

Влияние химических и мелкодисперсных загрязнителей атмосферного воздуха на сперматогенез и параметры эякулята

А.О. Седова

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Анна Олеговна Седова luoravetlanka@gmail.com

Загрязнители (загрязнители) атмосферного воздуха неблагоприятно влияют на репродуктивную систему и фертильность мужчин на разных уровнях, угнетая процессы сперматогенеза и ухудшая параметры семенной жидкости, оказывая гаметотоксический и генотоксический эффекты. В обзоре рассмотрено влияние таких загрязнителей, как мелкодисперсные частицы, различные газы (диоксид и оксид азота, оксид углерода, диоксид серы, озон), тяжелые металлы (свинец, кадмий) и полициклические ароматические углеводороды, на состояние мужской репродуктивной системы, количество сперматозоидов, их подвижность, морфологию и уровень фрагментации ДНК. Проанализированы данные исследований о влиянии загрязнения атмосферного воздуха на мужскую репродуктивную систему лабораторных животных.

Ключевые слова: сперматогенез, параметры эякулята, загрязнители атмосферного воздуха, фрагментация ДНК, гаметотоксический эффект, генотоксический эффект

Для цитирования: Седова А.О. Влияние химических и мелкодисперсных загрязнителей атмосферного воздуха на сперматогенез и параметры эякулята. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(2):29–34.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-29-34

Effect of chemical and finely-divided air pollutants on spermatogenesis and sperm parameters

A.O. Sedova

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

The pollutants of atmospheric air have a negative impact on the reproductive system and men fertility at different levels, adversely affects the processes spermatogenesis and semen parameters, has gametotoxic and genotoxic effects. The review considers the effects of fine particles, various gases (nitrogen dioxide and oxide, carbon monoxide, sulfur dioxide, ozone), heavy metals (lead, cadmium) and polycyclic aromatic hydrocarbons on male reproductive system, quantity of sperm, mobility, morphology, number of sperm and fragmentation of sperm DNA. The studies about the influence of air pollution on male reproductive system on laboratory animal models are analyzed.

Key words: spermatogenesis, sperm parameters, air pollutants, DNA fragmentation, gametotoxic effect, genotoxic effect

For citation: Sedova A.O. Effect of chemical and finely-divided air pollutants on spermatogenesis and sperm parameters. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2019;20(2):29–34.

Введение

В условиях снижения рождаемости и высокого уровня общей смертности населения проблема сохранения репродуктивного здоровья приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость. Процесс депопуляции на сегодняшний день затрагивает население промышленно развитых стран (Японии, США и стран Европы), суммарный коэффициент рождаемости (СКР) в них составляет $<2,1$, и именно это не позволяет считать численность популяции устойчивой. В Российской Федерации, по предварительным данным Росстата, в 2016 г. СКР равнялся 1,762; минимальное значение зафиксировано в Ленинградской

области (1,318), максимальное – в Республике Тыва (3,345) [1].

В настоящее время бесплодием страдает 15–20 % супружеских пар, и с каждым годом эта цифра растет. В 48–51 % случаев причина бесплодия – патология мужской репродуктивной системы [2–4]. Все большее число исследований свидетельствует о том, что на мужскую фертильность, в первую очередь на сперматогенез и параметры спермы, неблагоприятно влияет загрязнение атмосферного воздуха. Функции мужской репродуктивной системы, в частности сперматогенез, особенно чувствительны к вредным воздействиям факторов окружающей среды [5, 6]. Мужской организм

менее устойчив к воздействию токсических веществ, обладает гораздо меньшими компенсаторными возможностями, чем женский, и, соответственно, худшей способностью к адаптации.

Во 2-й половине XX в. быстрое развитие промышленности стало оказывать негативное влияние на окружающую среду, и, как следствие, возникла угроза здоровью будущих поколений. Более 80 % жителей городских районов подвергаются воздействию загрязняющих веществ, концентрации которых превышают предельно допустимые нормы. Загрязнение атмосферного воздуха — один из самых мощных и постоянных негативных факторов окружающей среды.

Целью настоящего обзора стали анализ и обобщение имеющихся научных данных об отрицательном воздействии некоторых микрохимических загрязнителей (поллютантов) атмосферного воздуха на фертильность мужчин, в частности на сперматогенез и параметры спермы.

Источники загрязнения атмосферного воздуха

В понятие загрязнения атмосферного воздуха входит внесение и попадание в атмосферу, в ее слой нехарактерных элементов физического, химического и биологического характера и изменение их концентраций. Загрязнение воздуха обычно связывают с повышенным

содержанием в нем мелкодисперсных частиц, газов (диоксида и монооксида азота (NO_x), оксида углерода (CO), диоксида серы (SO_2), озона (O_3)), тяжелых металлов (свинца, кадмия) [7].

