

Обзор литературы

УДК 615.099.092:614.7:591.465.3

Галимова Э.Ф., Ахмадулина Г.Х., Мочалов К.С., Булыгин К.В., Травников О.Ю., Галимов Ш.Н.

ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
ул. Ленина, 3, Уфа, РФ, 450000

В настоящем обзоре представлены данные литературы по гонадо- и эмбриотоксическому действию ксенобиотиков, включенных в дополнительный список стойких органических загрязнителей (СОЗ). Наибольший интерес представляют полибромированные, полихлорированные и полифторированные соединения, нашедшие широкое применение в промышленности, сельском хозяйстве и быту. Рассмотрены вопросы взаимосвязи распространения в окружающей среде представителей этого класса экополлютантов и состояния генеративной функции женщин и мужчин, обсуждаются возможные патогенетические механизмы развития бесплодия, а также пути снижения риска возникновения репродуктивной патологии.

Ключевые слова: *стойкие органические загрязнители; полибромдифенилы; хлордекан; линдан; перфтороктансульфонаты; репродуктивная функция; бесплодие*

Galimova E.F., Ahmadullina G.H., Mochalov K.S., Bulygin K.V., Travnikov O.Y., Galimov Sh.N. **Influence of organic pollutants on reproductive health.** Bashkir State Medical University, 3, Lenina str., Ufa, Russian Federation, 450000

The review presents literature data on gonado- and embryotoxic effects of xenobiotics included into additional list of stable organic pollutants. Maximally interesting are polybromated, polychlorinated and polyfluorinated compounds widely used in industry, agriculture and household sphere. The review also covers problems of relationship of environmental distribution of this eco-pollutants class and state of male and female reproductive functions, possible pathogenetic mechanisms of infertility development, ways to reduce risk of reproductive disorders.

Key words: *stable organic pollutants; polybromdiphenyls; chlordecan; lindan; perfluoroctanesulphonates; reproductive function; infertility*

СОЗ представляют собой ксенобиотики, несущие глобальную угрозу из-за их способности к переносу на большие расстояния, склонности к биомагнификации и биоаккумуляции, а также значительных негативных последствий для здоровья человека и окружающей среды. Люди подвергаются воздействию этих химических веществ в основном через пищу, а также через легкие на открытом воздухе, в помещениях и на рабочих местах. Многие продукты, используемые в повседневной жизни, могут содержать СОЗ, которые добавляются для улучшения характеристик продукта, например, антипирены или поверхностно-активные вещества. В результате СОЗ могут быть найдены на нашей планете практически повсюду в измеримых концентрациях.

Ранее в многочисленных исследованиях было показано, что воздействие большинства СОЗ, включенных в Стокгольмскую конвенцию (2001 г.), даже при низком уровне экспозиции могут привести к увеличению риска развития врожденных дефектов и злокачественных новообразований, генотоксичности и нарушению

репродуктивной функции, изменениям в иммунной системе, поведенческим отклонениям и эндокринной патологии [1,2,19,32].

В 2009 г. было принято решение о включении в список СОЗ 9 новых (дополнительных) соединений. Речь идет, прежде всего, о полибромдифенилах и их эфирах (ПБДЭ), многочисленные представители которых нашли широкое применение в качестве антипиренов в промышленности, а также компонентов огнезащитных смесей в составе разнообразных потребительских товаров.

Доказано, что основной источник воздействия на человеческий организм бромированных поллютантов — прием пищи, загрязненной домашней пылью, с которой поступает до 93% этих соединений [36]. Эмиссия антипиренов в окружающую среду и адсорбция с последующим попаданием в пищевые продукты, как полагают многие специалисты, могут нести серьезную опасность для здоровья, начиная с внутриутробного периода жизни. Так, ПБДЭ способны инициировать патологию нейроэндокрин-

ной и репродуктивной систем в мужском и женском организме и вовлечены в патогенез бесплодия [8,10].

Вещества этого класса, например, декаБДЭ, были обнаружены в образцах крови и спермы китайских рабочих, контактирующих с электронными отходами [26]. Однако информация об их воздействии на мужское репродуктивное здоровье противоречива: одни авторы отмечают наличие корреляции экспозиции ПБДЭ с качеством эякулята и содержанием гонадотропинов [6,27], другие отрицают влияние различных композиций и дозировок бромированных антипиренов на вес репродуктивных органов, сывороточный уровень тестостерона, функцию яичек и целостность ДНК сперматозоидов [18].

