

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ
В СИСТЕМЕ «МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД»
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ
ПАССИВНОГО КУРЕНИЯ**

С.В. Нотова*^{1,2}, Е.В. Кияева¹, Л.В. Лизурчик¹, С.С. Акимов¹

¹ Оренбургский государственный университет

² Всероссийский научно-исследовательский институт мясного скотоводства, г. Оренбург

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты исследования влияния пассивного курения на содержание микроэлементов в системе «мать–плацента–плод» в эксперименте. Объектом исследования служили крысы линии Wistar, половозрелого возраста (6–7 мес.), массой 200±10 г. ($n = 40$) и их плоды. В первом учетном периоде крысы были небеременные, во втором – беременные. Исследования по установлению репродуктивной токсичности и эмбриотоксичности табачного дыма проведены посредством экспозиции крыс в атмосфере табачного дыма (модель «пассивного курения») в затравочной камере. Для изучения элементного статуса организма животных в качестве биосубстратов использовали образцы легочной, печеночной, костной ткани и плаценты. При изучении элементного состава плода измельчением и гомогенизацией формировалась средняя проба. Выявлено, что пассивное курение влияет на баланс химических элементов в системе «мать–плацента–плод». Так, в конце первого учетного периода эксперимента в легочной ткани животных опытной группы статистически значимо увеличилось содержание As и снизилось содержание Ca, Mn и Zn. В ткани печени, напротив, наблюдалось статистически значимое более высокое содержание Ca, Mn и Zn. В костной ткани выявлены более низкие значения Ca. В период гестации пассивное курение оказало более выраженное влияние на элементный состав организма лабораторных животных: в легочной ткани наблюдались статистически значимые более высокие уровни As, Cd и более низкие уровни Ca, Co, Cr и Mn; в печени – более высокие уровни Ca и более низкие уровни Cd; в костной ткани – более низкое содержание Zn. В плаценте животных опытной группы уровень Cd был выше. В плодах животных опытных групп наблюдались статистически значимые более высокие уровни Cr, Mn, Se, Zn и Cd и более низкий уровень Ca.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, пассивное курение, никотин, эмбриотоксичность, микроэлементы.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно литературным данным, материнское курение в течение беременности приводит к повышению риска задержки внутриутробного развития, гибели эмбриона, преждевременным родам и другим патологиям (Husgafvel-Pursiainen, 2004). Употребление табака во время беременности является одним из токсических факторов риска для преждевременных родов и задержки внутриутробного развития (Savitz et al., 2010). Сигаретный дым характеризуется многокомпонентностью химического состава, в числе которого значатся более 250 опасных для здоровья соединений: никотин, оксид углерода, цианистые соединения, соли тяжелых металлов и др. (Klonoff-Cohen et al., 1995). Продукты сгорания табака

негативно воздействуют не только на курящих, но и на лиц, подвергающихся пассивному курению (Hammond et al., 2006; Jauniaux, 2007; Wigle et al., 2008). Воздействие табачного дыма в процессе активного или пассивного курения негативно влияет на систему «мать–плацента–плод» и приводит к разнообразным изменениям в плаценте, дефициту веса новорожденных, недоношенности плода, повышенной перинатальной смертности, снижению иммунитета, возникновению врожденных пороков развития у новорожденных (Hertmann et al., 2008; Семенова и др., 2014).

Как показали проведенные ранее исследования, у детей, рожденных от курящих матерей, статистически значимый более низкие уровни селена, цинка, кобальта, хрома, кальция, на фоне

* Адрес для переписки:

Нотова Светлана Викторовна

E-mail: snotova@mail.ru

боле высоких значений кадмия и марганца (Нигматулина, 2006). Однако детального изучения влияния курения на баланс микроэлементов в системе «мать–плацента–плод» не проводилось.

Цель работы – оценка содержания микроэлементов с различной биологической значимостью в биосубстратах матери (легочная ткань, печень, костная ткань, плацента) и гомогенате плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования выполнены на самках белых крыс линии Wistar, половозрелого возраста (6–7 мес.) массой 200 ± 10 г. ($n = 40$). Животных содержали в условиях экспериментально-биологической клиники (вивария) Института биоэлементологии Оренбургского государственного университета на стандартном рационе, со свободным доступом к воде и пище, при температуре 22 ± 1 °С и 12-часовом освещении. Эксперименты на животных осуществляли с соблюдением принципов директивы Европейского союза (86/609/ЕС).

