

Оценка обмена биоэлементов и эмбриональной смертности как отражение нарушенного онтогенеза при действии дестабилизирующих факторов различной природы

Залавина С.В.*, Склианов Ю.И., Правоторов Г.В., Саматова И.М.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Assessment of bioelements metabolism and embryonic mortality as a reflection of disturbed ontogeny under destabilizing factors of various nature

Zalavina S.V.*, Sklyanov Yu.I., Pravotorov G.V., Samatova I.M.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Определены особенности минерального обмена в период беременности, изменение которого под действием дестабилизирующих факторов может оказывать негативное влияние на гомеостаз системы «мать – плод» и приводить к нарушению функционирования всей системы. Проведено экспериментальное исследование, в котором участвовали 70 взрослых животных, получено и проанализировано 420 живых плодов 20-го дня эмбриогенеза. В 1-й серии эксперимента самок подвергали общей вертикальной вибрации в течение 60 мин в сутки. Во 2-й серии экспериментального воздействия самкам внутрибрюшинно вводился сульфат кадмия. Исследование минерального обмена в печени матери при вибрации выявило значимое снижение количества Ca на 25 %, Mg на 15 %, Fe на 17 %, но накопление Cd в 10 раз, Pb в 2 раза и Cu на 8 % больше по сравнению с контролем, что свидетельствует о выраженном изменении процессов гомеостаза в системе «мать – плод», определяющем увеличение показателей эмбриональной смертности. Изучение минерального обмена в обеих сериях эксперимента выявило развитие гиперэлементоза группы токсичных микроэлементов и одновременно с ним по большей части гипозэлементоза жизненно важных химических элементов.

Ключевые слова: беременность, вибрационное воздействие, кадмий, эмбриональная смертность, минеральный обмен.

ABSTRACT

Specific features of mineral metabolism during pregnancy, whose change under the influence of destabilizing factors can have a negative impact on the homeostasis of the mother – fetus system and lead to disruption of the functioning of the entire system, are defined. An experimental study was conducted over a sample of 70 adult animals, and 420 living fetuses at their 20th day of embryogenesis were obtained and analyzed. In the first series of experiments, females were subjected to a general vertical vibration of 60 minutes per day. In the second series of experimental treatment, cadmium sulfate was administered intraperitoneally to females. The study of mineral metabolism in the mother's liver during vibration revealed a significant decrease in the amount of Ca by 25 %, Mg by 15 %, Fe by 17 %, but accumulation of Cd by 10 times, Pb by 2 times and Cu by 8 % compared to control, which indicates the pronounced change in the processes of homeostasis in the mother – fetus system and causes an increase in the rates of embryonic mortality. The study of mineral metabolism in both series of experiments testifies to the development of hyperelementosis of a group of toxic trace elements with the simultaneous development, for the most part, of hypoelementosis of vital chemical elements.

Keywords: pregnancy, vibration impact, cadmium, embryonic mortality, and mineral metabolism.

Поступила 14.09.2017
Принята 03.10.2017

* Автор, ответственный за переписку

Залавина Светлана Васильевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: zalavinasv@mail.ru

Received 14.09.2017
Accepted 03.10.2017

*Corresponding author

Zalavina Svetlana Vasil'evna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: zalavinasv@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

У плацентарных млекопитающих и человека мать и плод являются активно взаимодействующими звеньями единой функциональной системы, суть которой — обеспечение репродукции, рождения жизнеспособного и здорового потомства. Обладая определенной автономностью, когда мать решает задачи активного самосохранения и тем самым способствует поддержанию благополучия плода, а плод выполняет свои генетические задачи по успешному внутриутробному развитию, звенья данной системы неизбежно испытывают на себе влияние современных условий жизни. При этом научно-технический прогресс привел к тому, что начиная с XX в. произошел массовый приток женщин в сферу промышленного производства, наблюдается использование труда женщин в сфере авиации, космических технологий, а также активное использование различных приборов, механизмов, средств транспорта на работе и в быту. Вместе с этим не вызывает сомнения факт, что эколого-производственные факторы, условия жизни и труда неизбежно сказываются на состоянии организма женщины, особенностях течения беременности и родов [1], и многие заболевания человека могут формироваться начиная с внутриутробного периода онтогенеза [2].

Показатели системы «мать – плод» более чувствительны к действию факторов окружающей среды, чем традиционно используемые уровни онкозаболеваемости [3]. Исходя из этого во многих медико-биологических исследованиях система «мать – плод» используется в качестве наиболее оптимальной биологической модели для изучения изолированного, комплексного и комбинированного действия факторов различной природы на организм.

Помимо выше сказанного, важным, по нашему мнению, представляется то, что на сегодня получены лишь единичные данные о количественном содержании и закономерностях распределения микроэлементов в организме беременной женщины, а также в биосредах системы «мать – плод». Не изучена интенсивность накопления экотоксикантов в органах и биологических субстратах матери и плода в процессе беременности, остается открытым вопрос о механизме трансплацентарного переноса ксенобиотиков. Не известны изменения в обмене микро- и макроэлементов в организме беременной женщины, возникающие под влиянием производственных факторов.

INTRODUCTION

Mother and fetus in eutherian mammals and humans are strongly interacting elements of a single functional system, whose purpose is to ensure reproduction and delivery of viable and healthy offspring. Due to a certain degree of autonomy manifested, when the mother is actively engaged in self-preservation, thereby facilitating the fetus's well-being, and the fetus implements its genetic program of successful intrauterine development, these elements of the system are inevitably affected by present living conditions. As a result of scientific and technical advancement, a massive influx of women into industrial production started in XX century, and the use of female labor in aviation and aerospace technologies, as well as intensified use of various devices, mechanisms, and vehicles at workplaces and in households may be observed. In addition, it is beyond any doubt that environmental and production factors, as well as living and labor conditions have an inevitable impact on the state of female organism, particularly affecting the course of pregnancy and delivery in a specific manner [1], and that many diseases in humans may develop at the intrauterine stage of ontogeny [2].