Следует подчеркнуть, что сведения об отсутствии репротоксических свойств ПБДЭ были получены преимущественно в экспериментах на самцах крыс, и данные результаты не могут быть в полной мере экстраполированы на людей. С другой стороны, полибромдифениловые эфиры могут вызвать изменение экспрессии генов эстрогенов в матке крыс и другие репродуктивные нарушения у животных, а также индуцировать старение клеток первичного амниона и раннее половое созревание у женщин [7,20].

Анализ содержания полибромдифениловых эфиров в организме человека говорит о том, что не связанное с контактом с этими веществами население подвержено воздействию низких концентраций первично низкобромированных тетра- и пента-БДЭ [33]. Например, средние концентрации конгенов 47, 153, 183, 209 и их общее содержание (сумма 4-х дополнительных ингредиентов) составили 0,63, 0,35, 0,17, <1 и 2,2 нг/г липидов. Дека-БДЭ был обнаружен в уровнях выше максимально допустимого (1 пмоль/г липидов). Концентрации в окружающей среде для низкобромированных производных выравниваются в Европе, но увеличиваются в определенных областях Канады и США. Суммарные концентрации в воздухе варьируют от 5,5 нг/м³ в сельской местности до 52 нг/м³ в городском воздухе. Вследствие того, что ПБДЭ по природе гидрофобны, соединения этого типа не были обнаружены в воде в сколь либо значительных концентрациях. Высоко бромированные коммерческие соединения, например, декабромдифениловый эфир, в окружающей среде обычно концентрируются в почвах и отложениях вблизи промышленных точечных источников загрязнения.

В большинстве случаев речь идет не об изолированном воздействии какого-либо одного поллютанта, а о влиянии сложных составов экологически значимых стойких органических загрязнителей.

Так, в работе Gill S. et al. [21] была дана оценка перинатальной экспозиции крыс смесью хлорорганических загрязнителей окружающей среды, соответствующей по составу профилю конгенов, обнаруженных в крови жителей бассейна Великих озер. Компонентом этой смеси был хлордекан — одно из 9 новых соединений, включенных в список СОЗ. В постнатальном

периоде были выявлены выраженные изменения молекулярных маркеров развития нервной системы, в частности, 2–6-кратное подавление транскрипции маркеров холинергической системы, включая ацетилхолинэстеразу и мускариновые рецепторы. Кроме того, отмечалось угнетение различных структурных генов, в том числе нейрофиламентов (NFLs) и ассоциированного с микротрубочками белка (MAP-2).

У 7-месячных младенцев с Гваделупы, где хлордекан многие годы интенсивно использовался для борьбы с банановым долгоносиком, были отмечены когнитивные, зрительные и моторные расстройства, ассоциированные с концентрацией этого инсектицида в пуповинной крови [16]. На тех же территориях обнаружена корреляция его уровня в крови беременных женщин с продолжительностью гестации и риском преждевременных родов [23]. С другой стороны, у мужчин различных профессий, которые по роду деятельности контактировали с хлордеканом (кепоном), в 2,0–13,2 раза повышался риск развития рака предстательной железы, что, вероятно, обусловлено эстрогенной активностью его препаратов [28].

По-видимому, эстрогенные рецепторы являются ключевой мишенью в реализации канцерогенных эффектов хлордекана и другого ксенобиотика из новой «девятки» — линдана (γ-гексахлорциклогексана — ГХЦГ). Связывание этих соединений с рецепторами эстрогенов типа α сопровождается активацией пролиферации и миграции клеток эндотелия с последующей инициацией ангиогенеза — важнейшего шага в прогрессии опухолевого роста [13]. Получены доказательства того, что линдан является самым мощным стимулятором ангиогенеза в опухоли по сравнению с другими ксеноэстрогенными веществами [9].

Линдан уже довольно давно находится в фокусе внимания ввиду его высокой токсичности для человека и животных и широкого применения в прошлом. IARC классифицирует линдан как возможный канцероген для человека (класс 2B), также как и Агентство по охране окружающей среды США. Кроме того, линдан считается гормономиметиком для человека и может нарушать физиологические функции, которые регулируются гормонами. По данным ряда исследований, при широком использовании линдана может наблюдаться повышенная заболеваемость раком груди.

