, переносник двовалентного металу (DMT1) у великій кількості експресується в плаценті протягом всієї вагітності. Основна функція DMT1 - поглинання і перенесення заліза; проте DMT1 також легко полегшує клітинне поглинання інших двовалентних катіонів, таких як Cd. Оскільки очевидно, що накопичення Cd в плаценті може порушити зростання і розвиток плода, взаємозв'язок між впливом Cd в пренатальному періоді і наслідками пологів викликає підвищений інтерес. З'являється все більше свідчень зв'язку між впливом Cd і несприятливими наслідками пологів, включаючи порушення антропометричних показників плода. Так, вплив Cd на матір в більш ранні терміни вагітності було обернено пропорційно пов'язане з масою тіла при народженні і індексом ваги, що вказує на уповільнений характер росту плода [14]. Cd в пуповинній крові був пов'язаний з підвищеним ризиком низької маси тіла при народженні, згубним впливом на окружність голови новонароджених, а також на розмір плода [15]. Аномалія товщини плаценти безпосередньо пов'язана з затримкою внутрішньоутробного розвитку плода [16]. Високий рівень Cd в плаценті і пуповинній крові може бути фактором ризику подальшого погіршення стану у немовлят, і впливати на ріст дитини в подальшому [17].

Cd може сприяти передчасним пологам. Було обстежено 3254 пари мати-потомство. Концентрація Cd в сироватці крові матері була класифікована як низька (LCd, <0,65 мкг / л), середня (MCd, 0,65-0,94 мкг / л) і висока (HCd, ≥0,95 мкг / л). Результати показали, що частота передчасних пологів серед LCd, M-Cd і HCd склала 3,5%, 3,8% і 9,4% відповідно. Суб'єкти з HCd мали значно вищий ризик передчасних пологів ($p < 0,001$), ніж пацієнти з LCd. Наведені результати дозволяють припустити, що рівень Cd в сироватці крові матері під час вагітності позитивно пов'язаний з ризиком передчасних пологів [18].

Оскільки Cd проникає через плацентарний бар'єр, його вплив може відбуватися з самого

початку життя і становити небезпеку, особливо для мозку, що розвивається, хоча проходження Cd через плаценту обмежена, тобто частковий бар'єр для цього металу існує. Досить імовірно, що MT відповідає за зберігання металів в плаценті. Однак не ясно, які білки беруть участь в поглинанні і відтоку Cd через плаценту і де транспортери розташовані на плацентарному бар'єрі. Поки що відомі лише деякі аспекти токсикокінетики плацентарного Cd. Метало-специфічне перенесення через плаценту і порушення функції плаценти можуть пояснити взаємозв'язок між пренатальним впливом Cd і несприятливим впливом на внутрішньоутробний ріст і розвиток [19].

Вивчали Cd-асоційовані варіації метилювання плацентарної ДНК і їх асоціацію з експресією генів. Проведено диференціальне метилювання ДНК, пов'язане з Cd, по всьому плацентарному геному. Ідентифіковані 17 Cd-асоційованих метилованих сайтів. Рівні метилювання плацентарної ДНК в 9 з 17 локусів були пов'язані з підвищеною експресією 6 генів: TNFAIP2, EXOC3L4, GAS7, SREBF1, ACOT7 і RORA. Більш висока плацентарна експресія генів TNFAIP2 і ACOT7 і більш низька експресія RORA були пов'язані з нижчими показниками ваги при народженні ($p < 0,05$). Зроблений висновок про те, що Cd-асоційовані рівні метилювання плацентарної ДНК і відповідна їм експресія генів спостерігалися в локусах, які беруть участь у запальній передачі сигналів і зростанні клітин. Рівні експресії генів, що беруть участь у запальній передачі сигналів (TNFAIP2, ACOT7 і RORA), також були пов'язані з масою тіла при народженні, що передбачає роль запальних процесів у репродуктивній токсичності, пов'язаної з Cd. Плацента вимагає подальшої уваги в дослідженнях на людях по пренатальній дії Cd, з огляду на його численні біологічні ефекти під час внутрішньоутробного розвитку [20].

Аналізували зв'язок між рівнями Cd в материнській крові в різний час відбору проб і залежним від статі, розміром новонародженого, вагою, довжиною тіла, окружністю грудей і голови в додаток до малого гестанційного віку (МГВ). Показано, у плода жіночої статі маса тіла при народженні мала тенденцію до зниження, окружність грудей мала тенденцію до зменшення, при цьому ризик МГВ також був вище і всі ці показники відповідали збільшенню рівня Cd в крові матері [21]. Популяційні дослідження дітей і матерів також повідомили про кореляцію між внутрішньоутробним впливом Cd, метилюванням ДНК в пуповинній крові і масою тіла при народженні [22].