Экспериментальное исследование включало три последовательных периода: уравнительный (продолжительность – 14 сут), первый и второй учетные (продолжительностью по 21 сут). В ходе уравнительного периода проводилось формирование максимально однородных групп по физиологическим параметрам для получения достоверных результатов (Мирошников и др., 2006), подбор и апробация эквивалентной дозы никотина.

Исследования по установлению репродуктивной токсичности и эмбриотоксичности табачного дыма были проведены посредством экспозиции беременных самок крыс в атмосфере табачного дыма (модель «пассивного курения») согласно методическим рекомендациям (Соломина, 2011) и опубликованным результатам экспериментальных исследований (Nelson et al., 1999).

Для моделирования «пассивного курения» использовали затравочную камеру вместимостью $0,3 \text{ м}^3$. Задымление камеры осуществляли путем сгорания сигарет в специальном удерживающем устройстве. По мере сгорания сигареты ее заменяли, тем самым обеспечивая постоянное поступление дыма в затравочную камеру. Равномерное распределение дыма осуществлялось вентилятором.

Расчет эквивалентной дозы никотина и времени экспозиции животных табачным дымом проводили на основании апробированной модели (Lips et al., 2005) и собственных расчетов.

Учитывая расчетные данные, в затравочную камеру помещали по пять животных. Задымление проводили в течение 30 мин путем сжигания

двух сигарет. Подопытные крысы проходили процедуру «пассивного курения» 2 раза в сутки. Таким образом, одно животное в эксперименте получало максимум 0,048 мг никотина, что соответствовало суточной дозе для человека. Для проведения эксперимента использовали сигареты, содержащие в дыме следующие вещества (согласно ГОСТ 3935-2000): смолы – 10 мг/сиг., никотин – 1 мг/сиг., СО – 12 мг/сиг.

После окончания каждого 30-минутного сеанса животных извлекали из затравочной камеры и содержали в санитарных условиях вивария.

Для проведения первого учетного периода самки были разделены на две группы: 1) контрольная группа (интактные животные) ежедневно находилась в течение 30 мин 2 раза в день в затравочной камере при отсутствии табачного дыма; 2) опытная группа – животные находились в равных условиях при ежедневном 30-минутном воздействии табачного дыма в затравочной камере 2 раза в день.

При проведении второго учетного периода в группы добавили самцов. Факт наступления беременности определяли качественной реакцией в моче на хорионический гонадотропин.

На 21-й день беременности, за день до предполагаемых родов, была проведена эвтаназия животных введением этаминал-натрия в дозе 60 мг/кг.

Для изучения элементного статуса организма животных в качестве биосубстратов использовали образцы легочной, печеночной, костной ткани и плаценты. При изучении элементного состава плода измельчением и гомогенизацией формировалась средняя проба. Анализ исследуемых образцов осуществляли в лаборатории АНО «Центра биотической медицины» (регистрационный номер в государственном реестре – Росс. RU 0001. 513118 от 29 мая 2003; Registration Certificate of ISO 9001: 2000, Number 4017-5.04.06) методами атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой на приборах Optima 2000 DV и ELAN 9000 («Perkin Elmer», США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью общепринятых методов вариационной статистики с использованием программы StatSoft STATISTICA 6.1.478 Russian, Enterprise Single. Хранение полученных результатов исследования и первичную обработку материала осуществляли в оригинальной базе данных Microsoft Excel 2002. Проверку законов нормального распределения выполняли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Оценку статистической значимости различий между группами проводили с помощью *t*-критерия Стью-

дента, в случае близкого к нормальному распределению. В случае распределения, отличающегося от нормального, был проведен корреляционный анализ по Спирмену (Реброва, 2002). С помощью U-теста Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова и Вальда–Вольфовица

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения первого учетного периода эксперимента было выявлено, что пассивное куре-

ние привело к статистически значимому более высокому содержанию в легочной ткани As и более низкому содержанию Ca, Mn и Zn (табл. 1). Уровень всех изученных эссенциальных элементов в опытной группе был несколько ниже, чем в контроле, на фоне незначительного увеличения Cd.

