

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

**ДИСБАЛАНС МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЙ У ДЕТЕЙ****Е.А. Музыко^{1*}, Л.И. Лашенцова¹, Г.А. Ткачева², В.Н. Перфилова¹**¹ ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1² ФГБОУ ВО Волгоградский государственный социально-педагогический университет, 400066, г. Волгоград, пр. им. В. И. Ленина, 27

РЕЗЮМЕ. Избыточное или недостаточное поступление микроэлементов в организм в период гестации приводит к формированию не только различных осложнений беременности у матери, но и отрицательно воздействует на развивающегося ребенка. Эпигенетические модификации ДНК плода, гормональные изменения, усиление окислительных процессов с одновременным снижением активности антиоксидантных ферментов являются основными причинами возникновения отклонений у детей на разных этапах постнатального онтогенеза при микроэлементозах во время беременности. Дефицит цинка в период гестации может приводить к замедлению роста у младенцев, формированию врожденных пороков, развитию перинатальной энцефалопатии. У матерей, дети которых имели низкую массу тела и малую окружность головы при рождении, в сыворотке крови отмечается увеличение содержания меди. Недостаток данного микроэлемента приводит к возникновению аномалий мозга и сердца эмбрионов. Избыток и дефицит марганца во время беременности обуславливают внутриутробную задержку роста плода, нарушение умственного и психомоторного развития у детей в постнатальном онтогенезе. Недостаток бора вызывает нарушение дифференцировки клеток на ранних стадиях эмбриогенеза, а его избыточное поступление в организм беременной способствует снижению массы тела и роста младенцев. Низкий уровень селена, никеля и молибдена у матери ассоциируется с формированием пороков развития лица, челюстей и зубов у ребенка, дефектов нервной трубки плода, которые могут проявляться в виде анэнцефалии и расщелины позвоночника. У детей, рожденных матерями с недостатком селена, отмечаются низкие показатели психомоторного развития. Избыточное потребление во время беременности никеля, фтора и шестивалентного хрома оказывает тератогенный эффект. Повышение содержания хрома в моче беременных женщин коррелирует с уменьшением антропометрических параметров плода, фтора – с низкими показателями интеллекта и развитием синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей в возрасте 6–12 лет. Поэтому выявление и своевременная коррекция микроэлементозов в период беременности имеет важное значения для сохранения здоровья ребенка в ближайшие и отдаленные периоды жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроэлементы, беременность, задержка внутриутробного развития, низкий вес при рождении, врожденные патологии, неврологические и психические расстройства у детей.

ВВЕДЕНИЕ

Микроэлементный состав организма беременной оказывает влияние не только на здоровье матери, но и играет важную роль в нормальном развитии ребенка. Цинк, медь, марганец, селен, бор, кобальт, молибден, никель, хром участвуют в клеточном метаболизме, реализации антиоксидантной защиты, влияют на активность ферментов, регулируют экспрессию генов и принимают участие в синтезе белка.

Известно, что в первом триместре беременности недостаток микроэлементов может приво-

дить к изменению внутриутробного развития плода и самопроизвольному аборту, в втором и третьем – к нарушению формирования и функционирования различных органов и систем (Веропотвелян и др., 2014).

С другой стороны, антропогенное загрязнение окружающей среды и избыточное потребление микроэлементов в период гестации ассоциируется с эпигенетическими модификациями ДНК плода, что обуславливает возникновение врожденных пороков развития, патологических состояний у новорожденных, отдаленных послед-

* Адрес для переписки:
Музыко Елена Андреевна
E-mail: muzyko.elena@mail.ru

ствий для здоровья ребенка в будущем (Иванова, 2016).

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ЗАДЕРЖКУ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА И НИЗКУЮ МАССУ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Дефицит цинка во время беременности может приводить к замедлению роста у младенцев. При обследовании детей, имеющих низкую массу тела при рождении (менее 2,5 кг), было обнаружено, что средний уровень цинка в сыворотке у них был значительно ниже ($83,45 \pm 16,74$ мкг/дл) по сравнению с потомством с нормальным весом ($93,74 \pm 19,95$ мкг/дл, $p < 0,05$). Такая же тенденция отмечалась у рожениц: содержание Zn^{2+} было ниже у матерей новорожденных с низкой массой тела ($67,02 \pm 15,99$ мкг/дл) по сравнению с женщинами, чьи дети имели нормальную массу тела при рождении ($83,59 \pm 18,46$ мкг/дл, $p < 0,05$) (Jyotsna et al., 2015). Сообщалось также, что дополнительное потребление цинка женщинами во время беременности способствует увеличению процента рождения детей с нормальной массой тела (Naher et al., 2012). Вероятно, это связано с тем, что цинк стимулирует выработку гормона роста, который активирует синтез инсулиноподобного фактора роста I (insulin-like growth factor 1, IGF-I), отвечающего за пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь – хрящевой и костной, и таким образом принимает участие в контроле роста костей (Domenech et al., 2001).

Однако Ota E. с соавт. (Ota et al., 2015) указывают на то, что дополнительный прием цинка при беременности приводит к снижению риска преждевременных родов, но не влияет на численность детей, родившихся с низкой массой тела.

Обнаружено, что уровень меди в пуповинной крови детей с низкой массой тела при рождении и сыворотке их матерей значительно выше, чем у детей с нормальной и повышенной массой тела (Bermúdez et al., 2015). Имеются данные о влиянии меди на антропометрические показатели плода, о чем свидетельствует наличие отрицательной корреляции между концентрацией микроэлемента в плазме беременной и окружностью головы у новорожденного (Ugwuja et al., 2015). Вероятно, подобное негативное влияние избытка Cu^{2+} связано с изменением экспрессии генов, контролирующих рост и развитие организма, фолдинг белков, протеолиз, сигнальные пути PI3K (phosphoinositide 3-kinase) и MAPK

(Lewis, Keller, 2009), которые играют важную роль в регуляции клеточного цикла.

Vigeh M. с соавт. (Vigeh et al., 2008) обнаружили значительно более низкую концентрацию марганца в крови матерей, у детей которых наблюдалась внутриутробная задержка роста, однако в пуповинной крови отмечалась обратная зависимость. Исследование Zota A.R. с соавт. (Zota et al., 2009) позволило частично объяснить подобные отличия, они выявили, что связь между количеством марганца в крови матери и массой тела ребенка носит не линейный, а U-образный характер, поэтому как более низкое, так и более высокое содержание марганца связано с небольшой массой тела при рождении.

Поскольку марганец является компонентом костного матрикса и кофактором ферментов, необходимых для метаболизма костной ткани, то его дефицит во внутриутробном периоде приводит к замедлению роста ребенка (Bolze et al., 1985). В то же время избыток этого микроэлемента может способствовать активации свободнорадикальных процессов, так как марганец является металлом с переменной валентностью. Окислительный стресс ассоциируется с изменением экспрессии генов, влияющих на остеогенез плода, что приводит к уменьшению его размера и аномалиям конечностей (Prater et al., 2008).

Дефицит бора вызывает нарушение дифференцировки клеток на ранних стадиях эмбриогенеза. В исследовании *in vitro* было показано, что при 72-часовом культивировании двухклеточных эмбрионов, полученных от мышей, которые находились на диете с низким содержанием бора (0,04 мкг/г) в течение 10, 12 и 16 недель, наблюдалось уменьшение числа клеток бластоцисты и увеличение случаев их деградации по сравнению с эмбрионами от животных, находившихся на диете с нормальным содержанием микроэлемента (2,00 мкг/г) (Lanoue et al., 1998). Длительное добавление его в рацион беременных животных приводит к увеличению массы тела потомства (Armstrong et al., 2002).