Хронічний вплив Cd низького рівня може також відбуватися через грудне молоко і продукти пригодовування немовлят на основі злаків, морепродуктів і овочів в сім'ях з низьким рівнем доходу

[23]. Було відмічено, що концентрація Cd в сечі немовляти корелює з такими в материнському грудному молоці, слині і сечі [24]. Останнім часом все більшу увагу привертає імунотоксичність Cd, який накопичується в імунних клітинах, модулює функцію імунної системи, запускає імунологічні реакції і призводить до різних проблем зі здоров'ям. Cd діє як імунотоксичний агент, регулюючи активність і апоптоз імунних клітин, змінюючи секрецію імунних цитокінів, частоту субпопуляцій Т-лімфоцитів і вироблення селективних антитіл в імунних клітинах [25]. Імунна модуляція Cd може викликати серйозні несприятливі наслідки для здоров'я людини. Різні дослідження підкреслюють здатність Cd брати участь в модуляції вроджених, адаптивних і імунних відповідей слизових оболонок щодо вивільнення хемокінів, експресії генів і сприйнятливості до мікробних інфекцій [26]. Є дані, які вказують на те, що внутрішньоутробний вплив Cd може впливати на імунну систему з самого раннього віку, і це виражається, наприклад, в більш високому ризику появи atopічного дерматиту у 6-місячних немовлят [27].

У мишей, які зазнали пренатального впливу екологічно значущих доз Cd, спостерігалися постнатальні зміни в розвитку і функціонуванні імунних клітин. Вивчали пренатальний вплив Cd на імунну систему потомства. Вагітних мишей C57Bl/6 піддавали впливу екологічно значимої дози Cd, а вплив на імунну систему потомства оцінювали в двох тимчасових точках після народження (у віці 2 і 7 тижнів). Фенотипи тимоцитів і спленоцитів аналізували за допомогою проточної цитометрії. Пренатально Cd не впливав на популяції тимоцитів ембріону віком 2 і 7 тижнів. В селезінці єдиним значним впливом на фенотип було зменшення кількості макрофагів у потомства чоловічої статі в обидва моменти часу. Аналіз продукції цитокінів, стимульований у спленоцитах, показав, що пренатальний вплив Cd знижував продукцію IL-2 і IL-4 клітинами потомства жіночої статі у віці 2 тижнів. У віці 7 тижнів продукція IL-2 в спленоцитах знижувалася у підданих впливу Cd самців, в той час як продукція IFN- γ знижувалася у нащадків, які зазнали впливу Cd і у самців, і у самиць. Процентний вміст клітин CD4 (+) FoxP3 (+) CD25 (+) (nTreg) збільшувався в селезінці і тимусі у всіх нащадків, які зазнали впливу Cd, за винятком жіночої селезінки, де спостерігалось зниження. CD8 (+) CD223 (+). Вміст Т-клітин був помітно зменшений в селезінці у всіх нащадків віком 7 тижнів. Ці результати показують, що навіть дуже низькі рівні впливу Cd під час вагітності можуть привести до довгострокових згубних наслідків для імунної системи потомства і ці ефекти в деякій мірі залежать від статі [28].

В даний час зв'язок між впливом Cd в ранньому віці і підвищеним ризиком захворювань дорослих

активно вивчається. Розроблюються моделі для вивчення впливу Cd в ранньому віці на розвиток хвороб в більш пізньому віці. Так, на мишачої моделі досліджували вплив материнського Cd на серцево-судинні захворювання (ССЗ) у потомства при народженні і у віці старше 6 місяців. Автори зосередилися на тканинах новонароджених, щоб виявити можливі молекулярні зміни, індуковані Cd в ранньому віці через РНК-секвенування (RNA-seq), що може бути досить для програмування гіпертонії в дорослому віці. Дослідження проводилося тільки на серцях новонароджених жіночої статі, оскільки у них спостерігалися ознаки гіпертонії, а у новонароджених чоловічої статі - ні. У зв'язку з впливом Cd на матір, RNA-seq ідентифікувало диференційно експресуючі гени, збагачені функціями при ССЗ, гіпертонії, збільшеному серці і гипоксичному стресі. В цілому, результати цього дослідження показали, що вплив Cd на матір викликає зміни під час критичних періодів розвитку (порушений гомеостаз мікроелементів і експресію генів), що збільшує ризик гіпертонії в дорослому віці. Автори роблять висновок про те, що вплив Cd на організм мишей призводить до збільшення маси серця при народженні і програмує ризик гіпертонії в дорослому віці [29].