В плаценте животных опытной группы уровень кадмия был на 79,8% выше ($p < 0,001$). Других статистически значимых отличий выявлено не было.

Таблица 1. Содержание макроэлементов в биосубстратах самок-крыс после окончания первого учетного периода (мг/кг)

Элемент	Группа						t
	Контрольная			Опытная			
	M±m	min	max	M±m	min	max	
<i>Легочная ткань</i>							
As	0,08±0,007	0,06	0,1	0,10±0,002*	0,08	0,12	-2,83
Ca	181±1,006	168	189	63±0,55***	46	75	102,9
Co	0,04±0,002	0,03	0,06	0,03±0,004	0,01	0,08	2,08
Cr	0,62±0,07	0,41	0,97	0,43±0,04	0,09	0,68	2,34
Mn	0,56±0,03	0,33	0,72	0,49±0,01*	0,39	0,55	2,59
Se	0,28±0,02	0,27	0,29	0,23±0,007	0,17	0,32	2,14
Zn	24,0±1,174	21,1	32,3	20,9±0,226*	19,3	23,8	2,59
Cd	0,021±0,001	0,01	0,03	0,022±0,0002	0,02	0,02	-1,41
<i>Печень</i>							
As	0,06±0,003	0,05	0,1	0,05±0,002	0,04	0,08	1,79
Ca	38,3±0,41	33,1	43,2	44,0±0,1**	43,3	44,8	-13,0
Co	0,06±0,001	0,05	0,07	0,07±0,006	0,01	0,12	1,36
Cr	0,12±0,005	0,08	0,17	0,11±0,006	0,04	0,15	1,24
Mn	0,79±0,098	0,11	1,77	2,03±0,002**	2,01	2,04	-12,6
Se	0,41±0,013	0,31	0,47	0,40±0,01	0,31	0,45	0,62
Zn	26,4±0,16	25,5	27,8	33,9±0,11***	33	34,5	-39,4
Cd	0,011±0,01	0,01	0,013	0,01±0,0016	0,009	0,01	0,59
<i>Костная ткань</i>							
As	0,04±0,001	0,03	0,05	0,04±0,0004	0,03	0,04	0,00
Ca	27180±1138	20465	29398	22056±1258*	16421	28653	3,02
Co	0,07±0,0005	0,07	0,08	0,07±0,007	0,02	0,13	0,00
Cr	0,42±0,002	0,41	0,43	0,40±0,01	0,25	0,55	1,76
Mn	0,52±0,06	0,05	1,09	0,36±0,05	0,32	0,41	2,19
Se	0,11±0,004	0,07	0,13	0,10±0,001	0,09	0,1	2,21
Zn	48,8±1,31	36,1	55,9	42,9±2,62	10,5	59,6	2,02
Cd	0,012±0,002	0,003	0,025	0,012±0,002	0,03	0,015	0,00

Примечание: значения с уровнем значимости: * – $p > 0,95$; ** – $p > 0,99$; *** – $p > 0,999$.

Таблица 2. Содержание макроэлементов в биосубстратах самок-крыс и гомогенате плодов после окончания второго учетного периода (мг/кг)

