

Обнаружена сильная корреляция концентрации фактора роста эндотелия сосудов со СКФ ( $-0,92$ ,  $p < 0,05$ ) и индексом резистентности ( $0,96$ ,  $p < 0,05$ )

#### ВЫВОДЫ

1. Представленные данные свидетельствуют о заметном увеличении уровня фактора роста эндотелия сосудов при ХП, нарастающем по мере прогрессирования заболевания ранее, чем падение СКФ, что позволяет рассматривать его и в качестве прогностического показателя.

2. Полученные результаты представляются логичными, поскольку известно, что именно данный ростовой фактор регулирует тонус сосудистой стенки, поддерживая эластические процессы, и при повышении концентрации вызывает патологический вазоспазм. Он служит важнейшим фактором регуляции функций гломерулярного барьера в норме и патологии. Его синтез способствует развитию склеротического процесса и прогрессированию патологии почек.

3. Полученные данные о повышении уровня фактора роста эндотелия сосудов при хроническом пиелонефрите у детей указывают на нарушение функций сосудистого эндотелия как субстрата, связывающего процессы воспаления в почке, в развитии склероза и тубулоинтерстициального фиброза — патофизиологической основы прогрессирования хронической почечной недостаточности.

4. На основании результатов проведенного исследования можно полагать, что определение содержания фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови может служить одним из инструментов лабораторного мониторинга эндотелиальной

дисфункции и функций почки у пациентов детского возраста с хроническим пиелонефритом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. — М.: МИА, 2007. — 480 с.
2. Детская нефрология. Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтлпра, 2010. — 390 с.
3. Belting M., Almgren P., Manjer J. et al. Vasoactive peptides with angiogenesis-regulating activity predict cancer risk in males // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2012. — Vol. 21, N 3. — P. 513-522.
4. Celermajor D.S. Testing endothelial function using ultrasound // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 32, Suppl. 3. — P. 29-32.
5. Dei Cas A., Gnudi L. VEGF and angiotensins in diabetic glomerulopathy: how far for a new treatment? // *Metabolism.* — 2012. — Vol. 61, N 12. — P. 1666-1673.
6. Eichmann A., Simons M. VEGF signaling inside vascular endothelial cells and beyond // *Curr. Opin. Cell Biol.* — 2012. — Vol. 24, N 2. — P. 188-193.
7. Lee H.S. Paracrine role for TGF- $\beta$ -induced CTGF and VEGF in mesangial matrix expansion in progressive glomerular disease // *Histol. Histopathol.* — 2012. — Vol. 27, N 9. — P. 1131-1141.
8. Obeidat M., Ballermann B.J. Glomerular endothelium: a porous sieve and formidable barrier // *Exp. Cell Res.* — 2012. — Vol. 318, N 9. — P. 964-972.
9. Simons M. An inside view: VEGF receptor trafficking and signaling // *Physiology (Bethesda).* — 2012. — Vol. 27, N 4. — P. 213-222.
10. Splendiani G., Parolini C., Fortunato L. Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome // *Clin. Nephrol.* — 2002. — Vol. 57. — P. 45-50.

УДК 612.014.4: 615.9: 616.697: 616.69-008.6: 616-003.263: 612.015.11

НО04

## СОДЕРЖАНИЕ ДИОКСИНОВ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ЭЯКУЛЯТЕ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Шамиль Нариманович Галимов\*, Айгуль Зарифовна Абдуллина,  
Римма Салиховна Кидрасова, Эльмира Фанисовна Галимова

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

#### Реферат

**Цель.** Оценка контаминации эякулята полихлорированными дибензопара-диоксинами/фуранами и анализ состояния глутатионовой системы при мужском бесплодии.