Хронічний пренатальний вплив Cd, що впливає на антропометричний розвиток і зростання плоду, був пов'язаний також з більш пізнім розвитком IQ (коефіцієнтом інтелекту) у дітей [30]. Крім того, пренатальний вплив активного і пасивного куріння має підвищений ризик затримки когнітивного розвитку у немовлят у віці 6 місяців, може також змінювати гемодинамічну відповідь і трансплацентарне перенесення кисню і поживних речовин, що погіршує ріст плода і наслідки пологів. Пренатальний вплив пасивного куріння впливає також на обробку мови і інтелектуальну функцію у новонароджених [31], при цьому пренатальний вплив Cd впливає на IQ працездатності і вербальний IQ у дітей у віці 5 років [32]. Вивчали взаємозв'язок між пренатальним впливом Cd з синдромом дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ) у дітей віком 6 років. 479 пар мати-дитина були обстежені в період з 2008 по 2011 роки. Концентрація Cd цільної крові була проаналізована за допомогою атомно-абсорбційної спектрофотометрії. Батьки були опитані про наявність СДУГ у їхніх дітей у віці 6 років. Отримані результати показали, що 2-кратне збільшення пренатального рівня Cd було вірогідно пов'язане в 22,3% випадків зі збільшенням СДУГ у дівчаток, але не у хлопчиків. Таким чином, результати дослідження виявили значний зв'язок між пренатальним впливом Cd і показниками СДУГ у 6-річних дівчаток [33]. Смертність від різних захворювань, включаючи рак, ССЗ, респіраторні, ниркові і неврологічні проблеми, корелювала з

внутрішньоутробним або раннім впливом Cd, що було виявлено в епідеміологічних дослідженнях.

Експерименти на тваринах з переконливими доказами різних захворювань в основному підтверджують дослідження на людях. Запропоновано безліч механізмів, за допомогою яких Cd може впливати на здоров'я і розвиток людини. Необхідні додаткові дослідження, щоб встановити механізм токсичності, викликаної Cd, при застосуванні екологічно значущих доз в дитинстві і в більш старшому віці [5]. Показано, що діти, які живуть в районі, забрудненому Cd навіть при низьких рівнях впливу, були пов'язані з посиленням окиснювальним стресом з пошкодженням ДНК і модифікацією білка в ранньому віці і з більш високим ризиком розвитку ССЗ, остеопорозу і деяких типів раку. Це деякі можливі механізми для моніторингу зв'язку між впливом Cd внутрішньоутробно або в ранньому віці і сприйнятливостю до хронічних захворювань в зрілому віці [34]. Дієтичні фактори, такі як надмірне споживання жирів, сприяють формуванню метаболічних патологій у дорослих, включаючи діабет 2 типу, неалкогольну жирову хворобу печінки і ССЗ, при цьому важливо відзначити, що вплив, що відбувається в ранньому віці (в утробі матері і в ранньому дитинстві), може давати ризик ожиріння і метаболічного синдрому протягом усього життя [35]. Розглядалася роль впливу Cd в пренатальному періоді і в ранньому віці як потенційного «другого удару», що впливає на сприйнятливостю до хронічних метаболічних захворювань в зрілому віці, пов'язаними з надмірним споживанням жирів. Використовували мишачу модель впливу екологічно значущих доз Cd внутрішньоутробно в поєднанні з дієтою з високим вмістом жирів (ВВЖ) після народження, при цьому досліджували комбіновані ефекти на ремоделювання серця мишей обох статей. Отримані дані свідчили про те, що Cd взаємодіє з ВВЖ, змінюючи гомеостаз основних металів в печінці та нирках. Це явище, яке може робити внесок в основний механізм, відповідальний за розвиток пов'язаних з ожирінням патологій у багатьох органах [36]. Пренатальний вплив Cd був негативно пов'язаний з показниками абдомінального і периферичного ожиріння у дівчаток, але не у хлопчиків. Ці результати підкреслюють вплив статі при внутрішньоутробному впливі Cd на ожиріння в підлітковому віці [37]. Cd класифікований як потенційний нейротоксикант розвитку через його здатність долати не тільки плацентарний, але й гематоенцефалічний бар'єр, тому Cd досягає мозку на ранніх стадіях розвитку плода [38], безпосередньо впливає на розвиток центральної нервової системи (ЦНС) і пов'язаний з поведінковою і когнітивною дисфункцією, включаючи погану навчальну пам'ять у дітей в ранньому віці [39]. Результати повномасштабного IQ, вербального розуміння і

перцептивного мислення показують негативний зв'язок з впливом Cd у хлопчиків [40]. У багатьох дослідженнях «випадок-контроль» була виявлена розумова відсталість і труднощі з навчанням або дислексія у дітей, які зазнали впливу високих концентрацій Cd. Між рівнями Cd в сечі матері на ранніх термінах вагітності і вербальними або повномасштабними показниками IQ в обох статей спостерігався зворотній статистично значущий взаємозв'язок. Ці асоціації сильніше виражені у дівчаток, ніж у хлопчиків. [41]. Проводяться дослідження, в яких підкреслюються статевозалежні ефекти пренатального впливу Cd. Так, виявлено негативний зв'язок між більш низькою масою тіла у новонароджених жіночої статі і рівнями Cd в крові матері (середнє значення: 0,25 мкг / л), вдвічі меншими, ніж в раніше опублікованих дослідженнях, в яких корелює Cd з несприятливими для статі факторами [42]. Все більше даних вказує на зворотний зв'язок між впливом Cd і розміром плода при народженні, потенційно найбільшого серед новонароджених жіночої статі. У ряді епідеміологічних досліджень спостерігалися когорти дітей, які зазнали впливу Cd внутрішньоутробно, після народження, і до настання статевої зрілості (до 10 років). Несприятливий вплив Cd на зріст і вагу плода зберігався принаймні, до 5-річного віку і було більш очевидним серед дітей жіночої статі.