Элемент	Группа						
	Контрольная			Опытная			t
	M±m	min	max	M±m	min	max	
<i>Легочная ткань</i>							
As	0,10±0,009	0,07	0,12	0,16±0,011**	0,105	0,22	-4,19
Ca	530±64,0	169	826	91,2±9,62**	23,2	174	6,76
Co	0,02±0,002	0,01	0,03	0,013±0,001*	0,006	0,02	4,46
Cr	0,30±0,011	0,24	0,37	0,12±0,06*	0,12	0,13	2,56
Mn	2,23±0,22	1,65	2,72	1,11±0,23*	0,006	2,15	3,52
Se	0,42±0,02	0,34	0,60	0,31±0,002	0,3	0,32	6,96
Zn	29,2±1,37	21,6	34,9	24,5±1,13	21,4	29,9	2,65
Cd	0,016±0,002	0,01	0,02	0,03±0,0045*	0,016	0,04	-6,14
<i>Печень</i>							
As	0,10±0,004	0,08	0,12	0,08±0,0067	0,036	0,113	2,48
Ca	64,3±1,25	58,1	73,8	104,6±4,54**	72,9	131	-8,56
Co	0,05±0,002	0,01	0,08	0,05±0,0009	0,04	0,06	0,00
Cr	0,22±0,03	0,14	0,36	0,18±0,008	0,08	0,28	1,42
Mn	2,67±0,09	2,12	3,86	2,22±0,14*	1,13	3,32	2,72
Se	0,55±0,03	0,33	0,72	0,49±0,006	0,41	0,56	2,37
Zn	29,4±0,91	19,6	36,6	33,5±1,375	19,3	44,8	-2,49
Cd	0,019±0,002	0,01	0,03	0,014±0,0002*	0,01	0,02	2,77
<i>Костная ткань</i>							
As	0,04±0,002	0,02	0,06	0,035±0,003	0,03	0,07	1,75
Ca	30631±3028	2161	54969	18889±2846*	4263	40219	2,83
Co	0,09±0,01	0,02	0,18	0,05±0,01*	0,02	0,08	3,56
Cr	0,46±0,03	0,23	0,58	0,41±0,06	0,20	0,81	0,71
Mn	0,51±0,06	0,17	0,91	0,39±0,046	0,25	0,73	1,68
Se	0,09±0,002	0,06	0,10	0,08±0,004*	0,07	0,08	4,39
Zn	52,2±4,67	15,9	92,6	28,7±4,76*	15,4	45,2	4,42
Cd	0,015±0,003	0,01	0,02	0,01±0,002	0,003	0,02	1,59
<i>Плацента</i>							
As	0,11±0,013	0,089	0,125	0,08±0,012*	0,066	0,11	4,72
Ca	104±10,0	90	114	114,3±10,5	95	131	-2,00
Co	0,013±0,002	0,01	0,015	0,01±0,001*	0,006	0,012	3,72
Cr	0,097±0,015	0,082	0,112	0,096±0,008	0,08	0,109	0,18
Mn	0,21±0,03	0,187	0,229	0,2±0,023	0,15	0,23	0,81
Se	0,21±0,025	0,184	0,234	0,2±0,015	0,17	0,26	1,01
Zn	18,1±1,8	16,33	19,9	15,6±0,9*	14,2	17,4	3,68
Cd	0,00115±0,0001	0,001	0,001	0,006±0,0002**	0,005	0,007	-21,3
<i>Плоды</i>							
As	0,02±0,004	0,002	0,031	0,03±0,002*	0,02	0,03	-3,16
Ca	2277±110	1456	2932	752±96,7**	192	1210	10,4
Co	0,009±0,002	0,006	0,012	0,03±0,009	0,01	0,07	-2,26
Cr	0,1±0,045	0,082	0,01	0,27±0,002**	0,21	0,4	-25,6
Mn	0,24±0,01	0,21	0,26	0,32±0,025*	0,19	0,45	-2,96
Se	0,27±0,054	0,22	0,34	0,44±0,025*	0,21	0,67	-6,75
Zn	18,2±0,55	15,7	22,1	21,4±0,74*	20,6	21,8	-3,46
Cd	0,0006±0,00002	0,0005	0,0006	0,0025±0,0008*	0,001	0,003	-2,43

Примечание: см. табл. 1.

В ткани печени животных опытной группы, напротив, наблюдалось статистически значимое более высокое содержание Са, Мп и Zn. В костной ткани изменения на фоне пассивного курения выражены в меньшей степени – статистически значимыми были более низкие значения Са.

В период гестации пассивное курение оказало выраженное влияние на элементный состав легочной ткани. После окончания второго учетного периода в опытной группе наблюдались статистически значимые более высокие уровни As (на 37,5%), Cd (на 46%) и более низкие уровни Са, Со, Сг и Мп (табл. 2) по сравнению с контролем. В печени самок опытной группы выявлены более высокие уровни Са ($p < 0,001$) и более низкие уровни Cd ($p < 0,05$). В костной ткани самок крыс наблюдалось более низкое содержание всех изученных элементов, но статистически значимая разница в сравниваемых группах выявлена только по Zn.