Parameters of the mother – fetus system are more sensitive to environmental factors, than conventionally used oncological disease rates [3]. Thus, the mother – fetus system is used in many biomedical studies as the optimal biological model for investigating isolated, complex, and combined impacts of factors of various nature on the organism.

Apart from the above said, it seems important that today there are only anecdotal data available on quantitative content of micro trace elements and their distribution regularities in organisms of pregnant women and mother – fetus systems as biological media. Ecotoxicant accumulation intensity in organs and biological substrates of the mother and the fetus in course of pregnancy has still been poorly studied, and the problem of transplacental transmission mechanism of xenobiotics remains unsolved. It is still unknown how metabolism of micro- and macroelements in organisms of pregnant women changes under the impact of production factors.

AIM OF THE RESEARCH

To estimate embryonic mortality indicators and specific features of mineral metabolism during pregnancy under various disturbing factors. We believe that the data obtained may become a basis for identifying ways and methods of correcting the distur-

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели эмбриональной смертности и особенности минерального обмена при беременности в условиях действия различных повреждающих факторов. Полученные данные, по нашему мнению, могут послужить основой для поиска путей и методов коррекции возникающих нарушений для поддержания гомеостаза системы «мать – плод».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились половозрелые лабораторные крысы линии Wistar (самки и плоды 20-го дня эмбриогенеза).

В 1-й серии эксперимента беременных самок подвергали механическому воздействию в виде общей вертикальной вибрации на вибростенде, моделирующем вибрацию категории 3а (общая технологическая) с заданными параметрами (частотой 32 Гц; виброскоростью 50 м/с, стандартизированной по санитарным нормам (№ 2.2.4/2 1856696)), в период с 9-е по 18-е сутки. Экспозиция воздействия составляла 60 мин в сутки. Заданные параметры вибрационного воздействия были приближенными к наиболее распространенным на современном производстве [4]. Контролем служила группа животных с интактной беременностью.

Во 2-й серии эксперимента осуществлялось химическое воздействие — внутрибрюшинное введение крысам сульфата кадмия, растворенного в физиологическом растворе, в дозе 0.5 мг/кг в пересчете на металл. Внутрибрюшинное введение данного вещества соответствует ингаляционному пути поступления. Затравка животных осуществлялась в период беременности с 1-е по 16-е сутки. В контрольной группе внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Всего в эксперименте участвовали 70 взрослых животных, получено и проанализировано 420 живых плодов (табл. 1).

Эмбриологические исследования включали подсчет количества желтых тел (ЖТ), числа мест имплантации (МИ), а также количества живых (ЖП) и погибших плодов (ПП). На основе этих параметров рассчитывался показатель эмбриональной смертности на разных стадиях эмбриогенеза по формулам Б.И. Щербака (1976):

$$\text{Общая эмбриональная смертность (\%)} = \frac{\text{ЖТ} - \text{ЖП}}{\text{ЖТ}} \times 100.$$

$$\text{Ранняя постимплантационная смертность (\%)} = \frac{\text{ЖТ} - \text{МИ}}{\text{ЖТ}} \times 100.$$

$$\text{Поздняя постимплантационная смертность (\%)} = \frac{\text{ПП}}{\text{МИ}} \times 100.$$

bances that occur to ensure that the mother – fetus system homeostasis is maintained.

MATERIALS AND METHODS

Sexually mature Wistar laboratory rats (females and fetuses at their 20th day of embryogenesis) were the subject of the study.

In the first series of the experiment, pregnant females were subjected to mechanical disturbance in the form of general vertical vibration at the vibration bed simulating category 3 type a vibration (i.e. general industrial vibration) with parameters specified as follows: frequency was 32 Hz, vibration speed was 50 m/s, vibration was standardized in compliance with sanitary regulations (No. 2.2.4/2 1856696) and performed in a period from the 9th to the 18th day. Time of exposure to the disturbance was 60 minutes per day. The specified parameters of the vibration disturbance are close to those most common in today's manufacturing [4]. A group of animals with intact pregnancy regime acted as a control group.

In the second series of the experiment, chemical disturbance was introduced in the form of intraperitoneal administration of cadmium sulfate dissolved in physiological solution at a dose of 0.5 mg/kg of metal equivalent to rats. Intraperitoneal administration of this substance corresponds to inhalation route of entry. The exposure was performed in a period from the 1st to the 16th day of pregnancy. Equivalent volume of physiological solution was administered intraperitoneally in the control group.

The experimental sample included the total of 70 adult animals, and 420 living fetuses were obtained and analyzed (Table 1).

Embryological investigation included calculation of yellow bodies (YB), implantation sites (IS), and the number of living (LF) and dead fetuses (DF). Embryonic mortality at various stages of embryogenesis was calculated based on these data using formulas derived by B.I. Shcherbak (1976):

$$\text{Total embryonic mortality (\%)} = \frac{\text{YB} - \text{LF}}{\text{YB}} \times 100.$$

$$\text{Early postimplantation mortality (\%)} = \frac{\text{YB} - \text{IS}}{\text{YB}} \times 100.$$

$$\text{Late postimplantation mortality (\%)} = \frac{\text{DF}}{\text{IS}} \times 100.$$

Body weight gain in females during the pregnancy period was taken into account in the experiments, as well as proportion of male and female fetuses.