Як свідчать викладені вище факти, пренатальний вплив Cd є фактором порушення розвитку дитини, проте, наслідки для довгострокового здоров'я залишаються ще не досить вивченими. Що лежить в основі біологічних механізмів токсичності Cd залишаються частково не вирішеними. Епігенетичні порушення через ранній вплив Cd привертають увагу як найбільш реальний спосіб дії токсиканту, оскільки епігенетичні сигнатури реагують на стимули навколишнього середовища і плід зазнає радикальної епігеномної перебудови під час ембріогенезу. Епігенетика передбачає хімічні модифікації ДНК і гістонів, які змінюють хроматин без зміни послідовності нуклеотидів ДНК. Дослідження надають докази того, що Cd змінює епігенетичні сигнатури в ДНК плаценти і новонароджених, показані помітні статеві відмінності в змінах метилування ДНК. Зв'язок між раннім впливом Cd і метилуванням ДНК може відображати інтерференцію з метилтрансферазою ДНК *de novo*. Недавні дослідження показують, що Cd викликає різні епігенетичні зміни в клітинах ссавців як *in vivo*, так і *in vitro*, викликаючи ризик розвитку різних типів раку. Можливий молекулярний аспект пренатального дії Cd пов'язаний з втручанням в епігенетичні механізми.

Таким чином, несприятливі наслідки пренатального впливу Cd для розвитку плода і подальшого здоров'я дітей в зрілому віці виявили цілий ряд ще не вирішених проблем [29]. Так, очевидно, що плацента діє як значний бар'єр для Cd під час

внутрішньоутробного розвитку, однак, існує цілий ряд ефектів, пов'язаних з несприятливими наслідками пологів, вплив яких на розвиток захворювань в більш пізньому віці вивчено недостатньо і багато в чому залишається не яким, при цьому епідеміологічні дослідження практично відсутні. Нещодавно відкрита здатність Cd змінювати патерни метилування ДНК і порушувати гомеостаз основних металів в плаценті і тканинах плода. Це надало нову можливість дослідження ефектів впливу Cd під час внутрішньоутробного розвитку і пов'язану з цим підвищену сприйнятливості до захворювань у дорослому віці. Експериментальні моделі тільки почали усувати цей великий пробіл у знаннях і надавати нове розуміння механізму, за допомогою якого пренатальний вплив Cd може збільшувати ризик несприятливих ускладнень для здоров'я в більш пізньому віці, статі при цьому необхідно розглядати як фактор ризику, оскільки Cd викликає специфічні для статі результати, які маскуються в змішаних по статі дослідженнях. Крім того, залишається незрозумілим, чи може підвищений ризик розвитку захворювання, яке спостерігається у потомства першого покоління, що пренатально піддавалося впливу низьких доз Cd, передаватися з покоління в покоління. Для вирішення цього важливого питання необхідно провести системні дослідження епігенетичних модифікацій при зміні поколінь. Слід також розглянути питання про те, як внутрішньоутробний вплив Cd в поєднанні з іншими металами впливає на виникнення і прогресування захворювання, оскільки Cd міститься в навколишньому середовищі в поєднанні з багатьма іншими металами, такими як цинк, свинець, мідь.

Заключення. Плацента є важливою тканиною-мішенню для токсичних ефектів Cd на плід. Рівень Cd в сироватці крові матері під час вагітності пов'язаний з ризиком передчасних пологів та змінами антропометричних даних немовлят. Хронічні низькі рівні Cd можуть приводити до довгострокових згубних наслідків для імунної, нервової та інших систем органів потомства. Cd має вплив на функції мітохондрій, клітинну активність і геномну нестабільність за допомогою складних і багатфакторних механізмів. По багатьом параметрам дії Cd на дитячий організм є відмінності за статевою ознакою.

Перспективи подальших досліджень. Багатопланове вивчення зв'язку між впливом Cd в ранньому віці і підвищеним ризиком захворювань дорослих. Більш детального дослідження потребують статевозалежні ефекти пренатального впливу Cd на потомство разом з іншими хімічними елементами. Плацента вимагає подальшої уваги в дослідженнях на людях по пренатальній дії Cd, з огляду на його численні біологічні ефекти під час внутрішньоутробного розвитку.