Вместе с тем повышенные концентрации микроэлемента могут оказывать токсическое действие. Так, результаты когортного исследования беременных женщин и детей в течение первых 6 мес. жизни, употреблявших питьевую воду с высоким содержанием бора, свидетельствуют о тенденции к уменьшению роста младенцев при повышенных уровнях этого микроэлемента в пуповинной крови. Кроме того, была выявлена

связь между антропометрическими показателями детей 3–6 мес. и концентрацией бора в моче новорожденных – каждое увеличение уровня микроэлемента в два раза способствовало снижению веса и роста младенца на 200 г и 0,57 см соответственно (Hjelm et al., 2019), что может быть связано с действием бора на функционирование щитовидной железы. Избыточное потребление бора может привести к гипотиреозу, который в детском и подростковом возрасте вызывает задержку созревания скелета и хондроцитов, синтеза хрящевого матрикса, минерализации, что способствует замедлению роста ребенка (Benyi, Savendahl, 2017).

При этом Duydu Y. и соавт. (Duydu et al., 2018) не выявили связи между высокой концентрацией бора (274,58 (151,81–975,66) нг/г) в сыворотке крови у беременных женщин и самопроизвольными абортными, мертворождением, младенческой смертностью, преждевременными родами, врожденными аномалиями плода, массой тела ребенка при рождении.

Было показано, что повышение содержания хрома в моче беременных женщин связано с уменьшением антропометрических параметров плода, особенно в первом и втором триместрах, а также с низкой массой тела ребенка при рождении (Peng et al., 2018, Xia et al., 2016). Вероятно, это связано с тем, что Cr^{6+} может накапливаться в плаценте, и его уровень положительно коррелирует с количеством маркеров окислительного стресса и апоптоза, при этом наблюдается уменьшение активности антиоксидантных ферментов (Vanu et al., 2018).

Исследование концентрации селена, кобальта, молибдена и никеля в материнской и пуповинной крови выявило корреляцию между содержанием этих микроэлементов и низкой массой тела при рождении (Al-Saleh et al., 2004, Hu et al., 2015, Nazemi et al., 2015).

ДИСБАЛАНС МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У МАТЕРИ КАК ФАКТОР РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПАТОЛОГИЙ У ДЕТЕЙ

Цинк необходим для нормального функционирования эпигенома. Он контролирует реакции метилирования, изменения конформации ферментов, молекул ДНК и гистоновых белков, входит в состав ДНК-полимеразы и тимидинкиназы. Начальный этап эмбриогенеза и ранние стадии клеточного цикла наиболее чувствительны к его дефициту. Имеются данные о высокой

степени распространения уродств плода, связанных с низким содержанием цинка в организме беременных женщин. В экспериментальном исследовании обнаружено уменьшение метилирования ДНК и гистонов в печени у мышей во внутриутробном периоде при недостаточном поступлении цинка, что может быть причиной нарушения механизмов регуляции экспрессии генов и точной дифференцировки (Ma et al., 2014).

При дефиците меди, у эмбрионов крыс отмечаются аномалии формирования мозга и сердца, что, возможно, связано с низкой активностью медь-цинк-супероксиддисмутазы и высокими концентрациями супероксид-аниона, приводит к образованию пероксинитрита – сильного биологического окислителя – и последующему повреждению клеток (Beckers-Trapp et al., 2006).

Недостаток марганца в организме беременной женщины связан с возникновением хондродистрофии, атаксии, склонности к конвульсиям, формированием изогнутых (кривых) длинных костей, куполообразного черепа у потомства (Hunt, 2008). Было показано, что дефицит марганца влияет на развитие хондроцитов, приводя к уменьшению ширины пролиферативной зоны и изменяя экспрессию мРНК регулятора апоптоза Bcl-2, что значительно увеличивает скорость этого процесса, и гена *p21*, кодирующего белок CDKN1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A), который играет важную роль в клеточном ответе на повреждение ДНК (Wang et al., 2014).

Дефицит селена во время беременности ассоциируется с формированием дефектов нервной трубки плода (Martín et al., 2004), что обусловлено активацией свободнорадикальных процессов и недостаточностью антиоксидантной системы защиты, поскольку данный микроэлемент входит в состав супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы.

Выявлено, что повышенное поступление Se оказывает тератогенный эффект на развивающиеся эмбрионы птиц и рыб. Высокий уровень селена и кобальта в волосах у матери ассоциируется с возникновением врожденных пороков сердца у детей (Guo et al., 2018, Zhang et al., 2020). При этом в клиническом случае, описанном D'Oría L. и соавт. (D'Oría et al., 2018), тяжелая хроническая селеновая интоксикация в первом триместре беременности не приводила к возникновению врожденных аномалий у ребенка.

В исследовании Owayolu A. и соавт. (Owayolu et al., 2017) показано, что значительно

более низкие средние уровни молибдена в амниотической жидкости беременных женщин ассоциированы с повышенным риском возникновения дефектов нервной трубки плода. Нарушения эмбрионального органогенеза на фоне дефицита молибдена могут проявляться в виде возникновения орофациальных расщелин у ребенка – врожденном пороке развития лица, челюстей и зубов. Выявлено, что высокие концентрации этого микроэлемента в сыворотке матери связаны с уменьшением вероятности формирования данной патологии у детей (Yin et al., 2020). Развитие таких отклонений может быть обусловлено дефицитом ферментов, содержащих молибден, и кофактора молибдена (MoCo). Дефицит MoCo типа А является врожденным метаболическим заболеванием и проявляется экстрапиримидными расстройствами, судорогами и пороками развития у потомства: анэнцефалией, подвывихом хрусталика глаза и др. (Громова и др. 2019). Патология характеризуется сульфитной интоксикацией и повреждением головного мозга новорожденного, что, в конечном итоге, может привести к летальному исходу (Lubout et al., 2018).

Yan L. и соавт. (Yan et al., 2017) была обнаружена связь между снижением концентрации никеля, молибдена и цинка в волосах матери и наличием таких дефектов нервной трубки у плода, как анэнцефалия и расщелина позвоночника.

В то же время избыточное поступление никеля из окружающей среды может негативно влиять на здоровье плода, поскольку этот микроэлемент обладает гено-, гемато-, иммунотоксическим, канцерогенным и тератогенным эффектами. Высокие концентрации никеля в волосах матери и плаценте положительно коррелируют с риском развития ишемической болезни сердца, дефектов перегородки, конотрункальных пороков, обструкции выносящих отделов левого и правого желудочков у детей (Zhang et al., 2019). В экспериментальном исследовании Saini S. и соавт. (Saini et al., 2013) пероральное введение никеля с 6-го по 13-й день гестации швейцарским мышам-альбиносам способствовало увеличению случаев гибели плодов и формирования у них таких пороков развития, как гидроцефалия, микро- и экзофтальм, пупочная грыжа и аномалии в строении скелета.

Подобное действие микроэлемента может быть обусловлено эпигенетическими механизмами. Никель в соматических и эмбриональных стволовых клетках ингибирует окисление 5-ме-

тилцитозина опосредованное Tet-белками (ten-eleven translocation proteins), которые участвуют в ядерном репрограммировании, эмбриональном развитии и регуляции экспрессии генов (Yin et al., 2018). Кроме того, избыток никеля в пуповинной крови новорожденных ассоциируется с увеличением уровня 8-гидроксидезоксигуанозина в плазме, что свидетельствует об окислительном повреждении ДНК (Ni et al., 2014).

