

Оценка риска патозооспермии у мужчин при измерении эндокринных дизрапторов – бисфенола А и триклозана в семенной жидкости методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией

С.В. Чигринец, Г.В. Брюхин

Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, Челябинск

Сведения об авторах:

Чигринец С.В. – очный аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Челябинск. e-mail: chigrinstas@gmail.com.

Chigrinets S.V. – Full-time graduate student of the Department of histology, embryology and cytology, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk.

e-mail: chigrinstas@gmail.com.

Брюхин Г.В. – д.м.н., проф., заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Челябинск.

Bryukhin G.V. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of histology, embryology and cytology of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk.

Нарушение репродуктивного здоровья мужчин – одна из актуальных проблем медицины во всем мире. Известно, что на долю мужского фактора приходится не менее 50% всех случаев бесплодия в паре, при которых нередко обнаруживают патозооспермию – нарушение качества эякулята. Мужское бесплодие с неизвестной причиной (идиопатическое) широко распространено и, по разным авторам, составляет 30-40% среди всех причин мужской инферильности. Это вызвано несколькими факторами, включая активные формы кислорода (ROS), генетический, эпигенетический фактор, а также токсический фактор – эндокринные дизрапторы (EDs) [1].

В 1993 году впервые в науку введен термин «эндокринные дизрапторы» (эндокринные дизрегуляторы, гормоноподобные ксенобиотики), к которым отнесены химические соединения, способные нарушать функцию эндокринной системы [2]. На сегодняшний день значение эндокринных дизрапторов в регуляции деятельности систем жизнеобеспечения остается до конца неизученным.

Наиболее известные эндокринные дизрапторы: диоксины, полихлорированные бифенилы, полибромированные дифениловые эфиры, пластификаторы – фталаты, а также фенольные соединения: бисфенол А (BPA), триклозан (TCS), 4-нонилфенол (4-NP) и др. [3-6].

BPA и TCS – нестойкие фенольные соединения, которые широко используются человеком в повседневной жизни – в быту, медицине (лабораторной диагностике) и обнаруживаются в образцах мочи в 100% и 93%, соответственно [7].

Биомониторинг BPA и TCS осуществляют, главным образом, по образцам мочи, крови и материнского молока [8,9]. Вместе с тем, уровень этих соединений в других тканях организма и эффект их воздействия остается малоизученным. Так T. Geens и соавт. показали, что BPA и TCS не одинаково накапливаются в тканях организма человека и поэтому мониторинг этих соединений в образцах мочи не отражает их истинного влияния на репродуктивные органы и репродуктивное здоровье в целом [4].

Методы обнаружения эндокринных дизрапторов в семенной жидкости предложены для фталатов C.F. Wang и соавт, тяжелых ме-

таллов W. Guzikowski и соавт и бисфенола А – J. Vitku и соавт [10-12]. Вместе с тем исследований по определению триклозана в семенной жидкости в доступной литературе нам встретить не удалось. Кроме того, не определена точка cut-off для BPA и TCS в семенной жидкости для оценки риска субфертильности/инфертильности у мужчин.

Цель настоящего исследования – определение точки cut-off для BPA и TCS в семенной жидкости методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS) для оценки риска патозооспермии (субфертильности/инфертильности) у мужчин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследован 41 образец эякулята мужчин, обратившихся в клинику по лечению бесплодия в 2017-2018 гг. для спермиологического анализа в связи с бесплодием в браке, невынашиванием беременности партнершей, а также планированием беременности или донорством спермы. Спермиологическое исследование проводили согласно

рекомендациям Всероссийской организации здравоохранения (ВОЗ) [13]. После оценки качества 41 образец эякулята мужчины были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с нормозооспермией, 2 группа – с патозооспермией. Заключение по спермограмме были основаны на критериях, изложенных в рекомендациях ВОЗ (2010): олигоспермия – объем эякулята < 1,5 мл; астенозооспермия – доля прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте < 32%; тератозооспермия – доля морфологически нормальных сперматозоидов < 4%; олигозооспермия – общее число сперматозоидов в эякуляте < 39 млн. и/или концентрация сперматозоидов < 15 млн/мл. В группу исследования были включены пациенты с идиопатической формой бесплодия и патозооспермией, группа контроля – пациенты с нормозооспермией, планирующие беременность в супружеской паре, а также доноры спермы. Мужчины, употребляющие не более 600 мл пива или 280 мл вина или 80 мл крепких спиртных напитков в сутки, отнесены к группе «непьющих» мужчин.

EDs в семенной жидкости измеряли методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Обязательное условие для всех пациентов, обратившихся в клинику с целью обследования и наблюдения, – подписание информированного согласия.

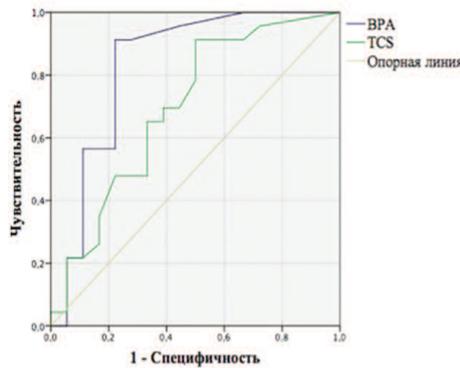
Полученные данные подвергнуты статистической обработке при помощи программы IBM SPSS Statistics v.21. В работе применен ROC-анализ; различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 100% образцов эякулята обнаружен ВРА со срединной концентрацией 0,12 (0,05-0,30) нг/мл. TCS обнаружен в 85,4% образцов эякулята со срединной концентра-

цией 0,16 (0,08-0,23) нг/мл. Средний возраст всех пациентов составил 31,0±0,5 лет, средний индекс массы тела (ИМТ) – 25,4±0,5 кг/м², 42% мужчин имели избыточную массу тела (ИМТ 25-30 кг/м²), 11% – ожирение I степени (ИМТ>30 кг/м²).

Группа контроля составила 44% образцов эякулята (n=18). Группа исследования составила 56% образцов (n=23), из них тератозооспермия – 24% (n=10), астенотератозооспермия – 15% (n=6), олиготератозооспермия – 7% (n=3), астенозооспермия – 5% (n=2) и олигоастенотератозооспермия (ОАТ синдром) – 5% (n=2). Группы были сопоставимы по возрасту, периоду воздержания, ИМТ, курению и приему алкоголя. Данные представлены в таблице 1.



ВРА: AUC=0,832±0,073 (при 95% ДИ от 0,689 до 0,975); $p < 0,001$
 TCS: AUC=0,701±0,086 (при 95% ДИ от 0,531 до 0,863); $p = 0,033$

Рис. 1. Анализ ROC-кривых: концентрация ВРА и TCS в семенной жидкости (нг/мл) и риск патозооспермии у мужчин

При этом частота патозооспермии среди курящих и употребляющих алкоголь составила 53,8% и 55,6%, соответственно; среди некурящих и не употребляющих алкоголь – 56,0% и 55,6%, соответственно.

С помощью анализа ROC-кривых установлено, что площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза патозооспермии и концентрации TCS и ВРА в семенной жидкости, составляет 0,701±0,086 с 95% ДИ 0,531-0,863 и 0,832±0,073 с 95% ДИ 0,689-0,975, соответственно (рис. 1). Полученная модель статистически значима для триклозана ($p=0,033$) и бисфенола А ($p < 0,001$).

Пороговое значение концентрации TCS и ВРА в точке cut-off – 0,150 и 0,103 нг/мл, соответственно. Это означает, что если концентрация TCS и ВРА в семенной жидкости окажется равной или превышающей данное значение, то прогнозируется высокий риск патозооспермии. Чувствительность и специфичность метода для триклозана составила 71,2% и 66,7%, соответственно, бисфенола А – 91% и 78%, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты (риск патозооспермии в зависимости

Таблица 1. Сопоставление групп по возрасту, периоду воздержания, индексу массы тела, курению и употреблению алкоголя

Параметр	1 группа (n=18) нормозооспермия	2 группа (n=23) патозооспермия	p
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	
Возраст, лет	31,5 (29,0-33,8)	29,5 (28,0-33,5)	0,369
Период воздержания, сутки	3,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,078
ИМТ, кг/м ²	25,1 (22,3-26,8)	25,5 (24,2-26,8)	0,356
Курение	некурящие	11 (44,0%)	0,901
	курящие	6 (46,2%)	
Алкоголь	непьющие	8 (44,4%)	1,0
	пьющие	8 (44,4%)	

* – связь статистически значимая при $p < 0,05$

от концентрации ВРА и ТСС) статистически значимы и убедительно доказывают влияние данных эндокринных дизрапторов (бисфенола А и триклозана) на качество эякулята. В дальнейшем их можно рассматривать как этиологический фактор,

приводящий к ухудшению репродуктивного здоровья мужчин (субфертильности/инфертильности). Полученные результаты – точка cut-off для ТСС и ВРА в семенной жидкости – могут быть применены в клинической практике для прогно-

зирования риска патозооспермии и проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение концентрации эндокринных дизрапторов (бисфенола А и триклозана) в семенной жидкости. ■

Ключевые слова: мужское бесплодие, качество эякулята, эндокринный дизраптор, бисфенол А, триклозан.

Key words: male infertility, semen quality, endocrine disruptor, bisphenol A, triclosan.

Резюме:

Установлена точка cut-off триклозана (ТСС) и бисфенола А (ВРА) в семенной жидкости 0,150 и 0,103 нг/мл, соответственно с целью прогнозирования риска патозооспермии. Полученная точка cut-off для ТСС и ВРА в семенной жидкости позволит в клинической практике интерпретировать полученные результаты для прогнозирования риска патозооспермии и проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение концентрации данных эндокринных дизрапторов в семенной жидкости.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Pathozoospermia risk assessment at men in measurement of endocrine disruptors – bisphenol A and triclosan in semen by gas chromatography/mass spectrometry

S.V. Chigrinets, G.V. Bryukhin

The point of cut-off of a semen triclosan and bisphenol A is 0,150 and 0,103 of ng/ml respectively is established to predict the risk of a patozoospermia. The received cut-off point for triclosan and bisphenol A on human semen can be used in clinical practice to predict the risk of a patozoospermia and to start the treatment and preventive measures directed to decrease of concentration of these EDs in semen.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd Edition Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010, 629 p. doi: 10.1007/978-3-540-78355-8
- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993;101(5):378–384. doi: 10.1289/ehp.93101378
- Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, et al. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *J Hazard Mater* 2013;250-251:115-121. doi:10.1016/j.jhazmat.2013.01.061
- Geens T, Neels H, Covaci A. Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere* 2012; 87(7):796-802. doi:10.1016/j.chemosphere.2012.01.002
- Den Hond E, Tournaye H, De Sutter P, Ombelet W, Baeyens W, Covaci A, et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: A case-control study in male subfertility patients. *Environ Int* 2015; 84:154-160. doi:10.1016/j.envint.2015.07.017
- Pirard C, Sagot C, Deville M, Dubois N, Charlier C. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population. *Environment International* 2012;48:78-83. doi:10.1016/j.envint.2012.07.003
- Li X, Ying GG, Zhao JL, Chen ZF, Lai HJ, Su HC. 4-Nonylphenol, bisphenol-A and triclosan levels in human urine of children and students in China, and the effects of drinking these bottled materials on the levels. *Environ Int* 2013;Feb;52:81-86. doi:10.1016/j.envint.2011.03.026
- Allmyr M, Adolfsson-Erici M, McLachlan MS, Sandborgh-Englund G. Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Sci Total Environ* 2006;372(1):87-93. doi:10.1016/j.scitotenv.2006.08.007
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003–2004. *Environ Health Perspect* 2008;116 (3):303-307. doi:10.1289/ehp.10768
- Wang CF, Tian Y. Reproductive endocrine-disrupting effects of triclosan: Population exposure, present evidence and potential mechanisms. *Environ Pollut* 2015;Nov; 206:195-201. doi:10.1016/j.envpol.2015.07.001
- Guzikowski W, Szyrkowska MI, Motak-Pochrzest H, Pawlaczyk A, Sypniewski S. Trace elements in seminal plasma of men from infertile couples. *Arch Med Sci* 2015;11(3):591–598. doi: 10.5114/aoms.2015.52363
- Vitku J, Heracek J, Sosvorova L, Hampl R, Chlupacova T, Hill M, et al. Associations of bisphenol A and polychlorinated biphenyls with spermatogenesis and steroidogenesis in two biological fluids from men attending an infertility clinic. *Environ Int* 2016;89-90:166-173. doi:10.1016/j.envint.2016.01.021
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. 2010;287 p