References

1. Zhou B, Gentry A, Xu Q, Young JL, Yan X, Pagidas K, et al. Effects of cadmium and high-fat diet on essential metal concentration in the mouse testis. *Toxicol Rep.* 2021;20(8):718-723. PMID: 33889501. PMCID: PMC8047427. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.03.016
2. Filippini T, Upson K, Adani G, Malagoli C, Baraldi C, Michalke B, et al. Comparison of Methodologies to Estimate Dietary Cadmium Intake in an Italian Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7):2264. PMID: 32230925. PMCID: PMC7177715. doi: 10.3390/ijerph17072264
3. Park JH, Lee BM, Kim HS. Potential protective roles of curcumin against cadmium-induced toxicity and oxidative stress. *J Toxicol Environ Health.* 2021;24(3):95-118. PMID: 33357071. doi: 10.1080/10937404.2020.1860842
4. Young J, Cai L. Implications for Prenatal Cadmium Exposure and Adverse Health Outcomes in Adulthood. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020;15;403:115161. PMID: 32721433. PMCID: PMC7453094. doi: 10.1016/j.taap.2020.115161
5. Chandravanshi L, Shiv K, Kumar S. Environ Anal Health Developmental toxicity of cadmium in infants and children: a review. *Environ Analysis Health Toxicol.* 2021;36(1):e2021003-0. PMID: 33730790. PMCID: PMC8207007. doi: 10.5620/eaht.2021003
6. Chao HH, Guo CH, Huang CB, Chen PC, Li C, Hsiung D.Y, et al. Arsenic, cadmium, lead, and aluminium concentrations in human milk at early stages of lactation. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(2):127-134. PMID: 24231114. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.08.005
7. Hawkesworth S, Wagatsuma Y, Kippler M, Fulford A.J, Arifeen S.E, Persson LA, et al. Early exposure to toxic metals has a limited effect on blood pressure or kidney function in later childhood, rural Bangladesh. *Int J Epidemiol.* 2013;42(1):176-185. PMID: 23243118. PMCID: PMC3600625. doi: 10.1093/ije/dys215
8. Xiong YW, Zhu HL, Nan Y, Cao XL, Shi XT, Yi SJ, et al. Maternal cadmium exposure during late pregnancy causes fetal growth restriction via inhibiting placental progesterone synthesis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;187:109879. PMID: 31677567. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109879
9. Hussey MR, Burt A, Deyssenroth MA, Jackson BP, Hao K, Peng S, et al. Placental lncRNA expression associated with placental cadmium concentrations and birth weight. *Environ Epigenet.* 2020;6(1):dvaa003. PMID: 32411397. PMCID: PMC7211362. doi: 10.1093/eep/dvaa003
10. Erboga M, Kanter M. Effect of cadmium on trophoblast cell proliferation and apoptosis in different gestation periods of rat placenta. *Biol Trace Element Res.* 2016;169(2):285-293. PMID: 26170172. doi: 10.1007/s12011-015-0439-8
11. Vilahur N, Vahter M, Broberg K. The Epigenetic Effects of Prenatal Cadmium Exposure. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(2):195-203. PMID: 25960943. PMCID: PMC4417128. doi: 10.1007/s40572-015-0049-9
12. Mohanty AF, Farin FM, Bammler TK, MacDonald JW, Afsharnejad Z, Burbacher TM, et al. Infant sex-specific placental cadmium and DNA methylation associations. *Environ Res.* 2015;138:74-81. PMID: 25701811. PMCID: PMC4385453. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.004
13. Alvarez M.M, Chakraborty C, Cadmium inhibits motility factor-dependent migration of human trophoblast cells. *Toxicol in Vitro.* 2011;25(8):1926-1933. PMID: 21745561. doi: 10.1016/j.tiv.2011.06.016
14. Cheng L, Zhang N, Zheng T, Hu J, Zhou A, Bassig BA, et al. Critical Windows of Prenatal Exposure to Cadmium and Size at Birth. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(1):58. PMID: 28075368. PMCID: PMC5295309. doi: 10.3390/ijerph14010058
15. Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, Rabah A. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *Int. J Hyg Environ Health.* 2014;217(2-3):205-218. PMID: 23735463. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.04.009
16. Lin CM, Doyle P, Wang D, Hwang YH, Chen PC. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? *Occupational and Environmental Medicine.* 2011;68(9):641-646. PMID: 21186202. doi: 10.1136/oem.2010.059758
17. Chatzi L, Ierodiakonou D, Margetaki K, Vafeiadi M, Chalkiadaki G, Roumeliotaki T, et al. Prenatal Exposure to Cadmium and Child Growth, Obesity and Cardiometabolic Traits. *Am J Epidemiol.* 2018;188(1):141-150. PMID: 30252047. PMCID: PMC8045476. doi: 10.1093/aje/kwy216
18. Wang H, Liu L, Hu YF, Hao JH, Chen YH, Su PY, et al. Association of maternal serum cadmium level during pregnancy with risk of preterm birth in a Chinese population. *Environ Pollution.* 2016;216:851-857. PMID: 27381872. doi: 10.1016/j.envpol.2016.06.058
19. Gundacker C, Hengstschläger M. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2012;162(9-10):201-206. PMID: 22717874. doi: 10.1007/s10354-012-0074-3
20. Everson TM, Punshon T, Jackson BP, Hao K, Lambertini L, Chen J, et al. Cadmium-Associated Differential Methylation throughout the Placental Genome: Epigenome-Wide Association Study of Two U.S. Birth Cohorts. *Environ Health Perspect.* 2018;126(1):017010. PMID: 29373860. PMCID: PMC6014712. doi: 10.1289/EHP2192