Избыточное потребление фтора и фторсодержащих соединений в течение беременности способствует увеличению вероятности развития врожденных аномалий у детей, и, очевидно, связано с прямым воздействием микроэлемента на клетки эмбриона. Поскольку фтор имеет высокую степень электроотрицательности, то может взаимодействовать с положительно заряженными ионами, в том числе кальцием и магнием, которые играют важную роль в нормальном развитии костей и зубов (Peckham and Awofeso, 2014). Кроме того, обнаружено, что неорганические фторидные соединения могут нарушать работу ферментов, присоединяясь к ионам металлов или образуя конкурентные водородные связи в активном центре (Czajka, 2012).

Шестивалентный хром способен проникать через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры, накапливаться в организме плода и вызывать отклонения в его развитии (Томилова и др., 2012). Li Y. и соавт. (Li et al., 2008) обнаружили, что увеличение концентрации хрома в пуповинной крови новорожденных ассоциируется с повреждением ДНК лимфоцитов.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ДИСБАЛАНСОМ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

У детей с малой массой тела и недостаточностью цинка существенно возрастает риск развития перинатальной энцефалопатии. Нехватка микроэлемента в периоды интенсивного развития мозга плода может вызвать угнетение клеточного деления во время формирования крупных нейронов и уменьшение объема мозга.

Мальформации были обнаружены у плодов крыс, находящихся на цинк-дефицитной диете, и частота их увеличивалась, если в рационе наряду с недостаточным количеством цинка была повышена концентрация меди (Reinstein et al., 1984).

Однако высокие уровни цинка в пуповинной крови отрицательно влияют на неврологический статус новорожденного, о чем свидетельствует поведение в тестах для оценки реакций на внешние стимулы, и способствуют снижению пассивного мышечного тонуса, что приводит к задержке темпов моторного развития (Yang et al., 2013). Предполагается, что нейротоксическое действие этого микроэлемента, вызванное его избыточным поступлением в организм матери, связано с развитием эксайтотоксичности, окислительного стресса и энергодефицита (Moglis, Levenson, 2012). В исследовании, проведенным Zhu с соавт. (Zhu et al., 2012), было показано, что повышенный уровень внеклеточного Zn^{2+} способствует полиубиквитинированию белков в культивируемых нейронах гиппокампа и активации p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнального пути, что может вызывать апоптоз нервных клеток.

Недостаток меди в организме у матери оказывает тератогенный эффект на головной мозг плода, приводит к умственной отсталости и задержке психомоторного развития детей в постнатальном онтогенезе (Madsen, Gitlin, 2007). При этом тяжесть отклонений зависит от продолжительности и степени дефицита данного микроэлемента. Вероятно, недостаток меди способствует замедлению роста нейритов и усиливает апоптоз клеток головного мозга ребенка вследствие активации свободнорадикальных процессов и снижения активности антиоксидантных ферментов, что обуславливает возникновение названных нарушений (Birkaya, Aletta, 2004, Uriu-Adams et al., 2010).

Изучение взаимосвязи между уровнем марганца в крови матери и неврологическими проявлениями у младенцев в возрасте 6 мес. показало, что как высокое, так и низкое содержание микроэлемента связано с нарушением умственного и психомоторного развития у детей (Chung et al., 2015). Неврологические заболевания у потомства, вызванные изменением гомеостаза марганца, могут являться следствием биаллельных мутаций генов белков-транспортеров Mn SLC30A10, SLC39A14 и SLC39A8 (Anagianni, Tuschl, 2019).

Вместе с тем Ode A. и соавт. (Ode et al., 2015) не выявили связи между концентрациями марганца в сыворотке пуповинной крови и синдромом дефицита внимания с гиперреактивностью у детей в возрасте от 5 до 17 лет.

Обнаружена связь между небольшим содержанием селена (в концентрации $\leq 0,90$ мкмоль/л) в сыворотке крови матери на 18-й неделе беременности с низким показателем психомоторного развития детей через 6 мес. после рождения, при концентрации $\leq 0,78$ мкмоль/л на 36-й неделе – с повышенным риском возникновения инфекционных заболеваний в течение первых шести недель жизни ребенка (Varsi et al., 2017). Одним из предполагаемых механизмов положительного влияния селена на познавательные способности детей является то, что он входит в состав антиоксидантных ферментов в клетках нервной системы (Power, Blumbergs, 2009, Schweizer, Fradejas-Villar, 2016). Результаты исследований на животных свидетельствуют, что селен может предотвратить потерю дофамина, перекисное окисление липидов и дегенерацию нейронов в головном мозге, вызванные прооксидантными токсикантами (Zafar et al., 2003).

У женщин, родивших детей с гипоксическим ишемическим поражением центральной нервной системы, наблюдался существенный сывороточно-эритроцитарный дисбаланс кобальта. А уровень этого микроэлемента в плаценте при гипоксии был меньше в 4 раза по сравнению с таковым при физиологическом течении беременности. В пуповинной крови и моче здоровых доношенных новорожденных концентрация кобальта была более высокой, чем у детей с гипоксическим ишемическим поражением центральной нервной системы (Тарасова и др., 2017), что может быть обусловлено нейропротекторным действием Co^{2+} . Показано, что в небольших дозах этот микроэлемент оказывает эффект, подобный гипоксическому прекодиционированию, стимулируя выработку эритропоэтина и увеличивая адаптивные возможности организма в условиях гипоксии (Simonsen et al., 2012).

Повышенное содержание фтора в моче беременных женщин коррелирует с низкими показателями интеллекта и развитием синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей в возрасте 6–12 лет (Bashash et al., 2017). В экспериментальном исследовании Bartos M. и соавт. (Bartos et al., 2018) обнаружено, что добавление фтора в концентрации 5 и 10 мг/л в питьевую воду беременных и лактирующих самок крыс приводило к снижению памяти у 90-дневного потомства женского пола и сопровождалось уменьшением экспрессии каталазы в гиппокампе и мРНК *альфа-7*-никотинового рецептора, имею-

щего важное значение для обеспечения когнитивных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение гомеостаза микроэлементов в период гестации определяет не только здоровье матери, но и оказывает значительное влияние на плод. Недостаточное или избыточное поступление цинка, меди, марганца, селена, бора, кобальта, молибдена, никеля, фтора и хрома может привести к рождению детей с синдромом задержки внутриутробного развития, формированию врожденных патологий различных органов и систем, возникновению неврологических нарушений на разных этапах постнатального онтогенеза ребенка.

В соответствии с теорией «внутриутробного программирования», дисбаланс микроэlementного состава у матери может ассоциироваться с эпигенетическими модификациями ДНК плода и новорожденного, которые приводят к изменению экспрессии генов различных рецепторов, транспортных белков, ферментов, в том числе антиоксидантных, факторов роста и др. (Сандакова, Жуковская, 2019). Это способствует нарушению метаболизма клетки, ограничению клеточной

пролиферации и дифференцировки, что имеет важное значение для органогенеза ребенка и, соответственно, его здоровья на разных этапах индивидуального развития.

Цинк, медь, марганец, селен, бор, кобальт, молибден, никель, фтор и хром участвуют в различных биохимических реакциях, входят в состав молекул белков-транспортёров, гормонов, ферментов, поэтому дефицит названных микроэлементов при беременности также может служить причиной развития заболеваний у детей (Ших, Абрамова, 2016).

