

А.Д.Брездынюк, К.М.Резников
**ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОАКТИВИРОВАННЫХ ВОДНЫХ
РАСТВОРОВ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ**

Кафедра фармакологии ВГМА им. Н.Н.Бурденко

Резюме. В работе представлены данные о выявлении возможности эмбриотоксического или тератогенного действия электроактивированных растворов. Установлено, что католит и анолит не оказывают эмбриотоксического и тератогенного действия на лабораторных животных.

Ключевые слова: репродуктивная функция, fertильность, анолит, католит.

Актуальность. На формирование репродуктивного здоровья оказывают влияние экологические, социальные, экономические, культурные факторы, а также наличие соматических и других заболеваний (1). Вопросы репродуктивного здоровья связаны с широким кругом проблем включающих планирование семьи, бесплодие, репродуктивное поведение, беременность, деторождение, заболевания передаваемые половым путем.

Социальное значение проблемы бесплодия в нашей стране определяется неблагоприятной демографической ситуацией, в связи с чем, сохранение и предупреждение нарушений репродуктивной функции населения приобрели в течение последних двух десятилетий первостепенное государственное значение.

Состояние репродуктивного здоровья характеризуется низкой рождаемостью, снижающимся уровнем общего и репродуктивного здоровья подростков, ростом соматической патологии у беременных женщин, относительно низким (около 30%) уровнем нормальных родов и возрастающим числом больных детей. Причем в структуре заболеваемости новорожденных нарастает доля врожденной патологии, приводящей в дальнейшем к инвалидизации детей (2).

С ухудшением демографической ситуации в нашей стране и повышением частоты бесплодных браков, которая достигает 15-20%, проблема бесплодия в настоящее время приобретает особенную актуальность.

Сочетание разнообразных этиологических факторов, которые приводят к нарушению репродуктивной функции женщины, порой не позволяют определить основную или второстепенную причину бесплодия. Это сочетание хронических восполительных процессов гениталий с инфекционизмом, неправильным положением матки, функциональной недостаточностью половых желез, синдромом поликистозных яичников, эндометриозом, опухолями половых органов (3). Различные инфекции передающиеся половым путем (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекции), осложнения после абортов, послеоперационные осложнения, хронические интоксикации (4). Это далеко не полный перечень причин первичного и вторичного бесплодия. В этой связи актуальным является, с одной стороны, разработка дифференцированного подхода к различным методам лечения бесплодия, с другой – раннее выявление универсальных факторов патогенеза и этиологии бесплодия (5).

Современные подходы к диагностике лечению бесплодия супружеских пар основаны на достижениях фундаментальных наук в области изучения молекулярно-генетических процессов, расшифровке механизмов эндокринного контроля менструального цикла женщины, лежащих в основе реализации процесса репродукции у человека. Внедрение эндоскопического метода существенно расширило представления о патобиологии ряда заболеваний женской половой системы и тем самым позволило усовершенствовать методы лечебного воздействия, а внедрение вспомогательных репродуктивных технологий и их модернизация способствовали углубленному изучению процесса репродукции и существенно расширили возможности восстановления репродуктивной функции при наиболее тяжелых формах женского и мужского бесплодия (6).

Вместе с тем решение проблемы бесплодного брака на фоне этих достижений все еще не найдено. Остается актуальной проблема поиска безопасных, но эффективных средств, которые можно широко использовать в гинекологии, акушерстве и гинекологии и неонатологии. В настоящее время среди различных факторов внешней среды, способных вызывать отклонения в развитии плода, важная роль принадлежит лекарственным веществам.

Ребенок может стать объектом воздействия лекарства не только после, но еще задолго до рождения. При этом нередко последствия такого воздействия бывают отрицательными. Лекарство может неблагоприятно повлиять на половые клетки родителей (не только матери, но и отца), вызвав мутации, нарушить нормальную структуру и функции плаценты, развитие эмбриона, плода. Итогом такого эффекта могут быть бесплодие, гибель эмбриона, тяжелые повреждения плода, проявляющиеся в морфологических пороках – тератогенезе, выявляемых либо сразу после рождения, либо в разные периоды постнатальной жизни, когда начинает функционировать та или иная система, могут быть нарушены также поведение человека, его психика (7).

До недавнего времени плод редко подвергали внутриутробному лечению. Быстрый прогресс пренатальной диагностики привел к интенсификации дородовой терапии. Статистические данные показывают, что в настоящее время около 80% женщин во время беременности получают один или несколько фармакологических препаратов, в среднем четыре, не считая витаминов и препаратов железа, что сопряжено с неблагоприятным воздействием на плаценту, эмбрион и плод. Большинство известных в настоящее время препаратов проникает к плоду в большей или меньшей степени (8). Кроме того плацента не является надежным барьером, предохраняющим плод от лекарств, применяемых матерью во время беременности (9).