**Методы.** В работу включены данные обследования 168 бесплодных и 49 фертильных мужчин. Анализ эякулята выполнен в соответствии с протоколом Всемирной организации здравоохранения. Содержание в сперме стойких органических загрязнителей окружающей среды — диоксинов и фуранов — определяли с помощью комбинации высокоэффективной капиллярной газовой хроматографии и хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения, активность глутатонзависимых ферментов — методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Установлено, что у бесплодных мужчин содержание приоритетных экополлютантов класса диоксинов и фуранов в эякуляте было выше, чем у фертильных доноров, в 2,2–2,3 раза. Максимальный сдвиг наиболее токсичного конгенера 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-диоксина выявлен при патоспермии, обнаруженной у большинства инфертильных пациентов. Состояние глутатионовой редокс-системы при мужском бесплодии характеризуется уменьшением концентрации восстановленного трипептида, снижением активности глутатонзависимых ферментов обезвреживания ксенобиотиков (глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы), разнонаправленными сдвигами ферментов метаболизма (ингибированием глутатионредуктазы на фоне стимуляции  $\gamma$ -глутамилтрансферазы). Обсуждаются молекулярные механизмы токсического действия полихлорированных диоксинов/фуранов на мужскую репродуктивную систему, которые могут быть опосредованы модуляцией состояния редокс-чувствительных сигнальных систем.

**Вывод.** Загрязнение эякулята бесплодных мужчин экополлютантами класса полихлорированных дибензопара-диоксинов и фуранов подтверждает гипотезу о взаимосвязи состояния окружающей среды и репродуктивной патологии;

Адрес для переписки: sngalim@mail.ru

важнейшим звеном патогенеза нарушения оплодотворяющей способности у мужчин при техногенных воздействиях является изменение активности глутатионовой антиоксидантной/антиоксической системы.

**Ключевые слова:** окружающая среда, мужское бесплодие, эякулят, диоксины, глутатион.

**LEVEL OF DIOXINS AND GLUTATHIONE SYSTEM STATUS IN SEMEN OF MALE PATIENTS WITH INFERTILITY**  
*Sh.N. Galimov, A.Z. Abdullina, R.S. Kidrasova, E.F. Galimova. Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.* **Aim.** To evaluate of contamination of ejaculate by polychlorinated Dibenzo-p-dioxins/furans and to analyze the glutathione system status in males with infertility. **Methods.** 168 infertile and 49 fertile men were examined. Semen analysis was made in accordance with the World Health Organization protocol. The semen levels of persistent organic pollutants (dioxins and furans) was determined by a combination of high-performance capillary gas chromatography and high-resolution mass spectrometry, glutathione-dependent enzymes activity – by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** It is found that the levels of priority environmental pollutants of dioxins and furans classes was 2,2–2,3 times higher in the semen of infertile men compared to fertile donors. The maximum level of the most toxic congener – 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin – was detected in patients pathospermia, which was found in most infertile patients. The glutathione redox system status in males with infertility was characterized by the decrease in the reduced tripeptide concentration, decreased activity of glutathione-dependent xenobiotic detoxification enzymes (glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase), multidirectional shifts of metabolism-mediating enzymes (inhibition of glutathione reductase associated with stimulation of g-glutamyltransferase). The molecular mechanisms of polychlorinated dioxins/furans toxicity for the male reproductive system are discussed, which may be mediated by redox state-sensitive signaling systems modulation. **Conclusion.** Contamination of semen in infertile men by environmental pollutants of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and furans classes supports the hypothesis of the relationship of the reproductive pathology with environmental factors. The most important link in the pathogenesis of decreased fertility in men associated with anthropogenic pollution is the change of glutathione antioxidant/antitoxic system activity. **Keywords:** environment, male infertility, ejaculate, dioxins, glutathione.

В настоящее время в развитых странах констатируют ухудшение репродуктивного здоровья мужчин, основной причиной которого считают загрязнение окружающей среды [2, 11]. Маркерами техногенного прессинга являются патология сперматогенеза, задержка пубертата, смещение соотношения пола новорождённых, повышение распространённости рака яичка и предстательной железы, увеличение частоты крипторхизма и гипоспадии [4, 12]. К экополлютантам репродуктивного действия относятся диоксины и диоксиноподобные ксенобиотики – полихлорированные дибензо-пара-диоксины (ПХДД) и фураны (Ф), – реализующие свои клеточные и метаболические эффекты через арилуглеводородный рецептор, ассоциированный с ксенобиотик-рецептивным и антиоксидант-рецептивным (ARE) элементами дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [8]. Многие авторы высказывают сомнения в отношении как существования феномена «кризиса сперматозоида», так и его взаимосвязи с экологическим неблагополучием. Исходя из изложенного, целью работы стали количественный анализ ПХДД и оценка статуса глутатионовой антиоксидантной системы как сенсоров химического стресса в эякуляте при патологии фертильности.

