

Скальный А.В., Залавина С.В.**, Ефимов С.В.*

Институт биоэлементологии Оренбургского государственного университета, *АНО «Сибирский центр Биотической Медицины», Новосибирск, **Новосибирский государственный медицинский университет

БИОЭЛЕМЕНТЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Сравнительные экспериментальные исследования механизмов воздействия токсических и эссенциальных элементов на систему «мать-плацента-плод», показали, что необходимо внедрять в акушерско-гинекологическую практику программы диагностики и микроэлементозной профилактики нарушений репродуктивного здоровья на фоне производственных повреждающих факторов, с учетом их характера и времени воздействия в период беременности.

В настоящее время не вызывают сомнения факты, свидетельствующие о том, что многие заболевания человека могут формироваться в течение внутриутробного периода (Цирельников Н.И., 1980, 1996; Цвелев Ю.В., 1997), при этом характер и выраженность отклонений в состоянии здоровья плода и новорожденного во многом зависит от состояния здоровья материнского организма (Бобоедов Е.С., 1999).

В условиях урбанизированных территорий на организм жителей одновременно действуют множество вредных химических соединений, находящихся в атмосферном воздухе, почве, воде, и, как следствие, в продуктах питания. Однако наиболее частыми химическими причинами экологической патологии служат соединения тяжелых металлов и, в частности, кадмия (Скальный А.В., 2003). Уникальные физические и химические свойства этого элемента предопределили широкое использование его в современной технике и промышленности. Это привело к значительному увеличению доли соединений кадмия в антропогенном загрязнении окружающей среды (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., 2001; Lyon T.D. et.al. 2002; Онищенко Г.Г., 2003).

В условиях техногенных биогеохимических провинций биосубстраты системы «мать-плацента-плод» и, как правило, содержат кадмий в повышенных концентрациях, что вызывает высокую токсическую нагрузку на течение беременности (Авцын А.П. и др., 1991; Матвеева Н.А., 2000; Паранько Н.М. и т. д., 2002; Salpietro C. et.al., 2002; Артемьева Е.К. и др., 2004; Скальный А.В., 2004).

Важным представляется то, что в настоящее время имеются лишь единичные данные о количественном содержании и закономерностях распределения микроэлементов в организме беременной женщины и в биосредах системы «мать-плод». Не изучена интенсивность накопления экотоксикантов в органах и биосредах матери и плода в процессе беременности,

остается открытым вопрос о механизме трансплацентарного переноса ксенобиотиков. Не известны изменения в обмене микро- макроэлементов в организме беременной женщины, возникающие под влиянием производственных факторов. В связи с этим особую значимость приобретает выявление особенностей минерального обмена в период беременности, а также поиск путей и методов коррекции микроэлементного гомеостаза в организме женщины и плода, возникающих на фоне дестабилизирующих факторов.

Материал и методы

Объектом исследования явились половозрелые лабораторные крысы линии Wistar (самки) 2,5-3,0 месячного возраста с исходной массой тела 180-200 гр. и плоды 20-го дня эмбриогенеза.

С учетом результатов хронобиологических исследований А.Ю. Лятыгина (1984), О.Г. Ляшко (1987), Т.С. Смирновой, Л.В. Ермолиной (1988) эксперименты проводились в зимне-весенний период года, в первой половине дня.

Животные содержались на обычном пищевом режиме вивария со свободным доступом к еде и пище. Самок с устойчивым ритмом эстрального цикла спаривали с интактными самцами по схеме 4:1. Первый день беременности устанавливали на основании обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке нормально циклирующих самок, в соответствии с рекомендациями Я.М. Кабака (1968), А.П. Дыбан и др., (1975), А.А. Динермана (1980).

В первой серии исследований животные на фоне беременности с 9 по 18 сутки подвергались вибрационному воздействию на вибростенде, моделирующем вибрацию с заданными параметрами: частотой 32 Гц, виброскоростью 50 м/с, стандартизованную по санитарным нормам (№2.2.4/2 1856696). Экспозиция воздействия составляла 60 минут в сутки, с учетом рекоменда-

ций Е.Ц.Андреева-Галанина и др. (1961), Н.Н. Малинской (1977), Т.М. Сухаревской (1994).

