

УДК 613.644

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВИБРАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Баличиева Д В.

*РВУЗ «Крымский инженерно-педагогический университет», Симферополь, Украина,
E-mail: kipubiology@gmail.com*

В статье представлены материалы о влиянии вибрации на репродуктивную функцию экспериментальных животных. Установлена повышенная чувствительность генеративных органов крыс к повреждающему эффекту вибрации.

Ключевые слова: вибрация, сперматогенез, мутация, крыса.

ВВЕДЕНИЕ

Корреляционно-регрессионный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) мужчин и женщин виброопасных профессий в зависимости от интегрального показателя степени вредности комплекса факторов производственной среды (вибрация, шум, микроклимат, загазованность, запыленность, тяжесть, напряженность труда и т. д.), отражающих их сочетанное действие, показал достоверную корреляцию по всем показателям заболеваемости ($r = 0,74-0,93$). Обращает внимание, что при практически одинаковых коэффициентах корреляции, коэффициенты регрессии (отражающие количественный вклад воздействующих факторов) существенно отличаются. У женщин они значительно выше, чем у мужчин – в 4,5 раза болевшим лицам, 4,3 раза по случаям болезни, 2,2 раза по дням и 2,1 раза по потерям дней нетрудоспособности. Следовательно, степень влияния неблагоприятных производственных факторов (в 2,5–4,5 раза) на женщин выше, чем на мужчин. При этом абсолютные величины прироста заболеваемости на 1 балл вредности на мужчин составляет 2,7 и 37,5, а для женщин – 11,7 и 81,3 по случаям и дням нетрудоспособности, соответственно. Анализ заболеваемости с ВУТ показал, что женщины чаще болеют, чем мужчины, так что биологический эквивалент женского пола как фактора риска можно оценивать величиной от 2 до 5 баллов степени вредности [1].

Цель исследований – выяснение механизмов биологического действия вибрации и уточнение ряда теоретических положений, полученных в производственных условиях и в экспериментальных исследованиях на животных с целью экстраполяции данных на человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 1119 белых крысах. Опыты проведены с использованием методов, характеризующих общее состояние организма при воздействии вибрации, а также специфические показатели, характеризующие гонадотропный, эмбриотропный и терратогенный эффекты. Исследовано влияние вибрации на индукцию доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках самцов крыс. Для этого использовали метод учета доминантных летальных мутаций, которые вызывают изменения в половых клетках самцов после воздействия вибрации, приводящие к гибели потомков первого поколения во время эмбрионального развития [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ экспериментальных исследований показал, что воздействие вертикально синусоидальной вибрации при режиме опыта ($f = 20$ Гц, $L_v = 126$ ДБ) \times 6 ч/ 5 дн вызывает задержку сперматообразования у самцов. Это нашло подтверждение при морфологических исследованиях семенников крыс. При этом отмечались разрежение сперматогенного эпителия за счет дегенерации клеток Сертоли, дегенерация сперматоцитов, задержка развития и появление многоядерных сперматид. Все это свидетельствовало об отсутствии генетической защиты дифференцирующихся половых клеток и способствовало образованию атипичных сперматозоидов, что привело к резкому снижению плодовитости самцов (рис. 1), подвергнувшихся воздействию вибрации, которое мы наблюдали на 30 день после воздействия [3].

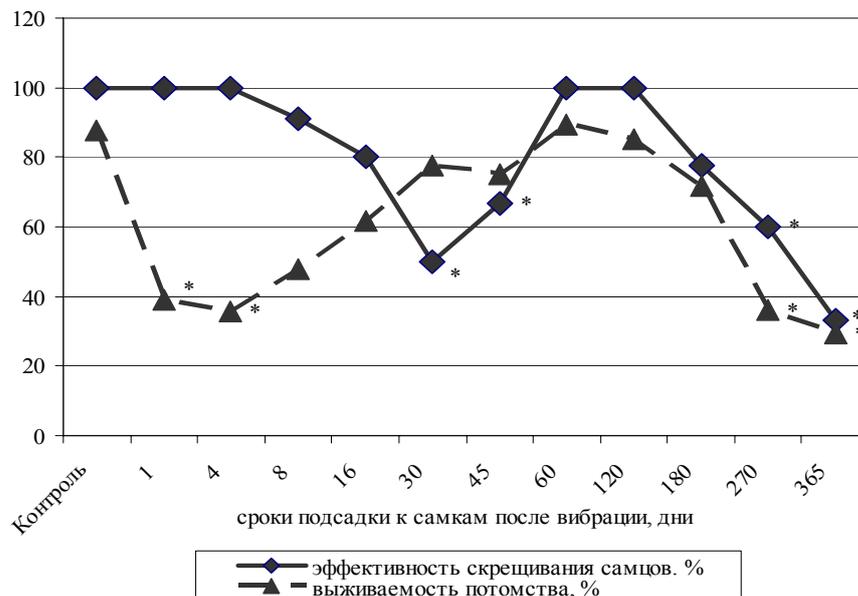


Рис. 1. Эффективность скрещивания самцов и выживаемость потомства при вибрационном воздействии.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЯ

Установлено, что вибрация указанных параметров, вызывая поражение генома зародышевых клеток, находящихся в различных стадиях дифференцировки (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды), способствует появлению в них доминантных летальных мутаций, что подтверждается высокой гибелью эмбрионов до имплантации у интактных самок (рис. 2).

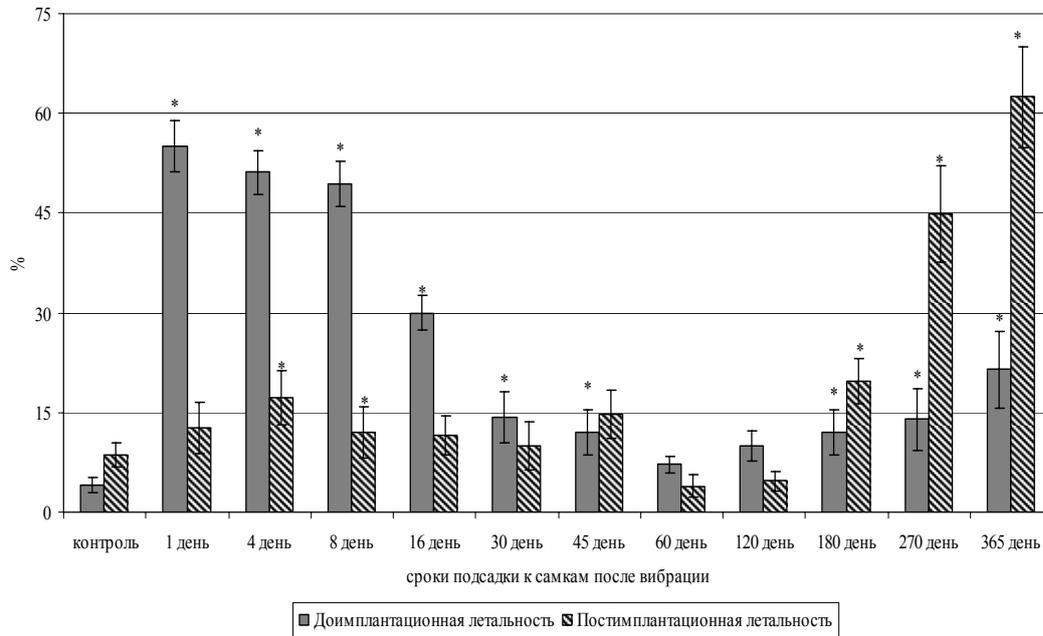


Рис. 2. Доимплантационная и постимплантационная летальность потомства при вибрационном воздействии.

Так, доимплантационная гибель эмбрионов при сроках подсадки вибрированных самцов к интактным самкам 1, 8, 16 и 30 дней составляла 55,1; 49,3; 30,0 и 14,3%, соответственно. При этом выживаемость эмбрионов падала до 39,2%, особенно в первые дни эксперимента. Воздействие вибрации тех же параметров на самок проявилось в резком возрастании общей гибели эмбрионов (53,8%), до (43,1%) и после (18,8%) их имплантационной гибели при контроле: 11,3; 6,9 и 5,5%, соответственно. Процент гибели эмбрионов индуцированной вибрацией составил для общей летальности 47,9%, после имплантационной – 23,9%. Сравнение данных в этих сериях опытов по показателю общей, до и после имплантационной гибели эмбрионов показало, что у самцов они в 3,5; 7,3 и 1,3 раза, а у самок 4,8; 7,1 и 3,4, соответственно, выше, чем в контроле. При этом вероятность выживаемости эмбрионов от самца, подвергнутого вибрации составляет 0,75; 0,32 и 0,14, а самки 0,29; 0,21 и 0,14, соответственно.

Это позволяет нам говорить о большей чувствительности самок к воздействию вибрации и прогнозировать (при перемножении вероятностей) резкое снижение

вероятности выживаемости эмбрионов от родителей, подвергнутых воздействию вибрации (рис. 3).

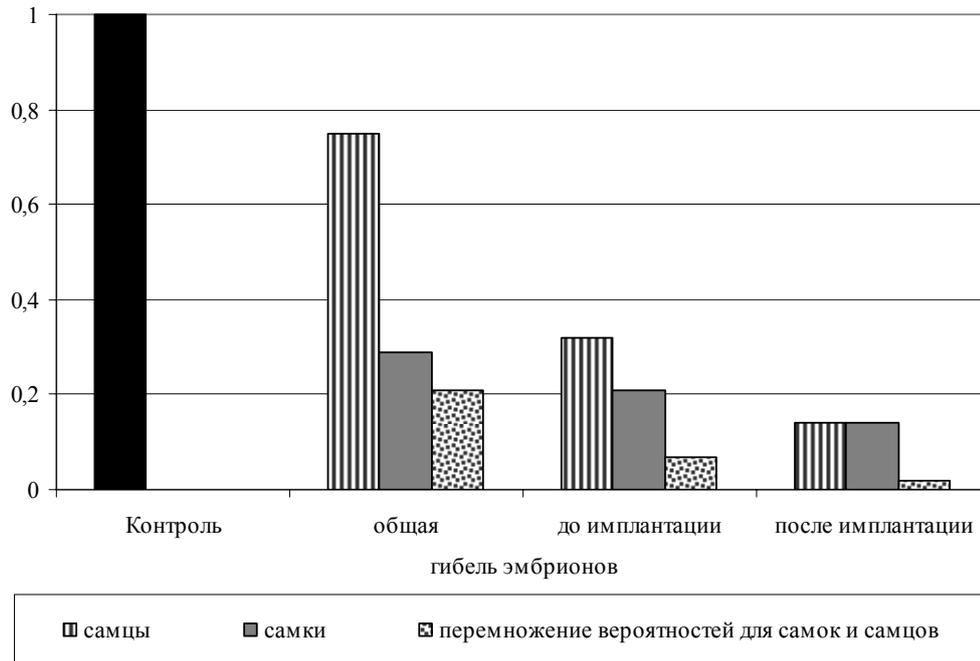


Рис. 3. Вероятность выживаемости эмбрионов при воздействии вибрации.

Для выяснения возможного поражения гонад самок крыс и зависимости этих поражений от дозы вибрации изучали цикличность половой функции, отражающей биологический ритм экспериментальных животных. Установлено, что вибрация при режиме опыта ($f = 35$ Гц, $L_v = 126$ ДБ) 4 ч/с УСДВ = 144, 145, 147 и 150 ДБ, которым соответствует длительность опыта 15, 20, 30 и 60 дн., нарушает ритмичность полового цикла у самок, вызывая удлинение его продолжительности в 1,3+2,4 раза за счет увеличения периодов покоя (фаз диэструс и метаэструс) в 2,0-3,8 раза при сравнении с контролем. При этом количество циклов на 1 самку в месяц сократилось в 2,4 раза.

Можно предположить, что вибрация, воздействуя на яичники, нарушает мейоз, тем самым влияет на скорость созревания фолликулов. Последовательное созревание фолликулов вслед за другими привело к тому, что овуляция происходила в последующих неполноценно созревающих фолликулах, а первые, не достигая овуляции, подвергались дегенерации. Это нашло подтверждение в проведенных морфологических исследованиях яичников крыс, подвергнувшихся вибрации указанных параметров. В яичниках отмечалось резкое полнокровие сосудов ткани, уменьшение первичных и увеличение вторичных фолликулов. Полученные нами данные согласуются с данными ряда авторов [9], которые наблюдали при воздействии вибрации частотой 12-15 Гц и амплитудой 1,0-1,5 мм в течение 1-3 часов уже на 10 день значительные дегенеративные изменения фолликулярного

эпителия. Возможно, наблюдаемую в эксперименте задержку половых циклов в фазах метаэструс и диэструс, т. е. резистентных фазах, можно отнести к защитным реакциям организма. Организм отвечает на неблагоприятное воздействие вибрации реакцией «выключения» половых циклов, которая, как считают некоторые авторы [2, 5], есть особый путь адаптации. Активно переходя в стадию покоя, организм выходит на более резистентный уровень жизнедеятельности, и это позволяет ему перенести без ущерба для себя неблагоприятные воздействия, как только будут устранены причины; половая функция снова «включается», и восстанавливается волнообразная динамика жизненных функций. Полученные нами данные о восстановлении эстрального цикла через месяц после окончания воздействия вибрации с УСД 144+145 ДБ подтверждает этот вывод. Однако геном образовавшихся впоследствии яйцеклеток может нести индуцированные мутации, что приводит к появлению пороков развития в потомстве [6].

В комплексе биологических эффектов, относящихся к отдаленным последствиям действия вибрации, важное значение имеет изучение нарушения эмбриогенеза. Анализ материала по изучению влияния вибрации при режиме опыта ($f = 35$ Гц, $L_v = 126$ ДБ) \times 6 ч/х 5 дн с УСД = 141 ДБ на 1-5; 2-6; 3-7; 4-8; 5-9 и 7-9 дней беременности у самок позволил констатировать высокую эмбриональную гибель в ближайшие после действия фактора сроки. Так, в первые три срока беременности отмечается наименьшее число мест имплантации (3,4; 2,2 и 1,8 раза ниже, чем в контроле), живых эмбрионов (6,8; 3,1 и 2,1 раза меньше, чем в контроле), самая высокая доимплантационная летальность (12,1; 9,5 и 8,1 раза выше, чем в контроле) и самая низкая выживаемость эмбрионов (7,3; 3,1; и 2,2 раза ниже, чем в контроле). Это воздействие вибрации совпадает с периодом дробления оплодотворенной яйцеклетки. Затем, в последующие сроки воздействия на 8–12 день возрастает гибель эмбрионов после имплантации (в 7,4 раза выше, чем в контроле). Следовательно, вибрация указанных доз, нарушая процесс деления оплодотворенной яйцеклетки, препятствует транспортировке зародыша и закреплению ее к слизистой матки. При этом в первые 1-3, 2-4 и 3-5 дней риск гибели эмбрионов возрастает в 6,7; 3,1 и 2,1 раз, соответственно. В последующие сроки 4-8; 5-9; 6-10 дни гибель эмбрионов до имплантации несколько снижается, но возрастает риск гибели эмбрионов после имплантации в 1,98 раз в сроки 8-12 день воздействия вибрации (рис. 2).

Анализ экспериментальных данных позволяет определить возможные механизмы действия общей вибрации на сперматогенез и эмбриогенез. Наши данные свидетельствуют о сочетании двух механизмов действия: прежде всего стрессорного, опосредованного, ярко выраженного в I период эмбриогенеза, а также биомеханического, который начинает проявляться в III периоде по мере формирования плода и увеличения его массы относительно массы тела самки.

В пользу мощного стрессорного действия свидетельствует высокий риск гибели эмбрионов (до 6,7 раз по сравнению с контролем), плавно спадающий во II периоде эмбриогенеза, после чего включается второй механизм – биомеханический, роль которого увеличивается по мере роста плода и, возможно, сопровождается микротравматическими эффектами. Стрессорный механизм, в основе которого лежит

сенсорное восприятие вибрации, подтверждается также очень немногочисленными работами по шуму, хотя следовало бы ожидать механических, микротравматических эффектов вибрации, как это вытекает из большинства работ по вибрации.

Можно предположить, что вибрация, обладая большой биологической активностью, воздействуя на гипоталамические отделы головного мозга и, соответственно, через рилизинг-фактор на гипофиз, нарушает гормональный баланс в организме. Впоследствии вызывает изменения в секреции фолликуло-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов передней доли гипофиза, ответственных за многие процессы в организме, в т. ч., за сперматогенез (синтез тестостерона клетками Лейдига) у самцов, за оогенез и эмбриогенез у самок. Это нашло подтверждение в высокой гибели эмбрионов до имплантации при действии вибрации. Возможно не меньшую роль в механизме нарушений, в частности оогенеза, играет функциональное состояние щитовидной железы, дисфункцию которой при воздействии вибрации отмечали ряд авторов. Известно, что дисфункция щитовидной железы, как правило, сопровождается нарушением функции яичников и бесплодием ввиду тесных функциональных связей обеих эндокринных систем на разных уровнях. Активация деятельности щитовидной железы в начальные дни и угнетение ее функции при длительном воздействии вибрации может ускорить или замедлить овуляцию фолликулов, соответственно.

При увеличении суммарной дозы воздействия с 96 до 145 ДБ количество измененных показателей функционального состояния организма возрастает:

- эмбриональный эффект – снижается количество живых плодов и увеличивается гибель их до имплантации, различные функциональные изменения, связанные с нарушением внутриутробного развития плода – кровоизлияния в мышцах спины и шеи, отек обонятельных луковиц и подкожной клетчатки, гидронефроз, отставание и формирование костной системы;
- общебиологический эффект – угнетение ряда ферментов: холинаэстеразы, ЛДГ; снижение альбуминов и увеличение γ -глобулинов, снижение числа гидрофобных аминокислот, лейкоцитоз, угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов и бактерицидной функции крови, снижение основного обмена, увеличение холестерина и др., что подтверждает справедливость принятого нами [2] порогового уровня 83 ДБ (по ускорению $0,01 \text{ м/с}^2$);
- вовлечение в ответную реакцию на вибрационное воздействие многих систем организма, в т. ч. и репродуктивной системы, подтверждает стрессовый, опосредованный характер этой реакции.

В связи с этим выявление в условиях эксперимента на лабораторных животных вредного действия одного из ведущих факторов производства – общей вибрации позволяет обоснованно судить о тех пороговых уровнях фактора, которые ограждают женщин (их потомство) от неблагоприятного действия вибрации на производстве. Основываясь на одинаковой чувствительности человека и животного, а также на эквиваленте 20-дневного воздействия у крыс с годовой стажевой экспозицией работницы, можно аргументировать тезис о вибрации как факторе риска для женщин и обосновать необходимость ежегодных медосмотров женщин, работающих в условиях воздействия вибрации.

Вместе с тем, идентичность длительности всего цикла и, в особенности, отдельных стадий сперматогенеза: мейоза и спермиогенеза за 22-23 дня и 4-28 дней у человека, 20-21 день и 4-24 дня у крысы, соответствует [7]. Совпадение дней взаимосвязи эмбрион-мать после оплодотворения: поступление эмбриона в матку 3-5 дней у человека, 3-4, 5 дней у крысы; прикрепление к стенке матки 4-6 дней у человека, 4-5 дней у крысы; регрессия желтого тела при отсутствии оплодотворения 12-14 дней у человека, 10-12 дней у крысы [8] позволяют экстраполировать полученные в эксперименте на животных возможные механизмы формирования нарушения репродуктивной функции у людей и, учитывая единство общебиологических показателей этой системы, могут быть использованы при профилактике неблагоприятного действия вибрации.

На основании анализа гигиенических, социологических и экспериментальных исследований разработан комплекс мероприятий для снижения медико-социального ущерба от неблагоприятного действия вибрации на воспроизводительную функцию мужского и женского организма и опосредованного его действия на развитие и здоровье детей. Комплекс профилактических мероприятий направлен на предупреждение заболеваемости (первичную) и вторичную профилактику, позволяющую предупредить ее прогрессирование. Помимо гигиенических, инженерно-технических и лечебно-профилактических мер, для предотвращения профессионального риска нарушения репродуктивного здоровья женщин, рекомендуется гигиенический мониторинг всех женских профессиональных групп, подвергающихся вибрации независимо от ее уровня, но с дифференцировкой по возрасту и состоянию генеративной функции.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие вертикально синусоидальной вибрации в режиме опыта ($f = 20$ Гц, $L_v = 126$ ДБ) $\times 6$ ч/5 дн вызывает задержку сперматообразования у самцов, что проявляется в разрежении сперматогенного эпителия за счет дегенерации клеток Сертоли, дегенерации сперматоцитов, задержке развития и появлении многоядерных сперматид.
2. Установлено, что вибрация указанных параметров вызывает поражение генома зародышевых клеток, находящихся в различных стадиях дифференцировки (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды), и способствует появлению в них доминантных летальных мутаций, что подтверждается высокой гибелью эмбрионов до имплантации у интактных самок.
3. Вибрация, воздействуя на яичники, нарушает мейоз и влияет на скорость созревания фолликулов. Последовательное созревание фолликулов привело к тому, что овуляция происходила в последующих неполноценно созревающих фолликулах, а первые, не достигая овуляции, подвергались дегенерации, что подтверждается морфологическими исследованиями яичников крыс, в которых отмечалось резкое полнокровие сосудов ткани, уменьшение первичных и увеличение вторичных фолликулов.

Список литературы

1. Баличиева Д.В. Виброопасная профессия родителей как фактор риска для здоровья и развития потомства / Д.В. Баличиева // Материалы научно-практической конференции: Медико-социальные и правовые аспекты охраны материнства и детства. – Екатеринбург, 1992. – С. 12–13.
2. Баличиева Д.В. К эмбриотропному действию вибрации / Д.В. Баличиева // Ученые записки Крымского государственного инженерно-педагогического университета. – 2004. – Выпуск 5. – С. 64–68.
3. Баличиева Д.В. К механизму биологического действия вибрации на репродуктивную систему / Д.В. Баличиева // Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета – 2006. – Выпуск 8. – С. 30–34.
4. Акоев И.Г. Пол, реактивность и резистентность / И.Г. Акоев, Л.В. Алексеева // Новое в жизни, науке, технике: Серия Биология. – 1985. – № 10. – С. 63.
5. Состояние гамет и характер созревания фолликулярных ооцитов у неонатально андрогенизированных крыс с индуцированной ЛГ-рилизинг гормоном овуляцией / Э.М. Китаев, О.Н. Савченко, М.Н. Пименов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1986. – № 1. – С. 78–79.
6. Касаткин А.Н. Морфофункциональные изменения репродуктивных органов подопытных животных при воздействии аллил-аллилкарбенилоксиакрилата / А.Н. Касаткин // Морфологические методы исследования в гигиене и токсикологии. – 1983. – С. 48–55.
7. Heller C.G. Kinetics of the germinal epithelium in man / C.G. Heller, Y. Clermont // Recent Prog. Horm. Res. – 1964. – № 20. – P. 545–575.
8. Johnson M. Essential reproduction / M. Johnson, B. Everitt // Oxford: Blackwell. – 1980. – P. 361–364.
9. Морфология внутренних органов при действии вибрации. / [Рахимов Я.А., Сапин М.Р., Белкин В.Ш., Этиген Л.Е.]. – Душанбе: Дониш, 1979. – 160 с.

Баличиева Д.В. Возможні механізми формування порушення репродуктивної функції експериментальних тварин при вібраційній дії / Д.В. Балічиева // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2010. – Т. 23 (62). – № 2. – С. 21-28.

У статті представлені матеріали про вплив вібрації на репродуктивну функцію експериментальних тварин. Встановлена підвищена чутливість генеративних органів щурів до ушкоджуючого ефекту вібрації.

Ключові слова: вібрація, сперматогенез, мутація, щур.

Balichieva D.V. Possible mechanisms of forming of violation of reproductive function of experimental animals at vibration influence / D.V. Balichieva // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2010. – V.23 (62). – № 2. – P. 21-28.

In the article the information about the impact of the vibration on reproductive function of the experimental animals is presented. Liver sensibility to the damaging effect of vibration on the generative organs of rats is established.

Keywords: vibration, spermatogenesis, mutation, rat.

Поступила в редакцію 14.05.2010 г.