Обследованы 168 пациентов клиник вспомогательных репродуктивных технологий в возрасте 22–41 года, состоящих в бесплодном браке от 1 до 10 лет. Критериями исключения были тяжёлая

соматическая патология, заболевания яичек и их придатков. Группу сравнения составили 49 фертильных мужчин, имеющих от одного до трёх здоровых детей. Обследование включало анализ спермограммы и определение в эякуляте конгенов ПХДД/Ф. Количественное определение ПХДД осуществляли с помощью газовой хроматографии и хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения [6]. Бесплодные мужчины были разделены на две группы: первую составили пациенты без изменений спермограммы (нормоспермия, 63 человека), вторую – пациенты с признаками патоспермии (105 человек). Перед определением ПХДД образцы эякулята во всех группах были объединены, для анализа использовали 100 мкл суммарного пула.

Активность глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы определяли с помощью наборов «Gpx1 ELISA kit» (Чехия) и «GST Assay Kit» («Immundiagnostik», ФРГ) соответственно. Активность глутатионредуктазы и γ-глутамилтрансферазы оценивали на анализаторе «Stat Fax 1904+» (США). Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ MS Excel 2003 «SPSS 12.0» для Windows. О достоверности различий между средними величинами судили по t-критерию Стьюдента.

Из 168 мужчин с бесплодием 63 (37,5%) имели показатели спермограммы без отклонений от нормативов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). У пациентов второй группы (105 человек,

Таблица 1

Параметры спермограммы обследованных мужчин (M±m)

Показатель	Норма (ВОЗ, 2010)	Бесплодные мужчины	
		Нормоспермия (n=63)	Патоспермия (n=105)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	не менее 15	47,3±2,4	12,6±2,0*
Патологические формы, %	не более 86	41,5±5,3	90,1±5,8*
Прогрессивно-подвижные сперматозоиды, %	не менее 32	45,8±6,1	21,3±1,9*

Примечание: \*p < 0,05 по сравнению с нормоспермией.

62,5%) обнаружена тератозооспермия различной степени, сочетанная с олиго- и/или астенозооспермией.

Анализ ПХДД/Ф выявил ряд особенностей их содержания и распределения в эякуляте (табл. 2). Уровень ПХДД/Ф в семенной жидкости мужчин контрольной группы был ниже, чем у бесплодных мужчин. Вместе с тем существенных различий суммарной концентрации этих поллютантов у инфертильных пациентов с нормо- и патоспермией не обнаружено. Показательно, что самый токсичный конгенер 2,3,7,8-ТХДД был найден в наибольшей концентрации у мужчин с патоспермией. Однако тетраизомеры ПХДД не вносили значительного вклада в общий уровень «диоксиновой» нагрузки — на их долю приходилось 12% эквивалентной дозы, основная же лепта принадлежала тетра- и пентафуранам, побочным продуктам отбеливания целлюлозы. Обращает на себя внимание относительно высокий фон загрязнения спермы пентаизомерами диоксинов, которые сопутствуют горению поливинилхлорида, а также гепта- и октаизомеров — спутников процессов сжигания мусора. В целом профиль конгенов ПХДД/Ф в эякуляте отражает источники их эмиссии и не противоречит представлениям о техногенной природе репродуктивной патологии.

Сперматогенный эпителий защищён гематотестикулярным барьером, который относится к гистогематическим барьерам изолирующего типа. Как следует из полученных данных, ПХДД/Ф способны преодолевать эту природную преграду, о чём свидетельствует их обнаружение в эякуляте в концентрациях, сопоставимых с таковыми в сыворотке крови [10]. Учитывая высокую биологическую активность ПХДД/Ф и причастность

системы арилуглеводородных рецепторов, отвечающей за их биорецепцию, к обеспечению функции воспроизводства, правомерно предположение, что ПХДД прямо или опосредованно как «эндокринные разрушители» вовлекаются в цепочку событий в репродуктивных органах, следствием которых становится нарушение оплодотворяющей способности сперматозоидов.