В плодах животных опытных групп наблюдались статистически значимые более высокие уровни Cr (на 63%), Mn (на 25%), Se (на 84%), Zn (на 15%), Cd (на 77%) и тенденция к более высоким значениям As и Со. Уровень Са в плодах животных опытной группы был значительно ниже (на 77%, $p < 0,001$).

При пассивном курении уровень мышьяка значительно повысился в легочной ткани. Известно, что мышьяк свободно проникает через плаценту и оказывает токсическое действие на организм плода (Lin et al., 2016). Это подтверждается незначительным увеличением этого элемента в плодах. Как показали исследования А. Cardenas с соавт., воздействие мышьяка в период внутриутробного развития оказывает влияние на уровень метилирования ДНК плаценты и пуповинных сосудов.

Пассивное курение привело к увеличению уровня кадмия в лёгочной ткани на 46%, в плаценте – на 80%, в теле плодов крыс – на 77%. Такое увеличение уровня кадмия в плаценте и плодах говорит о том, что, несмотря на барьерную функцию, плацента не обеспечивает полноценной защиты плода от кадмия. А повышенные уровни кадмия приводят к задержке созревания и нарушениям нервно-психического развития плода (Rodríguez-Barranco et al., 2013).

Пассивное курение приводило к повышенному депонированию Са в печени самок на фоне значительных потерь этого элемента костной и легочной тканью взрослых животных как в обычном состоянии, так и в период гестации. В плодах животных, подвергавшихся пассивному курению, уровень кальция был также значительно снижен.

Уровень кобальта статистически значимо отличался в сравниваемых группах только в легочной ткани самок крыс в период гестации. Наблюдалась также отчетливая тенденция к увеличению кобальта в гомогенатах плодов опытной группы. Аналогичные изменения наблюдались по содержанию хрома: в легочной ткани самок крыс опытной группы в период гестации уровень хрома был ниже ($p < 0,05$), а в плодах выше ($p < 0,01$).

Динамика изменения содержания Zn, Se и Mn в биосубстратах материнского организма, плаценте и плодах была во многом схожей, что согласуется с проведенными ранее исследованиями (Punshon et al., 2016). При пассивном курении беременных крыс уровень селена в биосубстратах матери был ниже, чем в контроле и имел статистически значимые более высокие значения в организме плода. Полученные данные согласуются с результатами исследования Реймонда Берка и соавторов, поддержанными национальным институтом здравоохранения США. При изучении механизма транспорта селена в системе «мать–плацента–плод» выявлено, что селенпротеин обеспечивает передачу селена для плода в селенодефицитных состояниях.

Под влиянием пассивного курения в биосубстратах матери зафиксированы более низкие значения содержания Zn и Mn на фоне статистически значимых более высоких значений в организме плода. Цинк является одним из основных эссенциальных микроэлементов и особое значение имеет в период беременности, так как является фактором риска для неблагоприятных исходов беременности и преждевременных родов. (Lamberti et al., 2016). В настоящее время доказано, что уровень Mn ассоциируется с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (Алиджанова и др., 2012).

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования показали, что уровни цинка, марганца, селена и хрома в организме плода под действием пассивного курения были более высокими, чем в контрольной группе, что может быть вызвано активным транспортом этих элементов от матери к плоду через плаценту из-за увеличения потребности плода как следствия токсического воздействия.
2. Пассивное курение влияет на баланс химических элементов в системе «мать–плацента–плод». Содержание химических элементов в организме матери, плаценте и плодах безусловно взаимосвязано, но химические элементы с различной биологической значи-