В ходе мониторинговых исследований во многих странах мира следы линдана были обнаружены в грудном молоке. В ряде стран линдан также обнаруживался в сыворотке крови человека и в жировой ткани.

Линдан может превращаться в другие изомеры, главным образом в α-, а также β-изомеры [5]. Нецелесообразно изомеры ГХЦГ, являющиеся в отличие от линдана балластом (они слабо влияют на насекомых), будучи внесены в составе смесового гексахлорана в окружающую среду вместе с линданом, оказывают отрицательное влияние на нее и на человека. Так, α-изомер является онкогеном для некоторых видов теплокровных животных, а β-изомер вызывает хроническую ин-

токсикацию у теплокровных. Многолетние наблюдения свидетельствуют также о том, что сывороточные уровни отдельных хлорорганических поллютантов, в частности, бета-гексахлорциклогексана, тесно связаны с биомаркерами метаболизма углеводов и липидов, например, концентрацией гормона лептина и степенью инсулинорезистентности в когорте подростков, проживающих в г. Чапаевске — известном очаге химической опасности [11].

Доказано также, что сочетание высокого уровня изомеров ГХЦГ в крови беременных женщин с полиморфизмом CYP1A1m2 и GSTM1 (нулевой генотип) может увеличить риск преждевременных родов [29]. Пренатальное воздействие всех трех изомеров ГХЦГ сопряжено с ухудшением антропометрических параметров новорожденных, снижением массы и длины тела, окружности головы и грудной клетки при рождении [17].

Пентахлорбензол обнаруживается в сыворотке крови детей раннего возраста в тех регионах, где он применялся в качестве гербицида; основной путь поступления — материнское молоко [12]. На это же указывают данные другого исследования, в котором обнаружен высокий уровень пентахлорбензола в грудном молоке турецких женщин [35]. Предполагается, что у человека он способен нарушать функцию репродуктивной системы, печени и почек. Однако прямая оценка воздействия пентахлорбензола на фертильность, которая стала возможной с появлением методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), не дала достаточных доказательств в поддержку гипотезы о репротоксических свойствах этого ксенобиотика [24].

Гексабромдифенил (ГБДФ) использовался с 1970 г. как ингибитор горения термопластиков, в строительной отрасли, в корпусах механизмов, в промышленной и электрической продукции; а также в полиуретановой пене для внутренней обшивки в автомобилях. Гексабромдифенил гепатотоксичен, воздействует на щитовидную железу, поражает эндокринную систему человека, включая репродуктивную функцию. Негативные эффекты ГБДФ могут быть обусловлены взаимодействием с диоксиновым (арилуглеводородным) рецептором — AhR, о чем свидетельствуют результаты сравнительного анализа воздействия его копланарных и некопланарных конгенов на неонатальную смертность мышей [15].

Перфтороктановая сульфоновая кислота и ее производные (ПФОС) могут попадать в окружающую среду в процессе производства, во время использования в промышленности или потребителями, а также в результате обезвреживания отходов. ПФОС очень устойчивы и не разлагаются в окружающей среде, токсичны для репродуктивной системы животных и для водных организмов. В ходе выполнения научных исследований ПФОС были обнаружены в крови людей и грудном молоке. ПФОС, в отличие от других стойких загрязнителей, не накапливаются в жировой ткани, но способны к биоаккумуляции из-за чрезвычайно проч-

ных связей, которые образуются между углеродом и фтором. Благодаря этому они связываются с белками и препятствуют их функционированию [14].

Перфторсульфонаты уменьшают вероятность зачатия у женщин, снижают уровень тестостерона и повышают ЛГ и ФСГ у мужчин, но, по данным разных авторов, могут как ухудшать качество эякулята, так и не влиять на него [22,34]. В популяции инуитов (эскимосов Гренландии), основной пищей которых является рыба, установлено наличие обратной связи между содержанием перфторсульфонатов в крови и соотношением Y- и X-сперматозоидов, т. е. увеличение вероятности рождения девочек [25].