Основные источники загрязнения атмосферного воздуха подразделяют на естественные (пыльные бури, извержения вулканов, лесные пожары, пыль космического происхождения, частицы морской соли, продукты растительного, животного и микробиологического происхождения) и антропогенные (работа промышленных предприятий, тепловых электростанций, загрязнение взвешенными частицами, сжигание топлива в факельных печах, двигателях транспортных средств, вентиляционные выбросы).

Кроме того, следует отметить, что мелкодисперсные частицы, в частности частицы диаметром $\leq 2,5$ мкм, могут содержать множество микроэлементов и полициклические ароматические углеводороды — группу соединений, включающих несколько эндокринных разрушителей, которые способны оказывать влияние на сперматогенез и вызывать патогенные изменения в сперматозоидах [8, 9].

В табл. 1 представлены предельно допустимая (ГН 2.1.6.1338–03) и мгновенно опасная концентрации основных поллютантов атмосферного воздуха [10].

Таблица 1. Основные классы поллютантов атмосферного воздуха (адаптировано из [10])

Table 1. Main classes of air pollutants (adapted from [10])

Поллютанты (примеси) Pollutants (contaminants)	Концентрация Concentration	Класс опасности Hazard class	Предельно допустимая концентрация, мг/м ³ Maximum permissible concentration, mg/m ³		Мгновенно-опасная концентрация, мг/м ³ Instantaneous hazard concentration, mg/m ³
			Максимальная разовая Maximum single	Среднесуточная Average daily	
Оксид углерода (CO) Carbon monoxide (CO)	320 млн ⁻¹ во всей тропосфере 320 ppm in the troposphere	IV	5,0	3,0	123
Диоксид азота Carbon dioxide	0,01 млн ⁻¹ в незагрязненном воздухе 0.01 ppm in unpolluted air	II	0,085	0,04	72 000
Оксиды азота (NO_x) Nitrogen oxides (NO_x)	0,2 млн ⁻¹ в загрязненном воздухе 0.2 ppm in polluted air	III	0,4	0,06	1380
Диоксид серы (SO_2) Sulfur dioxide (SO_2)	0,0–0,01 млн ⁻¹ в незагрязненном воздухе, 0,1–2,0 млн ⁻¹ в загрязненном воздухе 0.0–0.01 ppm in unpolluted air, 0.1–2.0 ppm in polluted air	III	0,5	0,05	262
Озон (O_3) Ozone (O_3)	0,0–0,01 млн ⁻¹ в незагрязненном воздухе, 0,5–1,0 млн ⁻¹ в фотохимическом смоге 0.01–0.01 ppm in unpolluted air, 0.5–1.0 ppm in photochemical smog	I	0,16	0,03	9,8

Таблица 2. Негативные эпигенетические эффекты поллютантов атмосферного воздуха на разных стадиях сперматогенеза (адаптировано из [22])

Table 2. Negative epigenetic effects of air pollutants on spermatogenesis stages (adapted from [22])

Стадии сперматогенеза Spermatogenesis stage	Стадии развития мужских половых клеток Male sex cell development stage	Основные эпигенетические изменения Main epigenetic changes
Митоз Mitosis	Первичные половые клетки Primary sex cells	Аномальное метилирование ДНК Abnormal DNA methylation
	Сперматогонии Spermatogonia	Изменение экспрессии некодирующих РНК (микроРНК и др.) Changes in non-coding RNA expression (microRNA et al.)
Мейоз Meiosis	Сперматоциты I, II порядка Primary, secondary spermatocytes	Двунитевые разрывы ДНК Double-strand DNA breaks
		Нерасхождение хромосом Chromosome nondisjunction
		Аномалии модификации гистонов Abnormal histone modifications
Постмейотическая дифференцировка (спермиогенез) Post-meiotic differentiation (spermiogenesis)	Круглые сперматиды Round spermatids	Нарушения замены гистонов на протамины Abnormal replacement of histones with protamines
	Удлиненные сперматиды Elongated spermatids	Аномальное формирование centrosомы Abnormal centrosome formation
	Сперматозоиды Spermatozoa	Фрагментация ДНК DNA fragmentation

Влияние загрязнения атмосферного воздуха на сперматогенез

Ретроспективные и описательные исследования показали, что за последние десятилетия значительно снизилось качество и количество спермы [11, 12] и сократилось количество сперматозоидов с нормальной подвижностью и морфологией [13]. За последние полвека отмечены уменьшение количества сперматозоидов и объема спермы в среднем на 2 % в год, а также снижение содержания в крови основного полового гормона мужчин – тестостерона – в 1,5–2,0 раза относительно нормальных значений. Во многих промышленно развитых странах наблюдается неуклонный рост частоты мужского бесплодия [4, 14], а параллельно с ростом частоты идиопатического бесплодия наблюдается увеличение степени загрязнения окружающей среды [15–17].