мостью и химическими свойствами помимо пассивной диффузии имеют и другие механизмы трансплацентарного переноса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиджанова И.А., Нотова С.В., Кияева Е.В., Мирошников С.В., Нестеров Д.В. Оценка метаболических показателей и гормонального статуса в условиях стресса. *Medline.ru*. 2012. Т. 13. № 3. С. 748–753.
- (Alidzhanova I.A., Notova S.V., Kiyayeva E.V., Miroshnikov S.V., Nesterov D.V. [Assessment of metabolic parameters and hormonal status under stress]. *Medline.ru*. 2012, 13(3): 748–753 [in Russ]).
- Дзюбайло А.В. Влияние курения на реализацию репродуктивной функции женщин. *Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия*. 2010. № 6 (80). С. 187–190.
- (Dzyubaylo A.V. [The effect of smoking on the realization of women's reproductive function]. *Vestnik SamGU. Estestvennonauchnaya seriya*. 2010, 6(80): 187–190 [in Russ]).
- Мирошников С.А., Лебедев С.В., Кван О.В., Рахматуллин Ш.Г. К методике формирования однородных групп животных по элементному статусу. *Вестник ОГУ*. 2006. № 2. С. 45–46.
- (Miroshnikov S.A., Lebedev S.V., Kvan O.V., Rakhmatullin Sh.G. [To the methodology of formation of homogeneous groups of animals on the element status]. *Vestnik OGU*. 2006, 2: 45–46[in Russ]).
- Нигматуллина Ю.Ф. Оценка влияния вредных привычек (курение) матерей на элементный статус детей. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2006. №12. (Биоэлементология). С. 169–171.
- (Nigmatullina Yu.F. [Assessment of the impact of bad habits (smoking) of mothers to element status of children]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2006, 12 (Bioehlementologia): 169–171 [in Russ]).
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
- (Rebrova O.Yu. [Statistical analysis of medical data. Application of Statistica software package]. Moscow: MediaSfera, 2002 [in Russ]).
- Семенова Т.В., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н., Милютин Ю.П., Арутюнян А.В. Особенности течения беременности и исходов родов при табакокурении. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014. Т. LXIII. №2. С. 50–58.
- (Semenova T.V., Arzhanova O.N., Bepalova O.N., Milyutina Yu.P., Arutyunyan A.V. [Peculiarities of pregnancy course and pregnancy outcomes in tobacco smoking]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2014, LXIII(2): 50–58 [in Russ]).
- Смольникова Н.М., Любимов Б.И., Дурнев А.Д., Скосырева А.М., Чиркова Е.М., Гуськова Т.А., Голованова И.В., Сюбаев Р.Д., Верстакова О.Л. Методические указания по изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ. В кн.: *Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ*. М., 2005. С. 87–100.
- (Smolnikova N.M., Lyubimov B.I., Durnev A.D., Skosyreva A.M., Chirkova E.M., Gus'kova T.A., Golovanova I.V., Syubaev R.D., Verstakova O.L. [Guidelines for studying reproductive toxicity of pharmacological substances]. In: [Manual on experimental preclinical studies of new pharmacological agents]. Moscow, 2005. 87–100 [in Russ]).
- Соломина А.С. Влияние афобазола на генетическую и репродуктивную токсичность табачного дыма у крыс. Дисс. ... канд. биол. наук. М., 2011. 139 с.
- (Solomina A.S. [Afobazole Influence on genetic and reproductive toxicity of tobacco smoke in rats]. PhD Thesis. Moscow, 2011 [in Russ]).
- Шабалова Н.П. Неонатология. Т.1. М.: «МЕДпресс-информ», 2006. С. 109–114.
- (Shabalova N.P. [Neonatology]. Vol.1. Moscow: «MEDpress-inform», 2006. 109–114 [in Russ]).
- Cardenas A., Houseman E.A., Vaccarelli A.A., Quamruzzaman Q., Rahman M., Mostofa G., Wright R.O., Christiani D.C., Kile M.L. In utero arsenic exposure and epigenome-wide associations in placenta, umbilical artery, and human umbilical vein endothelial cells. *Epigenetics*. 2015, 10(11): 1054–1063.
- Hammond D., Fong G.T., McNeill A., Borland R., Cummings K.M. Effectiveness of cigarette warning labels in informing smokers about the risks of smoking: findings from International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tobacco Control*. 2006, 15(30): 19–25.
- Herrmann M., King K., Weitzman M. Prenatal tobacco exposure and postnatal secondhand smoke exposure and child neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics*. 2008, 20: 184–190.
- Husgafvel-Pursiainen K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutat Res*. 2004, 567(2–3): 427–445.
- Jauniaux E., Burton G.J. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. *Early Hum Dev*. 2007, 83(11): 699–706.
- Klonoff-Cohen H.S., Edelstein S.L., Lefkowitz E.S., Srinivasan I.P., Kaegi D., Chang J.C., Wiley K.J. The effect of passive smoking and tobacco exposure through breast milk on sudden infant death syndrome. *JAMA*. 1995, 273(10): 795–798.
- Lamberti L.M., Fischer Walker C.L., Black R.E. Zinc deficiency in childhood and pregnancy: evidence for intervention effects and program responses. *World Rev Nutr Diet*. 2016, 115:125–133.
- Lin Y., Zhuang L., Ma H., Wu L., Huang H., Guo H. [Study on congenital cardiac anomalies induced by arsenic exposure before and during maternal pregnancy in fetal rats]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2016, 45(1): 93–97 [in Chinese].