Недостаток знаний относительно фармакологических и токсикологических эффектов лекарств в отношении плода и новорожденного затрудняет положение, не позволяя достоверно оценить степень риска при назначении различных лекарственных режимов (10).

На современном этапе развития отечественной неонатологии остается актуальным поиск эффективных методов лечения новорожденных детей,

исключающих как повреждающие факторы, так и неблагоприятные ятрогенные последствия интенсивной терапии.

Вода в живых тканях является наиболее универсальной общей субстанцией для внутренних экологических подсистем, а в отношении целостного организма вода, при ее приеме внутрь после всасывания становится прямым физическим продолжением внешней среды.

Постепенно накапливаются факты в пользу того, что вода, подвергнутая различным физическим и механическим воздействиям, таким как озвучивание, омагничивание, нагревание, охлаждение, замораживание с последующим оттаиванием, освещение, взбалтывание, действие электрического тока и др., приобретает новые качества, изменяется её биологическая и лечебная активность. Такая вода называется активированной (11).

Явление электрохимической активации воды (ЭХАВ) было открыто в 1975 году. В настоящее время такую воду получают с помощью диафрагменного проточного электрохимического реактора. Электрохимически активированные растворы, полученные в специальных установках, в зависимости от силы пропускаемого тока могут быть нескольких видов. Образцы анолита и католита водных сред с различными уровнями минерализации характеризуются резкими сдвигами pH и ОВП относительно исходных значений. В анолите – pH снижен, ОВП увеличен до крайних положительных (окислительных) значений, в католите - pH увеличен, ОВП уменьшен до крайних отрицательных (восстановительных) значений. Наличие в анолите сильных окислителей свободных радикалов превращает его в раствор с сильно выраженными бактерицидными свойствами. Католит, насыщенный восстановителями, приобретает высокую адсорбционную активность и сильные моющие свойства (12).

Электроактивированные водные растворы широко используются для лечения различных заболеваний. Однако вопросы их механизмов воздействия на репродуктивную функцию освещены не достаточно.

Учитывая, что нормальное течение беременности играет важнейшую роль в рождении здоровых детей, необходимо оценить влияние католита и анолита на репродуктивную функцию женского и мужского организма.

Материал и методы исследования. Исследования выполнены на самках и самцах белых крыс, массой 140-200 г. животные находились в стандартных виварных условиях и на стандартном корме. Крысы 1 группы были разделены на 3 подгруппы по 10 самок. Во 2 группе сформировали 3 подгруппы по 5 особей мужского пола.

1.контрольная группа (В) находилась на питьевой водопроводной воде без ограничения доступа.

2.опытная группа (К) находилась на католите без ограничения доступа, без доступа к питьевой водопроводной воде.

3.опытная группа (А) находилась на анолите без ограничения доступа, без доступа к питьевой водопроводной воде.

У самок 1 группы в течении 2-3 эстральных циклов ежедневно просматривали вагинальные мазки. Отмечали стадии диэструса, проэструса, эструса и метоэструса. Производили еженедельное взвешивание. После этого на 10 дней в каждой группе животных подсаживали 1 интактного самца к 2 опытным самкам и продолжали просматривать мазки. Обнаружение в вагинальных мазках сперматозоидов считали 1 днем беременности.

Самцы 2 группы получали электроактивированные водные растворы в течение 2-3 циклов сперматогенеза. В течение 10 недель производили еженедельное взвешивание. После подсаживали к 1 опытному самцу 2 интактные самки на 10 дней. У самок брали мазки с целью установления дня беременности.

На 20 сутки беременности, установленной цитологическим методом, 1\2 самок забивали декапитацией. Глазными ножницами вскрывали брюшную стенку и проникали в полость. Забирали материал на гистологию: почки, часть печени, участок пищевода, кишечника, пилорический отдел желудка, яичники и матку с плодами. Определяли показатели эмбриотоксичности: пред- и постимплантационную эмбриональную смертность, морфологические (анатомические) пороки развития, а также общую задержку развития плодов. При оценке тератогенного действия сначала подсчитывали количество плодов с аномалиями, заметными при внешнем осмотре, а затем исследовали состояние внутренних органов.

