

POLLUTION OF ENVIRONMENT AND PREGNANCY OUTCOMES (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

Dobrovolsky L.A., Belashova I.G., Radvanska E.S.

ЗАГРЯЗНЕННЯ ОКРУЖАЮЩОЇ СРЕДИ І ИСХОДИ БЕРЕМЕННОСТІ (ОБЗОР ІНОСТРАННОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

**ДОБРОВОЛЬСКИЙ Л.А.,
БЕЛАШОВА И.Г.,
РАДВАНСКАЯ Е.С.**

Институт медицины труда
АМН Украины,
Детская клиническая
больница № 6 г. Киева

**ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ
І ЗАВЕРШЕННЯ ВАГІТНОСТІ
(ОГЛЯД ІНОЗЕМНОЇ
ЛІТЕРАТУРИ)**

**Добровольський Л.О.,
Белашова І.Г.,
Радванська О.С.**

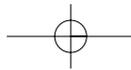
В огляді іноземної літератури наведено дані про несприятливу дію шкідливих чинників довкілля на результати вагітності. Головна увага приділялася впливу забрудненого повітря у містах. Було показано, що забруднювачі атмосферного повітря спричиняють зменшення ваги новонароджених та можуть викликати уповільнення розвитку плода. Потрібні подальші епідеміологічні дослідження цих ефектів та з'ясування їхніх механізмів на молекулярному рівні для розробки профілактичних заходів.

Четвертая Европейская конференция на уровне министров по окружающей среде и здравоохранению (Будапешт, 25 июня 2004 г.) выразила обеспокоенность относительно такого воздействия, которое небезопасная и нездоровая среда обитания оказывает на здоровье детского населения. Особенно существенно такое влияние во внутриутробном периоде ребенка, когда он более уязвим к негативному воздействию множества факторов окружающей среды, таким как загрязненный воздух, химические вещества и т.д. [1]. Зарубежные авторы неоднократно подчеркивали опасность влияния загрязненного воздуха на исходы беременности. Чешские авторы [1] считают, что исследование исходов беременности является важной частью эпидемиологии окружающей среды и может быть показателем здоровья младенцев и детей раннего возраста. Кроме этого известно, что малый вес при рождении (МВР), внутриматочная задержка развития (ВЗР) и нарушение роста в первые годы жизни влияют на последующее состояние здоровья. Ряд других авторов указывает на повышенную заболеваемость и смертность в детском возрасте, а также на повышенный риск гипертонии, ишемической болезни сердца и неинсулиновый диабет у взрослых в качестве отдаленных последствий влияния вредных факторов окружающей среды на плод [2-4]. Установлено, что существуют критические периоды развития эмбриона и плода, когда время воздействия и поглощенная доза могут иметь большее значение для биологического эффекта, чем интегральная доза для всего организма [5]. Плоды считаются высокочувствительными по от-

ношению ко многим химическим веществам вследствие физиологической незрелости [2, 6, 7]. Их развивающиеся органы и системы могут быть более уязвимы по отношению к токсическим веществам, присутствующим в окружающей среде во время критических окон (чувствительных периодов развития) вследствие повышенной интенсивности пролиферации клеток или изменения метаболических процессов [8]. Вследствие этого пренатальное действие загрязнителей окружающей среды может вызвать неблагоприятные репродуктивные исходы, подобные тем, которые наблюдались при действии активного и пассивного курения на нарушения исходов беременности [9, 10]. Табачный дым является сложной смесью, содержащей более 4000 химических веществ, включая полиароматические углеводороды (ПАУ) и оксид углерода (ОУ) [16]. Пренатальное действие табачного дыма связывается с дефицитом веса и длины тела при рождении и нарушением познавательных функций в трехлетнем возрасте [17-19]. Показано, что трансплацентарное действие полициклических ароматических углеводов (ПЦАУ) при относительно высокой концентрации (7-17 нг/м³) вызывает неблагоприятные репродуктивные исходы [2, 11-15].

Фосфорорганические пестициды могут действовать как токсические вещества, влияющие на развитие. Например, хлорпирифос вызывает нарушения развития нервной системы и оказывает влияние на поведенческие функции в экспериментальных исследованиях при введении во время беременности [20].