Животным 3-ей группы на фоне вибрационного воздействия вводили в стандартный рацион питания аспарагинат магния (препарат «Биомагни»), исходя из средней суточной потребности – 8 мг/кг живой массы. Масса навески препарата находилась, исходя из результатов взвешивания животных, сразу после вибро-воздействия. Животные 2-й группы получали кашу без препарата магния.

Во 2-ой серии исследований затравку крыс 2 группы проводили растворенным в физиологическом растворе сульфатом кадмия в дозе 0,5 мг/кг, в пересчете на металл, внутрибрюшинно, в период беременности с 1 по 16 день. В параллельном контроле (1 группа) внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Животные 3 группы после введе-

ния кадмия массометрировались и, в соответствии с массой, получали кашу, обогащенную препаратом «Биоцинк» в пересчете на металл, исходя из суточной потребности цинка 0,2 мг/кг.

Животные выводились из эксперимента на 20 сутки беременности путем частичного отсечения шейных позвонков под эфирным наркозом. После чего проводился забор комплекса органов и рогов матки с плодами. Самок выбирали с 5-9 плодами, что соответствует средней стандартизированной величине помета (Морозова Л.М., 1978).

Всего в эксперименте участвовали 90 взрослых животных (n=15), получено и проанализировано 628 живых плодов. При этом в I, II и III группах первой серии исследований получено 97, 148 и 150 плодов, второй – 81, 94 и 158, соответственно.

Начальный этап всех эмбриологических исследований включал в себя морфологические и топографические исследования органов воспроизводства и плодов. Учитывался прирост массы тела самками за период беременности. Показатель эмбриональной смертности находился по формуле Б.И. Щербака, (1976).

Результаты и обсуждение

На фоне вибрации в период органогенеза с 9 по 18 сутки наблюдается уменьшение количества живых плодов, общая гибель которых увеличивается более, чем в 2,5 раза ($P=0,05$), преимущественно за счет роста ранней постимплантационной гибели на 10%, а также роста поздней постимплантационной гибели плодов на 3%, в сравнении с интактной беременностью (рис. 1). По нашему мнению, погибель одних эмбрионов на фоне дестабилизирующего воздействия на организм беременной самки обеспечивает развитие оставшихся плодов (рис. 2). Это находит свое отражение в достоверном увеличении массы и длины оставшихся живых плодов к 20 суткам эмбриогенеза (Склянов Ю.И. с соавт., 2003). По-видимому, организм беременной самки адаптируется к вибрационному воздействию за счет плодов, уменьшая их количество в ответ на

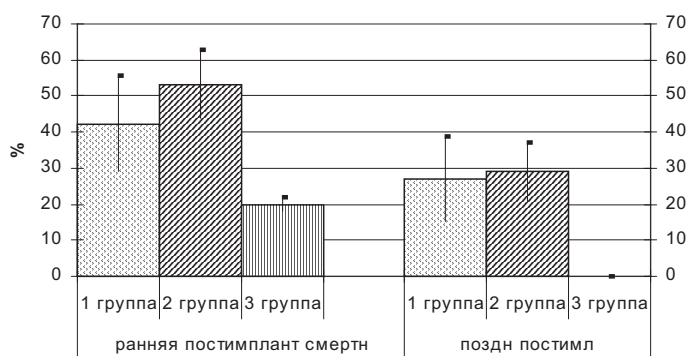


Рисунок 1. Показатели ранней и поздней постимплантационной смертности плодов (%). 1 группа – плоды от интактной беременности; 2 группа – плоды от беременности на фоне вибрационного воздействия с 9 по 18 сутки беременности; 3 группа – плоды от беременности на фоне вибрационного воздействия и приема препарата магния.

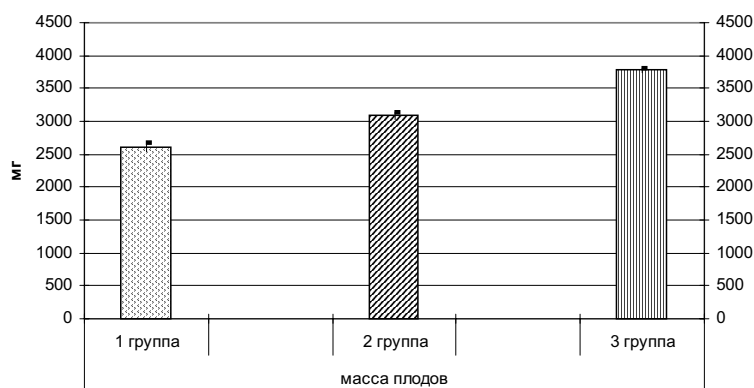


Рисунок 2. Показатели средней массы плодов (мг). 1 группа – плоды от интактной беременности; 2 группа – плоды от беременности на фоне вибрационного воздействия с 9 по 18 сутки беременности; 3 группа – плоды от беременности на фоне вибрационного воздействия и приема препарата магния.

дестабилизирующее воздействие.

При корригирующем введении препарата магния на фоне вибрационного воздействия (3 группа), наблюдается достоверное уменьшение общей смертности плодов более, чем в 10 раз, ранней постимплантационной гибели более, чем в 2 раза, по сравнению со 2-ой группой, поздняя постимплантационная гибель не выявляется. Необходимо отметить, что назначение магния снижает частоту преждевременных родов в 2 раза, так как устраняет повышенную возбудимость миометрия, оказывает антиагрегантное действие и улучшает кровообращение матки, расширяя ее сосуды (Кошелева Н.Г. и др. 1999). Примечателен факт, что эмбриональная смертность плодов на фоне введения магния меньше, чем в группе с интактной беременностью.

Таким образом, препарат магния не только нивелирует повреждающее действие вибрации на процессы эмбриогенеза с 9 по 18 сутки беременности, но и создал условия для развития большего количества имплантированных плодов. Это находит свое отражение в увеличении количества, массы и размеров живых плодов в 3-ей группе, в сравнении с 1-ой и 2 группами, что сопровождается увеличением массы тела самок в 3 группе.

Во 2-ой серии эксперимента осуществлялось воздействие сульфатом кадмия с 1 по 16 сутки беременности, т. е. в периоды до имплантации и органогенеза у плодов. В группе

с затравкой кадмия достоверно выросла общая эмбриональная смертность более, чем в 10 раз и составила $29,436 \pm 8,796\%$, против $2,111 \pm 1,381\%$ в 1 группе, контрольной группы (рис. 3).

Итак, на фоне введения кадмия с первого дня датированной беременности происходит увеличение гибели плодов за счет преимущественной их смертности в доимплантационный период. Это подтверждает механизм регуляции численности плодов самкой на фоне дестабилизирующего фактора, действующего до начала имплантации – энергетически для крысы выгодно аборттировать плоды в начальный период беременности, чем в поздний срок. Общее количество плодов, их масса и размеры при введении кадмия уменьшается. При массометрическом исследовании элементов системы «мать-плод» во 2 группе выявлено снижение прибавки массы тела самки к 20 дню беременности на 11%.

При корригирующем введении цинка при токсикации кадмием (3 группа) показатели доимплантационной эмбриональной смертности плодов не превышают контрольных значений (1 группа), а постимплантационной смертности не наблюдается. Наблюдается достоверное увеличение массы тела матери за счет увеличения количества и суммарной массы плодов. Измерение массы и краниокаудальных размеров плодов от самок 3 группы демонстрирует достоверный рост их размеров и массы, по сравнению с плодами как с 1, так и со 2 экспериментальными группами. Таким образом, прием препарата цинка на фоне интоксикации кадмием предупреждает негативное влияние кадмия на процессы эмбрионального развития плодов.

Приведенные нами экспериментальные данные свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения в акушерско-гинекологическую практику программы диагностики и профилактики нарушений репродуктивного здоровья на фоне производственных повреждающих факторов с учетом их ха-

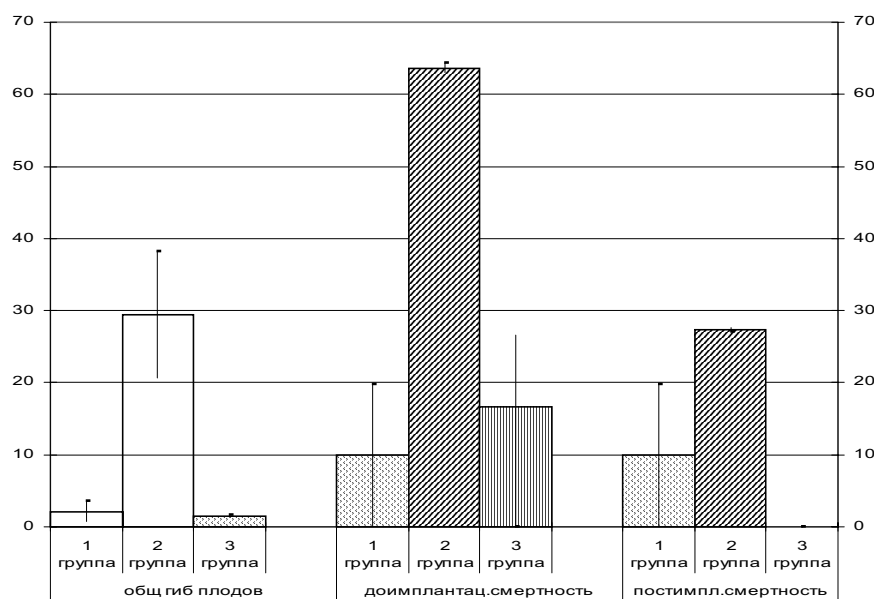


Рисунок 3. Показатели эмбриональной смертности плодов (%). 4 группа – плоды от контрольной беременности; 5 группа – плоды от беременности на фоне введения кадмия с 1 по 16 сутки беременности; 6 группа – плоды от беременности на фоне воздействия кадмием и приема препарата цинка

рактера и времени воздействия на период беременности.

Таким образом, из проведенного исследования можно сделать выводы:

1. На фоне влияния повреждающих факторов (независимо от их природы) во время беременности в организме самки крысы включаются механизмы регулирования количества пло-

дов. При этом резорбция плодов на более ранних этапах беременности создает условия для формирования и развития оставшихся плодов.

2. Введение в диету микроэлементов с учетом природы повреждающего фактора нивелирует негативное действие дестабилизатора, что находит свое отражение в восстановлении количества и размеров живых плодов.

Список использованной литературы:

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина.-1991.-496 с.
2. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. – М.: КМК.– 2001.– 83 с.
3. Андреева-Галанина Е.Ц., Дрогичина Э.А., Артамонова В.Г. Вибрационная болезнь. Медгиз, ЛО, 1961, С.164.
4. Артемьева Е. К., Сетко Н. П., Сапрыкин В. Б., Веккер И. Р. Концентрация микроэлементов в системе «мать-плацента-плод» на территориях с различным уровнем антропогенной нагрузки // Микроэлементы в медицине. Москва: КМК.– 2004.-Т.5., вып.4. – С.1-3.
5. Баличева Д.В. Медико-биологическая проблема влияния производственной вибрации на репродуктивную систему и меры профилактики. Автореф. дис....доктора мед.наук – Москва, 1991.– 48 с.
6. Бобоедов Е.С. Структурная организация лимфоидных органов матери и потомства при воздействии низкоэнергетического лазерного излучения в антенатальный период. – Автореф. дисс....кандидата мед.наук. – Новосибирск, 1999 – 20 с.
7. Гамбарян П.П. Крыса // М.: Сов. наука. – 1955. – 255 с.
8. Динерман А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. М.: Медицина, 1980.– 192 с.
9. Дыбан А.П., Пучков В.Ф., Баранов В.С. и др. Лабораторные млекопитающие // В кн.: Объекты биологии развития. – Наука. – 1975. – С.505-523.
10. Ефремов А. В., Нефедова Н. Г., Антонов А. Р. Экология и проблема воспроизводства человека в Сибири // Сибирский стандарт жизни: экология питания:Мат. Науч.– практ. конф.– Новосибирск, 1998.– С. 213.
11. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные // Киев: Вища школа. – 1983. – 380 с.
12. Летягин А.Ю. Экспериментальная перестройка синхронизирующими факторами суточных биоритмов органов лимфоидной системы // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Новосибирск. – 1984. –15 с.
13. Ляшко О.Г. Биологические ритмы клеток лимфатического ряда в тимозависимой зоне лимфатических узлов // Арх. анат. - 1986. – Т. 90, вып. 6. – С. 27-32.
14. Малинская Н.Н., Волкова И.Б., Фролова Т. П. Влияние общей низкочастотной вибрации на гемодинамическую систему женского организма //Гигиена труда М.– 1977.– №9.– С. 22-25.
15. Мамбеткаримов Г. А. Обмен макро- и микроэлементами у новорожденных детей и их матерей в Приаралье.// Микроэлементы в медицине. Москва: КМК.– 2000.-Т.1., вып.1. С.57-59.
16. Матвеев И. С. Элементные профили металлов как характеристика вида и физиологического состояния// Микроэлементы в медицине. Москва: КМК.– 2003.-Т.4. Вып.3. С.6-12.
17. Матвеева Н. А. Экологически обусловленные изменения в здоровье населения.– Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2000.– 116 с.
18. Морозова Л.М. Роль генетико-физиологических отношений мать –потомок в становлении жизнеспособности и плодовитости млекопитающих // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Киев. -1978. – 22 с.
19. Иванов В.В. Структурные основы материнско-плодовых отношений при химическом воздействии в раннем онтогенезе. Автореф. дисс.доктора мед. наук. – Новосибирск. – 1989. – 39 с.
20. Измеров Н. Ф., Волкова З. А. Профессиональные вредности как фактор риска перинатальной патологии // Вестн. АМН СССР.-1990.– №. 7.– С. 26-28.
21. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии // М.: МГУ. – 1968. – 148 с.
22. Кошелева Н. Г., Аршакова О. Н., Беляева Т. В. Гипомагниемия в акушерстве. Применение препаратов магния (метод. Рекомендации) С.-Петербург: Изд-во «Нордмед издат», 1999. 24 с.
23. Онищенко Г.Г. Окружающая среда и состояние здоровья населения РФ // Здравоохранение Российской Федерации.-2003.– №5, – С. 8-11.
24. Паранько Н. М., Белицкая Э. Н., Землякова Т. Д., Шматков Г. Г., Рублевская Н. И. Роль тяжелых металлов в возникновении репродуктивных нарушений // Гигиена и санитария.– 2002.-№1.– С. 28-30.
25. Разумов В. Профпатология: в карете прошлого далеко не уедешь // Медицинская газета.-2004.– №63, С. 11.
26. Спасов А. А. Магний в медицинской практике.– Волгоград, 2000.-268 с.
27. Скальный А. В. Макро- и микроэлементы в физической культуре и спорте. – Москва.– 2000.– 70 с. 2001.
28. Скальный А. В. Микроэлементы для вашего здоровья. -М.: Оникс 21 век. – 2003. – 239 с.
29. Скальный А. В. Цинк и здоровье человека.– М.: КМК. – 2003.– 80 с.
30. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека.– Москва: ОНИКС 21 век.– 2004.-216 с.
31. Склианов Ю. И., Правоторов Г. В., Балыева О. И., Залавина С., Саматова И. М., с соавт. Влияние вибрации промышленных частот на течение беременности у крыс и на их потомство // Журнал экспериментальной и клинической медицины.– Новосибирск.-2003, №4.– 6-8.
32. Смирнова Т.С., Ермолина Л.В. Временная организация сложного узелка лимфатического узла // Арх. анат. – 1988. – N 9. – С. 58-64
33. Сухаревская Т. М., Лосева М. И., Непомнящих Г. И., Потеряева Е. Л. Патогенез, клиника, профилактика висцеропатий при вибрационной болезни // Актуальные проблемы медицины труда и промышленной экологии: Тез. Докладов научно-практической конф. – Москва, 1994.– С. 65.
34. Щербак Б.И. Гигиеническая оценка поливинилацетатных дисперсий // Автореф. дисс....канд. мед. наук.– Кемерово, 1976.– 27 с.
35. Целев Ю.В. Состояние и современные проблемы репродуктивного здоровья// Военно-медицинский журнал – 2003 – №4. С.70-75.
36. Цирельников Н. И. Плацентарно-плодовые взаимоотношения как основа развития и дифференцировки дефинитивных органов и тканей // Бюлл. СО РАМН.– 1996.– №1.– С. 71-77.
37. Фагорос Р. Н. Антиаритмические средства. -Москва – С.-Петербург, 1999.-126 с.
38. Cho Y. S. Cadmium toxicity on rat's placenta: effect of zinc// Bull. Assoc. Anat. (Nancy).– 1989.-V. 73.-№2.– P. 55-57.
39. Lyon T. D., Patriarca M., Howatson G. Age dependence of potentially toxic elements (Sb, Cd, Pb, Ag) in human liver tissue from paediatric subjects // J. Environ. Monit.-2002.– V. 4.– №6.– P.1034-1039.
40. Salpietro C., Gangemi S., Minciullo P. Cadmium concentration in maternal and cord blood and infant birth weight: a study on healthy non-smoking women // J. Perinat Med.-2002.– V. 30.– P.395-399.