В заключение необходимо подчеркнуть, что большинство СОЗ, в том числе новые представители этого класса поллютантов, накапливаясь в жировой ткани, способствуют развитию ожирения и, в конечном счете, влияют на развитие рака молочной железы и/или его прогрессирование [31]. Воздействие любого типа СОЗ имеет потенциал для долгосрочного нарушения метаболических функций, а также деятельности репродуктивной, иммунной и эндокринной системы [3,32]. Поэтому СОЗ все чаще становятся объектом внимания общественного здравоохранения и предметом исследования ученых разного профиля в связи с их тесной связью с бесплодием, диабетом второго типа, метаболическим синдромом, опухолями различных локализаций, т. е. патологическими состояниями, каждое из которых тесно связано с нарушениями обмена веществ и избыточной массой тела [4,30].

Заключение. *Данные литературы свидетельствуют о том, что новые представители эполютантов семейства СОЗ обладают доказанным репротоксическим эффектом, что может служить основанием для формирования более рациональной политики в области регулирования производства и оборота химических веществ на основе принципа предосторожности.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 6–36)

1. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С., Измерова Н.И., Селицкий Г.Д. Диоксины: высокая экологическая опасность // Рос. мед. журн. — 2013. — №5. — С. 47–49.
2. Галимов Ш.Н., Абдуллина А.З., Кидрасова Р.С., Галимова Э.Ф. Содержание диоксинов и состояние системы глутатиона в эякуляте при мужском бесплодии // Казанск. мед. журн. — 2013. — №5. — С. 658–661.
3. Гондотропные эффекты феноксигербицидов в мужском организме / Ш.Н. Галимов, Ф.Х. Камилов. — Уфа: ДизайнПолиграфСервис, 2001.
4. Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Ахмадуллина Г.Х., Галимов Ш.Н. Медико-биологические, социальные и культурно-образовательные аспекты охраны мужского здоровья // Профил. и клин. мед. — 2014. — №2. — С. 5–13.
5. Пестициды — токсический удар по биосфере и человеку / Л.А. Федоров, А.В. Яблоков. — М.: Наука, 1999.

REFERENCES

1. Vasenova V.Yu., Butov Yu.S., Izmerova N.I., Selisskiy G.D. Dioxins: a high ecological danger // Ros. med. zhurn. — 2013. — 5. — P. 47–49 (in Russian).
2. Galimov Sh.N., Abdullina A.Z., Kidrasova R.S., Galimova E.F. Level of dioxins and glutathione system status in semen of male patients with infertility // Kazansk. med. zhurn. — 2013. — 5. — P. 658–661 (in Russian).
3. Sh.N. Galimov, F.Kh. Kamilov. Gonadotropic effects of phenoxyherbicides in males. — Ufa: DizaynPoligrafServis, 2001 (in Russian).
4. Pavlov V.N., Galimova E.F., Akhmadullina G.Kh., Galimov Sh.N. Medical-biological, social, educational and cultural aspects of man health // Profil. i klin. med. — 2014. — 2. — P. 5–13 (in Russian).
5. L.A. Fedorov, A.V. Yablokov. Pesticides — toxic impact on biosphere and humans. — Moscow: Nauka, 1999 (in Russian)
6. Akutsu K., Takatori S., Nozawa S. et al. // Bull. Environ. Contam. Toxicol. — 2008. — Vol. 80. — P. 345–350.
7. Behnia F., Peltier M., Saade G., Menon R. // Am. J. Reprod. Immunol. — 2015. — doi: 10.1111/aji. 12414.
8. Berger R., Lefevre P., Ernest S. et al. // Toxicology. — 2014. — Vol. 320. — P. 56–66.
9. Bharathi S., Raj H., Jain S. et al. // Anticancer Res. — 2013. — Vol. 33. — P. 231–240.
10. Buck Louis G. // Reproduction. — 2014. — Vol. 147. — P. R97 — R104.
11. Burns J., Williams P., Korrick S. et al. // Am. J. Epidemiol. — 2014. — Vol. 180. — P. 909–919.
12. Carrizo D., Grimalt J., Ribas-Fito N. et al. // Ecotoxicol. Environ. Saf. — 2008. — Vol. — 71. P. 260–266.
13. Clere N., Lauret E., Malthiery Y. et al. // Angiogenesis. — 2012. — Vol. 15. — P. 745–760.
14. Corsini E., Luebke R., Germolec D., DeWitt J. // Toxicol. Lett. — 2014. — Vol. 230. P. 263–270.
15. Curran C., Miller K., Dalton T. et al. // Toxicol. Sci. — 2006. — Vol. 89. — P. 454–464.
16. Dallaire R., Muckle G., Rouget F. et al. // Environ. Res. — 2012. — Vol. 118. — P. 79–85.
17. Dewan P., Jain V., Gupta P., Banerjee B. // Chemosphere. — 2013. — Vol. 90. — P. 1704–1710.
18. Ernest S., Wade M., Lalancette C. et al. // Toxicol. Sci. — 2012. — Vol. 127. — P. 496–507.
19. Galimova E.F., Amirova Z.K., Galimov Sh. N. // Environmental Science Pollution Research. — 2015. — Vol. 22, № 19. — P. 14566–14569.
20. Gibson D., Saunders P. // Endocr. Relat. Cancer. — 2014. — Vol. 21. — P. T13–T31.
21. Gill S., Bowers W., Nakai J. et al. // Toxicol. Pathol. — 2013. — Vol. 41. — P. 38–47.
22. Joensen U., Veyrand B., Antignac J. // Hum. Reprod. — 2014. — Vol. 28. — P. 599–608.
23. Kadhel P., Monfort C., Costet N. et al. // Am. J. Epidemiol. — 2014. — Vol. 179. — P. 536–544.
24. Kadhel P., Monnier P., Boucoiran I. et al. // Reprod. Sci. — 2012. — Vol. 19. — P. 1246–259.
25. Kvist L., Giwercman Y., Jönsson B. // Reprod. Toxicol. — 2012. — Vol. 34. — P. 644–650.
26. Liu P., Zhao Y., Zhu Y. et al. // Environ. Int. — 2012. — Vol. 42. — P. 132–137.
27. Meeker J., Johnson P., Camann D., Hauser R. // Sci. Total Environ. — 2009. — Vol. 407. — P. 3425–3429.
28. Morvan K., Multigner L., Blanchet P., Luce D. // Occup. Environ. Med. — 2014. — Vol. 71. — P. A100.
29. Mustafa M., Banerjee B., Ahmed R. et al. // Mol. Hum. Reprod. — 2013. — Vol. 19. — P. 35–42.
30. Park J., Morley T., Kim M. et al. // Nat. Rev. Endocrinol. — 2014. — Vol. 10. — P. 455–465.
31. Reaves D., Ginsburg E., Bang J. // Endocr. Relat. Cancer. — 2015. — Vol. 22. — P. R69 — R86.
32. Schecter A. Dioxins and Health Including Other Persistent Organic Pollutants and Endocrine Disruptors. Wiley, 2012.
33. Sjodin A., Wong L., Jones R. // Environ. Sci. Technol. — 2008. — Vol. 42. — P. 1377–1378.
34. Vested A., Ramlau-Hansen C., Olsen S. et al. // Environ. Health Perspect. — 2013. — Vol. 121. — P. 453–458.
35. Voigt K., Bruggemann R., Scherb H. et al. // Int. J. Environ. Health Res. 2013. — Vol. 23. — P. 226–246.
36. Wilford B., Shoeib M., Harner T. // Environ. Sci. Technol. — 2005. — Vol. — 39. P. 7027–7035.

Поступила 20.11.2017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Галимова Эльмира Фанисовна (Galimova E.F.),
ст. науч. сотр. центр. науч.-иссл. лаб. ГБОУ «ВПО БГМУ»,
канд. мед. наук. E-mail: efgalimova@mail.ru
- Ахмадуллина Гульнур Хайдарьяновна (Akhmadullina G.H.),
доц. каф. орг. здравоохран. с курсом ИПО ГБОУ «ВПО
БГМУ», канд. мед. наук. E-mail: health.professional@mail.ru
- Мочалов Константин Сергеевич (Mochalov K.S.),
науч. сотр. центр. науч.-иссл. лаб. ГБОУ «ВПО БГМУ»,
канд. биол. наук. E-mail: kostja_mochalov@mail.ru
- Булыгин Кирилл Владимирович (Bulygin K.V.),
ст. препод. каф. анатомии ГБОУ «ВПО БГМУ», канд.
мед. наук.
- Травников Олег Юрьевич (Travnikov O.Y.),
доц. каф. мобилизационной подготовки здравоохранения
и мед. катастроф ГБОУ «ВПО БГМУ», канд. хим. наук.
- Галимов Шамиль Нариманович (Galimov Sh.N.),
декан мед.-профилактич. ф-та, проф. каф. биологич. химии
ГБОУ «ВПО БГМУ», д-р мед. наук. E-mail: sngalim@mail.ru.