На внутриматочную задержку роста плода при воздействии



пестицидов указывают и другие авторы [21]. В этой связи особую тревогу вызывает ДДТ. Наши экспериментальные исследования показали, что ежедневное пероральное введение крысам-самкам ДДТ в дозе 0,25 мг/кг на протяжении 3, 5 и 10 месяцев с последующим спариванием с "чистыми" самцами снижает процент беременных и родивших самок, особенно после 3-х и 10-ти месяцев введения ДДТ. Гибель потомства в первые сутки после рождения была наиболее выражена на 10-м месяце эксперимента. Масса тела и длина родившихся животных в первый месяц жизни наиболее угнетались на третьем месяце. Что касается механизмов влияния ДДТ на протяжении преимплантационной стадии беременности, смертности и внутриматочного развития, то целесообразно сослаться на ряд исследований, проводимых ранее. Так, было установлено, что у белых крольчих даже однократное введение ДДТ в дозе 1 мг/кг уменьшает объем оплодотворенной яйцеклетки на 8-й день имплантации до 60%, по сравнению с контролем. Аналогично в этих исследованиях действовал талидомид. При этом снижалось включение ^{14}C -ацетата и ^{14}C в липидный биосинтез и липиды соответственно, что свидетельствует о снижении использования энергии бластоцистами. Наблюдалось также уменьшение включения радиоактивной метки в фосфолипидную и моноглицеридную фракцию. При воздействии ДДТ на беременных крольчих до имплантации наблюдались изменения белкового состава жидкости желточного мешка, особенно альбумина, на восьмой день беременности у 27 из 52 эмбрионов. Это явление было свойственно только ДДТ и не наблю-

далось при других ксенобиотиках. После воздействия ДДТ на преимплантационные бластоцисты крольчих *in vivo* и *in vitro* наблюдалось увеличение его содержания в эмбриональном диске и трофобласте в 3-5 раз, по сравнению с содержанием в жидкости бластоциста. Это явление стало неожиданным, т.к. ДДТ является соединением с высокой степенью растворимости в липидах и должен был накапливаться в мембранах [22]. Связывание ДДТ с лецитином посредством фосфорилхолиновой части делает возможным угнетение образования фосфатидилхолина, наиболее распространенного тканевого фосфолипида, с возможным его связыванием с цитидином дифосфорилхолина [23].

Эти эксперименты предполагают, что воздействие ДДТ на протяжении преимплантационной стадии беременности могут приводить к прекращению роста и развития перед имплантацией или на протяжении дальнейшого внутриматочного развития. Повреждение может исчезать, но это отражается на потомстве в виде внутриматочной задержки роста без значительных аномалий. Снижение веса плода при рождении ребенка и нарушения развития наблюдали также при воздействии на плод тяжелых металлов, таких как свинец [22-26] и ртуть [27], и органических растворителей — бензола [28] и толуола [29]. Снижение веса плода наблюдали при воздействии на беременных повышенных концентраций диоксида серы [30]. Опасность для плода представляют полихлорированные бифенилы (ПХБ) [31, 32].

Рассмотрим действие одного из загрязнителей окружающей среды — свинца. Известно, что повышенный уровень свинца в крови беременной женщины связывается с укорочением срока беременности и уменьшением веса плода при рождении. Даже концентрация свинца в крови 10-15 мкг/дл и, возможно, ниже вызывает нежелательные исходы развития плода и ребенка [33].

Снижение веса плода и повреждение его развития являются факторами риска нарушения психомоторных функций у детей [33], имеют психо-

генетические и neuropathological аспекты [34, 35], а также могут вызывать осложнения со стороны психики [36]. Особенно актуальны эпидемиологические исследования влияния на исходы беременности загрязнения атмосферного воздуха. При изучении методом "случай-контроль" влияния отдаленности мест проживания по отношению к магистралям с интенсивным движением была обнаружена связь с частотой преждевременных родов и сниженным весом плода. При этом наибольший риск наблюдался у женщин, у которых третий триместр беременности приходился на осенне-зимний период. В это время наблюдалась более высокая концентрация загрязнителей атмосферного воздуха [37].

Чешские исследователи изучили зависимость между задержкой внутриматочного роста плода и экспозицией частичек пыли размером ≤ 10 мкм и $\leq 2,5$ мкм на протяжении всей беременности. С частичками пыли такого размера обычно связывают ПАУ. Результаты исследования показали, что экспозиция канцерогенной фракции ПЦАУ в ранний период беременности может влиять на рост плода [38].