Embryometric analyses included measurements of body mass and craniocaudal fetus size,

В опытах учитывались темпы прибавки массы тела самками за период беременности, соотношение самцов и самок плодов. Эмбриометрия включала определение массы тела и краниокаудального размера плодов — расстояние от затылочного бугра до основания хвоста. Кроме того, проводилась массометрия плаценты, определялся ее диаметр, массометрировались органы плода (сердце, легкие, печень, тимус, почки, надпочечники).

Для определения особенностей обмена микроэлементов в качестве исследуемого биосубстрата использовалась печень беременной самки (по 7–10 образцов от каждой группы). Выбор печени обусловлен тем, что она является одним из основных органов-депо для многих биоэлементов, обеспечивает процессы детоксикации и поддержания гомеостаза в организме самки, т. е. участвует в регуляции важнейших процессов, в том числе и в период беременности.

Проводилось определение количества следующих элементов: кальций (Ca), кадмий (Cd), медь (Cu), железо (Fe), магний (Mg), фосфор (P), свинец (Pb), селен (Se), цинк (Zn). Аналитические исследования выполнялись методом атомной эмиссионной спектроскопии с индукционно связанной аргонной плазмой (АЭС-ИПС) в лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (г. Москва) под руководством д-ра мед. наук, профессора А.В. Скального.

Статистическая обработка полученных количественных данных проводилась с помощью па-

и.e. the distance from occipital protuberance to tail-head. In addition, placenta mass was measured, its diameter was determined, and mass measurements were performed for fetus organs (heart, lungs, liver, thymus, kidneys, and adrenal glands).

To identify specific features of metabolism of micro trace elements, liver of a pregnant female was used as a biological substrate to be investigated (7–10 samples from each group). The liver was chosen due to the fact that it is one of the main depot organs for multiple bioelements and ensures detoxification and homeostasis control processes in the female organism, i.e. it participates in regulation of critical processes, including in the period of pregnancy.

The quantitative content was determined for the following elements: calcium (Ca), cadmium (Cd), copper (Cu), iron (Fe), magnesium (Mg), phosphorus (P), lead (Pb), selenium (Se), and zinc (Zn). Analytical investigation was carried out using atomic emission spectroscopy with inductively coupled argon plasma (ICP-AES) at the laboratory of the Center for Biotic Medicine (Moscow) headed by Doctor of Medical Sciences Professor A.V. Skalny.

Statistical processing of the quantitative data obtained was performed using SPSS software package; nonparametric difference analysis methods based on Kolmogorov — Smirnov test were used.

RESULTS AND DISCUSSION

Before presenting the results obtained, it seems rational to delve into justification of time periods of exposure to disturbance factors.

Таблица 1. Характеристика экспериментальных групп животных

Table 1. Description of experimental groups of animals

Экспериментальные группы Experimental group	Экспериментальная модель (условия воздействия) Experimental model (exposure regime)	Количество животных в группах / Number of animals in groups	
		Самки Females	Плоды Fetuses
1-я серия эксперимента / First series of the experiment			
1-я группа — контроль Control group 1	Физиологическая беременность Physiological pregnancy	15	97
2-я группа Group 2	Вибрационное воздействие с 9-е по 18-е сутки беременности Vibration disturbance from the 9th to the 18th day of pregnancy	25	148
2-я серия эксперимента / Second series of the experiment			
3-я группа — контроль Control group 3	Внутрибрюшинное введение физиологического раствора с 1-е по 16-е сутки беременности Intraperitoneal administration of physiological solution from the 1st to the 16th day of pregnancy	15	81
4-я группа Group 4	Внутрибрюшинное введение CdSO ₄ в дозе 0.5 мг/кг с 1-е по 16-е сутки беременности Intraperitoneal administration of CdSO ₄ at a dose of 0.5 mg/kg from the 1st to the 16th day of pregnancy	15	94

кета компьютерных программ SPSS; использовались непараметрические методы анализа различий по критерию Колмогорова — Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед изложением полученных результатов целесообразно остановиться на обосновании сроков, в которые осуществлялось действие дестабилизирующих факторов.

При оказании воздействия механического характера в виде общей промышленной вибрации в данной статье мы приводим результаты по группе с режимом вибровоздействия с 9-е по 18-е сутки беременности, в то время как химическая заправка сульфатом кадмия осуществлялась с 1-е по 18-е сутки беременности. Возникает вопрос: чем обусловлен этот выбор?

Для получения ответа необходимо отметить, что по нашим данным чувствительность системы «мать — плод» у крыс различна и связана с периодом начала воздействия и его протяженностью в различные временные периоды эмбриогенеза. Вибрационное воздействие (ВВ) с 1-е по 6-е сутки беременности приводило в 98–100 % случаев к гибели плодов, что свидетельствует о невозможности формирования и становления функциональной системы «мать — плод» в этих условиях. Вибрация с 7-е по 18-е сутки — в период, включающий завершение этапов имплантации, плацентацию, гастрюляцию и обособление основных зачатков, ранний и поздний органогенез, привела к уменьшению количества мест имплантации почти в 3 раза по сравнению с контролем. Количество живых плодов снижается в 8 раз (общая смертность плодов возрастает в 7.5 раза), как за счет достоверного роста ранней постимплантационной гибели — в 8.5 раз, так и поздней постимплантационной гибели плодов — в 5 раз (табл. 2). По-видимому, вибрационное воздействие в период ранней гастрюляции и имплантации является серьезным препятствием к развитию беременности и формированию полноценной функциональной системы «мать — плод». Этот результат подтверждает вывод Д.В. Баличевой [5] о том, что вибрационное воздействие на стадии дробления оплодотворенной яйцеклетки и в период васкуляризации плаценты происходит в один из критических периодов беременности лабораторных животных. Такое радикальное сокращение численности помета у крыс (85 % смертности) заставило исключить эту серию из рамок экспериментальной модели.