Lips K.S., Bruggmann D., Pfiel U., Vollerthun R., Grando S.A., Kummer W. Nicotinic acetylcholine receptors in rat and human placenta. *Placenta*. 2005, 26(10): 735–746.

Nelson E., Goubet-Wiemers C., Guo Y. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 2: histological changes. *Human and Experimental Toxicology*. 1999, 18(14): 257–264.

Nelson E., Jodscheit K., Guo Y. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 1: gross morphological effects. *Human and Experimental Toxicology*. 1999, 18(14): 252–256.

Punshon T., Li Z., Marsit C.J., Jackson B.P., Baker E.R., Karagas M.R. Placental metal concentrations in relation to maternal and infant toenails in a U.S. cohort. *Environ Sci Technol*. 2016, 50(3): 1587–1594.

Rodríguez-Barranco M.I., Lacasaña M., Aguilar-Garduño C., Alguacil J., Gil F., González-Alzaga B., Rojas-García A. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neuro development and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2013, 454–455: 562–577.

Savitz D.A., Murnane P. Behavioral influences on pre-term birth: a review. *Epidemiology*. 2010, 21: 291–299.

Shea K.A., Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine&Tobacco Research*. 2008, 10: 267–278.

Wigle D.T., Arbuckle T.E., Turner M.C., Berube A., Yang Q., Liu S., Kreski D. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008, 11(5–6): 373–517.

EVALUATION OF TRACE ELEMENTS CONTENT IN «MOTHER-PLACENTA-FETUS» SYSTEM IN EXPERIMENTAL MODELLING OF PASSIVE SMOKING

S.V. Notova^{1,2}, E.V. Kiyayeva¹, L.V. Lizyurchik¹, S.S. Akimov¹

¹ Orenburg State University, Pobedy ave., 13, Orenburg 460018, Russia

² All-Russian Research Institute of Beef Cattle Breeding, 9 Yanvary str. 29, Orenburg 460000, Russia

ABSTRACT. The article presents the results of research on the effect of passive smoking on trace elements content in «mother–placenta–fetus» system in the experiment. The objects of study were Wistar rats (age 6–7 mo, body wt 200 ± 10 g, $n = 40$) and their fetuses. In the first accounting period the rats were non-pregnant, in the second one - pregnant. The study on the establishment of reproductive toxicity and embryotoxicity of tobacco smoke was conducted through exposure of rats to smoke atmosphere («secondhand smoke» model) in an exposure chamber. Samples of lung, liver, bone and placenta were used to study elemental status of the animals. Average sample was formed to study the elemental composition of the fetus. The study revealed that secondhand smoke affected the balance of chemical elements in the «mother–placenta–fetus» system. Thus, at the end of the first accounting period of the experiment in the lung tissue of animals of the experimental group the content of As significantly increased and the concentration of Ca, Mn, and Zn decreased. On the contrary, in liver tissue a significantly higher content of Ca, Mn, Zn was detected. In bone tissue lower amounts of Ca were found. During gestation period the passive smoking had maximal impact on the elemental status of animal organism: in lung tissue statistically higher levels of As, Cd and lower levels of Ca, Co, Cr, Mn were observed. In the liver higher levels of Ca and lower levels of Cd were revealed. In the bones lower contents of Zn was found. In placenta of animals of the experimental group the level of Cd was higher. In fetuses of experimental groups there were observed statistically higher levels of Cr, Mn, Se, Zn, Cd and a lower level of Ca.

KEYWORDS: pregnancy, passive smoking, nicotine, embryotoxicity, trace elements.