Американские авторы исследовали группу из 263 некурящих женщин для изучения влияния на исходы родов таких загрязнителей воздуха, как ПАУ и фосфорорганические пестициды (ФОП) [39]. При этом высокий уровень экспозиции к ПАУ был связан с низким весом плода при рождении и уменьшенной величиной окружности головы. ФОП снижали вес плода и длину тела.

Чешские исследователи [2] в своем обзоре о влиянии загрязнителей атмосферного воздуха на исходы беременности представили информацию с 1966 года, начиная с английского исследования о связи загрязнения воздуха со смертностью детей в раннем возрасте [40], а также упомянули об американском исследовании связи концентрации твердых частиц пыли и серы в воздухе с детской смертностью. При этом увеличение загрязнения воздуха на 10% вызывало рост смертности в раннем детском возрасте на 1% [41].



Потенциальное влияние загрязнителей воздуха на вес при рождении было впервые изучено в эпидемиологическом исследовании "случай-контроль", опубликованном в 1987 г. [42]. Однако не была обнаружена зависимость между уровнями оксида углерода в атмосферном воздухе во время третьего триместра беременности и весом новорожденного.

В одном чешском исследовании [43] риск снижения веса новорожденного был проанализирован для каждого триместра отдельно также при воздействии диоксида серы (ДС) взвешенных частиц пыли (ВЧП). Связь между низким весом новорожденного (НВН) и концентрацией загрязнителей в атмосферном воздухе была более тесной для первого триместра беременности. Относительные риски НВН на каждые 50 мкг/м³ составили для первого триместра беременности 1,20 (95% ДИ, 1,11-1,30) и 1,15 (95% ДИ, 1,07-1,24) соответственно, т.е. в отличие от данных других исследователей наиболее чувствительным к загрязнению был первый триместр беременности.

В США изучали влияние уровня загрязнения атмосферного воздуха во время третьего триместра беременности на снижение веса новорожденного в когорте 126 000 рожениц. Экспозиция озона, оксида углерода, диоксида азота и твердых частичек пыли размером 10 мк оценывалась по данным непрерывного мониторинга. После учета потенциальных мешающих факторов риск НВН оказался связанным только с воздействием на беременных оксида углерода в концентрации >5,5 чнм во время третьего триместра беременности. Относительный риск составил 1,22 (95% ДИ, 1,03-1,44) [44].

В исследовании, проведенном в Южной Корее, обнаружено, что концентрации оксида углерода, диоксида серы, диоксида азота и взвешенных частиц пыли в атмосферном воздухе во время первого триместра беременности составляли для СО 1,108 (95% ДИ, 1,04-1,12), для SO₂ — 1,06 (95% ДИ, 1,02-1,10), для NO₂ — 1,07 (95% ДИ, 1,03-1,11), для ВЧП — 1,04 (95% ДИ, 1,00-1,08) [45].

31*E&H

POLLUTION OF ENVIRONMENT AND PREGNANCY OUTCOMES (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

Dobrovolsky L.A., Belashova I.G., Radvanska E.L.

Data of foreign literature concern unfavorable effect of harmful environmental factors on pregnancy outcomes. Main attention is given to effect of polluted urban air. It was shown that atmospheric air pollutants caused the reduced birth weight and intrauterine growth retardation. Further epidemiological studies of these effects are needed. Also it is necessary to clear up their mechanisms on molecular level for the purpose of prophylactic measures development.

В Канаде обнаружили, что экспозиция в последнем триместре беременности к оксиду углерода в концентрации выше 5 частей на миллион (чнм) вызывает риск появления новорожденных с малым весом [46]. Одними из исходов беременности являются преждевременные роды и замедление роста плода в матке. Тщательное исследование влияния диоксида серы на преждевременные роды было проведено в Пекине [47]. Установлено, что эффект наблюдался при повышении концентрации диоксида серы до 100 мкг/м³ [47]. Необходимо отметить, что подобных исследований, по сравнению с данными, касающимися малого веса новорожденных, недостаточно, чтобы подтвердить связь таких эффектов с уровнем загрязнения воздуха. Целесообразно продолжить изучение этого вопроса. Требуется дальнейшего исследования такие проблемы, как наиболее уязвимые периоды беременности для различных загрязнителей воздуха, а также раскрытие молекулярных и генетических механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Children's environment and health action plan for Europe. Ministerial document. WHO Regional Office for Europe. — Copenhagen, 2004. — P 1-8.
2. Sram R.J., Binkova B., Demeek J., Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature // Environ Health Perspect. — 2005. — Vol. 113, № 4. — P. 375-382.
3. Glinianaia S.V., Rankin J., Bell R. Particulate air pollution and fetal health // Epidemiology. — 2004. — Vol. 15, № 1. — P. 36-45.
4. Osmond C., Baker D.J.P. Fetal, infant and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes and hyperten-