Еще одним механизмом неблагоприятного влияния избытка или недостатка микроэлементов на плод может служить окислительный стресс, причиной которого являются активация свободнорадикальных процессов и нарушение работы ферментов антиоксидантной защиты организма.

Во время беременности потребность матери и плода в эссенциальных микроэлементах изменяется в зависимости от срока, поэтому вопрос рационализации их потребления в период гестации, а именно дифференцированный и взвешенный подход к дозированию микроэлементов, актуален не только в акушерской, но и в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Погуляй Ю.С., Холодова Н.С. Важность микронутриентов при беременности. *Здоровье женщины*. 2014; 8: 57–64.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К., Тапильская Н.И. Систематический анализ эффектов молибдена: здоровье беременной и плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(4): 83–94.
- Иванова И.Е. Значение микроэлементов и витаминов для профилактики врожденных пороков развития у детей. *Здравоохранение Чувашии*. 2016; 4: 46–51.
- Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Фетальное программирование. *Медицинский алфавит*. 2019; 2(14): 17–20.
- Тарасова И.В., Клименко Т.М., Касян С.Н., Романюк О.К., Петрашенко В.А., Пилипец О.А. Содержание кобальта в биосредах доношенных новорождённых как предиктор возникновения гипоксически-ишемического поражения ЦНС. *Запорожский медицинский журнал*. 2017; 19(1 (100)): 77–80.
- Томилова И.К., Громова О.А., Гришина О.В. Макро- и микроэлементы в головном мозге плода и новорожденного в норме и патологии. *Нейрохимия*. 2012; 29(1): 5–10.
- Ших Е.В., Абрамова А.А. Витаминно-минеральный комплекс при беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 352 с.
- Al-Saleh E., Nandakumaran M., Al-Shammari M., Al-Falah F., Al-Harouny, A. Assessment of maternal–fetal status of some essential trace elements in pregnant women in late gestation: relationship with birth weight and placental weight. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2004; 16(1): 9–14. doi: 10.1080/14767050412331283157.
- Anagianni S., Tuschl K. Genetic disorders of manganese metabolism. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19(6): 33. doi: 10.1007/s11910-019-0942-y
- Armstrong T.A., Flowers W.L., Spears J.W., Nielsent F.H. Long-term effects of boron supplementation on reproductive characteristics and bone mechanical properties in gilts. *J. Anim. Sci.* 2002; 80(1): 154–61. doi: 10.2527/2002.801154x.
- Banu S.K., Stanley J.A., Taylor R.J., Sivakumar K.K., Arosh J.A., Zeng L. Pennathur S., Padmanabhan V. Sexually Dimorphic Impact of Chromium Accumulation on Human Placental Oxidative Stress and Apoptosis. *Toxicol. Sci.* 2018; 161(2): 375–387. doi: 10.1093/toxsci/kfx224.
- Bartos M., Gumilar F., Gallegos C.E., Bras C., Dominguez S., Mónaco N., Esandi M.D.C., Bouzat C., Cancela L.M., Minetti A. Alterations in the memory of rat offspring exposed to low levels of fluoride during gestation and lactation: Involvement of the $\alpha 7$ nicotinic receptor and oxidative stress. *Reprod Toxicol.* 2018; 81: 108–114. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.07.078.

- Bashash M., Thomas D., Hu H., Martinez-Mier E.A., Sanchez B.N., Basu N., Peter-son K.E., Ettinger A.S., Wright R., Zhang Z., Liu Y., Schnaas L., Mercado-García A., Tél-lez-Rojo M.M., Hernández-Avila M. Prenatal fluoride exposure and cognitive outcomes in children at 4 and 6-12 years of age in Mexico. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125(9): 097017. doi: 10.1289/EHP655.
- Beckers-Trapp M.E., Lanoue L., Keen C.L., Rucke R.B., Uriu-Adams J.Y. Abnormal development and increased 3-nitrotyrosine in copper-deficient mouse embryos. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40(1): 35–44. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.020.
- Benyi E., Savendahl L., 2017. The physiology of childhood growth: hormonal regulation. *Horm Res Paediatr.* 2017, 88(1): 6–14. doi: 10.1159/000471876.
- Bermúdez L., García-Vicent C., López J., Torró M.I., Lurbe E. Assessment of ten trace elements in umbilical cord blood and maternal blood: association with birth weight. *J. Transl. Med.* 2015; 13: 291. doi: 10.1186/s12967-015-0654-2.
- Birkaya B., Aletta J.M. NGF promotes copper accumulation required for optimum neurite outgrowth and protein methylation. *J. Neurobiol.* 2004; 63, 49–61. doi: 10.1002/neu.20114.
- Bolze M.S., Reeves R.D., Lindbeck F.E., Kemp S.F., Elders M.J. Influence of manganese on growth, somatomedin and glycosaminoglycan metabolism. *J. Nutr.* 1985; 115: 352–358. doi: 10.1093/jn/115.3.352.
- Chung S.E., Cheong H.K., Ha E.H., Kim B.N., Ha M., Kim Y., Hong Y.C., Park H., Oh S.Y. Maternal blood manganese and early neurodevelopment: the mothers and children's environmental health (MOCEH) study. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(7): 717–22. doi: 10.1289/ehp.1307865.
- Czajka M. Systemic effects of fluoridation. *J. Orthomol. Med.* 2012; 27:123–130.
- Domenech E., Diaz-Gomez N.M., Barroso F., Cortabarría C. Zinc and perinatal growth. *Early Hum. Dev.* 2001; 65: S111–7. doi: 10.1016/s0378-3782(01)00213-4.
- D'Oria L., Apicella M., De Luca C., Licameli A., Neri C., Pellegrino M., Simeone D., De Santis M. Chronic exposure to high doses of selenium in the first trimester of pregnancy: Case report and brief literature review. *Birth Defects Res.* 2018; 110(4): 372–375. doi: 10.1002/bdr2.1148.
- Duydu Y., Başaran N., Üstündağ A., Aydın S., Yalçın C.Ö., Anlar H.G., Bacanlı M., Aydos K., Atabekoğlu C.S., Golka K., Ickstadt K., Schwerdtle T., Werner M., Meyer S., Bolt H.M. Birth weights of newborns and pregnancy outcomes of environmentally boron-exposed females in Turkey. *Arch. Toxicol.* 2018, 92(8): 2475-2485. doi: 10.1007/s00204-018-2238-4.
- Guo Y., Yu P., Zhu J., Yang S., Yu J., Deng Y., Li N., Liu Z. High maternal selenium levels are associated with increased risk of congenital heart defects in the offspring. *Prenat. Diagn.* 2019; 39(12): 1107–1114. doi: 10.1002/pd.5551.
- Hjelm C., Harari F., Vahter M. Pre- and postnatal environmental boron exposure and infant growth: Results from a mother-child cohort in northern Argentina. *Environ. Res.* 2019; 171: 60–68. doi: 10.1016/j.envres.2019.01.012.
- Hu X, Zheng T, Cheng Y, Holford T, Lin S, Leaderer B, Qiu J, Bassig BA, Shi K, Zhang Y, Niu J, Zhu Y, Li Y, Guo H, Chen Q, Zhang J, Xu S, Jin Y. Distributions of heavy metals in maternal and cord blood and the association with infant birth weight in China. *J. Reprod. Med.* 2015; 60(1–2): 21–9.
- Hunt C.D. Trace elements in human diets, nutrition, and health: essentiality and toxicity. *Cell. Biol. Toxicol.* 2008; 24: 341–380. doi: 10.1007/s10565-008-9082-x.
- Jyotsna S., Amit A., Kumar A. Study of serum zinc in low birth weight neonates and its relation with maternal zinc. *J. Clin. Diag. Res.* 2015; 9(1): SC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/10449.5402.
- Lanoue L., Taubeneck M.W., Muniz J., Hanna L.A., Strong P.L., Murray F.J., Nielsen F.H., Hunt C.D., Keen C.L. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems. *Biol. Trace Elem. Res.* 1998; 66(1–3): 271–98. doi: 10.1007/BF02783143.
- Lewis S.S., Keller S.J. Identification of copper-responsive genes in an early life stage of the fathead minnow *Pimephales promelas*. *Ecotoxicology.* 2009; 18(3): 281–92. doi: 10.1007/s10646-008-0280-3.
- Li Y., Xu X., Liu J., Wu K., Gu C., Shao G., Chen S., Chen G., Huo X. The hazard of chromium exposure to neonates in Guiyu of China. *Sci. Total Environ.* 2008; 403(1–3): 99–104. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.05.033.
- Lubout C.M.A., Derks T.G.J., Meiners L., Erwich J.J., Bergman K.A., Lunsing R.J., Schwarz G., Veldman A., van Spronsen F.J. Molybdenum cofactor deficiency type A: Pre-natal monitoring using MRI. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2018; 22(3): 536–540. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.11.006.
- Ma X., Li J., Brost B., Cheng W., Jiang S.W. Decreased expression and DNA methylation levels of GATAD1 in preeclamptic placentas. *Cell Signal.* 2014; 26 (5): 959–967. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.01.013.
- Madsen E., Gitlin J.D. Copper and iron disorders of the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007; 30: 317–337. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094232.
- Martín I., Gibert M.J., Pintos C., Noguera A., Besalduch A., Obrador A. Oxidative stress in mothers who have conceived fetus with neural tube defects: the role of aminothiols and selenium. *Clin. Nutr.* 2004; 23(4): 507–14. doi: 10.1016/j.clnu.2003.09.010.
- Morris D.R., Levenson C.W. Ion channels and zinc: mechanisms of neurotoxicity and neurodegeneration. *J. Toxicol.* 2012; 785647. doi: 10.1155/2012/785647.