Воздействие с 9-е по 18-е сутки совмещает периоды гастрюляции и обособления основных за-

В настоящее время, механическое воздействие применяется в виде общей промышленной вибрации, и результаты, полученные группой с режимом вибровоздействия, установленного с 9-го по 18-й день беременности, представлены. В то же время, химическое воздействие сульфатом кадмия было проведено с 1-го по 18-й день беременности. Естественно, возникает вопрос: каковы причины для такого выбора?

Для ответа на этот вопрос, следует отметить, что, согласно нашим данным, чувствительность системы «мать — плод» у крыс различна и связана с периодом начала воздействия и его продолжительностью в различные временные периоды эмбриогенеза. Вибрационное воздействие (ВВ) с 1-го по 6-й день беременности приводило в 98–100 % случаев к гибели плодов, что свидетельствует о невозможности формирования и становления функциональной системы «мать — плод» в этих условиях. Вибрация с 7-го по 18-й день — в период, включающий завершение этапов имплантации, плацентацию, гастрюляцию и обособление основных зачатков, ранний и поздний органогенез, привела к уменьшению количества мест имплантации почти в 3 раза по сравнению с контролем. Количество живых плодов снижается в 8 раз (общая смертность плодов возрастает в 7.5 раза), как за счет достоверного роста ранней постимплантационной гибели — в 8.5 раз, так и поздней постимплантационной гибели плодов — в 5 раз (табл. 2). Вибрационное воздействие в период ранней гастрюляции и имплантации является серьезным препятствием к развитию беременности и формированию полноценной функциональной системы «мать — плод». Этот результат подтверждает вывод Д.В. Баличевой [5] о том, что вибрационное воздействие на стадии дробления оплодотворенной яйцеклетки и в период васкуляризации плаценты происходит в один из критических периодов беременности лабораторных животных. Такое радикальное сокращение численности помета у крыс (85 % смертности) заставило исключить эту серию из рамок экспериментальной модели.

В настоящее время, механическое воздействие применяется в виде общей промышленной вибрации, и результаты, полученные группой с режимом вибровоздействия, установленного с 9-го по 18-й день беременности, представлены. В то же время, химическое воздействие сульфатом кадмия было проведено с 1-го по 18-й день беременности. Естественно, возникает вопрос: каковы причины для такого выбора?

чатков, а помимо раннего органогенеза, еще и поздний его этап. Этот режим вибровоздействия оказался самым удобным для получения достаточного количества живых плодов с целью выполнения органо- и массометрических исследований, с одной стороны, а с другой — оказал достаточное влияние на систему «мать — плод», что позволило выявить характер изменений при данном воздействии. Итак, вибрационное воздействие в течение 10 сут (с 9-е по 18-е) вызывает снижение количества мест имплантации на 8.7 % (по сравнению с контролем). В этот период общая смертность плодов была отчетливо выше, чем в контроле, достигая 68 %, причем преобладала ранняя постимплантационная смертность, которая достигала 87 %, в то время как поздняя лишь 58 % (см. табл. 2).

Постимплантационную гибель плодов мы разделили на две группы — раннюю, показатели которой определялись количеством резорбированных плодов, и позднюю, которая определялась количеством мертвых плодов. По нашему мнению, каждый погибший эмбрион вскоре после имплантации на фоне дестабилизирующего воздействия на организм беременной самки создает условия для развития оставшимся плодам. Это находит свое отражение в достоверном увеличении массы на 35–40 % и длины оставшихся живых плодов на 35 % к 20-м суткам эмбриогенеза. Вероятнее всего, это было связано с уменьшением численности плодов, благодаря чему каждый из оставшихся эмбрионов получал определенные метаболические преимущества.

Исследование минерального обмена в печени матери при вибрации выявило значимое снижение количества Ca на 25 %, Mg на 15 %, Fe на 17 %, но большее накопление Cd — в 10 раз, Pb — в 2 раза и Cu — на 8 % по сравнению с контролем, что свидетельствует о выраженном изменении процессов гомеостаза в системе «мать —

Thus, vibration exposure with duration of 10 days (from the 9th to the 18th day of pregnancy) leads to reduction of implantation sites by 8.7 % (compared to the control group). Here, total fetus mortality was clearly higher, than in the control group, and reached 68 %. Notably, early postimplantation mortality was prevalent with the rate of 87 %, whereas late postimplantation mortality was 58 % (see Table 2).

Postimplantation fetus mortality was divided into two groups, namely early postimplantation mortality, whose indicators were defined by the number of resorbed fetuses, and late postimplantation mortality defined by the number of dead fetuses. We believe that each embryo dying soon after the implantation under destabilizing disturbance affecting the organism of the pregnant female contributes to better development conditions for the remaining fetuses. It is reflected by statistically significant weight gain and length gain in the remaining living fetuses of 35–40 % and 35 % respectively by the 20th day of embryogenesis. It is most likely associated with decrease in the number of fetuses. Thus, each of the embryos remaining received certain metabolic advantages.