on in adult men and women // Environ Health Perspect. — 2000. — Vol. 108, № 4. — P. 545-553.

5. Axelrod D., Davis D.L., Hajeck R.A. It's time to rethink dose: the case for combining cancer, and birth and developmental defects // Environ Health Perspect. — 2001. — Vol. 109, № 2. — P. 246-249.

6. Perera F.P., Yedrychowski W., Rauh V. Molecular epidemiologic research on the effect of environmental pollutants on the fetus // Environ Health Perspect. — 1999. — Vol. 107, № 4. — P. 451-460.

7. Sram R.J., Binkova B., Rubes J. Adverse reproductive outcomes from exposure to environmental mutagens // Mutat Res. — 1999. — Vol. 428, № 2. — P. 203-215.

8. Calabrese E.I. Age and susceptibility to toxic substances. — New-York, 1986.

9. Mistra D.P., Nguyen R.H. Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace? // Environ Health Perspect. — 1999. — Vol. 107 (Suppl. 6). — P. 897-904.

10. Salihu H.M., ShumPERT M.N. Stillbirths and infant deaths associated with maternal smoking among mothers // Am. J. Perinatal. — 2004. — Vol. 21, № 1. — P. 121-129.

11. Morozzi G., Conti R., Pamparella I. Chemical analysis and biological activity of airborne particulate matter // Environ Pathol. Toxicol. Oncol. — 1997. — № 16. — P. 219-225.

12. Binkova B., Vesely D., Vesela D. Genotoxicity and embryotoxicity of urban air particulate matter collected during winter and summer period in two different districts of Czech Republic // Mutat. Res. — 1999. — Vol. 440. — P. 45-58.

13. Sram R.J., Binkova B., Rubes J. Adverse reproductive outcomes from exposure to environmental mutagens // Mutat. Res. — 1999. — Vol. 428, № 2. — P. 203-215.

14. Dockery D.W. Epidemiologic study design for investigating respiratory health effects of complex air pollution mixtures // *Environ Health Perspect.* — 1993. — Vol. 101 (Suppl. 4). — P. 187-191.
15. Duvecot J.J., Cheriex E.C., Pieters F.A.A. Severely impaired growth is preceded by maternal hemodynamic maladaptation in very early pregnancy // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 1995. — Vol. 74. — P. 693-697.
16. Pikkle J.L., Flegal K.M., Bernet J.T. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke // *JAMA.* — 1996. — Vol. 275. — P. 1233-1240.
17. Adriaanse H.P., Klottnerus J.A., Delgado L.R. Smoking in Dutch women and birth weight // *Patient Educ Couns.* — 1996. — Vol. 28. — P. 25-30.
18. Windham G.C., Eaton A., Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight // *Pediatr Perinat Epidemiol.* — 1997. — Vol. 13, № 1. — P. 35-57.
19. Leikanf G.D. Kline S., Albert R., Baxter C.S. Evaluation of a possible association of urban toxics and asthma // *Environ Health Perspect.* — 1995. — Vol. 103, № 2. — P. 253-271.
20. Needham L.L. Assessing exposure to organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes // *Environ Health Perspect.* — 2005. — Vol. 113, № 4. — P. 494-502.
21. Offoboni A., Effect of DDT on reproduction in the rats // *Toxicology a. Applied Pharm.* — 1969. — Vol. 14. — P. 74-78.
22. Lekkas T.D., Eknhart C.B., Wolf A.W. Heavy metals in the environment. Vol 1. CEP Consultants Ltd. — Edinburg, 1985.
23. Tong S. Interactions between environmental lead exposure and sociodemographic factors on cognitive development // *Arch*

Environ Health. — 2000. — Vol. 55, № 5. — P. 330-335.