21. Inadera HA, Takamori A, Matsumura K, Tsuchida A, Cui ZG, Hamazaki K, et al. Hamazaki Association of blood cadmium levels in pregnant women with infant birth size and small for gestational age infants. *Environ Res.* 2020;191:110007. PMID: 32768474. doi: 10.1016/j.envres.2020.110007
22. Mohanty AF, Farin FM, Bammler TK, MacDonald JW, Afsharinejad Z, Burbacher TM, et al. Infant sex-specific placental cadmium and DNA methylation associations. *Environ Res.* 2015;138:74-81. PMID: 25701811. PMCID: PMC4385453. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.004
23. Næss S, Aakre I, Lundebye A, KORnsrud R, Kjellevoid M, Markhus M.W, et al. Mercury, lead, arsenic, and cadmium in Norwegian seafood products and consumer exposure. *Food Addit Contam Part B Surveill.* 2020;13(2):99-106. PMID: 32207381. doi: 10.1080/19393210.2020.1735533
24. Wang F, Fan F, Wang L, Ye W, Zhang Q, Xie S. Maternal Cadmium Levels During Pregnancy and the Relationship with Preeclampsia and Fetal Biometric Parameters. *Biol Trace Element Res.* 2018;186(2):322-329. PMID: 29651732. doi: 10.1007/s12011-018-1312-3
25. Wang Z, Ying S, Yao W, Ba Q, Wang H.. Effects of Cadmium Exposure on the Immune System and Immunoregulation. *Front Immunol.* 2021;12:695484. PMID: 34354707. PMCID: PMC8330548. doi: 10.3389/fimmu.2021.695484
26. Hossein-Khannazer N, Azizi G, Eslami S, Hussaini A. M, Fayyaz F, Hosseinzadeh R, et al. The effects of cadmium exposure in the induction of inflammation. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2020;42(1):1-8. PMID: 31793820. doi: 10.1080/08923973.2019.1697284
27. Lee S, Park S.K, Park H, Lee W, Kwon JH, Hong YC, et al. Prenatal heavy metal exposures and atopic dermatitis with gender difference in 6-month-old infants using multipollutant analysis. *Environ Res.* 2021;195:110865. PMID: 33600821. doi: 10.1016/j.envres.2021.110865
28. Hanson M. L, Holásková I, Elliott M, Brundage K. M. Schafer R. Prenatal cadmium exposure alters postnatal immune cell development and function. *Toxicol Applied Pharmacol.* 2012;261(2):196-203. PMID: 22521604. PMCID: PMC3358511. doi: 10.1016/j.taap.2012.04.002
29. Hudson KM, Belcher SM, Cowley M. Maternal cadmium exposure in the mouse leads to increased heart weight at birth and programs susceptibility to hypertension in adulthood. *Sci Rep.* 2019;9(1):3553. PMID: 31537853. PMCID: PMC6753073. doi: 10.1038/s41598-019-49807-5
30. Jeong KS, Park H, Ha E, Hong YC, Ha M, Park H, et al. Performance IQ in children is associated with blood cadmium concentration in early pregnancy. *J Trace Elements Med Biol.* 2015;30:107-111. PMID: 25511909. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.11.007
31. Lee BE, Hong YC, Park H, Ha M, Kim JH, Chang N, et al. Secondhand smoke exposure during pregnancy and infantile neurodevelopment. *Environ Res.* 2011;111(4):539-544. PMID: 21397902. doi: 10.1016/j.envres.2011.02.014
32. Jeong KS, Park H, Ha E, Shin J, Hong YC, et al. High maternal blood mercury level is associated with low verbal IQ in children. *J Korean Med Sci.* 2017;32(7):1097-1104. PMID: 28581265. PMCID: PMC5461312. doi: 10.3346/jkms.2017.32.7.1097
33. Kim W, Jang Y, Lim YH, Kim BN, Shin CH, Lee YA, et al. The Effect of Prenatal Cadmium Exposure on Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in 6-Year-old Children in Korea. *Med Public Health.* 2020;53(1):29-36. PMID: 32023672. PMCID: PMC7002990. doi: 10.3961/jpmph.19.175
34. Baek K, Chung I. Cadmium Exposure Is Associated with Monocyte Count and Monocyte to HDL Ratio, a Marker of Inflammation and Future Cardiovascular Disease in the Male Population. *J Korean Med Sci.* 2017;32(9):1415-1422. PMID: 28776335. PMCID: PMC5546959. doi: 10.3346/jkms.2017.32.9.1415
35. De Long NE, Holloway AC. Early-life chemical exposures and risk of metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr Obes.* 2017.10, 101-109. PMID: 28367067. PMCID: PMC5370400. doi: 10.2147/DMSO.S95296
36. Liang Y, Young J.L, Kong M, Tong Y, Qian Y, Freedman JH, et al. Gender Differences in Cardiac Remodeling Induced by a High-Fat Diet and Lifelong, Low-Dose Cadmium Exposure. *Chem Res Toxicol.* 2019;32(6):1070-1081. PMID: 30912652. PMCID: PMC7060501. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00386
37. Moynihan M, Telléz-Rojo M M, Colacino J, Jones A, Song P, Cantoral A, et al. Prenatal Cadmium Exposure Is Negatively Associated With Adiposity in Girls Not Boys During Adolescence. *Front Public Health.* 2019;7:61. PMID: 31032242. PMCID: PMC6473031. doi: 10.3389/fpubh.2019.00061
38. Al Omairi NE, Radwan OK, Alzahrani YA, Kassab RB. Neuroprotective efficiency of *Mangifera indica* leaves extract on cadmium-induced cortical damage in rats. *Metabolic Brain Disease.* 2018;33(4):1121-1130. PMID: 29557530. doi: 10.1007/s11011-018-0222-6
39. Zhou T, Guo J, Zhang J, Xiao H, Qi X, Wu C, et al. Sex-Specific Differences in Cognitive Abilities Associated with Childhood Cadmium and Manganese Exposures in School-Age Children: a Prospective Cohort Study. *Biol Trace Element Res.* 2020;193(1):89-99. PMID: 30977088. doi: 10.1007/s12011-019-01703-9
40. Wang H, Dumont X, Haufroid V, Bernard A. The physiological determinants of low-level urine cadmium: an assessment in a cross-sectional study among schoolchildren. *Environ Health.* 2017;16(1):99. PMID: 28899425. PMCID: PMC5596934. doi: 10.1186/s12940-017-0306-5