- Naher K., Nahar K., Aziz M.A., Hossain A., Rahman R., Yasmin N. Maternal serum zinc level and its relation with neonatal birth weight. *Mymensingh. Med. J.* 2012; 21: 588–93.
- Nazemi L., Shariat M., Chamari M., Chahardoli R., Asgarzadeh L., Seighali F. Comparison of maternal and umbilical cord blood selenium levels in low and normal birth weight neonates. *J. Family. Reprod. Health.* 2015; 9(3): 125–8.
- Ni W., Huang Y., Wang X., Zhang J., Wu K. (2014). Associations of neonatal lead, cadmium, chromium and nickel co-exposure with DNA oxidative damage in an electronic waste recycling town. *Science of The Total Environment.* 2014, 472: 354–362. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.11.032.
- Ode A., Rylander L., Gustafsson P., Lundh T., Källén K., Olofsson P., Ivarsson S. A., Hydbom A.R. Manganese and selenium concentrations in umbilical cord serum and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Environ. Res.* 2015; 137: 373–81. doi: 10.1016/j.envres.2015.01.001.
- Ota E., Mori R., Middleton P., Tobe-Gai R., Mahomed K., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (2): CD000230. doi: 10.1002/14651858.CD000230.pub5.
- Ovayolu A., Ovayolu G., Karaman E., Yuce T., Ozek M.A., Turksay V.A. Amniotic fluid levels of selected trace elements and heavy metals in pregnancies complicated with neural tube defects. *Congenit. Anom. (Kyoto).* 2019; doi: 10.1111/cga.12363.
- Peckham S., Awofeso N. Water fluoridation: a critical review of the physiological effects of ingested fluoride as a public health intervention. *Sci. World. J.* 2014:293019; doi: 10.1155/2014/293019.
- Peng Y., Hu J., Li Y., Zhang B., Liu W., Li H., Zhang H., Hu C., Chen X., Xia W., Lu S., Xu S. Exposure to chromium during pregnancy and longitudinally assessed fetal growth: Findings from a prospective cohort. *Environ. Int.* 2018; 121(Pt.1): 375–382. doi: 10.1016/j.envint.2018.09.003.
- Power J.H., Blumberg P.C. Cellular glutathione peroxidase in human brain: Cellular distribution, and its potential role in the degradation of Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 2009; 117(1): 63–73. doi: 10.1007/s00401-008-0438-3.
- Prater M.R., Laudermilch C.L., Liang C., Holladay S.D. Placental oxidative stress alters expression of murine osteogenic genes and impairs fetal skeletal formation. *Placenta.* 2008; 29(9): 802–8; doi: 10.1016/j.placenta.2008.06.010.
- Reinstein N.H., Lönnerdal B., Keen C.L., Hurley L.S. Zinc-copper interactions in the pregnant rat: fetal outcome and maternal and fetal zinc, copper and iron. *J. Nutr.* 1984; 114(7): 1266–79.
- Saini S., Nair N., Saini, M. R. Embryotoxic and Teratogenic Effects of Nickel in Swiss Albino Mice during Organogenetic Period. *BioMed Research International.* 2013; 1–9; doi:10.1155/2013/701439.
- Schweizer U., Fradejas-Villar N. Why 21? The significance of selenoproteins for human health revealed by inborn errors of metabolism. *FASEB J.* 2016; 30(11): 3669–3681; doi: 10.1096/fj.201600424.
- Simonsen L. O., Harbak H., Bennekou, P. Cobalt metabolism and toxicology—A brief update. *Sci. Total. Environ.* 2012; 432: 210–5. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.009.
- Ugwuja E.I., Nnabu R.C., Ezeonu P.O., Uro-Chukwu H. The effect of parity on maternal body mass index, plasma mineral element status and newborn anthropometrics. *Afr. Health Sci.* 2015; 15(3): 986–992. doi: 10.4314/ahs.v15i3.37.
- Uriu-Adams J.Y., Scherr R.E., Lanoue L., Keen C.L. Influence of copper on early development: Prenatal and postnatal considerations. *BioFactors.* 2010; 36(2): 136–52. doi: 10.1002/biof.85.
- Varsi K., Bolann B., Torsvik I., Rosvold Eik T.C., Høl P.J., Bjørke-Monsen A.L. Impact of maternal selenium status on infant outcome during the first 6 months of life. *Nutrients.* 2017; 9(5): 486; doi: 10.3390/nu9050486.
- Vigeh M., Yokoyama K., Ramezanzadeh F., Dahaghin M., Fakhriazad E., Seyedaghamiri Z., Araki S. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. *Reprod. Toxicol.* 2008; 25(2): 219–23; doi: 10.1016/j.reprotox.2007.11.011.
- Wang, J., Wang, Z. Y., Wang, Z. J., Liu, R., Liu, S. Q., & Wang, L. Effects of manganese deficiency on chondrocyte development in tibia growth plate of Arbor Acres chicks. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2014; 33(1), 23–29. doi:10.1007/s00774-014-0563-0.
- Xia W., Hu J., Zhang B., Li Y., Wise J.P. Sr., Bassig B.A., Zhou A., Savitz D.A., Xiong C., Zhao J., du X., Zhou Y., Pan X., Yang J., Wu C., Jiang M., Peng Y., Qian Z., Zheng T., Xu S. A case-control study of maternal exposure to chromium and infant low birth weight in China. *Chemosphere.* 2016; 144:1484–9; doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.10.006.
- Yan L., Wang B., Li Z., Liu Y., Huo W., Wang J., Li Z., Ren A. Association of essential trace metals in maternal hair with the risk of neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res.* 2017; 109(3): 234–243; doi: 10.1002/bdra.23594.
- Yang X., Yu X., Fu H., Li L., Ren T. Different levels of prenatal zinc and selenium had different effects on neonatal neurobehavioral development. *Neurotoxicology.* 2013; 37: 35–9; doi: 10.1016/j.neuro.2013.04.001.
- Yin R., Mo J., Dai J., Wang H. Nickel(II) inhibits the oxidation of DNA 5-methylcytosine in mammalian somatic cells and embryonic stem cells. *Metalomics.* 2018; 10(3): 504–512. doi:10.1039/c7mt00346c.
- Yin S., Wang C., Wei J., Jin L., Liu J., Wang L., Li Z., Yin C., Ren A. Selected essential trace elements in maternal serum and risk for fetal orofacial clefts. *Sci. Total. Environ.* 2020; 712:136542; doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.136542.