Investigation of mineral metabolism in the mother's liver under vibration revealed a decrease in content of Ca by 25 %, Mg by 15 %, and Fe by 17 %, but accumulation of Cd by 10 times, Pb by 2 times, and Cu by 8 % compared to the control group, which indicates a pronounced change in homeostasis processes in the mother — fetus system. It is known that stress factor of the vibration disturbance causes a negative magnesium balance [6]. Gastropathy and hepatopathy developing under vibration disease [7] lead to poorer bioelement absorption in gastrointestinal tract. Damage in proximal nephron segments in the mother's kidneys under vibration [8] causes

Таблица 2. Эмбриональные показатели при вибрационном воздействии во время беременности (%)
Table 2. Embryonic parameters under vibration disturbance during pregnancy (%)

Сроки ВВ, сут Vibration disturbance regime, days	Количество Quantity (M ± m)		Гибель Mortality (M ± m)		
	Живых плодов Living fetuses	Мертвых плодов / Dead fetuses	Общая Total	Ранняя постимплантационная / Early postimplantation	Поздняя постимплантационная / Late postimplantation
Контроль / Control	8.67 ± 0.52	0.33 ± 0.03	11.36 ± 0.30	7.59 ± 0.21	3.70 ± 0.230
7–18-е / 7–18	1.33 ± 0.99*	0.67 ± 0.46*	85.72 ± 1.50*	64.29 ± 1.50*	20.01 ± 0.99*
9–18-е / 9–18	7.46 ± 0.69	0.46 ± 0.14*	19.16 ± 0.50*	14.19 ± 0.44*	5.83 ± 0.14*

* Отличие достоверно по сравнению с контролем при $p < 0.05$.

* The difference is statistically significant compared to the control group at $p < 0.05$.

плод». Известно, что стрессовый фактор вибрационного воздействия вызывает отрицательный баланс магния [6]. При вибрационной болезни формируются гастропатия и гепатопатия [7], приводящие к снижению усвоения биоэлементов в желудочно-кишечном тракте. Повреждения в проксимальных отделах нефрона почки матери при вибрации [8] обуславливают сниженную реабсорбцию эссенциальных элементов. Вследствие формирующегося холестаза в печени при вибрации [9] затрудняется выведение меди с желчью из печени [10]. Около 20 % эндогенного свинца находится в составе скелета. В ситуациях, ведущих к деминерализации костной ткани, происходит мобилизация свинца из его костных депо и формирование свинцового токсикоза. В связи с усилением нагрузки на опорно-двигательный аппарат матери при вибрации происходит повышение минерализации и доли компактной кости, увеличение толщины в области средней трети диафиза с одновременным укорочением общей длины бедренной кости [11]. Перестройка костной ткани осуществляется путем усиления двух разнонаправленных процессов — резорбции и формирования новых структур костной ткани. Резорбция кости приводит к поступлению из костных депо в активный кровоток минеральных веществ, в том числе и токсичных (свинца, кадмия и меди). Кроме того, усиление минерализации бедренной кости под влиянием вибрации вызывает перераспределение эссенциальных биоэлементов и повышенное поступление в структуры опорно-двигательного аппарата кальция и магния, что приводит к истощению их запасов в печени матери.

Во 2-й серии эксперимента осуществлялось воздействие сульфатом кадмия с 1-е по 16-е сутки беременности, т. е. в период blastogenesis, имплантации и органогенеза плода. Во 2-й серии достоверно выросла общая эмбриональная смертность — более чем в 10 раз и составила 29.44 ± 8.79 % против 2.11 ± 1.38 % в контрольной группы (рис. 1). Доимплантационная смертность плодов увеличилась более чем в 6 раз. Постимплантационная гибель плодов в 4-й группе также достоверно выросла более чем в 2 раза. Таким образом, поступление кадмия с первых суток беременности приводит к росту 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 абортить плоды в начальный пери-

lower reabsorption of essential elements. Cholestasis formation in the liver under vibration [9] leads to obstructed biliary copper excretion from the liver [10]. It is known that about 20 % of endogenous lead is concentrated in skeletal tissue. When there are conditions, which cause bone tissue demineralization, the lead from bone depots is mobilized, and lead toxicosis develops. Higher load on the mother's locomotor system under vibration leads to increased mineralization and compact bone substance, as well as thickening in the middle third of the diaphysis with simultaneous overall femur shortening [11]. Bone tissue rearrangement occurs via intensification of two opposite processes, i.e. resorption and formation of new bone tissue structures. Bone resorption leads to entry of mineral substances, including toxic ones (lead, cadmium, and copper) from bone depots to the active blood flow. In addition, stronger femur mineralization under vibration causes redistribution of essential bioelements and intensified calcium and magnesium entry in locomotor structures, which leads to depletion of their reserves in the mother's liver.

In the second series of the experiment, exposure to cadmium sulfate was performed from the 1st to the 16th day of pregnancy, i.e. in the period of blastogenesis, implantation and organogenesis in the fetus. Here, statistically significant increase in total embryonic mortality by more than 10 times was observed, with its value reaching 29.44 ± 8.79 % compared to 2.11 ± 1.38 % in the control group (Fig. 1). Preimplantation fetus mortality increased by over 6 times. Postimplantation fetus mortality in group 4 demonstrates statistically significant increase by over 2 times as well. Thus, cadmium entry from the first day of pregnancy leads to higher fetus mortality for the most part due to preimplantation deaths. It confirms the mechanism of fetus quantity regulation in females exposed to destabilizing factor before the implantation, i.e. aborting fetuses at the initial pregnancy stage is more favorable for a rat in terms of energy than at the late stage. Thus, a negative correlation is established between preimplantation and postimplantation fetus mortality, specifically the higher the preimplantation mortality, the lower the postimplantation fetus mortality [12]. The total number of fetuses, as well as their mass and size go down upon cadmium administration (see Fig. 1). Mass measurement study of elements of the mother — fetus system shows a reduction in weight gain in females by the 20th day of pregnancy of 11 %.

од беременности, чем в поздний срок. Это приводит к формированию отрицательной корреляционной зависимости между показателями доимплантационной и постимплантационной гибели плодов — чем выше уровень доимплантационной гибели, тем ниже уровень постимплантационной смертности плодов [12]. Общее количество плодов, их масса и размеры при введении кадмия уменьшаются (см. рис. 1). При массометрическом исследовании элементов системы «мать — плод» выявлено снижение прибавки массы тела самки к 20-му дню беременности на 11 %.