Реализация репротоксического действия ПХДД может осуществляться различными путями. Один из таких гипотетических механизмов, очевидно, сопряжён с модуляцией редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE, которая выполняет функцию молекулярного сенсора сдвигов гомеостаза и предназначена для защиты клеток при стрессе [7]. Центральным исполнительным звеном этого сигнального пути является система глутатиона, результаты определения статуса которой приведены в табл. 3.

Уровень восстановленного глутатиона в эякуляте пациентов с патоспермией оказался статистически значимо ниже, чем у фертильных доноров, на фоне ингибирования глутатионзависимых ферментов глутатионпероксидазы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, вовлечённых в процессы обезвреживания ксенобиотиков и антиоксидантной защиты. Активность ферментов метаболизма глутатиона в обеих группах бесплодных пациентов изменялась разнонаправлено — скорость его регенерации в глутатионредуктазной реакции достоверно снижалась, в то же время отмечена стимуляция  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, фермента распада и межорганоного переноса глутатиона. Обнаруженные особенности состояния системы глутатиона, выполняющей функцию редокс-буфера, способны снизить толерантность сперматозоидов и их ДНК к

Таблица 2

Содержание полихлорированных дибензо-пара-диоксинов/фуранов в сперме обследованных мужчин (пг/г липидов)

Группа мужчин	Конгенер							Всего
	ТХДД	ДД	ГкХДД	ГпХДД+ ОХДД	ТХДФ+ ПнХДФ	ГкХДФ	ГпХДФ+ ОХДФ	
Фертильные доноры	19,1	28,7	18,3	13,5	98,4	22,6	11,9	212,5
Бесплодные (нормоспермия)	31,9	59,0	16,8	38,6	294,5	16,5	9,3	466,6
Бесплодные (патоспермия)	58,5	47,6	22,1	33,9	279,4	19,4	21,2	482,1

Примечание: ТХДД — тетрахлордибензо-п-диоксин; ПнХДД — пентахлордибензо-п-диоксин; ГкХДД — гексахлордибензо-п-диоксин; ГпХДД — гептахлордибензо-п-диоксин; ОХДД — октахлордибензо-п-диоксин; ТХДФ — тетрахлордибензофуран; ПнХДФ — пентахлордибензофуран; ГкХДФ — гексахлордибензофуран; ГпХДФ — гептахлордибензофуран; ОХДФ — октахлордибензофуран.

Таблица 3

Показатели системы глутатиона в эякуляте обследованных мужчин (M±m)

Показатель	Фертильные доноры (n=49)	Бесплодные мужчины	
		Нормоспермия (n=63)	Патоспермия (n=105)
Глутатион, мкМ/л	7,1±0,5	7,2±0,4	6,1±0,3*,**
Глутатионредуктаза, нКат/мг белка	28,2±1,9	20,6±1,8*	17,5±1,9*
$\gamma$ -Глутамилтрансфераза, нМ/мин в 1 мг белка	254± 28,3	372 ± 39,1*	426 ± 40,3*
Глутатионпероксидаза, Е/мг белка	305±21,2	294±11,7	171±9,1*,**
Глутатион-S-трансфераза, нМ/мин в 1 мг белка	15,4±1,1	5,9±0,3*	6,3±0,7*

Примечание: \*p <0,05 по сравнению с фертильными донорами; \*\*p <0,05 по сравнению с нормоспермией.

окислительному стрессу, который рассматривают в настоящее время как основную причину мужского бесплодия [1, 3, 5].

Обсуждая механизмы молекулярного действия загрязнителей окружающей среды на репродуктивную функцию, необходимо подчеркнуть, что суперэктоксиканты класса диоксинов выступают в качестве триггера состояния регуляторных систем организма, в первую очередь редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE, координирующей активность транскрипционных факторов кислородного и липидного гомеостаза, воспалительного и иммунного ответа, а также экспрессию генов глутатионзависимых элементов защиты клеток от электрофильных агентов [9]. Как представляется, нарушения регуляции этой сложной иерархической системы в стрессовых ситуациях может сопровождаться её выключением, дефицитом механизмов обезвреживания ксенобиотиков, нарушениями гомеостаза в мужских половых органах и развитием репродуктивной патологии.