41. Kippler M, Nermell B, Hamadani J, Tofail F, Moore S, Vahter M, et al. Burden of cadmium in early childhood: longitudinal assessment of urinary cadmium in rural Bangladesh. *Toxicol Letters*. 2010;198(1):20-25. PMID: 20466048. doi: 10.1016/j.toxlet.2010.04.029
42. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Moderate prenatal cadmium exposure and adverse birth outcomes: A role for sex-specific differences? *Paediatr Perinatal Epidemiol*. 2016;30(6):603-611. PMID: 27778365. PMCID: PMC5111596. doi: 10.1111/ppe.12318

УДК 613.95:614.7:546.48:612.014.46(048.8)

ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ В ПРЕНАТАЛЬНЫЙ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ

Островская С. С., Мясоед Ю. П., Ковтуненко Р. В., Мякушко В. А., Черненко Г. П., Письменецкая И. Ю., Баклунов В. В.

Резюме. Цель – проанализировать на основе данных литературы последствия воздействия кадмия (Cd) на развитие детей в эмбриональном и раннем постэмбриональном периодах, которые остаются ещё не достаточно изученными.

Результаты. В исследованиях показано, что плацента является важной мишенью для токсических эффектов Cd во время беременности. Высокий уровень Cd в плаценте и пуповинной крови может быть фактором риска для последующего ухудшения состояния у младенцев, и влиять на рост ребенка в более позднем возрасте. Уровень Cd в сыворотке крови матери во время беременности связан с риском преждевременных родов. Есть свидетельства связи между воздействием Cd и неблагоприятными исходами родов, а также нарушения антропометрических показателей, которые отличаются у детей разного пола. Cd действует как иммунотоксический агент с самого раннего возраста. Даже очень низкие уровни воздействия Cd во время беременности могут привести к долгосрочным пагубным последствиям для иммунной системы потомства и эти эффекты также зависят от пола. Разрабатываются модели для изучения влияния воздействия Cd в раннем возрасте на развитие болезней в более позднем возрасте. На мышинной модели показано, что воздействие токсиканта на организм приводит к увеличению массы сердца при рождении и программирует риск гипертонии во взрослом возрасте. Хроническое пренатальное воздействие Cd связано с более поздним развитием IQ у детей, при этом Cd при пассивном курении создает повышенный риск задержки когнитивного развития у детей. Ранняя смертность от различных заболеваний коррелировала с внутриутробным или ранним постнатальным воздействием металла.