Известно, что кадмий замедляет процессы дробления, снижает васкуляризацию эндометрия, нарушает процессы имплантации яйцеклетки, формирует фетоплацентарную недостаточность [13]. Наши данные показали, что масса тела самки уменьшается на 12 %, что прежде всего связано со снижением репродуктивной нагрузки. Примечательно, что уменьшение массы тела и органов плода сочетается с увеличением массы плаценты. Известно, что при гипоксии материнского организма компенсаторно увеличивается поверхность и масса плаценты, нарастает емкость капиллярной сети, ее фетальной части [14]. Введение кадмия приводит к изменению соотношения самцов и самок в помете, а именно — про-

Cadmium is known to slow down fission processes, reduce endometrium vascularization, disturb ovum implantation processes, and cause fetoplacental failure [13]. Our data have shown that body mass in females decreases by 12 %, which is primarily caused by lower reproductive load. Remarkably, reduction in fetal organ and body mass is accompanied by increase in placental mass. It is known that hypoxia in the mother's organism leads to compensatory increase in placental surface and mass, capillary network capacity, and its fetal part [14]. Cadmium administration leads to changes in proportion of male and female offspring, specifically the average number of males decreases by almost 3 times.

From the perspective of mineral metabolism, cadmium administration leads to decrease in content of Ca and Mg in the mother's liver by 30 % and over 2 times respectively compared to the control group. Meanwhile Cd content increases by 30 times, Pb content by 3 times, and Se content by 27 %. Content of Cu, Fe, P, and Zn does not change significantly compared to the control group. Development of imbalance in essential micro- and macroelements under increased cadmium entry into organism leads to higher incidence of miscarriages, premature deliveries, and pregnancy and fetal pathology [15]. Accumulation of

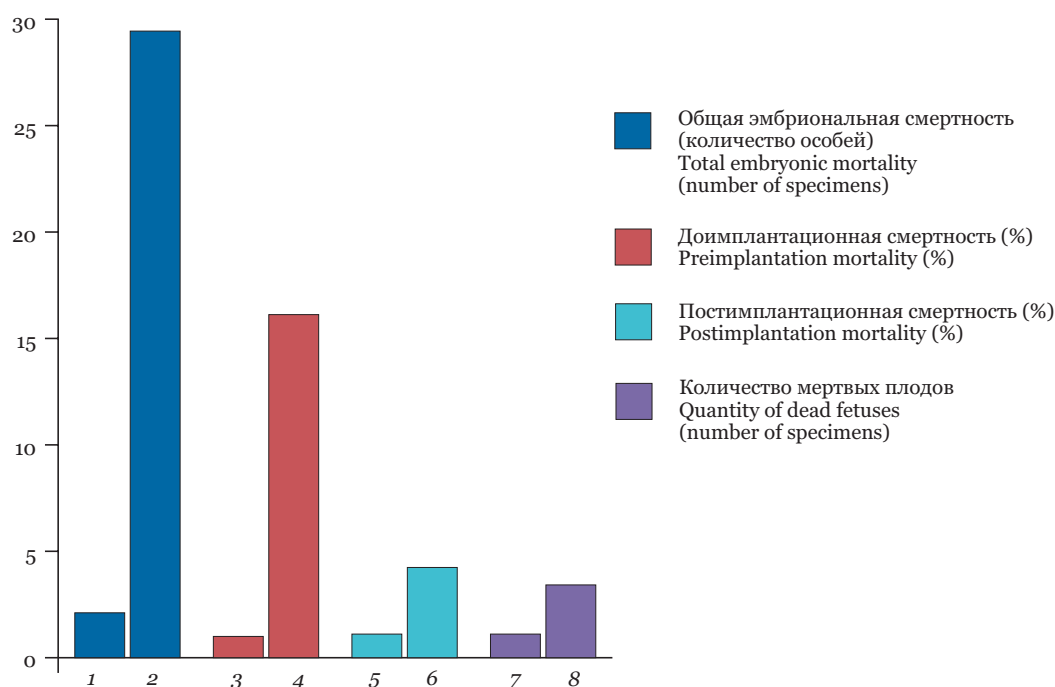


Рис. 1. Показатели эмбриональной смертности в условиях введения кадмия (столбцы 1, 3, 5, 7 — группы контроля; столбцы 2, 4, 6, 8 — группы с введением кадмия)

Fig. 1. Embryonic mortality indicators under cadmium administration (columns 1, 3, 5, 7 are control groups; columns 2, 4, 6, 8 are groups with cadmium administration)

исходит уменьшение среднего количества самцов почти в 3 раза.

В минеральном обмене введение кадмия приводит к снижению количества Са на 30 %, Mg более чем в 2 раза в печени матери по сравнению с контролем. Увеличивается содержание Cd в 30 раз, Pb в 3 раза, Se на 27 %. Уровень Cu, Fe, P и Zn значительно не изменяется по сравнению с контролем. Формирование дисбаланса эссенциальных микро- и макроэлементов при повышенном поступлении кадмия в организм приводит к росту частоты выкидышей, преждевременных родов, формированию патологии беременности и плода [15]. Накопление тяжелых металлов обуславливает вытеснение магния из биохимических процессов, это подтверждает и тот факт, что у девочек г. Новосибирска в условиях накопления кадмия магний является дефицитным элементом [16]. Снижение концентрации магния в 9 раз в сыворотке крови беременных выявлено при развитии преэклампсии [17]. Приводятся сведения о том, что использование сульфата магния для профилактики преждевременных родов снижает риск развития патологии новорожденных [6, 18, 19].

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что беременная самка в условиях влияния дестабилизирующих факторов различной природы включает универсальные механизмы реагирования на них, а именно — осуществляет адаптацию за счет плодов, приходя к общей «экономии» своих морфофункциональных ресурсов в чрезвычайных обстоятельствах. При этом резорбция плодов происходит на сроках, наиболее приближенных к началу экстремального воздействия. В случае вибровоздействия с 9-е по 18-е сутки беременности (период после имплантации) доминирует ранняя постимплантационная гибель плодов, а при введении кадмия с 1-е по 16-е сутки беременности преобладает доимплантационная гибель. Таким образом, беременной самке энергетически более выгодно избавиться от определенного количества плодов в наиболее ранние сроки беременности, что создаст лучшие условия развития для оставшихся особей. Кроме того, тот факт, что у подопытных самок элиминировались прежде всего плоды мужского пола, свидетельствует об изменении характера репродуктивной стратегии самок под влиянием экстремального фактора. Так происходит переход от характерного для нормальных условий «приумножения разнообразия» к «приумножению численности» за счет сохранения особей женского пола.

heavy metals leads to magnesium displacement from biochemical processes, which may be illustrated by the fact that magnesium was a deficient element in girls from Novosibirsk under cadmium accumulation [16]. Magnesium concentration reduction by 9 times in blood serum of the pregnant was detected under preeclampsia [17]. The data are available that the use of magnesium sulfate for premature delivery prophylaxis reduces the risk of pathology development in newborn [6, 18, 19].

If we generalize the results, then it may be noted that universal response mechanisms are manifested in pregnant females under destabilizing factors of various nature. To put it more specifically, adaptation occurs at the expense of fetuses, which results in general saving of morphofunctional reserves in emergency situations. Here, fetus resorption occurs closer to the time, when extreme disturbance arises. Early postimplantation mortality prevails under vibration disturbance from the 9th to the 18th day of pregnancy (period after implantation). In turn, preimplantation mortality prevails in case of cadmium administration from the 1st to the 16th day of pregnancy. Thus, disposing of a certain number of fetuses at the earliest possible period of pregnancy is more favorable for a pregnant female in terms of energy, while ensuring better development conditions for the remaining specimens. In addition, the fact that male fetuses were primarily eliminated in females under study indicates the change in the reproductive strategy of females under extreme disturbance factor. Thus, a transition from accruelement via variety, which is typical for normal conditions, to accruelement via quantity due to preservation of female specimens occurs.

CONCLUSION

The embryonic loss indicators obtained show the capability of pregnant animals (mother organisms) to maintain overall functioning of the mother – fetus system under complicated conditions at the expense of selective loss and disposal of a number of elements. The study of mineral metabolism in both series of the experiment indicates the development of hyperelementosis of a group of toxic trace elements with simultaneous development, for the most part, of hyperelementosis of vital chemical elements. The regularities revealed undoubtedly reflect homeostasis disturbances in the mother – fetus system and represent biochemical causes for development of various pathological deviations under extreme disturbances.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные показатели эмбриональных потерь указывают на способность беременных животных (материнского организма) в сложных условиях поддерживать дееспособность функциональной системы «мать – плод» в целом, пусть и с избирательной потерей части своих элементов. Исследование минерального обмена в обеих сериях эксперимента свидетельствует о развитии гиперэлементоза группы токсичных микро-

элементов с одновременным развитием по большей части гипоза элементов жизненно важных химических элементов. Выявленные закономерности, безусловно, отражают нарушения гомеостаза системы «мать – плод» и являются биохимическими причинами формирования различных патологических отклонений в условиях экстремальных воздействий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цвелев Ю.В. Состояние и современные проблемы репродуктивного здоровья // Воен.-мед. журн. 2003. № 4. С. 70–75.
2. Цирельников Н.И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки definitivaльных органов и тканей // Арх. патологии. 2005. Т. 67, № 1. С. 54–58.
3. 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 // Микроэол. в мед. 2004. № 5. С. 1–3.
4. Сухаревская Т.М., Ефремов А.В., Непомнящих Г.И., Лосева М.И., Потеряева Е.Л. Микроангио- и висцеропатии при вибрационной болезни. Новосибирск, 2000. 238 с.
5. Баличева Д.В. Медико-биологическая проблема влияния производственной вибрации на репродуктивную систему и меры профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 48 с.
6. Durlach J., Bac P., Durlach V., Rayssiguier Y., Bara M., Guet-Bara A. Magnesium status and ageing: an update (Review) // Magn. Research. 1998. Vol. 11. P. 25–42.
7. Потеряева Е.Л. Вибрационные висцеропатии в контексте системных микроангиопатий (патоморфогенез, особенности клиники, вопросы терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1999. С. 52.
8. Балуева О.И. Морфофункциональная характеристика почек матери, плода и потомства при воздействии вибрации промышленной частоты во время беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 23 с.
9. Кузьменко Д.Б. Морфофункциональная характеристика печени матери, плода и потомства при воздействии вибрации промышленной частоты во время беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. 18 с.
10. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 496 с.
11. Дровосеков М.Н. Морфологические изменения в опорно-двигательном аппарате у матери и плода при воздействии вибрации во время беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. 18 с.
12. Иванов В.В. Структурные основы материнско-плодовых отношений при химическом воздей-

REFERENCES

1. Tsvelev Yu.V. (2003). Present state and modern problems of reproductive. *Military Medical Journal*, 4, 70–75. In Russ.
2. Tsirelnikov N.I. (2005). Placentofetal relations as a basis of development and differentiation of definitive organs and tissue. *Archive Pathology*, 67, 1, 54–58.
3. Artem'eva E.K., Setko N.P., Saprykin V.B., Vekker I.R. (2004). Trace element concentration in the mother-placenta-fetus system on territories with various anthropogenic loads. *Trace Elements in Medicine*, 5, 1–3. In Russ.
4. Sukharevskaya T.M., Efremov A.V., Nepomnyashchikh G.I., Loseva M.I., Poteryaeva E.L. (2000). *Microangiopathy and visceropathies under vibration disease*. Novosibirsk, 238 p. In Russ.
5. Balicheva D.V. (1991). *Biomedical problem of industrial vibration effect on reproductive system and prophylaxis measures*. Extended abstract Dr. Sci. (Med.). Moscow, 48 p. In Russ.
6. Durlach J., Bac P., Durlach V., Rayssiguier Y., Bara M., Guet-Bara A. (1998). Magnesium status and ageing: an update (Review). *Magn. Research*, 11, 25–42. In Russ.
7. Poteryaeva E.L. (1999). *Vibration visceropathies in context of systemic microangiopathies (pathomorphogenesis, clinical picture, and therapeutic problems)*. Extended abstract Dr. Sci. (Med.). Novosibirsk, 52. In Russ.
8. Balueva O.I. (2004). *Morphofunctional characteristics of kidney in mother, fetus, and offspring under industrial-frequency vibration during pregnancy*. Extended abstract Candidate of Medical Sciences. Novosibirsk, 23 p. In Russ.
9. Kuz'menko D.B. (2005). *Morphofunctional characteristics of liver in mother, fetus, and offspring under industrial-frequency vibration during pregnancy*. Extended abstract Candidate of Medical Sciences. Novosibirsk, 18 p. In Russ.
10. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. (1991). *Microelementoses in humans*. Moscow: Medicine, 496 p. In Russ.
11. Drovosekov M.N. (2005). *Morphological changes in locomotor system in mother and fetus under vibration during pregnancy*. Extended abstract Candidate of Medical Sciences. Novosibirsk, 18. In Russ.
12. Ivanov V.V. (1989). *Structural fundamentals of mother – fetus interactions under chemical disturbance at*

- ствии в раннем онтогенезе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1989. 39 с.
13. Саломейна Н.В. Морфология элементов системы «мать – внезародышевые органы – плод» при воздействии сульфата кадмия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 18 с.
 14. Гармашева Н.Л. Плацентарное кровообращение. Л.: Медицина, 1967. 243 с.
 15. Паранько Н.М., Белицкая Э.Н., Землякова Т.Д. Роль тяжелых металлов в возникновении репродуктивных нарушений // Гигиена и санитария. 2002. № 1. С. 28–30.
 16. Залавина С.В., Скальный А.В., Ефимов С.В., Васкина Е.А. Многоэлементный портрет детей дошкольного возраста в условиях накопления кадмия // Вестн. ОГУ. 2008. № 3. С. 101–103.
 17. Кошелева Н.Г. Роль гипомagneмиемии в акушерской патологии и методы ее коррекции // Вестн. Рос. асоц. акушеров-гинекологов. 1999. № 1. С. 42–46.
 18. Galinsky R., Davidson J. O., Drury P. P. et al. Magnesium sulphate and cardiovascular and cerebrovascular adaptations to asphyxia in preterm fetal sheep // J. Physiol. 2016. Vol. 594, No. 5. P. 1281–1293.
 19. McNamara H.C., Salszberg D.C., Anderson A.P. et al. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour // J. Toxicol. Environ Health. 2015. Vol. 78, No. 21–22. P. 1348–1368.
 - early ontogeny. Extended abstract Dr. Sci. (Med.). Novosibirsk, 39 p. In Russ.
 13. Salomeina N.V. (2004). *Morphology of elements in mother-extrafetal organs-fetus system under exposure to cadmium sulfate*. Extended abstract Candidate of Medical Sciences Novosibirsk, 18 p. In Russ.
 14. Garmasheva N.L. (1967). *Placental blood circulation*. Leningrad: Medicine, 243 p. In Russ.
 15. Paranko N.M., Belitskaya E.N., Zemlyakova T.D. (2002). Role of heavy metals in occurrence of reproductive disorders. *Hygiene and Sanitation*, 1, 28–30.
 16. Zalavina S.V., Skalny A.V., Efimov S.V., Vas'kina E.A. (2008). Multielement portrait of preschool age children under cadmium accumulation. *Bulletin Orenburg State University*, 3, 101–103. In Russ.
 17. Kosheleva N.G. (1999). Role of hypomagnesemia in obstetrical pathology and correction methods. *Bulletin Russian Association of Obstetrician-Gynecologists*, 1, 42–46. In Russ.
 18. Galinsky, R. Davidson J.O., Drury P.P. et al. (2016). Magnesium sulphate and cardiovascular and cerebrovascular adaptations to asphyxia in preterm fetal sheep. *J. Physiol*, 594, 5, 1281–1293.
 19. McNamara H.C., Salszberg D.C., Anderson A.P. et al. (2015). Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. *Environ Health*, 78, 21–22, 1348–1368.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Залавина Светлана Васильевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Склянов Юрий Иванович — д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Правоторов Георгий Васильевич — д-р биол. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Саматова Инна Михайловна — канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Образец цитирования: Залавина С.В., Склянов Ю.И., Правоторов Г.В., Саматова И.М. Оценка обмена биоэлементов и эмбриональной смертности как отражение нарушенного онтогенеза при действии дестабилизирующих факторов различной природы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. № 1. С. 38–48.

ABOUT THE AUTHORS

Zalavina Svetlana Vasil'evna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the Novosibirsk State Medical University.

Sklyanov Yuriy Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department Histology, Embryology and Cytology of the Novosibirsk State Medical University.

Pravotorov Georgy Vasilievich — Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the Novosibirsk State Medical University.

Samatova Inna Mikhailovna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Zalavina S.V., Sklyanov Yu.I., Pravotorov G.V., Samatova I.M. (2018). Assessment of bioelements metabolism and embryonic mortality as a reflection of disturbed ontogeny under destabilizing factors of various nature. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 38–48.