При наружном осмотре плодов, регистрировали все аномалии, взвешивали, фиксировали в 10% растворе формалина. Одну группу плодов (около 1/2) использовали для морфологического изучения внутренних органов. Плоды укрепляли на пробковом столике и разрезом параллельно нижней челюсти отделяли голову от туловища. На первом разрезе изучали состояние головного мозга: коры больших полушарий, боковых, третьего и четвертого желудочков. Вторым разрезом отсекали шею от туловища. Разрез проводили перед передними лапами. Видны пищевод, трахея, спинной мозг, крупные сосуды. Третий разрез проходил через органы грудной клетки непосредственно за передними конечностями. На разрезе видны: сердце, легкие, бронхи, пищевод, спинной мозг. Четвертый разрез проводили по середине между третьим разрезом и пупочным кольцом. Осматривали печень, а затем осторожно удаляли ее пинцетом и исследовали состояние диафрагмы. Пятый разрез проходил ниже пупочного кольца. Изучали кишечник, поджелудочную железу. Осторожно удалив петли кишечника и печень, наблюдали органы таза: почки, мочеточники, мочевой пузырь, прямую кишку, внутренние половые органы. Особенно тщательно исследовали почки (возможность гидронефроза), матку с придатками и testикулы. Вторую группу плодов исследовали с помощью метода анатомического висцерального исследования органов. После внешнего осмотра живых плодов на наличие аномалий развития, определения массы и краинокаудального размера, производили декапитацию. Декапитированный плод фиксировали, глазными ножницами разрезали переднюю брюшную стенку и грудь вдоль левого края грудины. Пинцетом удаляли вилочковую железу и исследовали топографию и состояние крупных сосудов,

отходящих от сердца (правая и левая подключичные артерии, общая сонная артерия, нисходящая аорта и легочная артерия). Отмечали их форму и размеры. Пинцетом фиксировали сердце за ушко правого предсердия, рассекали сердце ножницами двумя разрезами от верхушки к основанию (1-правее, 2-левее межжелудочковой перегородки) и исследовали состояние межжелудочковой перегородки и клапанов. Затем исследовали состояние легких (количество долей) и органов брюшной полости. После извлечения печени, определяли состояние диафрагмы, удалив петли кишечника, осматривали надпочечники, почки, мочеточники и мочевой пузырь. Почки разрезали на уровне почечных лоханок и исследовали их. Определяли абсолютную и относительную массу вилочковой железы, сердца, почек. Устанавливали пол плода и изучали топографию половых органов.

Вторую половину беременных самок за 3-4 дня до родов рассадили по одной в клетку и обеспечили их подходящей подстилкой для устройства гнезда. По истечению срока разрешения последней предполагаемой беременности определяли следующие показатели: продолжительность и течение беременности, оценивали количество новорожденных в помете, соотношение мужских и женских особей в помете, массу тела и крацио-каудальный размер новорожденных. В каждом помете на 7 сутки оставили по 6-8 новорожденных (одинаковое количество самок и самцов). В течение 28 суток наблюдали за физическим развитием крысят. Регистрировали изменение массы и длины тела каждые 7 суток, в течение 1 месяца. Отмечали дни появление волосяного покрова, грудных сосков, резцов, открытие глаз, отлипание ушных раковин.

На 25-30 день после рождения крысят отсаживали от матерей и продолжали за ними наблюдать до 6-и месячного возраста. После проводили общее анатомическое вскрытие.

Кроме того, изучали динамику прироста массы тела животных во время опыта, индекс плодовитости, индекс беременности. Оценивали изменения полового цикла у самок во время опыта: регистрировали количество измененных циклов, определяли среднюю продолжительность 1-го эстрального цикла.

Материалы обработаны статистически с использованием непараметрического показателя Т – Виллоксона (Е.В. Гублер, А.А. Генкин, 1973г.)

Полученные результаты и их обсуждение. Потребление питьевой воды на 1 г массы тела в сутки в группах животных, получавших соответственно воду, католит и анолит, достоверно не различалось и в группе (В) составило $0,21 \pm 0,035$ мл, в группе (К) $0,22 \pm 0,017$ мл, в группе (А) $0,20 \pm 0,038$ мл.

Увеличение массы тела у самок в течении 21 дня составило в среднем 24% во всех экспериментальных группах. У самцов в группе (В)-23%, в группе (К)-52%, в группе (А)-49%.

При исследовании плодовитости крыс выявлено увеличение числа беременных крыс в группах (К) (10 из 18) и(А) (14 из 19 крыс) по сравнению с группой (В) (6 из 18) на 22,2% и 40,35%.

Отмечалась тенденция укорочения сроков беременности в группах (К) и (А) –22 сутки по сравнению с группой (В)-23 сутки.

При оценке продолжительности эстрального цикла была отмечена следующая закономерность: в группах, получавших католит, средняя продолжительность цикла составляла 4,27 суток, получавших анолит – 4,87 суток, а в контрольной группе – 5,03 суток. При оценке полных циклов было выявлено в группах (К) и (В) 31,1% циклов с изменениями продолжительности фаз, в группе (А) на их долю пришлось 57,1%. При изучении измененных циклов обнаружили в группе (К), что 11,1% циклов изменены за счет удлинения III фазы (фаза течки), 20% за счет удлинения I и IV фазы (фазы покоя), в группе (А) - 20% циклов изменены за счет удлинения III фазы, 37,1% за счет удлинения I и IV фазы, в группе (В)- 17,8% циклов изменены за счет удлинения III фазы, 13,3% за счет удлинения I и IV фазы.

Фазы II (проэструс) и III (эструс) в совокупности ответственны за эффективность процессов оплодотворения и имплантации, а продолжительность I и IV фазы (диэструс, или фаза покоя) влияет на продолжительность беременности и полноценность вынашивания. В экспериментальных группах (К) и (А) в 6,7% и 17,1% случаев соответственно отмечалось сочетанное удлинение фазы покоя и эструса.

При наблюдении за постнатальным развитием потомства оценивали динамику веса крысят. Масса тела новорожденных в группе (К) $5,47 \pm 0,65$ г, в группе (А) $6,2 \pm 0,89$ г, что достоверно не отличалось от массы тела новорожденных крысят в группе самок, получавших обычную водопроводную воду.

При оценке физического развития крысят в течение 3 первых недель: открытие ушей, появление шерстного покрова, грудных сосков у самок, полное покрытие шерстью, появление молочных зубов, открытие глаз, опущение яичек, открытие влагалища, выползание из гнезда не отличалась по срокам в экспериментальных и контрольной группах.

При анатомическом вскрытии животных на 7 сутки и в 6-и месячном возрасте грубых аномалий развития не обнаружили.

Проведено морфологическое исследование, выявило следующие гистологических особенностей строения почек, печени, желудка, тонкой кишки, яичников, матки крыс при пероральном применении электроактивированных растворов.

В контрольной группе животных, которых не подвергали воздействию электроактивированных растворов, была обнаружена следующая картина:

1) Почки состоят из коркового вещества, которое образовано почечными клубочками, извитыми проксимальными, извитыми дистальными канальцами и мозгового вещества, которое содержит проксимальные прямые и дистальные прямые канальцы, тонкие сегменты, собирательные трубочки, открывающиеся в почечную лоханку. У контрольной группы животных изменений в почках не найдено.

2) Печень - паренхиматозный дольчатый орган, паренхима представлена совокупностью гепатоцитов, формирующих дольки. В центре дольки располагаются центральные вены, по периферии дольки находятся порталные тракты, в состав

трактов входят междольковая артерия, вена, желчный проток, а также лимфатические сосуды и нервные стволы. Основу дольки составляют печеночные балки, образованные двумя рядами гепатоцитов. Гепатоциты подразделяются на светлые, которые располагаются преимущественно в центральных отделах дольки и темные, которые располагаются преимущественно в перипортальных отделах дольки. Морфологические различия темных и светлых гепатоцитов связаны с гетерогенностью распределения ферментативной активности в дольке печени. У всех животных контрольной группы печень имела нормальное строение, дистрофических

3) Желудок – орган слоистого типа, состоит из 4 оболочек: слизистой, подслизистой, мышечной и серозной. Слизистая оболочка представлена желудочными ямками и железами. Подслизистая оболочка образована рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, содержит сосудистые и нервные сплетения. Мышечная оболочка образована гладкой мышечной тканью. Сероза образована слоем рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани с лежащей на ней мезотелием. У всех животных контрольной группы желудок имел нормальное строение.

4) Тонкая кишка – орган слоистого типа, состоит из 4 оболочек: слизистой, подслизистой, мышечной и серозной. Слизистая оболочка образует циркулярные складки, на поверхности слизистой расположено множество ворсинок. Эпителий кишки – однослойный цилиндрический каемчатый, представлен различными видами клеток. Собственная пластинка слизистой оболочки содержит большое количество эозинофилов, плазматических клеток, одиночные и групповые лимофидные фолликулы. Подслизистая оболочка образована рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, содержит сосудистые и нервные сплетения. Мышечная оболочка состоит из 2 слоев гладкой мышечной ткани, между слоями находится рыхлая неоформленная соединительная ткань с межмышечным сосудистым и нервным сплетением. У всех животных контрольной группы тонкая кишка имела нормальное строение.

5) Яичник – паренхиматозный зональный орган. Строма представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, в корковом слое преобладают фибробласты и фиброциты, которые образуют своеобразные завихрения. Паренхима яичника представлена совокупностью фолликулов и желтых тел, находящихся на разных стадиях развития. У всех животных контрольной группы яичник имел нормальное строение.

6) Яйцеводы (маточные трубы) являются органами слоистого типа, стенка образована 3 оболочками: слизистой, мышечной и серозной. Эпителий слизистой оболочки однослойный призматический. Слизистая образует высокие продольные складки. У всех животных контрольной группы трубы имели нормальное строение.

В первой группе крыс, у которых применялся катализит, были выявлены следующие изменения:

1) Почки: У всех крыс этой группы почки имели обычное гистологическое строение, клубочки не увеличены, эпителий канальцев без признаков дистрофии.

2) Печень: В одном случае была обнаружена легкая очаговая гидропическая дистрофия гепатоцитов. В остальных случаях печень имела обычное гистологическое строение.

3) Желудок: В слизистой обычной глубины желудочные ямки, покровно-ямочный эпителий без признаков дистрофии, воспалительных инфильтратов в слизистой оболочке не найдено – обычное гистологическое строение.

4) Тонкая кишка: гистологическое строение не отличалось от контрольной группы и соответствовало норме.

5) Яичники: Определялись фолликулы на разных этапах развития, желтые тела – гистологическая картина не отличалась от контрольной группы животных.

Во второй группе крыс, у которых применялся аналит, изменений не найдено, все исследованные внутренние органы имели обычное гистологическое строение.

При гистологическом исследовании плодов во всех экспериментальных группах изменения не обнаружены, все внутренние органы имели гистологическое строение соответствующее сроку гестации.

Выводы. Таким образом, анолит и католит существенно не изменяют репродуктивную функцию лабораторных животных и не вызывают тератогенного или эмбриотоксического действия.

Литература.

- 1.Фролова, О.Г Вопросы охраны репродуктивного здоровья в решениях коллегий Минздрава РФ 2002 г./ О.Г. Фролова, И.А. Ильчева // Акушерство и гинекология.- 2003.- №4.- С.3.
- 2.Савельева, Г.М. Акушерский стационар / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Т.А. Старостина. – М.: Медицина, 1984. – 208с.
- 3.Козаченко, В.П. Онкологическая патология в позднем репродуктивном возрасте. Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возраста / В.П. Козаченко. -М., 1995.-С.16-19.
- 4.Стругацкий, В.М. Восстановительное лечение после гинекологических заболеваний. Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возраста / В.М. Стругацкий. -М.,1995.-С.29-30.
- 5.Коррекция гормональных нарушений утромежстапом сочетанных форм бесплодия после хирургического лечения / Коновалов В.И., Брагина Г.В. // Гинекология. -2003.- Т.5,№2,-С.57-58.
- 6.Кулаков, В.И. Вспомогательная репродукция: настоящее и будущее / В.И.Кулаков // Акушерство и гинекология. –2003.- №1.- С.3 – 7.
- 7.Маркова, И.В. Клиническая фармакология новорожденных /И.В.Маркова, Н.П.Шабалов.- Л.,1984.-288с.
- 8.Абрамченко, В.В. Перинатальная фармакология / В.В. Абрамченко. – 1994.- 4-5,7-8,24 с.
- 9.Бендер К.И. Роль белков плазмы матери и плода в трансплацентарном переходе лекарственных веществ / К.И. Бендер, А.Н. Луцевич, Н.Ф. Луцевич и др// Фармакол. и токсикол.- 1989.-№4-С. 100-110.
10. Руководство по безопасному материнству / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, Ю.И. Барашнев и др.- М., «Триада-Х» 1998.-531с.
- 11.Прилуцкий, В.И. Электрохимически активированная вода: аномальные свойства, механизм биологического действия / В.И. Прилуцкий, В.М. Бахир. – М., 1997.-2-4, 7-8,10-11,42
- 12.Бахир, В.М. Теоретические аспекты электрохимической активации / В.М. Бахир // Тез.докладов и краткие сообщения. 2 Международный симпозиум. Электрохимическая активация. -М., 1999.-С.39-49.

Abstract

A. D. Bresdinuk, K. M. Reznikov
**THE INFLUENCE OF ELECTROACTIVATED WATER
SOLUTIONS ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION**
Voronezh State Medical Academy

The paper presents data on the identification of possible embryotoxic or teratogenic destianation solutions. It is established that the catholyte and anolyte do not have embriotoksicescoe and teratogenic effects on laboratory animals.
Key words: reproductive function, fertility, anolyte, catholyte.