

Получена: 19 февраля 2018 / Принята: 4 апреля 2018 / Опубликовано online: 28 апреля 2018

УДК 618.2-616.007.21-053.13:632.15

О ВЛИЯНИИ АНТРОПОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И КУРЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Жанар К. Калиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6947-9502>

Людмила М. Пивина², <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Гульяш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Оксана А. Юрковская², <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

¹ Кафедра интернатуры по акушерству и гинекологии,

² Кафедра внутренних болезней,

Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Введение. По данным ВОЗ частота встречаемости новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) колеблется от 31,1% в Центральной Азии, до 6,5% в странах Европы, от 2,4 до 17% в странах СНГ. Анализ литературных источников подтверждает тот факт, что основными социально-экономическими факторами, влияющими на развитие данной патологии, является курение матери, уровень экологии, действие промышленных отходов: кадмия, мышьяка, свинца, бензола, формальдегида и др., проблемы их утилизации. Отмечен рост общей и соматической заболеваемости по отдельным классам болезней почти в 1,5-2,3 раза, увеличение частоты осложненных родов, рост материнской и перинатальной заболеваемости и смертности вблизи промышленных объектов.

Цель. Изучение и анализ литературных данных исследований отечественных и зарубежных авторов по влиянию продуктов техногенного загрязнения и курения на развитие синдрома ЗВУР.

Стратегия поиска. Был проведен анализ полнотекстных научных публикаций в базах Google Scholar, eLIBRARY.RU, The Cochrane Library, PubMed, а также анализ литературных источников «вручную». Глубина поиска составила 20 лет, с 1997 по 2017 годы. Были изучены нормативно – правовые акты, протоколы диагностики и лечения синдрома ЗВУР.

Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, систематические обзоры, полные версии статей, протоколы диагностики и лечения новорожденных с синдромом ЗВУР на русском и английском языках.

Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации, тезисы.

Изучение отрицательного влияния агентов химического производства на организм матери и плода осуществляется в клинических и экспериментальных условиях в основном на животных, результаты не всегда безоговорочно можно экстраполировать на человека. В связи с этим, было найдено сравнительно мало источников - 79, из которых для последующего анализа было отобрано 51.

Результаты. Факторы, приводящие к развитию и формированию ранних и поздних форм синдрома ЗВУР полиморфны и неоднозначны. Неоспоримо и общеизвестно влияние таких факторов в плане возникновения синдрома задержки развития плода, как: фетоплацентарные (генетические нарушения, внутриутробные инфекции, патология плаценты), материнские факторы (гипертензивные состояния, анемия, заболевания урогенитального тракта). Рандомизированных исследований по воздействию промышленных химических агентов, а также курения, на систему мать-плацента-плод и на развитие синдрома ЗВУР, в общедоступной

литературе сравнительно мало, и поэтому эта область клинической медицины вызвала наш неподдельный интерес.

Велико влияние материнского курения, близости крупных промышленных объектов, проблемы и отсутствие полигонов для утилизации токсических отходов. Все это требует пристального внимания и взаимодействия педиатров, акушеров-гинекологов, экологов, гигиенистов, эпидемиологов, генетиков и других специалистов с целью разработки и оптимизации программ профилактики синдрома задержки развития плода у детей в промышленно-развитых регионах.

Выводы. Организационные преобразования системы антенатальной охраны акушерско-гинекологической помощи в промышленных регионах требуют поиска новых решений в области профилактики синдрома задержки развития плода.

Ключевые слова: *Задержка внутриутробного развития плода, промышленные загрязнения, курение, антропогенные химические факторы, перинатальные исходы.*

Summary

THE INFLUENCE OF ANTHROPOGENIC CHEMICAL FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF FETAL DEVELOPMENT RETARDATION SYNDROME. A LITERATURE REVIEW.

Zhanar K. Kaliyeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-6947-9502>

Lyudmila M. Pivina², <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Gulyash A. Tanysheva¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Oxana A. Yurkovskaya², <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

¹ The department of internship for obstetrics and gynecology,

² The department of internal diseases,
Semey State Medical University,
Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction. According to WHO, the incidence of newborns with intrauterine growth retardation ranges from 31.1% in Central Asia to 6, %% in Europe, from 2.4% to 17% in the CIS. The analysis of literary sources confirms the fact that the main socio-economic factors affecting the development of this pathology are smoking of mother, the level of ecology, the effect of industrial wastes and the problems of their utilization. The growth of general and somatic morbidity by separate classes of diseases was observed in almost 1.5-2.3 times, an increase in the frequency of complicated births, an increase in maternal and perinatal morbidity and mortality in the vicinity of industrial facilities.

Goal. The study and analysis of literature data of studies by domestic and foreign authors on the effect of anthropogenic chemical factors on the development of fetal development retardation syndrome.

Search strategy. An analysis was made of full-text scientific publications in databases, as well as an analysis of literary sources of "vernacular." The depth of the search was 20 years, from 1997 to 2017. In addition, regulatory legal acts, protocols for diagnosis and treatment of the fetal development delay syndrome were studied too.

Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, systematic reviews, full versions of articles, protocols for diagnosis and treatment of newborns with intrauterine growth retardation syndrome. The literature are in Russian and English.

Exclusion criteria: articles describing single cases, summaries of reports, personal messages and newspaper publications, abstracts, personal messages. The study of the negative effect of agents of chemical production on the maternal and fetal organism is carried out in clinical and experimental conditions, mainly on animals, the results cannot always be unconditionally extrapolated to humans. In connection with this, only 79 sources were found, 51 of which were selected for further analysis.

Results. The factors leading to the development and formation of the fetal development delay syndrome are polymorphic. The influence of such factors, as genetic disorders, intrauterine infections, placental pathology, hypertensive states of the mother of various degrees of severity, but at the same time randomized studies on the effects of industrial chemical agents, as well as smoking, on the mother-placenta-fetus system and the development of the fetal syndrome is relatively small, and therefore this area of clinical medicine caused our interest.

The influence of maternal smoking, the proximity of large industrial facilities, and the absence of polygons for the disposal of toxic waste are indisputable. All this requires close attention and interaction of pediatricians, obstetrician-gynecologists, ecologists, hygienists, epidemiologists, geneticists and other specialists with the aim of developing and optimizing programs for the prevention of fetal development retardation in children in industrialized regions.

Conclusions. Organizational transformations of the antenatal care system for obstetric and gynecological care require the search for new solutions in the prevention of fetal development retardation syndrome.

Keywords: *Retardation of intrauterine fetal development, industrial pollution, smoking, anthropogenic chemical factors, perinatal outcomes.*

Түйіндеме

АНТРОПОГЕНДІ ХИМИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ ҰРЫҚ ДАМУЫНЫҢ ТЕЖЕЛУ СИНДРОМЫНА ӘСЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

Жанар К. Калиева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-6947-9502>

Людмила М. Пивина ², <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Гуляш А. Танышева ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Оксана А. Юрковская ², <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

¹ Акушерия және гинекология бойынша интернатура кафедрасы,

² Ішкі аурулар кафедрасы,

Семей қаласының Мемлекеттік медициналық университеті,

Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. БДҰ мәліметтері бойынша ұрықтың жатыр ішілік дамуының тежелуімен туатын нәрестелердің кездесу жиілігі Орта Азияда 31,1 %-дан, Еуропа елдерінде 6,5%-ға дейін, ТМД елдерінде 2,4%-17%-ға дейін өзгереді. Бұл патологияның дамуына әсер ететін негізгі әлеуметтік-экономикалық факторлардың бірі, анасының шылым шегуі, экология деңгейі, өндірістік қалдықтардың әсері және олардың утилизация мәселелері екендігін әдебиет көздерінің талдауы растайды. Жалпы және соматикалық аурушандықтың жеке аурулар класстары бойынша 1,5-2,3 есе өсуі, асқынудан өтетін босанулардың жиілігінің өсуі, өндірістік мекемелерге жақын орналасқан аймақтарда перинатальды аурушандық және өлімділіктің және аналар аурушандығының өсуі белгіленген.

Мақсаты. Антропогенді химиялық факторлардың ұрық дамуының тежелу синдромына әсерін зерттеген отандық және шетелдік авторлардың зерттеу мәліметтерін талдау және зерттеу.

Іздеу стратегиясы. Google Scholar, eLIBRARY.RU, The Cochrane Library, Pubmed базаларында толық мәтіндік ғылыми публикацияларының талдауы жүргізілді, және әдебиет көздерінің талдауы “қолмен” жүргізілді. Іздеу тереңдігі 20 жылды құрады, 1997 жылдан 2017 жылдар аралығында. Сонымен қатар, нормативтік-құқықтық актілер, ҰЖДТ анықтау және емдеу протоколдары зерттелді.

Қосу критерийлері: үлкен популяцияларды жүргізілген рандомизирленген және когортты зерттеулер бойынша есептер, жүйелік шолулар, мақалалардың толық нұсқалары, жатыр ішілік дамудың тежелу синдромымен туған нәрестелерді анықтау және емдеу протоколдары. Әдебиет орыс және ағылшын тілінде. Химиялық препараттардың ана мен ұрық ағзасына теріс әсерін зерттеу клиникалық және эксперименттік жағдайларда жүргізіледі, негізінен жануарларға арналған, нәтиже әрдайым сөзсіз экстраполяцияға келмейді. Осыған байланысты 79 көзден табылды, олардың 51-і қосымша талдау үшін іріктелді.

Алу критерийлері: жалғыз жағдайларды сипаттайтын мақалалар, есептердің жиынтығы, жеке хабарламалар және газет публикациялар.

Нәтижелері. Ұрық дамуының тежелу синдромына әкелетін және дамытатын факторлар полиморфты. Генетикалық бұзылулар, инфекциялар, плацента патологиясы, аналардың гипертензивтік күйлері болса да, шылым шегу, аналық плацента-ұрық жүйесінде және ұрықтың жүрек жеткіліксіздігінің синдромының дамуына қатысты өнеркәсіптік химиялық заттардың әсеріне қатысты рандомизирленген зерттеулер салыстырмалы түрде өте аз, сондықтан біздің шынайы қызығушылықты тудырды. Анасының шылым шегуі, ірі өндірістік мекемелердің жақын аймақта болуы, токсикалық қалдықтар утилизациясының мәселелері және болмауы, сөзсіз осы патологияның болуына әсер етеді. Осының барлығы аса назар аударуды және педиатрлардың, акушер-гинекологтардың, экологтардың, гигиенисттердің, эпидемиологтардың, генетиктер мен басқа мамандардың өндірістік дамыған аймақтарда, нәрестелерде ұрық дамуының тежелу синдромын алдын-алу бағдарламаларын дамытып, оңтайландыру мақсатымен өзара әрекеттесуі қажет етеді.

Қорытынды. Антенатальды акушерлік-гинекологиялық көмек жүйесінің ұйымдастырушылық түрлері ұрық дамуының тежелу синдромын алдын алуы саласында жаңа шешімдер іздеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер. Ұрықтың жатыр ішілік дамуының тежелуі, өндірістік ластанулар, шылым шегу, антропогенді химиялық фактордар, перинаталды нәтижелер.

Библиографическая ссылка:

Калиева Ж.К., Пивина Л.М., Танышева Г.А., Юрковская О.А. О влиянии антропогенных химических факторов и курения на развитие синдрома задержки развития плода. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2018. 2 (Т.20). С. 129-147.

Kaliyeva Zh.K., Pivina L.M., Tanysheva G.A., Yurkovskaya O.A. The influence of anthropogenic chemical factors on the development of fetal development retardation syndrome. A literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 2, pp. 129-147.

Калиева Ж.К., Пивина Л.М., Танышева Г.А., Юрковская О.А. Антропогенді химиялық факторлардың ұрық дамуының тежелу синдромына әсері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 2 (Т.20). Б. 129-147.

Введение.

Среди большинства социально-экономических факторов, влияющих на здоровье взрослого и детского населения, таких как характер питания, социально-гигиенические условия труда, быта, образ жизни, особенности воспитания, львиную долю занимает состояние окружающей среды и влияние продуктов техногенного загрязнения. Количество различных

химических веществ, с которыми в процессе своей жизнедеятельности сталкивается человек, велико. Многие из них способны вызывать тератогенный эффект в условиях эксперимента. Однако тератогенез у лабораторных животных возникает лишь под действием большой дозировки применения веществ, другими словами, под действием таких доз, с которыми в реальной жизни человеку сталкиваться приходится крайне

редко. Поэтому, хотя теоретически способностью вызывать уродства у человека обладают, быть может, несколько миллионов различных веществ, в действительности "настоящих" тератогенов гораздо меньше. Однако нельзя игнорировать такие обстоятельства, когда человек подвергается воздействию малых доз вредных веществ в течение длительного времени (например, в промышленности), или вследствие аварии на промышленном производстве и выбросе в атмосферу большого количества вредных веществ [1,4].

Неоспоримо и общеизвестно влияние таких факторов в плане возникновения синдрома задержки развития плода, как: фетоплацентарные (генетические нарушения, внутриутробные инфекции, патология плаценты), материнские факторы (гипертензивные состояния, анемия, заболевания урогенитального тракта) [4]. Рандомизированных исследований по воздействию промышленных химических агентов, а также курения, на систему мать-плацента-плод и на развитие синдрома ЗВУР, в общедоступной литературе сравнительно мало, и поэтому эта область клинической медицины вызвала наш неподдельный интерес.

Среди причин, оказывающих негативное влияние на здоровье населения, до 32% приходится на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности

отходов промышленного производства [1,4,17]. Заболеваемость населения, как в фокусе, отражает весь спектр неблагоприятных экологических последствий, происходящих в окружающей среде [8].

Цель.

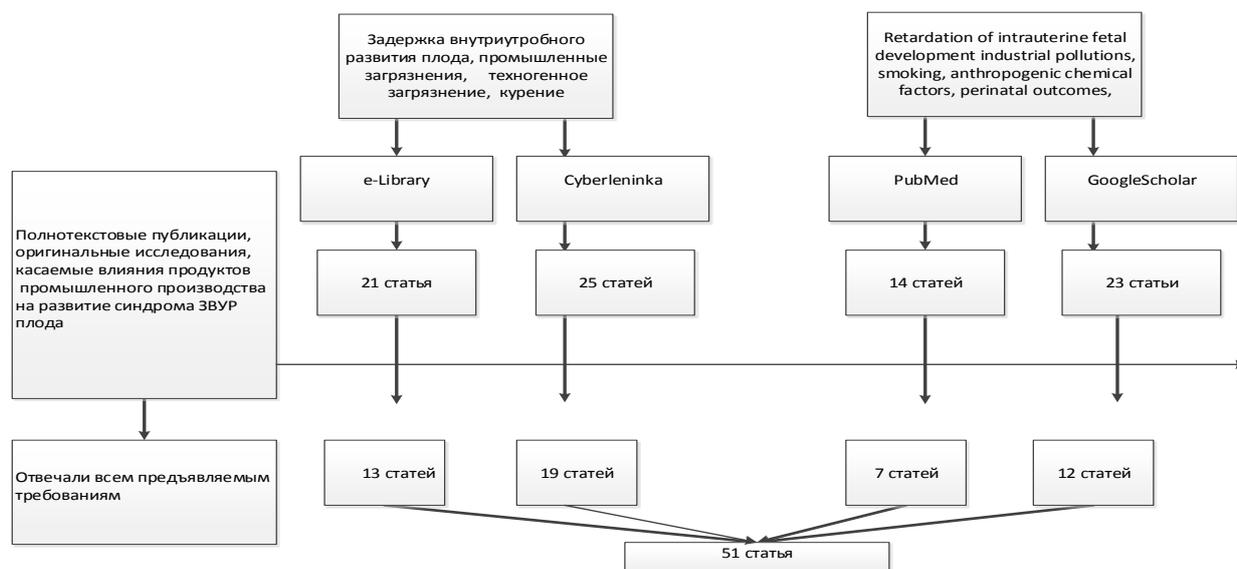
Изучение и анализ литературных данных исследований отечественных и зарубежных авторов по влиянию продуктов техногенного загрязнения и курения на развитие синдрома ЗВУР.

Стратегия поиска.

Был проведен анализ полнотекстных научных публикаций в базах Google Scholar, eLIBRARY.RU, PubMed, cyberleninka, а также анализ литературных источников «вручную». Глубина поиска составила 20 лет, с 1997 по 2017 годы. Были изучены нормативно – правовые акты, протоколы диагностики и лечения синдрома ЗВУР.

Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, систематические обзоры, полные версии статей, протоколы диагностики и лечения новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития. С целью проведения литературного обзора изучалась литература на русском и английском языках.

Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации, тезисы, личные сообщения.



Обзор ситуации по техногенному загрязнению.

Анализ отечественного и зарубежного опыта охраны материнства и детства свидетельствует о большой заинтересованности международной общественности в проблеме состояния здоровья женщин и детей. На Всемирной встрече на высшем уровне по устойчивому развитию (Йоханнесбург, Южная Африка, 26 августа-4 сентября 2002 года) была принята декларация, в которой постулировано, что охрана здоровья материнства, детства и их окружающей среды - это ключевая предпосылка для устойчивого развития в мире [14].

Известно, что одним из предопределяющих исход беременности факторов риска в настоящее время являются неблагоприятные экологические условия: накопление промышленных отходов, практически отсутствуют полигоны для утилизации токсичных отходов. Все это представляет опасность, в общем, для населения, и в частности для женщин репродуктивного возраста, проживающих вблизи промышленных объектов, снижая тем самым адаптационные возможности организма. [1,3,26].

Так, Л.А. Агаркова и соавторы отмечают рост общей и соматической заболеваемости по отдельным классам болезней почти в 1,5-2,3 раза, увеличение частоты осложненных родов, рост материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в промышленных регионах. Различные нарушения менструальной функции встречаются в 2,5-3 раза чаще, чем у женщин, не подвергшихся влиянию вредных веществ [1]. Изучение особенностей женского репродуктивного здоровья в различные возрастные промежутки, а также влияние факторов внешней среды является одним из приоритетных направлений не только акушерства и гинекологии, но и, в общем, системы здравоохранения [2].

По данным российского исследования «О санитарно-эпидемиологическом состоянии окружающей среды» Г.Г. Онищенко, из 167 веществ, выделенных как промышленно - агрессивные, 24 относятся к канцерогенам, как то: формальдегид, сажа, тетрахлорметан,

бенз(а)пирен, бензол, этилбензол, хром (VI), свинец и его соединения, никель и его соединения, диоксины и его соединения, тетрахлорэтилен, мышьяк и его соединения, трихлорметан, эпихлоргидрин, 1,3-бутадиен, анилиновые вещества, винилхлорид, оксид кадмия, трихлорэтилен, хлороформ, 1,1-дихлорэтен (1,1-дихлорэтилен), 1,2-дихлорэтан, гидразин гидрат, кадмий и его соединения. Наиболее часто в списке приоритетных загрязнителей от выбросов встречаются диоксид азота - в 7,46% случаев; диоксид серы, сажа - в 5,77%; углерода оксид - в 5,6%; азота (II) оксид - в 4,55%; марганец и его соединения - в 4,17; бенз(а)пирен - в 3,96%, керосин - в 3,88% [17].

Затронув экологическую ситуацию на территории Республики Казахстан, нельзя не отметить неблагоприятные регионы в плане техногенной нагрузки - г. Усть-Каменогорск, г. Павлодар, г. Актобе.

Город Усть-Каменогорск, являясь центром цветной металлургии, горнодобывающей промышленности, тепло и гидроэнергетики, наносит значительный экологический ущерб общему состоянию здоровья населения [14]. Так, на территории г. Усть - Каменогорск, сконцентрированы многочисленные крупные и дочерние предприятия бериллиевой, цветной металлургии, атомное производство, титаномагниева, энергетическая промышленность и др. Данная ситуация усугубляется ограниченным природным горным рельефом, в сочетании с устаревшими технологиями очистных сооружений, что способствует значительному многолетнему скоплению взвешенных веществ в атмосферном воздухе: тяжелых металлов, диоксида серы и азота, сажи, фтористого водорода, фенола, аммиака, формальдегида и сероводорода [2,6]. В последнее время исследования, направленные на особенности течения беременности и родов, а также состояние здоровья новорожденных в Восточно-Казахстанской области, установили ухудшение состояния здоровья, рост акушерских и перинатальных осложнений, рост врожденных пороков развития. Результаты исследования позволяют отнести всех женщин репродуктивного возраста, проживающих в этом регионе, к группе

высокого риска по акушерской патологии и по возможному рождению ребенка с врожденным пороком развития [18].

В г. Павлодар функционирует на данный момент ТОО «Компания Нефтехим LTD»-единственное предприятие в Казахстане по производству метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), который используется в качестве кислородсодержащего высокооктанового компонента при получении бензина, полипропилена. На базе бывшего Павлодарского химического завода, расположенного в 1,5-2 км, расположено АО «Каустик» - единственный отечественный производитель хлор-щелочной продукции, функционирующий на территории Республики Казахстан [16,19]. Выпускающей продукцией являются: каустическая сода, жидкий хлор, соляная кислота и гипохлорид натрия. Развитие промышленности Павлодара и Павлодарской области за последние годы несет определенную нагрузку на окружающую среду в виде загрязнения атмосферного воздуха, сточных вод, недр и т.д. [19].

В г. Актобе основными градообразующими предприятиями являются АО ТНК «Казхром» (Донской ГОК, ОАО «Феррохром») и АО «АЗХС» в Актюбинском регионе, сформировалась устойчивая антропо-техногенная хромовая биогеохимическая провинция, которая оказывает непосредственное влияние на условия проживания, труда, быта и здоровье населения данного региона [11]. Соединения хрома, седиментирующие из воздуха, загрязняют в первую очередь почву и водоемы. Подземные воды загрязняются атмосферными осадками, с которыми выпадают растворимые соли хрома.

Все выше сказанное не может не вызывать сложного спектра ответной реакции организма: субклиническая патология, заболеваемость и смертность. Важным представляется то, что на данный момент не найдено исследований отечественных и зарубежных ученых о количественном содержании и закономерностях распределения микроэлементов в организме и биосредах фето-плацентарного комплекса беременных женщин проживающих на территории Республики Казахстан. Не изучена

интенсивность накопления экотоксикантов в плаценте и биосредах плода, остаются открытыми вопросы о механизмах трансплацентарного переноса [11].

Влияние промышленных химических агентов на систему мать-плацента-плод.

В настоящее время в промышленном производстве по мировым данным, занято более 44 % женщин. Относительно высок процент женщин, работающих на таких современных предприятиях, как заводы по производству синтетического каучука, химико-фармацевтической промышленности, синтетических волокон, пластмасс и др. Трудовое законодательство предусматривает ограниченное использование женского труда на особо вредных предприятиях, а беременных работниц временно переводят в другие, менее вредные цеха. Однако эти мероприятия полностью не исключают возможности отрицательного влияния на организм матери и плода токсичных химических агентов промышленного производства.

Изучение отрицательного влияния агентов химического производства на организм матери и плода осуществляют как в клинических условиях, так и в эксперименте, хотя далеко не всегда результаты эксперимента можно безоговорочно экстраполировать на человека, и наоборот. Все это делает проблему химической токсикологии в акушерстве весьма сложной и противоречивой [12,15,16]. Система «мать-плацента-плод» в большинстве исследований гигиенистов применяется в качестве наиболее оптимальной биологической модели для изучения изолированного, комплексного действия химических веществ на организм [3].

Разнообразные химические агенты могут оказывать повреждающее действие на организм плода как косвенно, вызывая изменения в организме матери, так и непосредственно, проникая через плаценту. Среди нескольких сотен таких химических соединений выявлены вещества, обладающие выраженной эмбриотоксичностью: свинец, ртуть, фосфор, бензол, оксиды углерода, никотин и многие другие [16].

Производство синтетического каучука связано с воздействием на организм

этилового спирта, ацетилена, бутана, этилена, бензола, стирола, хлоропрена и других токсичных продуктов синтеза. При изготовлении вискозного волокна на организм женщин-работниц отрицательное влияние оказывают сероводород, сероуглерод, сернистый газ и аэрозоль серной кислоты. Женский организм подвергается разнообразному химическому воздействию на заводах по производству пластических масс (хлорвинил, метилметакрилат, фенол, формальдегид и др.). На заводах химико-фармацевтического промышленности работники контактируют с такими вредными химическими соединениями, как бензол и его производные, бензин, фенолы, пиридин и его основания, дихлорэтан, четыреххлористый углерод, метанол, формамид, ацетон, нитросоединения, оксиды углерода, цианистые соединения и др. При производстве антибиотиков воздействие на организм оказывают как высокодисперсная пыль самих готовых форм препаратов, так и разнообразные химические соединения, необходимые для химической очистки препаратов (бутилацетат, бутиловый, метиловый и изопропиловый спирты) [20,21].

Согласно результатам экспериментов и клинических наблюдений, бензин довольно быстро проникает в ткани матки и снижает сократительную активность миометрия. Бензин обладает тератогенным действием, так он проникает через плаценту и может быть обнаружен в органах и тканях новорожденного, особенно в мозговой ткани. У беременных женщин, отравившихся парами бензола, отмечено повышение частоты самопроизвольных выкидышей [1]. Фенол и его производные обладают способностью тормозить процессы имплантации, приводят к возникновению хромосомных аномалий у плода. Хлоропрен, часто используемый при производстве синтетического каучука, при длительном воздействии на организм беременной женщины может обусловить разнообразные аномалии плода. Кроме того, хлоропрен как химический агент способствует увеличению частоты самопроизвольных аборт, преждевременных родов и антенатальной гибели плода на разных сроках беременности. Стирол оказывает

неблагоприятное влияние на развитие плода и новорожденного. У многих новорожденных, матери которых были заняты на промышленном производстве по переработке полистирола, отмечены гипотрофия, а также повышенная склонность к аллергическим заболеваниям. Формальдегид обладает способностью вызывать нарушение процессов внутриутробного развития плода, а также приводит к разнообразным порокам. Установлено также тератогенное действие монометилформамида [4,8].

Сероуглерод активно проникает через плаценту, его обнаруживают как в эмбриональных тканях, так и в молоке кормящих женщин. Длительный производственный контакт с этим химическим соединением может привести к внутриутробной гибели плода вследствие интоксикации. Результаты многочисленных клинических наблюдений и экспериментальных исследований свидетельствуют об эмбриотоксичности марганца, кадмия, ртути, свинца, мышьяка, фтора, сурьмы и некоторых других металлов.

Наряду с химическими веществами на организм матери и плода в производственных условиях отрицательное влияние оказывают такие отрицательные физические факторы, как повышенная температура в производственных помещениях, шум, пыль, лучистое тепло и повышенная физическая нагрузка [4]. В связи с этим при анализе течения и исходов беременности для матери и плода порой очень трудно выделить преимущественное влияние какого-либо отдельного фактора [4,8].

Известно, что воздействие мышьяка на плод человека может быть опасно в отношении исходов родов. Доказательства такого неблагоприятного влияния являются дискуссионными, поскольку проявления зависят от индивидуальной генотипической чувствительности к мышьяку. Исследование индивидуальных особенностей эмбриотоксичности мышьяка в зависимости от генотипа 5,10-метилентетрагидрофолат-резуктазы (Mthfr), проведенное в эксперименте на мышцах, показало, что доза мышьяка 7,2 мг/кг вызывала развитие внешних пороков развития у 40,9% особей и существенное снижение веса плода при отсутствии очевидного токсического

эффекта на организм матери. При сравнении исходов беременности в результате различных вариантов спаривания на фоне воздействия мышьяка скорость резорбции показала линейную зависимость с количеством нулевых аллелей (0, 1 или 2) у особей *Mthfr*. Именно у мышей с нулевыми аллелями наблюдался самый высокий показатель внешних пороков развития (43 %) и снижения веса плода. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о вкладе материнского генотипа в развитие чувствительности к эмбриотоксичному воздействию мышьяка [51].

Анализ хронического воздействия соединений мышьяка в диапазоне естественных доз в результате потребления питьевой воды на плод на примере 2006 беременных женщин из трех регионов Бангладеш установил значимую связь между воздействием мышьяка и пороками развития (отношение шансов равнялось 1.005 при 95% доверительном интервале 1.001-1.010), в то же время в отношении мертворождения, низкого веса новорожденных, снижения роста таких взаимосвязей не было установлено. Вполне возможно, что подобные результаты были обусловлены небольшим числом наблюдаемых пороков развития в исследуемой выборке, что требует продолжения более масштабных исследований для более детального изучения поставленной проблемы и поиска возможностей снабжения населения страны чистой питьевой водой [36].

Как известно из данных литературы, кадмий является эмбриотоксическим и тератогенным металлом, но все данные были получены, в основном, в опытах на животных. Чтобы выяснить эффекты кадмия в отношении размеров плода у человека, было проведено проспективное когортное исследование в Бангладеш, включившее 1616 женщин, подвергавшихся воздействию кадмия в результате потребления питьевой воды. С помощью линейного регрессионного анализа была установлена отрицательная связь между содержанием кадмия в моче матерей с весом детей при рождении, а также окружностью головы новорожденных. Необходимо отметить, что статистически значимые показатели были выявлены у новорожденных

девочек, в то время как доказательств подобной связи для мальчиков было недостаточно [31]. Более того, дальнейшее прослеживание членов когорты детей, рожденных от экспонированных кадмием матерей, показало снижение уровня интеллекта в пятилетнем возрасте [32].

Исследование потенциального влияния кадмия на вес плода и задержку его роста на выборке из 901 беременной женщины позволило ученым сделать вывод, подтверждающий указанное выше неблагоприятное воздействие курение на организм плода: уровень кадмия в крови курящих во время беременности женщин имел прямую связь со снижением веса детей при рождении. Этот эффект был вполне сравним в отношении задержки роста плода, отношение шансов при этом составило 1.89 (95% ДИ: 1.00-3.58). Объяснение токсичности кадмия было найдено в способности этого металла аккумулироваться и проходить через плаценту. Таким образом, уровень кадмия можно расценивать как биомаркер токсичности курения в отношении развития плода [34,35].

Проводились исследования Kirppler M., Tofail F., Hamadani J.D. et al., направленные на изучение степени влияния ртути на здоровье работников золотодобывающих шахт и детей, проживающих в районах добычи золота [33]. Для исследования влияния малых доз ртути на исходы беременности и родов в рамках проспективного когортного исследования «Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)» было проведено прослеживание состояния здоровья беременных женщин, употреблявших не менее двух порций морской рыбы в неделю. При этом не было установлено значительной связи между содержанием ртути в плазме крови беременных женщин и ростом плода, размером окружности его головы. Вызывает интерес тот факт, что такая связь была установлена для детей, рожденных от женщин, вовсе не употреблявших рыбу во время беременности. Результаты позволили авторам сделать вывод о том, что умеренное употребление морской рыбы, несмотря на содержание в ней ртути, может оказать протективное действие в отношении задержки роста плода [44].

Изучение возможного негативного пренатального и постнатального воздействия свинца на рост детей было проведено на когорте из 235 детей с прослеживанием до возраста 33 месяцев. Факт внутриутробного воздействия свинца подтверждался его измерением в плазме крови беременных женщин. Результаты свидетельствовали об отрицательной связи среднего уровня свинца в крови и роста ребенка ($P=0,002$) в случаях, когда уровень свинца превышал 10,77 микрограмм/дл. При более низком уровне воздействия (как в течение беременности, так и в течение первого года жизни) эффект оказался транзиторным. Содержание свинца в крови ребенка второго-третьего года жизни на уровне 25 микрограмм/дл (около 15 % членом когорты) приводило к существенному снижению роста вплоть до 33 месяцев прослеживания [20,21].

Эти результаты полностью коррелировали с данными другого клинического исследования, проведенного на 260 новорожденных, чьи матери подвергались воздействию свинца во время беременности. Показатель роста ребенка также имел обратную связь с постнатальной концентрацией свинца вплоть до 15 месяцев прослеживания при концентрации свинца в крови матерей более 7,7 микрограмм/дл. Отставание в росте при этом составляло в среднем 2 см [21].

Попытка объяснить факт влияния свинца на рост плода была сделана в экспериментальном исследовании на мышах. Установлена роль потребления пищи и инсулиноподобного фактора роста или соматомедина в нивелировании эффектов свинца на рост детенышей мышей. Также выдвигалась гипотеза, что депрессивное влияние свинца на рост ребенка может быть предупреждено введением гормона роста и тироксина. Гипотеза оказалась несостоятельной, так как введение указанных гормонов не оказало какого-либо эффекта в отношении роста. При этом было установлено, что снижение потребления пищи связано с депрессивным действием свинца на рецепторы желудочно-кишечного тракта, отвечающие за вкусовые ощущения или аппетит [26].

Оценка влияния полициклических ароматических гидрокарбонатов (ПАН), содержащихся в воздухе, в сочетании с тяжелыми металлами (свинец и ртуть) на рост плода и ребенка была проведена на выборке из 379 детей, рожденных от некурящих матерей, с девятилетним периодом прослеживания. Воздействие ароматических гидрокарбонатов измерялось во втором триместре беременности путем персонального мониторинга качества воздуха, а содержание тяжелых металлов – в крови пуповины. Пренатальное воздействие ПАН показало статистически значимую отрицательную связь с ростом плода, который был снижен в среднем на 1,1 см при уровне ПАН выше 34,7 нг/м³. Подобный эффект наблюдался при концентрации ртути в пуповинной крови более 1,2 мкг/л [28].

Особенно выраженной задержка роста плода оказалась при воздействии полициклических ароматических гидрокарбонатов в первом триместре беременности [23]. Установлено, что максимально негативное влияние на рост плода наблюдается при сочетанном воздействии ПАН, фталатов, алкилфенолов и пестицидов, что возможно при профессиональных вредоносных воздействиях [43].

Диоксины в последнее время отнесли в группу основных опасных химических веществ, являющихся загрязнителями окружающей среды. Они известны как стойкие органические загрязнители, обладающие высоким токсическим потенциалом. Диоксины имеют тенденцию к накоплению и длительному персистированию в организме человека благодаря способности поглощаться жировой тканью и накапливаться в ней в течение длительного срока, вплоть до 7-11 лет [12]. Результаты многочисленных экспериментов доказали их воздействие на целый ряд органов и систем, наиболее опасным при этом является их влияние на репродуктивную систему. Так, воздействие диоксина на организм беременной женщины приводит к нарушениям развития плода и задержке его роста. В Европе было проведено мультицентровое международное исследование на примере 967 пар мать-ребенок для определения связи между содержанием

диоксина в плазме крови матери и плацентарной крови и весом, сроком рождения и окружностью головы новорожденных. Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что дети отставали в весе в среднем на 58-82 грамм, а гестационный возраст укорачивался приблизительно на 0,4 недели, особенно выраженными эти нарушения были у новорожденных мальчиков [10,14,45].

Несколько иные результаты были получены испанскими учеными Maribel Casas, Damaskini Valvi, Ana Ballesteros-Gomez: исследование влияния фталатов и бифенола на рост плода на примере Испанской когорты «мать-ребенок» не установило значимой связи этих показателей. Ассоциация между концентрацией метаболитов фталатов и некоторыми параметрами роста плода была слишком слабой для четких выводов, что, возможно, связано с недостаточным числом исследований в этой области [34].

Объяснение негативного влияния полициклических ароматических гидрокарбонатов дается в результатах исследования, установившего, что многие полициклические ароматические гидрокарбонаты являются лигандами арил-гидрокарбонатовых рецепторов (AhR), клеточных ксенобиотических рецепторов, отвечающих за активацию метаболических процессов. В эксперименте на мышах установлено, что хроническое низкодозовое воздействие ПАУ до зачатия привело к синдрому задержки роста плода на пятнадцатый день после зачатия, нарушениям плацентарного кровообращения, приводящим к значительному снижению площади и объема фетальной васкуляризации плаценты [37]. Однако более детальное изучение сосудов малого диаметра плацентарного лабиринта обнаружило экстенсивное ветвление и расширение этих сосудов, что свидетельствует о наличии неких компенсаторных механизмов. Нарушения васкуляризации сопровождаются гибелью плацентарных клеток, повышением уровня экспрессии антиапоптотических факторов и снижением экспрессии проапоптотических факторов. Нарушение развития плода в основном зависит от срока беременности с

момента воздействия повреждающего агента и его концентрации в организме.

Влияние никотина на развитие синдрома ЗВУР.

Ухудшение здоровья женщин репродуктивного возраста обусловлено также нарастающей антропогенной нагрузкой, связанной с масштабами загрязнения окружающей среды воздушными и пищевыми поллютантами, солями тяжелых металлов, но и распространением вредных социальных привычек, на первом месте из которых находится курение. Курение мы рассматривали как один из факторов возникновения ЗВУР по данным литературных источников, и при проведении в дальнейшем более углубленных исследований, будет представлена четкая линия отбора никотинзависимых женщин.

Так, обзор литературных источников, проведенный в 2015 году итальянскими исследователями, показал негативное влияние курения на такие показатели, как преждевременные роды, задержку роста плода, низкую массу тела новорожденного, проблемы развития нервной системы и поведения. Курение матери несет угрозу состоянию ребенка не только во время беременности, но и во время лактации, что приводит к накоплению вредоносных эффектов [22].

Материнское курение во время беременности остается одной из распространенных и доступных профилактике причин задержки роста плода. Несмотря на то, что существует достаточно большое количество эпидемиологических доказательств связи курения с развитием этого синдрома, до сих пор имеется пробел в изучении молекулярных механизмов подобных нарушений.

Изучение транскрипционного профиля у курящих матерей, родивших детей с задержкой развития, показало наличие у них секреции специфического белка sFRP1, который является внеклеточным антагонистом эндогенной системы сигналов WNT, регулирующей эмбриогенез и дифференцировку клеток плода. Таким образом, многократное повышение указанного белка в крови курящей беременной женщины

приводит к снижению клеточной пролиферации трофобласта. Эти данные подтверждались опытами на мышах, когда экспозиция аналогами монооксида карбона в период гестации приводила к задержке развития плода [49].

Многоцентровое исследование факторов риска снижения веса и роста новорожденных детей, проведенное в рамках международного проекта INTERGROWTH-21 в Бразилии, Китае, Индии, Италии, Кении, Омане, Англии и США в 2009-2014 гг., показало отношение шансов задержки роста плода для курящих матерей 2.8 (ДИ 2.3-3.3) в сравнении с некурящими женщинами, что оказалось даже выше, чем отношение шансов для употребления наркотиков (2.3). При этом более четкая связь для курения была установлена для снижения роста плода, нежели для снижения веса при рождении [48].

Подобные результаты были получены в ретроспективном когортном исследовании исходов родов курящих матерей. Оказалось, что для матерей, продолжавших курить в течение всей беременности, отношение шансов рождения детей с задержкой физического развития составило 2.44 (2.37-2.51) в сравнении с некурящими женщинами, курение до зачатия с последующим отказом от этой вредной привычки не повышало статистически значимо риск развития данной патологии, а отказ от курения после первого триместра беременности снижал относительный шанс ее развития до 1.19 (ДИ 1.13-1.24) [22].

Другие авторы пытаются объяснить повышенный риск развития синдрома задержки роста плода нарушением биометрических показателей кровотока у плода и в маточной артерии курящих беременных женщин. Кроме нарушений кровотока в крови матерей и плода было установлено повышение концентрации тяжелых металлов (кадмий и котинин) с четкой корреляцией их содержания и церебрумбиликальным индексом [34]. Сделан вывод, что хроническое воздействие полициклических ароматических гидрокарбонатов, особенно в сочетании с курением, является определенным фактором развития задержки роста плода с вовлечением арил-гидрокарбонатовых рецепторов [13,24].

В обзоре шести эпидемиологических исследований Melissa M. Smarr, Felipe Vadillo-Ortega, Marisol Castillo-Castrejon и соавт. воздействия воздушных поллютантов на рост плода с помощью ультразвукового исследования была установлена обратная связь между воздействием поллютантов на организм матери и антропометрическими параметрами плода, такими как длина бедра, окружность головы, окружность живота и бипариетальный размер, причем степень этого негативного воздействия зависела от более раннего срока гестационного воздействия [35].

Banderali G., Martelli A., Landi M. и соавторы делают заключение о необходимости проведения превентивных программ через внедрение образовательных программ для минимизации курения во время беременности и лактации [22].

Заключение

Таким образом, анализ литературных источников подтверждает наличие неблагоприятного воздействия разнообразных промышленных химических факторов (кадмия, свинца, мышьяка, бензола, бензпирена и других) на организм беременной женщины и плод, и являются одной из многочисленных причин, приводящих к развитию гипоксии плода, нарушению васкуляризации и гибели плацентарных клеток, эмбриотоксическим эффектам. Определение патофизиологических механизмов такого влияния дает возможность своевременно проводить раннюю диагностику и соответствующие профилактические мероприятия в отношении синдрома задержки роста плода у матерей, подвергшихся воздействию антропогенных химических факторов окружающей среды. С целью профилактики неблагоприятного течения беременности необходима разработка целого ряда мероприятий по оптимизации сети лечебно-профилактических учреждений по оказанию помощи женщинам в предгравидарной подготовке с учетом условий ее труда, антенатальной охраны плода.

На Международной конференции труда (Конвенция 183), касающейся охране здоровья, материнства и детства, принятой в странах Восточной Европы и Центральной Азии, постулировано: «после консультации с представительными организациями работода-

телей и трудящихся, государство - член принимает надлежащие меры для обеспечения того, чтобы беременные женщины или кормящие матери не должны были выполнять работу, которая по определению компетентных властей, является вредной для здоровья матери или ребенка, либо по имеющимся оценкам, представляет существенный риск для здоровья» [14]. Работодатели промышленных объектов должны неукоснительно следовать принятому Трудовому законодательству в интересах здоровья будущего поколения и нации в целом.

Обзор литературы выполнен в рамках магистерской работы по теме: «О влиянии антропогенных химических факторов и курения на развитие синдрома задержки развития плода», тема утверждена на Ученом совете от 18 октября 2016 г.

Вклад авторов:

Калиева Ж.К. – поиск литературы, написание манускрипта, работа с редакцией.

Танышева Г.А. – научное консультирование.

Пивина Л.М., Юрковская О.А. – консультирование и корректировка результатов.

Авторы заявляют, что данный материал не был завлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

При проведение данной работы не было финансирования какими-либо сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

1. Агаркова Л.А., Дикке Г.Б., Зинченко Н.С. Экологическая обусловленность нарушений репродуктивного здоровья женщин, проживающих в Томской области // Бюллетень СО РАМН. НИИ акушерства, гинекологии, перинатологии .2003.Т.108, №2 С.127-136.

2. Адрышев А.К., Чернокульский Ю.П., Александрова И.С. Снижение негативного воздействия отходов теплоэнергетики путем их утилизации в качестве вторичного сырья промышленности строительных материалов г. Усть-Каменогорск // ВЕСТНИК ВКГТУ, 2007, № 3 С.90

3. Артемьева Е.К., Сетко Н.П. Концентрация микроэлементов в системе «мать – плацента - плод» на территориях с различным

уровнем антропогенной нагрузки // Микроэлементы в медицине. 2004. 5(4) С. 45-50

4. Болякина Ю.В., Барченко А.Е., Черкасов С.Н. Особенности адаптации региональной гемодинамики у беременных женщин, проживающих в условиях крупного промышленного центра // Экология и здоровье матери и ребенка. 2009. С. 843-850.

5. Ванюхина М.А., Пухляк В.П. Оценка комплексного антропогенного воздействия на здоровье детей и беременных женщин г. Череповца // Вестник РУДН. Экология и безопасность жизнедеятельности. 2005. Т.1 С. 23-36.

6. Грибкова О.А. Проблема утилизации осадков хозяйственно-бытовых сточных вод, загрязненных тяжелыми металлами. Вестник ВКГТУ. 2005 № 1 С. 45-54

7. Европейское региональное бюро ВОЗ. Учебный пакет по эффективной перинатальной помощи. Второе издание, 2015г. Приложение к модулю 4С Часть 1. Оценка состояния плода во время беременности и родов. Часть 2. Оценка и ведение беременности при подозрении на задержку развития плода (ЗРП) Заметки. 2015. 35-37 с.

8. Информационный бюллетень ВОЗ N225 "Диоксины и их воздействие на здоровье людей". 2010 г. [Электронный ресурс]. <http://bazazakonov.ru/doc/ID=3269451>. (Дата посещения 15.01.2018г).

9. Куролан С.А. Геоэкологические аспекты мониторинга здоровья населения промышленных городов // Биология. 1998. С 21-30.

10. Лебедева Т.Б., Баранов А.Н. Современные аспекты репродуктивного здоровья женщин и подростков // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. 56, № 4. С.66-73.

11. Мамырбаев А.А. Токсикология хрома и его соединений // Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний МЗ РК (Западный филиал). 2012. С. 15-19.

12. Маслова О.В. Диоксины – Современные супертоксианты // Новая наука: проблемы и перспективы. Международное научное периодическое издание по итогам Международной научно-практической конференции. 2015. С 231-234.

13. Мостовой С.О., Плеханова К.А., Пикалюк В.С. Репаративный остеогенез нижней челюсти у потомства самок нелинейных белых крыс, подвергнутых в период беременности свинцовому отравлению // Украинский морфологический альманах. 2010. Том 8, № 1. С. 65-72
14. Министерство труда и социальной защиты населения Республики Казахстан № 554-IV ЗРК [интернет ресурс] <http://www.enbek.gov.kz/ru/node/330363> (дата посещения 23.01.2018)
15. Мустафина А.Ж., Жамаш А.Б. Оценка морфологических показателей сперматогенеза у мужчин молодого возраста, проживающих в неблагоприятных регионах Казахстана // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции. 2017. С. 68-74
16. Омарова Н.К. Экологическая ситуация в Республике Казахстан // Экология и здоровье нации. 2011. Книга 6, 2-е издание. С.4-11
17. Онищенко Г.Г. О санитарно-эпидемиологическом состоянии окружающей среды // Гигиена и санитария. 2013. №2. С.1-25
18. Султанбеков З.К., Букунова А.Ш., Гайсин А.Б. Современные проблемы экологии и состояние здоровья населения в городе Усть-Каменогорск // Наука и здравоохранение. 2010. № 3. С. 23-30.
19. Шахова Т.С., Таловская А.В. Оценка экологического загрязнения в окрестностях предприятий нефтехимического комплекса в зимний период (на примере г. Павлодара, Республика Казахстан) // Известия Томского политехнического университета Инжиниринг георесурсов. 2016.Т. 327 №12. С 16-25
20. Ширшев С.В., Бахметьев Б.А., Чрешнев В.А., Лопатина В.А., Заморина С.А. Оценка иммунного статуса женщин, работающих в калийной промышленности и их детей // Экология. 2003. Т №6 .С 472-477.
21. Ballester F., Iniguez C., Estarlich M., Esplugues A., Murcia M., Llop S., Plana A., Amorós R. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and fetal growth in a cohort of pregnant women.// High Center for Public Health Research-CSISP, Pubmed. 2005. №1 URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843441> (дата обращения 15.01.2018).
22. Banderali G., Martelli A., Landi M. et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review // J. Transl Med. 2015. Vol.13. p.327.
23. Bose-OrReilly S. et al. Preliminary study on health effects in villagers exposed to mercury in small-scale artisanal gold mining area// Environmental research.-2016.- V149.-P.274-281.
24. Bosetti C., Nieuwenhuijsen M.J., Gallus S., Cipriani S., La Vecchia C., Parazzini F. Ambient particulate matter and preterm birth or birth weight. Pubmed. 2010. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bosetti+C1%2C>. (дата обращения 15.01.2018).
25. Blatt K., Moore E., Chen A., Van Hook J. et al. Association of reported trimester-specific smoking cessation with fetal growth restriction // Obstet Gynecol. 2015. Vol. 125, №6. S.1452-1459.
26. Crovetto F., Crispi F., Scazzocchio E., Mercade I., Meler E., Figueras F., Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Jan;43(1):34-40. doi: 10.1002/uog.12537. Epub 2013 Dec 8.
27. Choi H., Wang L., Lin X. et al. Fetal window of vulnerability to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on proportional intrauterine growth restriction // PLoS One. 2012. Vol.7, №4. – 35464.
28. Detmar J., Rennie M.Y., Whiteley K.J. et al. Fetal growth restriction triggered by polycyclic aromatic hydrocarbons is associated with altered placental vasculature and AhR-dependent changes in cell death // Am J Physiol Endocrinol Metabolism. 2008. Vol. 295, №2. S.519-530.
29. Estarlich M., Ballester F., Aguilera I., Fernández-Somoano A, Lertxundi A., Llop S., Freire C., Tardón A., Basterrechea M., Sunyer J., Iñiguez C. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. 2011. S.863-902
30. Hammond P.B, Chernausk S.D., Succop P.A. et al. Mechanisms by which lead depresses linear and ponderal growth in weanling rats // Toxicol Appl Pharmacol. 2005. Vol. 99, №3. S.474-486.

31. *Jedrychowski W.A., Perera F.P., Majewska R. et al.* Depressed height gain of children associated with intrauterine exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and heavy metals: the cohort prospective study // *Environ Res.* 2015. Vol. 136. S.141-147.
32. *Kippler M., Tofail F., Gardner R. et al.* Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study // *Environ Health Perspect.* 2012. Vol. 120, №2. - S.284-289.
33. *Kippler M., Tofail F., Hamadani J.D. et al.* Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh // *Environ Health Perspect.* 2012. Vol. 120, №10. S.1462-1468.
34. *Maribel Casas, Damaskini Valvi, Ana Ballesteros-Gomez et al.* Exposure to Bisphenol A and Phthalates during Pregnancy and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the INMA-Sabadell Cohort // *Environ Health Perspect.* 2016. Vol. 124, №4. S. 521–528.
35. *Melissa M. Smarr, Felipe Vadillo-Ortega, Marisol Castillo-Castrejon et al.* The use of ultrasound measurements in environmental epidemiological studies of air pollution and fetal growth // *Curr Opin Pediatr.* 2013. Vol. 25, №2. S.240–246.
36. *Menai M., Heude B., Slama R et al.* Association between maternal blood cadmium and mercury during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: the EDEN mother-child cohort study // *Reprod Toxicol.* 2012. Vol. 34, №4. S.622-627.
37. *Milnerowicz-Nabzyk E, Bizoń A.* Effect of cigarette smoking on vascular flows in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction // *Reprod Toxicol.* 2014. Vol.50. - S.27-35.
38. *Pan S.C., Huang C., Lin S., Chen B., Chang C.C., Leon G.* Gestational diabetes mellitus was related to ambient air pollutant nitric oxide during early gestation.2017. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term> (дата обращения 16.01.2018).
39. *Robledo C.A., Mendola P., Yeung E., Männistö T., Sundaram R., Liu D., Ying Q., Sherman S., Grantz K.* Preconception and early pregnancy air pollution exposures and risk of gestational diabetes mellitus. 2015. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term> (дата обращения 15.01.2018)
40. *Šrám R.J., Rössner P.Jr., Rössnerová A., Dostál M., Milcová A., Švecová V., Pulkrabová J., Hajšlová J., Velemínský M.Jr.* Impact of Air Pollution to Genome of Newborns. *Cent Eur J Public Health.* 2016. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=C5A0rC3%A1m> (дата обращения 15.01.2018).
41. *Stingone J.A., Luben T.J., Carmichael S.L., Aylsworth A.S., Botto L.D., Correa A., Gilboa S.M., Langlois P.H., Nembhard W.N., Richmond-Bryant J., Shaw G.M., Olshan A.F.* Maternal Exposure to Nitrogen Dioxide, Intake of Methyl Nutrients, and Congenital Heart Defects in Offspring // *National Birth Defects Prevention Study.* 2017. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32.%09Stingone> (дата обращения 15.01.2018).
42. *Stieb D.M., Chen L., Eshoul M., Judek S.* Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis // *Pubmed.*2012. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=StiebDM12C+Chen+L%2C+Eshoul> (дата обращения 15.01.2018).
43. *Shukla R., Bornschein R.L., Dietrich K.N. et al.* Fetal and infant lead exposure: effects on growth in stature // *Pediatrics.* 2005. Vol. 84, №4. S.604-612.
44. *Shukla R., Dietrich K.N., Bornschein R.L. et al.* Lead exposure and growth in the early preschool child: a follow-up report from the Cincinnati Lead Study // *Pediatrics.* 1997. Vol. 88, №5. S.886-892.
45. *Snijder C.A., Roeleveld N., Tej Velde E. et al.* Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R Study // *Hum Reprod.* 2012. Vol. 27, №3. -S.910-920.
46. *Taylor C.M., Golding J., Emond A.M.* Blood mercury levels and fish consumption in pregnancy: Risks and benefits for birth outcomes in a prospective observational birth cohort // *Int J Hyg Environ Health.* 2016. Vol. 219, №6. S.513-520.
47. *Vafeiadi M., Agramunt S., Pedersen M. et al.* In utero exposure to compounds with dioxin-like activity and birth outcomes // *Epidemiology.* 2014. Vol. 25, №2. S.215-224.
48. *Victora C.G., Villar J., Barros F.C. et al.* International Fetal and Newborn Growth

Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). Anthropometric Characterization of Impaired Fetal Growth: Risk Factors for and Prognosis of Newborns with Stunting or Wasting // *JAMA Pediatr.* 2015. Vol. 169, №7. S. 151431.

49. Wang A., Zsengeller Z.K., Hecht J.L. et al. Excess placental secreted frizzled-related protein 1 in maternal smokers impairs fetal growth // *J Clin Invest.* 2015. Vol. 2, № 125. S. 4021-4025.

50. Weinstein J.R., Asteria-Peñaloza R., Diaz-Artiga A., Davila G., Hammond S., Ryde I., Meyer J., Benowitz N., Thompson L. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds among recently pregnant rural Guatemalan women cooking and heating with solid fuels. *Pubmed.* 2015. URL [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=41.09Weinstein+JR1%2C+Asteria](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=41.09>Weinstein+JR1%2C+Asteria). (дата обращения 15.01.2018).

51. Wlodarczyk B.J., Zhu H., Finnell R.H. Mthfr gene ablation enhances susceptibility to arsenic prenatal toxicity // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014. Vol. 275, №1. S. 22-27.

References:

1. Agarkova L.A., Dikke G.B., Zinchenko N.S. Ekologicheskaya obuslovlennost' narushenii reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin, prozhivayushchikh v Tomskoi oblasti [Environmental conditionality of reproductive health disorders of women residing in the Tomsk region]. *Byulleten' SO RAMN. NII akusherstva, ginekologii, perinatologii* [Bulletin, Research Institute of Obstetrics, Gynecology, Perinatology]. 2003. T.108, №2 pp.127-136. [in Russian].

2. Adryshev A.K., Chernokulsky Yu.P., Aleksandrova I.S. Reduction of the negative impact of heat energy waste by recycling them as a secondary raw material for the construction materials industry in Ust-Kamenogorsk. *VESTNIK EKSTU*, 2007, N 3, P.90 [in Russian].

3. Artemieva E.K., Setko N.P. Kонтсentratsia mikroelementov v sisteme mat-platsenta-plod v regionakh s raznoy antropogennoy nagruzkoi. *Mikroelementi v meditsine* [Microelements in medicine.] 2004. 5 (4) pp. 45-50

4. Bolyakina Yu.V., Barchenko A.E., Cherkasov S.N. Osobennosti adaptatsii regional'noi gemodinamiki u beremennykh

zhenshchin, prozhivayushchikh v usloviyakh krupnogo promyshlennogo tsentra [Features of adaptation of regional hemodynamics in pregnant women living in a large industrial center]. *Ekologiya i zdorov'e materi i rebenka* [Ecology and health of mother and child]. 2009. pp 843-850. [in Russian].

5. Vanyukhina M.A., Pukhlyanko V.P. Otsenka kompleksnogo antropogennoogo vozdeistviya na zdorov'e detei i beremennykh zhenshchin g. Cherepovtsa. [Assessment of the complex anthropogenic impact on the health of children and pregnant women in the city of Cherepovets]. *Vestnik RUDN. Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti* [Newsletter. Ecology and life safety]. 2005. T.1 (№11) pp.23-36. [in Russian].

6. Gribkova O.A. Problemi utilizatsii promishlennih othodov soley tiazhelih metallov [Problems of utilization of industrial wastes of heavy metal salts]. *Vestnik EKSTU* [Herald EKSTU]. 2005 No. 1 pp. 45-54 [in Russian].

7. Evropeiskoe regional'noe byuro VOZ. Uchebnyi paket po effektivnoi perinatal'noi pomoshchi [WHO Regional Office for Europe. Training package for effective perinatal care. Second Edition], 2015. Appendix to Module 4C Notes 2015. P.35-37

8. *Informatsionnyi byulleten' VOZ №225 "Dioksiny i ikh vozdeistvie na zdorov'e lyudei"* [«Dioxins and their effects on human health»]. 2010 g. [Elektronnyi resurs]. <http://bazazakonov.ru/doc/ID=3269451>. (accessed 15.01.2018) [in Russian].

9. Kurolap S.A. Geoekologicheskie aspekty monitoringa zdorov'ya naseleniya promyshlennykh gorodov [Geoecological aspects of monitoring the health of the population of industrial cities]. *Biologiya* [Biology]. 1998. pp 21-30.

10. Lebedeva T.B., Baranov A.N. Sovremennye aspekty reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin i podrostkov [Modern aspects of reproductive health of women and adolescents]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2007. T. 56, № 4. pp.66-73. [in Russian].

11. Mamyrbayev A.A. Toksikologiya khroma i ego soedinenii [Toxicologia hroma i ego componentov]. *Natsional'nyi tsentr gigieny truda i professional'nykh zabozevanii MZ RK (Zapadnyi filial)* [National Center of Occupational Health and Occupational Diseases of the Ministry of Health of

the Republic of Kazakhstan (Western branch)]. 2012. P. 15-19 [in Russian].

12. Maslova O.V. Dioksiny. Sovremennye supertoksikanty [Modern super toxicants]. *Novaya nauka: problemy i perspektivy. Mezhdunarodnoe nauchnoe periodicheskoe izdanie po itogam Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [A new science. Problems and prospects. International Scientific Periodical Publication]. 2015. pp 231-234. [in Russian].

13. Mostovoi S.O., Plekhanova K.A., Pikalyuk V.S. Reparativnyi osteogenez nizhnei chelyusti u potomstva samok nelineinykh belykh krys, podvergnutykh v period beremennosti svitsovomu otravleniyu. [Reparative osteogenesis of the mandible in offspring of females of nonlinear white rats subjected to lead poisoning during pregnancy]. *Ukrainskii morfologicheskii al'manakh* [Ukrainian morphological almanac]. 2010. T.8, № 1. pp. 65-72 [in Russian]

14. *Ministerstvo truda i sotsial'noi zashchity naseleniya Respubliki Kazakhstan № 554-IV ZRK* [Ministry of labor and social protection of population of the Republic of Kazakhstan]. Available at: <http://www.enbek.gov.kz/ru/node/330363> (Accessed 23.01.2018) [in Russian]

15. Mustafina A.Zh., Zhamash A.B. Otsenka morfologicheskikh pokazatelei spermatogeneza u muzhchin molodogo vozrasta, prozhivayushchikh v neblagopriyatnykh regionakh Kazakhstana. [Evaluation of morphological parameters of spermatogenesis in young men living in unfavorable regions of Kazakhstan]. *Sbornik materialov respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Collection of the Republican Scientific and Practical Conference]. 2017. pp 68-74 [in Russian].

16. Omarova N.K. Ekologicheskaya situatsiya v Respublike Kazakhstan [Ecological situation in the Republic of Kazakhstan]. *Ekologiya i zdorov'e natsii* [Ecology and health of the nation]. 2011. K6, 2-e izd. pp 4-11. [in Russian].

17. Onishchenko G.G. O sanitarno-epidemiologicheskoy sostoyanii okruzhayushchei sredy [About the sanitary-epidemiological state of the environment]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2013. 2. pp 1-25. [in Russian].

18. Sultanbekov Z.K., Bukunova A.Sh., Gaisin A.B. Sovremennye problemy ekologii i sostoyanie

zdorov'ya naseleniya v gorode Ust'-Kamenogorsk [Modern problems of ecology and health of the population in the city of Ust-Kamenogorsk]. *Nauka i zdravoookhranenie* [Science and public health]. 2010. № 3. pp 23-30. [in Russian].

19. Shahova T.S. et al. Ocenka ekologicheskogo zagriazneniya v okrestnostyah predpriyatiy neftehimicheskogo kompleksa v zimniy period [Assessment of environmental pollution in the vicinity of enterprises of the petrochemical complex in the winter (on the example of Pavlodar, Republic of Kazakhstan)] *Izvestiia Tomskogo politehnicheskogo universiteta* [Tomsk Polytechnic University Engineering georesources] 2016. T. 327 №12. P. 16-25 [in Russian].

20. Shirshov S.V., Bakhmet'ev B.A., Chreshnev V.A., Lopatina V.A., Zamorina S.A. Otsenka immunnogo statusa zhenshchin, rabotayushchikh v kaliinoy promyshlennosti, i ikh detei [Assessment of the immune status of women working in the potash industry, and their children]. *Ekologiya* [Ecology]. 2003. T.6. pp 472-477. [in Russian].

21. Ballester F., Iniguez C., Estarlich M., Esplugues A., Murcia M., Llop S., Plana A., Amorós R. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and fetal growth in a cohort of pregnant women. *High Center for Public Health Research-CSISP*, Pubmed. 2005. №1 URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843441> (Accessed 15.01.2018).

22. Banderali G, Martelli A, Landi M et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J. Transl Med.* 2015. Vol.13. P.327.

23. Bose-OrReilly S. et al. Preliminary study on health effects in villagers exposed to mercury in small-scale artisanal gold mining area. *Environmental research.* 2016. V149. P.274-281

24. Bosetti C., Nieuwenhuijsen M.J., Gallus S., Cipriani S., La Vecchia C., Parazzini F. Ambient particulate matter and preterm birth or birth weight. *Pubmed.* 2010. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=Bosetti+C1%2C>. (Accessed 15.01.2018).

25. Blatt K., Moore E., Chen A., Van Hook J. et al. Association of reported trimester-specific smoking cessation with fetal growth restriction.

Obstet Gynecol. 2015. Vol. 125, №6. pp.1452-1459

26. Crovetto F., Crispi F., Scazzocchio E., Mercade I., Meler E., Figueras F., Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jan; 43(1) : 34-40. doi: 10.1002/uog.12537. Epub 2013 Dec 8.

27. Choi H., Wang L., Lin X. et al. Fetal window of vulnerability to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on proportional intrauterine growth restriction. *PLoS One.* 2012. Vol.7, №4.

28. Detmar J, Rennie MY, Whiteley KJ et al. Fetal growth restriction triggered by polycyclic aromatic hydrocarbons is associated with altered placental vasculature and AhR-dependent changes in cell death. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism.* 2008. Vol. 295, №2. Pp 519-530.

29. Estarlich M., Ballester F., Aguilera I., Fernández-Somoano A, Lertxundi A., Llop S., Freire C., Tardón A., Basterrechea M., Sunyer J., Iñiguez C. *Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain.* 2011. pp. 863-902

30. Jedrychowski W.A., Perera F.P., Majewska R. et al. Depressed height gain of children associated with intrauterine exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and heavy metals: the cohort prospective study. *Environ Res.* 2015. Vol. 136. pp 141-147.

31. Kippler M., Tofail F., Gardner R. et al. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect.* 2012. Vol. 120, №2. pp 284-289.

32. Kippler M., Tofail F., Hamadani J.D et al. Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2012. Vol. 120, №10. pp1462-1468.

33. Maribel Casas, Damaskini Valvi, Ana Ballesteros-Gomez et al. Exposure to Bisphenol A and Phthalates during Pregnancy and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the INMA-Sabadell Cohort. *Environ Health Perspect.* 2016. Vol. 124, №4. pp 521–528.

34. Melissa M. Smarr, Felipe Vadillo-Ortega, Marisol Castillo-Castrejon et al. The use of

ultrasound measurements in environmental epidemiological studies of air pollution and fetal growth. *Curr Opin Pediatr.* 2013. Vol. 25, №2. pp.240–246.

35. Menai M, Heude B, Slama R et al. Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: the EDEN mother-child cohort study. *Reprod Toxicol.* 2012 Vol. 34, №4. pp 622-627.

36. Milnerowicz-Nabzdyk E., Bizoń A. Effect of cigarette smoking on vascular flows in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Reprod Toxicol.* 2014. Vol.50. pp 27-35.

37. Pan S.C., Huang C., Lin S., Chen B., Chang C.C., Leon G. *Gestational diabetes mellitus was related to ambient air pollutant nitric oxide during early gestation.* 2017. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term.PanS.C.ChuangC.2C Lin S. 2C Chen B.C.> (accessed 16.01.2018).

38. Richard K. Kwok, Rachel B. et al. Arsenic in Drinking-water and Reproductive Health Outcomes: A Study of Participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. *Journal of Health, Population and Nutrition.* 2006. Vol. 24, №2. pp 190-205.

39. Robledo C.A., Mendola P., Yeung E., Männistö T., Sundaram R., Liu D., Ying Q., Sherman S., Grantz K. *Preconception and early pregnancy air pollution exposures and risk of gestational diabetes mellitus.* 2015. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term> (accessed 15.01.2018)

40. Šrám R.J., Rössner P.Jr., Rössnerová A., Dostál M., Milcová A., Švecová V., Pulkrabová J., Hajšlová J., Velemínský M.Jr. Impact of Air Pollution to Genome of Newborns. *Cent Eur J Public Health.* 2016. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=C5A0rC3%A1m> (accessed 15.01.2018).

41. Stingone J.A., Luben T.J., Carmichael S.L., Aylsworth A.S., Botto L.D., Correa A., Gilboa S.M., Langlois P.H., Nembhard W.N., Richmond-Bryant J., Shaw G.M., Olshan A.F. Maternal Exposure to Nitrogen Dioxide, Intake of Methyl Nutrients, and Congenital Heart Defects in Offspring. *National Birth Defects Prevention Study.* 2017. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32.%09Stingone> (accessed 15.01.2018)

42. Stieb D.M., Chen L., Eshoul M., Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Pubmed*. 2012. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=Stieb+DM1+2C+Chen+L%2C+Eshoul> (accessed 15.01.2018).
43. Shukla R., Bornschein R.L., Dietrich K.N. et al. Fetal and infant lead exposure: effects on growth in stature. *Pediatrics*. 2005. Vol. 84, №4. pp 604-612.
44. Shukla R., Dietrich K.N., Bornschein R.L. et al. Lead exposure and growth in the early preschool child: a follow-up report from the Cincinnati Lead Study. *Pediatrics*. 1997. Vol. 88, №5. pp 886-892.
45. Snijder C.A., Roeleveld N., Tej Velde E. et al. Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R Study. *Hum Reprod*. 2012. Vol. 27, №3. pp 910-920
46. Taylor C.M., Golding J., Emond A.M. Blood mercury levels and fish consumption in pregnancy: Risks and benefits for birth outcomes in a prospective observational birth cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2016. Vol. 219, №6. pp 513-520.
47. Vafeiadi M., Agramunt S., Pedersen M. et al. In utero exposure to compounds with dioxin-like activity and birth outcomes. *Epidemiology*. 2014. Vol. 25, №2. pp 215-224.
48. Victora C.G., Villar J., Barros F.C. et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). Anthropometric Characterization of Impaired Fetal Growth: Risk Factors for and Prognosis of Newborns with Stunting or Wasting. *JAMA Pediatr*. 2015. Vol. 169, №7. pp 151-231.
49. Wang A., Zsengellér Z.K., Hecht J.L. et al. Excess placental secreted frizzled-related protein 1 in maternal smokers impairs fetal growth. *J Clin Invest*. 2015. Vol. 2, № 125. pp 4021-4025.
50. Weinstein J.R., Asteria-Peñaloza R., Diaz- Artiga A., Davila G., Hammond S. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds among recently pregnant rural Guatemalan women cooking and heating with solid fuels. *Pubmed*. 2015. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=41.09+Weinstein+JR1%2C+Asteria>. (accessed 15.01.2018).
51. Wlodarczyk B.J., Zhu H., Finnell R.H. Mthfr gene ablation enhances susceptibility to arsenic prenatal toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014. Vol. 275, №1. pp22-27

Контактная информация:

Калиева Жанар Кабдулгафитовна - магистрант Государственного медицинского университета города Семей, врач акушер - гинеколог (КГП на ПХВ Перинатальный центр) г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: kalieva.zhanar.2016@mail.ru

Телефон: +77777026080