## ВЫВОДЫ

1. Повышенный уровень полихлорированных дибензо-пара-диоксинов и фуранов в эякуляте бесплодных мужчин по сравнению с фертильными донорами свидетельствует о взаимосвязи загрязнения окружающей среды и нарушений репродуктивной функции.

2. Доказательством техногенной природы контаминации спермы служит обнаружение характерного профиля конгенов диоксинов/фуранов, который соответствует особенностям современного промышленного производства.

3. Один из основных механизмов репродуктивной патологии при экзогенных воздействиях ассоциирован с изменением состояния ключевых регуляторных систем, контролирующих глутатионзависимые звенья гомеостаза.

*Выражаем благодарность директору Башкирского республиканского научно-исследовательского*

*экологического центра д.б.н. З.К. Амировой за помощь в выполнении исследований по анализу ПХДД/Ф.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Божедомов В.А., Лунатова Н.А., Спорши Е.А. и др.* Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в развитии бесплодия // Андрол. и генит. хир. — 2012. — №3. — С. 82-92.
2. *Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф.* Мужчина в зеркале эволюции, экологии, экономики и эмансипации // Экология и жизнь. — 2010. — №5. — С. 78-83.
3. *Громенко Д.С., Галимов Ш.Н., Шемагонов Д.В., Фархутдинов Р.Р.* Роль активных форм кислорода в формировании мужской инфертильности // Казан. мед. ж. — 2007. — №4. — С. 23-24.
4. *Громенко Д.С., Галимов Ш.Н., Амирова З.К. и др.* Гонадотоксическое действие полихлорбифенилов // Биол. эксперим. биол. — 2008. — №7. — С. 76-79.
5. *Aitken R., De Iulius G., Gibb Z., Baker M.* The simmet lecture: new horizons on an old landscape — oxidative stress, DNA damage and apoptosis in the male germ line // *Reprod. Domest. Anim.* — 2012. — Vol. 47, suppl. 4. — P. 7-14.
6. EPA Method 1613. Tetra-through octa-chlorinated dioxins and furans by isotope dilution HRGC/HRMC. — 1994.
7. *Lushchak V.* Adaptive response to oxidative stress: bacteria, fungi, plants and animals // *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 153, N 2. — P. 175-190.
8. *Nguyen T., Nioi P., Pickett C.* The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284. — P. 13291-13295.
9. *Qiang Ma, Xiaoqing He.* Molecular basis of electrophilic and oxidative defense: promises and perils of Nrf2 // *Pharmacol. Rev.* — 2012. — Vol. 64. — P. 1055-1081.
10. *Schechter A., McGee H., Stanley J. et al.* Dioxins and dioxin-like chemicals in blood and semen of American Vietnam veterans from the state of Michigan // *Am. J. Ind. Med.* — 1996. — Vol. 30. — P. 647-654.
11. *Sharpe R.* Environmental / lifestyle effects on spermatogenesis // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2010. — Vol. 365. — P. 1697-1712.
12. *Zanden L., van Rooij I., Feitz W. et al.* Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment // *Hum. Reprod. Update.* — 2012. — Vol. 18, N 2. — P. 260-283.

УДК 613.632: 612.014.462.4: 616.153.1: 577.15

HO05

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ НА ОРГАНИЗМ РАБОТНИКОВ РЕЗИНОВОЙ И РЕЗИНОТЕХНИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

*Эльвира Фанузовна Галиуллина\*, Руслан Феликсович Камиров,  
Дамир Фаизович Шакиров, Раис Тимергалиевич Буляков*

*Башкирский государственный медицинский университет*

### Реферат

**Цель.** Оценка состояния здоровья работников, контактирующих с производственными загрязнителями, на основе изучения процессов свободнорадикального и микросомального окисления, антиоксидантной защиты, энергетического и электролитного обмена.

**Методы.** Обследованы 115 работников ОАО «Уфимский завод эластомерных материалов и конструкций» и 110 работников ЗАО «Каучук» из различных цехов данных предприятий, у которых производили забор крови, слюны и мочи с последующим определением биохимических показателей. Учитывая специфику производственных факторов, особен-

Адрес для переписки: rustam6274@mail.ru