24. Tao Y. Effect of lead exposure in prenatal and postnatal duration on infant growth // *Wei Sheng Yan Jiu.* — 2000. — Vol. 30, № 12. — P. 102-104.

25. Yan C.A. Study of relationship between blood lead level and physical growth of babies and young children in Shanghai // *Zonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* — 1999. — Vol. 33, № 5. — P. 269-271.

26. WHO. Principles for evaluating health risks to progeny associated with exposure to chemicals during pregnancy // WHO. — Geneva, 1984.

27. Axtell C.D. Association between methylmercury exposure from fish consumption and child development at five and a half years of age in the Seychelles Child Development Study: an evaluation of non-linear relationships // *Environ Res.* — 2000. — Vol. 84, № 2. — P. 71-80.

28. Ungvary G. On the embryotoxic effects of benzene and alkyl derivatives in mice, rats and rabbits // *Arch Toxicol.* — 1985. — Vol. 8. — P. 425-430.

29. Hearsh J.H. Toluene embryopathy: two new cases // *J. Med. Genet.* — 1987. — Vol. 26, № 5. — P. 333-337.

30. Wang X., Ding H., Ryan L. Association between air pollution and low birth weight // *Environ Health Perspect.* — 1997. — Vol. 105, № 4. — P. 514-520.

31. Taylor P.R. Polychlorinated biphenyls: influence on birthweight and gestation // *Am. J. Public Health.* — 1984. — Vol. 74, № 10. — P. 1153-1154.

32. Taylor P.R. The relation of polychlorinated biphenyls to birth weight and gestation age in the offspring of occupationally exposed mothers // *Am. J. Epidemiol.* — 1989. — Vol. 129, № 2. — P. 335-406.

33. Davis J.M. Lead and child development // *Nature.* — 1987. — Vol. 329, № 6137. — P. 297-300.

34. Duvab A.R. Psychogenetic aspects of intra-uterine growth failure // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* — 1982. — Vol. 11, № 2. — P. 271-276.

35. Costa L.G. Developmental neuropathology of environmental agents // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 87-110.

36. Ruchkin V. What can we learn from developmental studies

of psychiatric disorders? // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362, № 9400. — P. 1951-1952.

37. Wilhelm M., Ritz B. Residential proximity to traffic and adverse birth outcomes in Los-Angeles county, California, 1994-1994 // *Environ Health Perspect.* — 2003. — Vol. 11, № 2. — P. 207-216.

38. Dejmek J. Solansky I., Benes I., Lenicek Y., Sram R.J. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome // *Environ. Health Perspect.* — 2000. — Vol. 108, № 12. — P. 1159-1164.

39. Bui Q.Q., Tran M.B., West W.L. A comparative study of the reproductive effect of methadone and benzo(a)pyrene in the pregnant and pseudopregnant rat // *Toxicology.* — 1986. — Vol. 42, № 2. — P. 195-209.

40. Collins J.J., Kasap H.S., Holland W.W. Environmental factors in child mortality in England and Wales // *Am. J. Epidemiol.* — 1971. — Vol. 93, № 1. — P. 10-22.

41. Lave L.B., Seskin E.P. Air pollution and human health. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1977.

42. Alderman B.W., Baron A.E., Sawiz D.A. Maternal exposure to neighborhood carbon monoxide and risk of low infant birth weight // *Public Health Rep.* — 1987. — Vol. 102, № 4. — P. 410-414.

43. Bobak M. Outdoor pollution, low birth weight and prematurity // *Environ Health Perspect.* — 2000. — Vol. 108, № 2. — P. 173-176.

44. Ritz B., Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children // *Environ Health Perspect.* — 1999. — Vol. 107, № 1. — P. 17-25.

45. Ha E.H., Hong Y.C., Lee B.E. Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111, № 3. — P. 284-290.

46. Lin S., Krewski D., Shi Y. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada // *Environ Health Perspect.* — 2003. — Vol. 111, № 10. — P. 1773-1778.

47. Xu X., Ding H., Wang X. Acute effect of total suspended particles and sulfur dioxides on preterm delivery; a community-based cohort study // *Arch Environ Health.* — 1995. — Vol. 50, № 5. — P. 407-415.