Zafar K.S., Siddiqui A., Sayeed I., Ahmad M., Salim S., Islam F. Dose-dependent protective effect of selenium in rat model of Parkinson's disease: Neurobehavioral and neurochemical evidences. *J. Neurochem.* 2003; 84(3): 438–446.; doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01531.x.

Zhang N., Chen M., Li J., Deng Y., Li S., Guo Y., Li N., Lin Y., Yu P., Liu Z., Zhu, J. Metal nickel exposure increase the risk of congenital heart defects occurrence in offspring. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(18): e15352; doi:10.1097/md.00000000000015352.

Zhang N., Yang S., Yang J., Deng Y., Li S., Li N., Chen X., Yu P., Liu Z., Zhu J. Association between metal cobalt exposure and the risk of congenital heart defect occurrence in offspring: a multi-hospital case-control study. *Environ. Health. Prev. Med.* 2020; 25(1): 38.

Zhu L., Ji X.J., Wang H.D., Pan H., Chen M., Lu T.J. Zinc neurotoxicity to hippocampal neurons in vitro induces ubiquitin conjugation that requires p38 activation. *Brain. Res.* 2012; 1438: 1–7; doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.031.

Zota A.R., Ettinger A.S., Bouchard M., Amarasiriwardena C.J., Schwartz J., Hu H., Wright, R.O. Maternal blood manganese levels and infant birth weight. *Epidemiology (Cambridge, Mass.).* 2009; 20(3): 367–373; doi: 10.1097/EDE.0b013e31819b93c0.

IMBALANCE OF TRACE ELEMENTS DURING PREGNANCY AS A FACTOR OF THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGIES IN CHILDREN

E.A. Muzyko¹, L.I. Laschenova¹, G.A. Tkacheva², V.N. Perfilova¹

¹ Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

² Volgograd State Socio-Pedagogical University,
27, V.I. Lenina avenue, Volgograd, 400066, Russian Federation

ABSTRACT. Excess or insufficient intake of trace elements during gestation leads to the formation of not only various complications of pregnancy in the mother, but also negatively affects the developing child. Epigenetic modifications of fetal DNA, hormonal changes, increased oxidative processes with a simultaneous decrease in the activity of antioxidant enzymes due to trace elements imbalance during pregnancy are the main causes of abnormalities in children at different stages of postnatal ontogenesis. Zinc deficiency during gestation can lead to growth restriction in infants, the formation of congenital malformations, and the development of perinatal encephalopathy. A high concentration of copper in maternal serum causes low birth weight and small head circumference at birth in newborns. The lack of this microelement leads to abnormalities of the brain and heart of the embryos. Excess and deficiency of manganese during pregnancy cause intrauterine fetal growth restriction, impaired mental and psychomotor development in children in postnatal ontogenesis. Boron deficiency causes impaired cell differentiation in the early stages of embryogenesis, and its excessive intake into the body of a pregnant woman contributes to weight loss and growth loss in newborns. A low level of selenium, nickel and molybdenum in the mother is associated with the formation of malformations of the face, jaws and teeth in the children, defects in the neural tube of the fetus, which can manifest as anencephaly and spina bifida. Children born to mothers with a lack of selenium have low levels of psychomotor development. Excessive consumption of nickel, fluoride and hexavalent chromium during pregnancy has a teratogenic effect. An increase in the chromium content in the urine of pregnant women correlates with a decrease in the anthropometric parameters of the fetus, fluoride - with low intelligence and the development of attention deficit and hyperactivity disorder in children aged 6-12 years. Therefore, the identification and timely correction of trace elements imbalance during pregnancy is important for maintaining the health of the child in the coming and remote periods of life.

KEYWORDS: trace elements, pregnancy, intrauterine growth restriction, low birth weight, congenital pathologies, neurological and mental disorders in children.

REFERENCES

Gromova O.A., Torshin I.YU., Tetrushvili N.K., Tapil'skaya N.I. [A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a fetus/baby] *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2019; 18(4): 83–94; doi: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94 (in Russ.).

Ivanova I.E. [Microelements and vitamins' importance for prevention of congenital malformations in children] *Zdravoohranenie Chuvashii.* 2016; 4: 46–51 (in Russ.).

Sandakova E.A., Zhukovskaya I.G. [Fetal programming] *Medicinskij alfavit.* 2019; 2(14): 17–20; doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-17-20 (in Russ.).

- Shikh E.V., Abramova A.A. Vitamin and mineral complex during pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media. 2016. 352 p. (in Russ.).
- Tarasova I.V., Klimenko T.M., Kasyan S.N., Romanyuk O.K., Petrashenko V.A., Pilipec O.A. [Content of cobalt in biological medias of full-term newborns as predictor of perinatal hypoxic damage of central nervous system] *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 2017. 19(№ 1(100)): 77–80. doi: 10.14739/2310-1210.2017.1.91717(in Russ.).
- Tomilova I.K., Gromova O.A., Grishina O.V. [Macro- and microelements in the brain of the fetus and newborn in health and disease] *Nejrohimiya*. 2012; 29(1): 5–10 (in Russ.).
- Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Pogulyaj Yu.S., Holodova N.S. [The importance of micronutrients in pregnancy] *Zdorov'e zhenshchiny*. 2014; 8: 57–64 (in Russ.).
- Al-Saleh E., Nandakumaran M., Al-Shammari M., Al-Falah F., Al-Harouny, A. Assessment of maternal–fetal status of some essential trace elements in pregnant women in late gestation: relationship with birth weight and placental weight. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2004; 16(1): 9–14; doi: 10.1080/14767050412331283157.
- Anagianni S., Tuschl K. Genetic disorders of manganese metabolism. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19(6): 33; doi: 10.1007/s11910-019-0942-y.
- Armstrong T.A., Flowers W.L., Spears J.W., Nielsent F.H. Long-term effects of boron supplementation on reproductive characteristics and bone mechanical properties in gilts. *J. Anim. Sci.* 2002; 80(1): 154–61; doi: 10.2527/2002.801154x.
- Banu S.K., Stanley J.A., Taylor R.J., Sivakumar K.K., Arosh J.A., Zeng L. Pennathur S., Padmanabhan V. Sexually Dimorphic Impact of Chromium Accumulation on Human Placental Oxidative Stress and Apoptosis. *Toxicol. Sci.* 2018; 161(2): 375–387; doi: 10.1093/toxsci/kfx224.
- Bartos M., Gumilar F., Gallegos C.E., Bras C., Dominguez S., Mónaco N., Esandi M.D.C., Bouzat C., Cancela L.M., Minetti A. Alterations in the memory of rat offspring exposed to low levels of fluoride during gestation and lactation: Involvement of the $\alpha 7$ nicotin-ic receptor and oxidative stress. *Reprod Toxicol.* 2018; 81: 108–114; doi: 10.1016/j.reprotox.2018.07.078.
- Bashash M., Thomas D., Hu H., Martinez-Mier E.A., Sanchez B.N., Basu N., Peter-son K.E., Ettinger A.S., Wright R., Zhang Z., Liu Y., Schnaas L., Mercado-García A., Tél-lez-Rojo M.M., Hernández-Avila M. Prenatal fluoride exposure and cognitive outcomes in children at 4 and 6–12 years of age in Mexico. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125(9): 097017; doi: 10.1289/EHP655.
- Beckers-Trapp M.E., Lanoue L., Keen C.L., Rucke R.B., Uriu-Adams J.Y. Abnormal development and increased 3-nitrotyrosine in copper-deficient mouse embryos. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40(1): 35–44. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.020.
- Benyi E., Savendahl L., 2017. The physiology of childhood growth: hormonal regulation. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88(1):6–14; doi: 10.1159/000471876.
- Bermúdez L., García-Vicent C., López J., Torró M.I., Lurbe E. Assessment of ten trace elements in umbilical cord blood and maternal blood: association with birth weight. *J. Transl. Med.* 2015; 13: 291; doi: 10.1186/s12967-015-0654-2.
- Birkaya B., Aletta J.M. NGF promotes copper accumulation required for optimum neurite outgrowth and protein methylation. *J. Neurobiol.* 2004; 63: 49–61; doi: 10.1002/neu.20114.
- Bolze M.S., Reeves R.D., Lindbeck F.E., Kemp S.F., Elders M.J. Influence of manganese on growth, somatomedin and glycosaminoglycan metabolism. *J. Nutr.* 1985; 115: 352–358; doi: 10.1093/jn/115.3.352.
- Chung S.E., Cheong H.K., Ha E.H., Kim B.N., Ha M., Kim Y., Hong Y.C., Park H., Oh S.Y. Maternal blood manganese and early neurodevelopment: the mothers and children's environmental health (MOCEH) study. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(7): 717–22. doi: 10.1289/ehp.1307865.
- Czajka M. Systemic effects of fluoridation. *J. Orthomol. Med.* 2012; 27: 123–130.
- Domenech E., Diaz-Gomez N.M., Barroso F., Cortabarría C. Zinc and perinatal growth. *Early Hum. Dev.* 2001; 65: S111–7. doi: 10.1016/s0378-3782(01)00213-4.
- D'Oria L., Apicella M., De Luca C., Licameli A., Neri C., Pellegrino M., Simeone D., De Santis M. Chronic exposure to high doses of selenium in the first trimester of pregnancy: Case report and brief literature review. *Birth Defects Res.* 2018; 110(4): 372–375; doi: 10.1002/bdr2.1148.
- Duydu Y., Başaran N., Üstündağ A., Aydın S., Yalçın C.Ö., Anlar H.G., Bacanlı M., Aydos K., Atabekoğlu C.S., Golka K., Ickstadt K., Schwerdtle T., Werner M., Meyer S., Bolt H.M. Birth weights of newborns and pregnancy outcomes of environmentally boron-exposed females in Turkey. *Arch. Toxicol.* 2018; 92(8): 2475–2485; doi: 10.1007/s00204-018-2238-4.
- Guo Y., Yu P., Zhu J., Yang S., Yu J., Deng Y., Li N., Liu Z. High maternal selenium levels are associated with increased risk of congenital heart defects in the offspring. *Prenat. Diagn.* 2019; 39(12): 1107–1114. doi: 10.1002/pd.5551.
- Hjelm C., Harari F., Vahter M. Pre- and postnatal environmental boron exposure and infant growth: Results from a mother-child cohort in northern Argentina. *Environ. Res.* 2019; 171: 60–68; doi: 10.1016/j.envres.2019.01.012.
- Hu X, Zheng T, Cheng Y, Holford T, Lin S, Leaderer B, Qiu J, Bassig BA, Shi K, Zhang Y, Niu J, Zhu Y, Li Y, Guo H, Chen Q, Zhang J, Xu S, Jin Y. Distributions of heavy metals in maternal and cord blood and the association with infant birth weight in China. *J. Reprod. Med.* 2015; 60(1-2): 21–9.

- Hunt C.D. Trace elements in human diets, nutrition, and health: essentiality and toxicity. *Cell. Biol. Toxicol.* 2008; 24: 341–380. doi 10.1007/s10565-008-9082-x.
- Jyotsna S., Amit A., Kumar A. Study of serum zinc in low birth weight neonates and its relation with maternal zinc. *J. Clin. Diag. Res.* 2015; 9(1): SC01–3. doi: 10.7860/JCDR/2015/10449.5402.
- Lanoue L., Taubeneck M.W., Muniz J., Hanna L.A., Strong P.L., Murray F.J., Nielsen F.H., Hunt C.D., Keen C.L. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems. *Biol. Trace Elem. Res.* 1998; 66(1-3): 271–98. doi: 10.1007/BF02783143.
- Lewis S.S., Keller S.J. Identification of copper-responsive genes in an early life stage of the fathead minnow *Pimephales promelas*. *Ecotoxicology*. 2009; 18(3): 281–92; doi: 10.1007/s10646-008-0280-3.
- Li Y., Xu X., Liu J., Wu K., Gu C., Shao G., Chen S., Chen G., Huo X. The hazard of chromium exposure to neonates in Guiyu of China. *Sci. Total Environ.* 2008; 403(1-3): 99–104; doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.05.033.
- Lubout C.M.A., Derks T.G.J., Meiners L., Erwich J.J., Bergman K.A., Luning R.J., Schwarz G., Veldman A., van Spronsen F.J. Molybdenum cofactor deficiency type A: Pre-natal monitoring using MRI. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2018; 22(3): 536–540; doi: 10.1016/j.ejpn.2017.11.006.
- Ma X., Li J., Brost B., Cheng W., Jiang S.W. Decreased expression and DNA methylation levels of GATAD1 in preeclamptic placentas. *Cell Signal.* 2014; 26 (5): 959–967; doi: 10.1016/j.cellsig.2014.01.013.
- Madsen E., Gitlin J.D. Copper and iron disorders of the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007, 30: 317–337; doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094232.
- Martin I., Gibert M.J., Pintos C., Noguera A., Besalduch A., Obrador A. Oxidative stress in mothers who have conceived fetus with neural tube defects: the role of aminothiols and selenium. *Clin. Nutr.* 2004; 23(4): 507–14; doi: 10.1016/j.clnu.2003.09.010.
- Morris D.R., Levenson C.W. Ion channels and zinc: mechanisms of neurotoxicity and neurodegeneration. *J. Toxicol.* 2012; 785647; doi: 10.1155/2012/785647.
- Naher K., Nahar K., Aziz M.A., Hossain A., Rahman R., Yasmin N. Maternal serum zinc level and its relation with neonatal birth weight. *Mymensingh. Med. J.* 2012; 21: 588–93.
- Nazemi L., Shariat M., Chamari M., Chahardoli R., Asgarzadeh L., Seighali F. Comparison of maternal and umbilical cord blood selenium levels in low and normal birth weight neonates. *J. Family. Reprod. Health.* 2015; 9(3): 125–8.
- Ni W., Huang Y., Wang X., Zhang J., Wu K. (2014). Associations of neonatal lead, cadmium, chromium and nickel co-exposure with DNA oxidative damage in an electronic waste recycling town. *Science of The Total Environment.* 2014; 472: 354–362; doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.032.
- Ode A., Rylander L., Gustafsson P., Lundh T., Källén K., Olofsson P., Ivarsson S. A., Hydbom A.R. Manganese and selenium concentrations in umbilical cord serum and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Environ. Res.* 2015; 137: 373–81; doi: 10.1016/j.envres.2015.01.001.
- Ota E., Mori R., Middleton P., Tobe-Gai R., Mahomed K., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (2): CD000230; doi: 10.1002/14651858.CD000230.pub5.
- Ovayolu A., Ovayolu G., Karaman E., Yuce T., Ozek M.A., Turksoy V.A. Amniotic fluid levels of selected trace elements and heavy metals in pregnancies complicated with neural tube defects. *Congenit. Anom. (Kyoto).* 2019; doi: 10.1111/cga.12363.
- Peckham S., Awofeso N. Water fluoridation: a critical review of the physiological effects of ingested fluoride as a public health intervention. *Sci. World J.* 2014:293019; doi: 10.1155/2014/293019.
- Peng Y., Hu J., Li Y., Zhang B., Liu W., Li H., Zhang H., Hu C., Chen X., Xia W., Lu S., Xu S. Exposure to chromium during pregnancy and longitudinally assessed fetal growth: Findings from a prospective cohort. *Environ. Int.* 2018; 121(Pt.1): 375–382; doi: 10.1016/j.envint.2018.09.003.
- Power J.H., Blumberg P.C. Cellular glutathione peroxidase in human brain: Cellular distribution, and its potential role in the degradation of Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 2009; 117(1): 63–73; doi: 10.1007/s00401-008-0438-3.
- Prater M.R., Laudermilch C.L., Liang C., Holladay S.D. Placental oxidative stress alters expression of murine osteogenic genes and impairs fetal skeletal formation. *Placenta.* 2008; 29(9): 802–8. doi: 10.1016/j.placenta.2008.06.010.
- Reinstein N.H., Lönnerdal B., Keen C.L., Hurley L.S. Zinc-copper interactions in the pregnant rat: fetal outcome and maternal and fetal zinc, copper and iron. *J. Nutr.* 1984; 114(7): 1266–79.
- Saini S., Nair N., Saini, M. R. Embryotoxic and Teratogenic Effects of Nickel in Swiss Albino Mice during Organogenetic Period. *BioMed Research International.* 2013: 1–9; doi:10.1155/2013/701439.
- Schweizer U., Fradejas-Villar N. Why 21? The significance of selenoproteins for human health revealed by inborn errors of metabolism. *FASEB J.* 2016; 30(11): 3669–3681; doi: 10.1096/fj.201600424;
- Simonsen L. O., Harbak H., Bennekou, P. Cobalt metabolism and toxicology—A brief update. *Sci. Total. Environ.* 2012; 432: 210–5; doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.009.
- Ugwuja E.I., Nnabu R.C., Ezeonu P.O., Uro-Chukwu H. The effect of parity on maternal body mass index, plasma mineral element status and new-born anthropometrics. *Afr. Health Sci.* 2015; 15(3): 986–992; doi: 10.4314/ahs.v15i3.37.

- Uriu-Adams J.Y., Scherr R.E., Lanoue L., Keen C.L. Influence of copper on early development: Prenatal and postnatal considerations. *BioFactors*. 2010; 36(2): 136–52; doi: 10.1002/biof.85;
- Varsi K., Bolann B., Torsvik I., Rosvold Eik T.C., Høl P.J., Bjørke-Monsen A.L. Im-pact of maternal selenium status on infant outcome during the first 6 months of life. *Nutri-ents*. 2017; 9(5): 486; doi: 10.3390/nu9050486.
- Vigeh M., Yokoyama K., Ramezanzadeh F., Dahaghin M., Fakhriazad E., Seyeda-ghamiri Z., Araki S. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. *Reprod. Toxicol.* 2008; 25(2): 219–23; doi: 10.1016/j.reprotox.2007.11.011.
- Wang, J., Wang, Z. Y., Wang, Z. J., Liu, R., Liu, S. Q., & Wang, L. Effects of manganese deficiency on chondrocyte development in tibia growth plate of Arbor Acres chicks. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2014; 33(1): 23–29; doi:10.1007/s00774-014-0563-0.
- Xia W., Hu J., Zhang B., Li Y., Wise J.P. Sr., Bassig B.A., Zhou A., Savitz D.A., Xiong C., Zhao J., du X., Zhou Y., Pan X., Yang J., Wu C., Jiang M., Peng Y., Qian Z., Zheng T., Xu S. A case-control study of maternal exposure to chromium and infant low birth weight in China. *Chemosphere*. 2016; 144: 1484–9. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.10.006.
- Yan L., Wang B., Li Z., Liu Y., Huo W., Wang J., Li Z., Ren A. Association of es-sential trace metals in maternal hair with the risk of neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res.* 2017; 109(3): 234–243; doi: 10.1002/bdra.23594.
- Yang X., Yu X., Fu H., Li L., Ren T. Different levels of prenatal zinc and selenium had different effects on neonatal neurobehavioral development. *Neurotoxicology*. 2013; 37: 35–9; doi: 10.1016/j.neuro.2013.04.001.
- Yin R., Mo J., Dai J., Wang H. Nickel(ii) inhibits the oxidation of DNA 5-methylcytosine in mammalian somatic cells and embryonic stem cells. *Metallomics*. 2018; 10(3): 504–512; doi:10.1039/c7mt00346c.
- Yin S., Wang C., Wei J., Jin L., Liu J., Wang L., Li Z., Yin C., Ren A. Selected es-sential trace elements in maternal serum and risk for fetal orofacial clefts. *Sci. Total. Environ.* 2020; 712: 136542; doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.136542.
- Zafar K.S., Siddiqui A., Sayeed I., Ahmad M., Salim S., Islam F. Dose-dependent protective effect of selenium in rat model of Parkinson's disease: Neurobehavioral and neu-rochemical evidences. *J. Neurochem.* 2003; 84(3): 438–446; doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01531.x.
- Zhang N., Chen M., Li J., Deng Y., Li S., Guo Y., Li N., Lin Y., Yu P., Liu Z., Zhu, J. Metal nickel exposure increase the risk of congenital heart defects occurrence in offspring. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(18): e15352. doi:10.1097/md.00000000000015352.
- Zhang N., Yang S., Yang J., Deng Y., Li S., Li N., Chen X., Yu P., Liu Z., Zhu J. Association between metal cobalt exposure and the risk of congenital heart defect occurrence in offspring: a multi-hospital case-control study. *Environ. Health. Prev. Med.* 2020; 25(1): 38.
- Zhu L., Ji X.J., Wang H.D., Pan H., Chen M., Lu T.J. Zinc neurotoxicity to hippo-campal neurons in vitro induces ubiquitin conjugation that requires p38 activation. *Brain. Res.* 2012; 1438: 1–7; doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.031.
- Zota A.R., Ettinger A.S., Bouchard M., Amarasiriwardena C.J., Schwartz J., Hu H., Wright, R.O. Maternal blood manganese levels and infant birth weight. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 2009; 20(3): 367–373; doi: 10.1097/EDE.0b013e31819b93c0.