Заключение. Показано влияние Cd на функции митохондрий, клеточную активность и геномную нестабильность посредством сложных и многофакторных механизмов. Исследования показывают доказательства того, что Cd изменяет эпигенетические сигнатуры в ДНК плаценты и новорожденных. Выявлены заметные половые различия в изменениях метилирования ДНК, связанных с Cd. Неблагоприятные последствия пренатального воздействия Cd для развития плода и последующего здоровья детей выявили целый ряд ещё не решенных проблем, пол при этом необходимо рассматривать как фактор риска, поскольку этот токсикант вызывает специфические для пола результаты, которые маскируются в смешанных по полу исследованиях.

Ключевые слова: кадмий, токсическое действие, плацента, дети, пренатальный и постнатальный периоды развития.

UDC 613.95:614.7:546.48:612.014.46(048.8)

Effect of Cadmium on Children's Health in Prenatal and Postnatal Periods of Development

Ostrovskaya S. S., Myasoid Yu. P., Kovtunenkov R. V., Myakushko V. A., Chernenko G. P., Pishmenetska I. Y., Baklunov V. V.

Abstract. The purpose of the study was to analyze on the basis of foreign literature the effects of the toxic action of cadmium on the process of embryonic and postnatal development of the child, which remain insufficiently studied.

The consequences of cadmium effect on children remain insufficiently studied, although cadmium is a documented developmental toxicant. The studies show that the placenta is an important target tissue for cadmium toxic effects during pregnancy. The result of the accumulation of cadmium in the placenta is as follows: a decrease in the utero-placental circulation, changes in the integrity of cells of trophoblast and cell migration, a decrease in the synthesis and metabolism of placental hormones, disorder of the placental epigenetic regulation of cell growth, as well as immune and inflammatory signal transmission. The high level of cadmium in the placenta and umbilical cord blood can be a risk factor for deterioration of infants' state and impact on the development of a child in the future. So far, only some aspects of the toxicokinetics of the placental cadmium

and its adverse effect on intrauterine growth and development are known. The level of cadmium in the mother's serum during pregnancy is associated with the risk of premature birth. There are increasing evidence on connection between the effect of cadmium and unfavorable consequences of childbirth, as well as disorders of anthropometric indicators that differ in children of different gender. In the fetus of the female gender body weight at birth tends to decrease, the chest circumference had a tendency to decrease and these indicators corresponded to an increase in the level of cadmium in the mother's blood. Cadmium acts as an immunotoxic agent from the very early age, even very low levels of cadmium exposure during pregnancy can lead to long-term detrimental consequences for the immune system of offspring and these effects, as well as others depend on the gender. Models to study the effect of cadmium at an early age on the development of diseases in more mature age are developed. The models in mice show that the effect of cadmium on the body leads to an increase in heart mass at birth and programs hypertension development in females in adulthood. Poisoning, which occurs at an early age (in utero and in early childhood), may have a strong influence on the risk of obesity and metabolic syndrome throughout life. The chronic prenatal effect of cadmium is associated with the late development of IQ in children, while prenatal influence of passive smoking has an increased risk of delaying cognitive development of infants aged 6 months. Early mortality from various diseases, including cancer, cardiovascular, respiratory, renal and neurological problems, correlated with intrauterine or early post-natal impact of metal.

Conclusion. Cadmium is classified as a potential neurotoxicant, it reaches the brain in the early stages of the development of the fetus and is associated with behavioral and cognitive dysfunction, including bad learning memory in children of early and late childhood. The adverse consequences of the prenatal effect of cadmium for the development of the fetus and subsequent health of children have discovered a number of non-solved problems, the gender should be considered as a risk factor, since cadmium causes specific results that are veiled in mixed on gender investigations.

Keywords: cadmium, toxic action, placenta, children, prenatal and postnatal periods.

ORCID and contributionship:

Svitlana S. Ostrovska : 0000-0002-0373-3491 ^{B,C,D,F}

Yuriy P. Myasoid : 0000-0003-1044-4214 ^A

Raisa V. Kovtunenکو : 0000-0002-8030-4316 ^E

Iryna Y. Pismenetska : 0000-0002-5223-0903 ^C

Volodymyr A. Myakushko : 0000-0002-3516-0106 ^B

Galina P. Chernenko : 0000-0002-0667-7376 ^D

Vitaly V. Baklunov : 0000-0002-2794-359X ^A

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Svitlana S. Ostrovskaya

Dnipro medical institute of conventional and alternative medicine,
Department of Fundamental Disciplines with the Course of Traditional and Non-Traditional Medicine
17, Sevastopolska St., Dnipro 49005, Ukraine
eel: +380675915184, e-mail: dmitnm.1993@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.09.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування