

بررسی تاثیر کلرید کادمیوم بر رشد و نمو ناحیه کرانیال لوله عصبی جنین موش سوری

دکتر مجتبی کریمی پور^۱، ذبیح ا... عربی^۲، دکتر ملیحه نوبخت^۳، دکتر بهنام جامعی^۴، دکتر تهمنه پیروی^۵

تاریخ دریافت ۸۴/۰۲/۰۷، تاریخ پذیرش ۸۴/۰۷/۲۷

چکیده

پیش زمینه و هدف: با توجه به میزان وسیع استفاده کادمیوم در جوامع صنعتی و همچنین وجود گزارش هایی مبنی بر تاثیرات تراتوژنیک آن، این مطالعه جهت بررسی تاثیر کلرید کادمیوم بر روی رشد و تکامل سیستم عصبی جنین موش سوری انجام گرفت. مواد و روش کار: در این مطالعه، از ۳۰ موش سوری ماده در سه گروه کنترل، آزمایشی یک و آزمایش دو استفاده گردید. به گروه های آزمایشی کلرید کادمیوم محلول در آب مقطر به ترتیب با دوزهای ۳mg/kg و ۵mg/kg به صورت داخل صفاقی در روز نهم بارداری تزریق شد. گروه کنترل فقط آب مقطر دریافت کردند. در روز پانزدهم حاملگی، موش ها با اتر بی هوش و بعد از خارج کردن جنین ها، در فیکساتیو بوئن قرار داده شدند، بعد از مراحل پاساژ بافتی و تهیه قالب های پارافینی، از آن ها برش هایی برای رنگ آمیزی هماتوکسیلین-اوتوزین آماده شد. پس از بررسی های مورفومتریک قسمت های مختلف مغز و همچنین قد و وزن جنین ها، داده های خام به روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون شیف مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته ها: قد و وزن جنین ها در هر دو گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود به طوری که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0.001$). قطر بطن سوم مغزی و قنات مغزی در گروه های آزمایشی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان دادند ($P < 0.001$) علاوه بر آن، ضخامت دیواره بطن های طرفی و چهارم مغزی در گروه های آزمایشی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان دادند ($P < 0.001$). نتیجه گیری: به نظر می رسد که کلرید کادمیوم می تواند اثرات سوئی را بر موش و جنین و سیستم عصبی آن بر جای گذارد، لذا باید اقدامات کنترلی را به منظور کاهش مواجهه افراد به خصوص مادران باردار و همچنین کارگران را در محیط های کار مورد توجه قرار داد.

کل واژگان: کلرید کادمیوم، موش سوری، تراتوژن، سیستم عصبی مرکزی

مجله پزشکی ارومیه، سال هفدهم، شماره اول، ص ۴۰-۳۶، بهار ۱۳۸۵

آدرس مکاتبه: ارومیه - دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی، دکتر مجتبی کریمی پور تلفن: ۲۷۷۰۶۹۸
E-mail: mojtaba_karimpour@yahoo.com

مقدمه

کادمیوم در صنایع رنگ سازی، روکش سازی، باتری سازی و ساختن مواد مقاوم کننده پلاستیک ها مصرف دارد (۲،۱). تاثیرات سمی کادمیوم بر روی ساختمان های بدن در حیوانات آزمایشگاهی طی مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است و گزارش های موجود در مورد آثار بیولوژیکی این فلز سمی بیانگر

کادمیوم از آلاینده های محیطی است که به دلیل غیر قابل تجزیه بودن تاثیر زیادی بر محیط اطراف بر جای می گذارد. این فلز سنگین و سمی به تنهایی ناپایدار است و بیشتر به صورت نمک های کادمیوم یافت می شود و به راحتی جذب گیاهان و جانوران شده و سبب آسیب های سلولی و بافتی می شود.

^۱ استادیار گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
^۲ مربی گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
^۳ استادیار گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی ایران
^۴ استادیار گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی ایران
^۵ استادیار گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

استفاده گردید. موش‌های نر و ماده به نسبت یک موش نر با سه موش ماده در یک قفس و در شرایط مناسب (آب و غذای کافی، دمای ۲۵ درجه سانتیگراد، ۱۲ ساعت در تاریکی و ۱۲ ساعت در روشنائی) نگهداری شدند. مشاهده پلاک واژنیال در صبح روز بعد نمایانگر عمل جفت‌گیری بود و به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد. در روز نهم حاملگی به موش‌های حامله محلول کلرید کادمیوم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. گروه‌های مورد بررسی در این مطالعه شامل گروه آزمایشی I و II و هر کدام با ۱۰ سر موش که به ترتیب ۳mg/kg و ۵mg/kg محلول کلرید کادمیوم را دریافت کردند. موش‌های گروه کنترل (۱۰ سر) فقط ۱mL/kg آب مقطر دریافت کردند.(۱۰)

در روز ۱۵ بارداری ابتدا موش‌ها را به وسیله اتر بیهوش شدند سپس با عمل سزارین جنین‌ها را به همراه لوله رحم از بدن موش خارج و بلافاصله در سرم فیزیولوژیک قرار داده شدند. در مرحله بعد جنین‌ها را از لوله رحم خارج کرده و سپس با کاغذ صافی خشک نموده، آن گاه از نظر ماکروسکوپی (قد و وزن و تعداد جذب جنین‌ها) بررسی شدند. برای اندازه‌گیری قد، طول (CRL) Crown - Rump از کولیس استفاده گردید. برای بررسی میزان جذب جنین‌ها، بعد از عمل سزارین و شکافتن رحم آن تعداد از جفت‌هایی را که فاقد جنین بود (جنین‌ها تحلیل یافته بود) شمارش کرد. و به عنوان جنین‌های جذب شده در نظر گرفته شد. در ادامه جنین‌ها را به مدت ۱۴ ساعت در فیکساتیو بوئن قرار داده شدند. بیست‌وپنج جنین از هر گروه به صورت تصادفی انتخاب و بعد از طی مراحل باساز بافتی با استفاده از میکروتوم مقاطع پنج میکرونی به صورت سریال و عرضی از ناحیه سر به طرف دم تهیه گردید. بعد از قرار دادن برش‌ها روی لام با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین، اتوزین رنگ شدند. برای بررسی‌های مورفومتریک از قطعه چشمی^۱ مدرج استفاده گردید و قطر داخلی قنات مغزی، قطر لومن بطن سوم، ضخامت دیواره بطن چهارم و بطن‌های طرفی با بزرگنمایی ۴۰۰ اندازه‌گیری شد. داده‌های خام با استفاده از روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون شیف مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

آن است که کادمیوم در سطح گسترده‌ای می‌تواند بیولوژیکی را تحت تاثیر قرار دهد در این رابطه، توجه به روند تکوین جنینی از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است.

کادمیوم در سلول‌های مختلف مغز، کلیه و کبد موش به عنوان یک ماده کارسینوژن باعث نقایص ژنی می‌شود. بررسی‌ها نشان می‌دهد که ترکیب کلسیم، کالمودولین عامل آغازگر دوباره‌سازی DNA می‌باشد.(۳و۵) در صورت وجود دوز بالای کادمیوم، این فلز جانشین کلسیم شده و ترکیب جدید کادمیوم، کالمودولین باعث وقوع اشتباهاتی در دوباره‌سازی DNA می‌شود. علاوه بر آن، مطالعات نشان می‌دهد که این عنصر در مراحل بارداری تراژدیک و امبریوتوکسیک و در مراحل آخر بارداری مسموم کننده جفتی است.(۶) کادمیوم با عبور از جفت و انتقال به بدن جنین، ناهنجاری‌های مختلفی از جمله شکاف کام، شکاف لب، پلی داکتیلی، تشکیل نشدن گوش و ناهنجاری‌های چشم را ایجاد می‌کند. میزان، درجه و شدت ناهنجاری ناشی از آن بستگی به دوره دوز، زمان تجویز و نژاد حیوان دارد.(۷،۸،۹)

اثرات تراژدیک کادمیوم روی اندام‌ها، عدسی، شبکیه و عصب بینائی، کلیه، گوش، سیستم اسکلتی و ناحیه جمجمه‌ای- صورتی گزارش شده است.(۹) مطالعات روی موش نشان داده است که در صورت استفاده از کادمیوم در زمان اندام‌زایی، تکامل لوله عصبی را تحت تاثیر قرار می‌گیرد.(۱۰) تغییرات ایجاد شده در لوله عصبی در مطالعات قبلی به صورت اگزانسفالی، عدم بسته شدن لوله عصبی، مرگ سلولی در دیواره لوله عصبی، شکسته شدن دیواره لوله عصبی، تغییرات هیستولوژیکی در سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغزی جنین و اختلالات عملکرد سیستم اعصاب سیستم مرکزی در بعد از تولد گزارش شده است.(۱۱،۱۲،۱۳،۱۴) علاوه بر آن، گزارش شده است که کلرید کادمیوم می‌تواند بر روی ارگان‌های مختلف بزرگسالان نیز تاثیر بگذارد. از جمله این ارگان‌ها مغز، کبد، کلیه می‌باشد.(۱۵،۱۶)

تحقیق حاضر در ادامه مطالعات فوق می‌باشد که تاثیر تراژدیک کلرید کادمیوم را بر روی تکامل بطن‌های مغزی جنین موش سوری با استفاده از روش‌های مورفومتریک مورد بررسی قرار می‌دهد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی از ۳۰ موش سوری با وزن ۲۴ تا ۳۵ گرم

¹ Eye Piece

نتایج

مقایسه وزن جنین‌ها

روی در رشد و تمایز سلولی در دوران قبل از تولد یک عنصر ضروری محسوب می‌شود بنابراین کمبود این فلز می‌تواند به اختلالات رشد و نمو جنین منجر شود.

جدول شماره ۱: مقایسه وزن، طول فرق سری نشیمنگاهی و

جذب جنین در سه گروه شاهد، آزمایشی یک و دو

گروه‌ها متغیرها	شاهد mean±SE	آزمایشی یک ($\mu\text{mg/kg}$) Mean ± SE	آزمایشی دو (mg/kg) Mean ± SE	P value (گروه‌های شاهد و آزمایشی یک)	P value (گروه‌های شاهد و آزمایشی دو)	P value (گروه‌های آزمایشی یک و دو)
وزن جنین (گرم)	± ۰/۰۳ ۰/۴۲	± ۰/۰۲ ۰/۳۱	± ۰/۰۲ ۰/۲۲	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
طول فرق سری نشیمنگاهی جنین (میلی‌متر)	± ۰/۵ ۱۳/۵۸	± ۰/۹ ۱۲	± ۰/۹ ۱۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
میزان جذب جنین (درصد)	۰	۱۸	۴۴	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۱

مقایسه جذب جنین‌ها

بررسی‌های آماری نشان می‌دهد که وزن جنین‌ها در گروه‌های آزمایشی کمتر از گروه شاهد می‌باشد که این اختلاف از نظر آماری معنی دار است ($P > ۰/۰۰۱$). (جدول یک) مقایسه قد جنین‌ها از فرق سرس تا نشیمنگاهی (CRL) بررسی آماری مربوط به قد جنین‌ها نشان می‌دهد که طول CRL در جنین‌های گروه آزمایشی نسبت به گروه شاهد کاهش داشته که از نظر آماری معنی دار می‌باشد ($P > ۰/۰۰۱$). (جدول ۱)

میزان جذب جنین‌ها در گروه‌های آزمایشی بیشتر از گروه شاهد است که این اختلاف از نظر آماری معنی دار است (جدول ۱). نتایج قسمت‌های مختلف مغز از نظر ضخامت و قطر بطن‌ها: ۱- قطر داخلی قنات مغزی، در گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه شاهد افزایش داشت. که این اختلاف از نظر آماری معنی دار است (جدول ۲).

۲- قطر لومن بطن سوم، در گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه شاهد افزایش یافته بود هرچند این اختلاف در بین گروه‌های شاهد و تجربی I معنی دار نمی‌باشد ولی بین گروه‌های شاهد و تجربی II معنی دار است (جدول ۲).

۳- ضخامت دیواره بطن چهارم، در گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه شاهد کاهش یافته بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار می‌باشد (جدول ۲).

۴- ضخامت دیواره بطن‌های طرفی، در گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه شاهد کاهش یافته بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار است (جدول ۲).

بحث

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که کلرید کادمیوم در دو دوز ۳mg/kg و ۵ mg/kg می‌تواند سبب تغییرات در شکل ظاهری (قد و وزن) و پارامترهای مورفومتریک قسمت‌های مختلف بطن‌های مغزی در جنین‌های پانزده روزه موش سوری شود. اگر چه، به دنبال تزریق کلرید کادمیوم به صورت داخل صفاقی در دوزهای پائین، مقدار اندکی کادمیوم به جنین می‌رسد اما به نظر می‌رسد که این مقدار نیز در کار کرد جفت و جنین اختلال ایجاد کند. این اختلال به ویژه در انتقال یون روی قابل ملاحظه است. از آنجا که

جدول شماره ۲: مقایسه قطر قنات مغزی و بطن سوم و ضخامت

دیواره بطن چهارم و بطن‌های طرفی در سه گروه شاهد،

آزمایشی یک و دو

گروه‌ها متغیرها	شاهد mean±SE	آزمایشی یک ($\mu\text{mg/kg}$) Mean ± SE	آزمایشی دو (mg/kg) Mean ± SE	P value (گروه‌های شاهد و آزمایشی یک)	P value (گروه‌های شاهد و آزمایشی دو)	P value (گروه‌های آزمایشی یک و دو)
قطر قنات مغزی	± ۱ ۲۶/۴	± ۱ ۳۰/۳	± ۲ ۳۵/۲	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
قطر بطن سوم	± ۳ ۳۸/۵	± ۲ ۳۹/۱	± ۴ ۵۳/۶	۰/۸۷۴	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
ضخامت دیواره بطن چهارم	± ۱ ۴۶/۳	± ۲ ۳۶	± ۱/۶ ۳۶	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۹۹۹
ضخامت دیواره بطن‌های طرفی	± ۲ ۶۸/۷	± ۱ ۵۸/۶	± ۲ ۵۲/۱	۵۲/۱ ± ۲	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰

به دنبال مهار انتقال روی (در نتیجه تزریق کادمیوم در اوایل دوران رشد) میزان تیمیدین نیز در مغز در حال رشد کاهش می‌یابد. این اثرات را ناشی از مهار آنزیم تیمیدین کیناز (آنزیم وابسته به روی) می‌دانند. از طرفی در نتیجه نقصان روی و مهار آنزیم تیمیدین کیناز و به تبع آن کاهش تیمیدین، میزان مشارکت تیمیدین در همانندسازی DNA و همچنین کل DNA در جنین کاهش می‌یابد

عصبی، اندام‌ها، احشاء و اسکلت محوری می‌شود که شدت و وسعت آن با مقدار، زمان تجویز و نژاد حیوان بستگی دارد. (۹) یافته‌های این تحقیق با نتایج محققان دیگر در خصوص تغییرات قد و وزن جنین به دنبال تزریق کلرید کادمیوم یا قرار گرفتن در معرض کادمیوم همسوئی دارد. از سوی دیگر، در این تحقیق ملاحظه شد که با افزایش دوز کادمیوم این تغییرات فاحش‌تر است. توجه این یافته به این نحو است که در صورت پائین بودن میزان کادمیوم این یون با اتصال به پروتئین‌هایی به نام تیونین در سیتوزول محبوس شده و از اثرات سمی آن جلوگیری می‌شود اما در حضور مقادیر زیاد کادمیوم بخشی از آن با عبور از جفت در بدن جنین اثرات سمی خود را القاء می‌کند.

از دیگر نتایج مطالعه حاضر، افزایش جذب جنین‌ها در اثر تزریق کلرید کادمیوم است. به طوری که تزریق کلرید کادمیوم به میزان ۳ mg/kg باعث جذب ۱۸ درصد از جنین‌ها و در دوز تزریقی ۵ mg/kg باعث جذب ۴۴ درصد جنین‌ها می‌شود. یکی از علل بروز این پدیده احتمالاً ناشی از اثر مستقیم دارو می‌باشد. علاوه بر آن ممکن است علت جذب جنین‌ها به دلیل تغییرات ایجاد شده در ساختمان غشاء جفتی و متعاقب آن تغذیه نامناسب باشد. به علاوه یافته فوق نیز با نظریه لاو^۲ و همکارانش همسوئی دارد، به طوری که محققان مذکور معتقدند که کادمیوم در مراحل بارداری امبریوتوکسیک و یک مسموم کننده جفتی است. (۶)

در خصوص نتایج مطالعه حاضر بر تکامل سیستم اعصاب مرکزی، لازم به ذکر است که اکثر مطالعات تغییرات خود لوله عصبی گزارش نموده‌اند و در مورد تغییرهای بطن‌های مغزی گزارشی وجود ندارد ولی طبق تحقیق‌های پادماندهان^۳ در سال ۱۹۸۷ احتمالاً افزایش انبساط بطن‌ها و همین طور در اوتریکول و ساکول گوش داخلی می‌تواند به دلیل تغییر بالانس مایع درون آن‌ها باشد. (۲۰)

References:

1. Ord MJ, Bouffler SD, chibbe R: Cadmium induced changes in cell organells: an ultrastructural study using cadmium sensitive and resistant fibroblast II-lines. Arch Toxicol, 1988; 62: 133-145.
۲. کشاورزی شیرازی هما. بررسی کادمیوم در محیط زیست تهران. دانشکده بهداشت، دانشگاه تهران، ۱۳۶۶.

² Lau

³ Padmanadhan

و جنین نوزاد دچار اختلال رشد (آتروفی) می‌شود. (۱۷) نتایج مطالعه حاضر در خصوص کاهش وزن جنین با مطالعات قبلی همسوئی دارد. (۱۸)

مطالعات روی حیوانات نشان داده است که نقص یون کلسیم، مسمومیت ناشی از یون کادمیوم را سبب می‌شود. با توجه به این که یون کلسیم در چسبندگی بین سلولی و انقباضات عضلاتی نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند، نقصان این عنصر ممکن است آثار وخیمی روی اتصالات بین سلولی و به طور کلی ارگان هدف داشته باشد. کادمیوم با اتصال به پروتئین‌های داخل سلولی و مهار آن‌ها باعث اشتباه در تمایز سلول‌ها و بافت‌ها می‌گردد. یکی از پروتئین‌هایی که میل ترکیبی زیادی با کادمیوم دارد متالو تیونین است. این پروتئین در بافت‌های مختلف مانند کبد و کلیه ساخته می‌شود. (۸،۱۶) عقیده بر این است که در دوزهای بالاتر کادمیوم، به دلیل این که این پروتئین به میزان کافی ساخته نمی‌شود بنا بر این کادمیوم به راحتی وارد کبد مادر جنین و برخی از بافت‌های دیگر شده و به عنوان رقیب یون کلسیم می‌شود. مشخص شده است که ترکیب کلسیم، کالمودولین عامل آغازگر دوباره‌سازی DNA می‌باشد. کادمیوم به دلیل انتشار یونی برابر با کلسیم می‌تواند جایگزین کلسیم در ترکیب کلسیم، کالمودومین شود. ترکیب جدید کادمیوم، کالمودولین ممکن است باعث وقوع اشتباهاتی در همانندسازی DNA شود و موجب اختلال رشد در جنین و نوزاد گردد. (۸،۱۹)

محققان تغییرات ماکروسکوپیک مختلفی را در شکل ظاهری جنین و نوزادان موش‌های که مادرانشان در معرض کلرید کادمیوم قرار گرفته‌اند گزارش نموده‌اند، از جمله هیدروسفالی، آنوفتالمیا، گاستروشیزی و فتق نافی و مواردی نیز از اگزانسفالی، شکاف کام و لب و تشکیل نشدن گوش خارجی گزارش شده است. (۸،۱۶) هولاند^۱ گزارش نمود که کادمیوم سبب ناهنجاری‌هایی در لوله

2. Latinwo LMB, Ikediobi co, Ssingh NP, Spinholtz G: Comparative studies of in vivo genotoxic effects of cadmium chloride in rat brain, kidney and liver cell. Cell Mol Biol, 1997; 43(2): 203-210.
3. Claverie C, Carbella R, Martin D, Diaz C: protective effects of zinc on cadmium toxicity in rodents. Biol Trace Elem Ros,

¹ Hovland

- 2000; 75:1-9.
5. Petersson Grawe K, Pickova J, Dutta PC, Oskarsson A: Fatty acid alterations in liver and milk of cadmium exposed rats and in brain of their suckling off spring. *Toxicol Lett*, 2004; 14: 73-82.
 6. Lau JC, Joseph MG, Cherian MG: Role of placental metullthionein in maternal to fetal transfer of cadmium in genetically altered mice. *Toxicology*, 1998; 127:167-178.
 7. شیروی عبدالحسین، پریور کاظم، ریاضی غلامحسین. بررسی اثر کلرید کادمیوم در دوران جنینی بر گناد نر و مطالعه هیستولوژیکی گناد در دوران بلوغ. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان. سال ۱۳۷۷، شماره ۲۳: صفحات ۴۲-۳۶.
 8. Parivar K, Pilehchian R: The teratogenic effects of cadmium chlororide on days 3 and 7 of gestation of mouse embryos. *J SC, IAU*, 1992; 14: 138-150.
 9. Hovland DN, Machado AF, Scott WJ, Collins MD: Differential sensivity of the SWW and C57 BL/6 mouse strains to the teratogenic action of single administrations of cadmium given throughout the period of anterior neuropore closure. *Teratology*, 1999; 60(1): 13-21.
 10. Christly J, Webster WS: Cadmium uptake and distribution in mouse embryos following maternal exposure during the organogenic period: a scintillation and autoradiographic study. *Teratology*, 1983; 27(3): 305-312.
 11. Gupta A, Chandra SV: Gestational cadmium exposure and brain development: a biochemical study. *Ind Health*, 1991; 29(2): 65-71.
 12. Rohrer SR, Shaw SM, Lamar CH: Cadmium induced endothelial cell alterations in the fetal brain from prenatal exposure. *Acta Neropathol*, 1978; 44(2): 147-149.
 13. Webster WS, Messerle K: Changes in the mouse neuroepithelium associated with cadmium – induced neural tube defects. *Theatology*, 1980; 21(1): 79-88.
 14. Gupta A, shukla 6S: Ontogenic profile of brain lipids following perinatal exposure to cadmium. *J Appl Toxicol*, 1996; 16(3): 227-233.
 15. Wang Y, Fang J, Leonard SS, Rao M. Cadmium inhibits the electron tranfer chain and induces reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*, 2004; 36(11): 1434-1443.
 16. Carageorgiou M, Tzotzes V, Pantos C, Zarros A. In vivo and in vitro effects of cadmium on adult rat brain total antioxidant status, acetylcholinesterase (Na +, K +) – ATP ase and mg2+ - ATP ase activities: Protection by L – cysteine. *Basic clin pharmacol Toxicol*, 2004; 94(3): 112-118.
 17. Samarawickrama GP, Webb M: Acute effects of cadmium on the pregnant rat and embryo-fetal development. *Environ Health Perspect*, 1979; 28: 245-249.
 18. Piasek M, Blanusa M, Kostial K, Laskey JW. Low iron diet and parenteral cadmium exposure in pregnant rats: the effects on trace elements and fetal viability. *Biometals*, 2004; 17(1): 1-14.
 19. Mendez – Armenta M, Baroso - Moguel R, Villeda – Hernandez J, Rios C: Histo pathological alterations in the brain regions of rats after perinatal combined treatment with cadmium and dexamethasone. *Toxicology*, 2001; 161(3): 189-199.
 20. Podmanabhan R: Abnormalities of the ear associated with exencephaly in mouse fetuses induced by maternal exposure to cadmium. *Tetralogy*, 1987; 35: 9-18.