Сперматогенез – деление, дифференцировка и созревание мужских половых клеток – один из наиболее динамичных и «уязвимых» процессов в организме человека и других видов млекопитающих. Изменения в ядерной организации и структуре хроматина половых клеток происходят в течение всего цикла [18], поэтому для сперматогенеза характерна высокая чувствительность к действию повреждающих факторов. Важные особенности сперматогенеза: 1) синхронность и цикличность процесса дифференцировки половых

клеток; 2) наличие гематотестикулярного барьера, который препятствует проникновению токсических веществ и антител из крови мужчины в половые железы и тем самым обеспечивает сохранность микроокружения развивающихся половых клеток; 3) аутогенность сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов [19]. Становление гематотестикулярного барьера и его функций в онтогенезе совпадает по времени с завершением профазы I мейоза, окончательное функционирование всех этапов сперматогенеза осуществляется с начала периода полового созревания [20, 21].

В табл. 2 представлены негативные эпигенетические эффекты поллютантов (загрязнителей) атмосферного воздуха – повреждающее влияние на сперматогенез на разных его стадиях и нарушение других процессов половой системы [22].

Гаметотоксический эффект

Наблюдения за гаметотоксическим действием поллютантов на организм человека остаются трудноосуществимыми, однако на экспериментальных животных исследование повреждающих эффектов можно проводить практически на большинстве этапов гаметогенеза. В табл. 3 представлены сравнительные данные о негативном влиянии загрязнения атмосферного воздуха на гонады человека и моделей экспериментальных животных (мыши и крысы) [9].

Таблица 3. *Негативное влияние загрязнения атмосферного воздуха на репродуктивную функцию человека и лабораторных животных (мыши и крысы) (адаптировано из [9])*

Table 3. *Negative effect of air pollution on reproductive function of humans and lab animals (mice and rats) (adapted from [9])*

Человек Human	Мышь Mouse	Крыса Rat
<ul style="list-style-type: none"> Снижение концентрации сперматозоидов, их подвижности и жизнеспособности, уменьшение числа прогрессивно подвижных сперматозоидов Decreased sperm count, sperm motility and viability, decreased number of progressively motile sperm Повреждение ДНК DNA damage Анеуплоидия в гаметах Aneuploid gametes Усиление оксидативного стресса Increased oxidative stress 	<ul style="list-style-type: none"> Угнетение сперматогенеза Inhibition of spermatogenesis Снижение веса семенников Decreased testicle weight Повышение частоты аномалий сперматозоидов Increased frequency of sperm abnormalities Дегенеративные изменения, атрофия семенных канальцев Degenerative changes, atrophy of the seminiferous tubules Учащение гибели клеток герминативного эпителия Increased death of germinal epithelium cells 	<ul style="list-style-type: none"> Угнетение сперматогенеза Inhibition of spermatogenesis Снижение веса семенников Decreased testicle weight Атрофия семенных канальцев Atrophy of the seminiferous tubules Одностранные разрывы ДНК Single-strand DNA breaks Изменение уровня фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, тестостерона Changes in follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone levels

Таблица 4. *Влияние основных загрязнителей атмосферного воздуха на параметры эякулята*

Table 4. *Effects of the main air pollutants on sperm parameters*

Загрязнители Pollutants	Концентрация сперматозоидов Sperm count	Подвижность сперматозоидов Sperm motility	Атипичная морфология сперматозоидов Atypical sperm morphology	Фрагментация ДНК DNA fragmentation
Мелкодисперсные частицы диаметром ≤10 мкм Particulate matter ≤10 μm	Не исследовано Not investigated	Не исследовано Not investigated	Негативное влияние Negative effect	Данные противоречивы Contradictory data
Мелкодисперсные частицы диаметром ≤2,5 мкм Particulate matter ≤2,5 μm	Данные противоречивы Contradictory data	Данные противоречивы Contradictory data	Данные противоречивы Contradictory data	Негативное влияние Negative effect
Диоксид серы (SO ₂) Sulfur dioxide (SO ₂)	Данные противоречивы Contradictory data	Негативное влияние Negative effect	Негативное влияние Negative effect	Данные противоречивы Contradictory data
Оксид углерода (CO) Carbon monoxide (CO)	Нет негативного влияния No negative effect	Не исследовано Not investigated	Нет негативного влияния No negative effect	Данные противоречивы Contradictory data
Оксиды азота (NO _x) Nitrogen oxides (NO _x)	Данные противоречивы Contradictory data	Негативное влияние Negative effect	Данные противоречивы Contradictory data	Данные противоречивы Contradictory data
Озон (O ₃) Ozone (O ₃)	Данные противоречивы Contradictory data	Не исследовано Not investigated	Данные противоречивы Contradictory data	Данные противоречивы Contradictory data

В ряде научных работ изучено влияние различных загрязнителей атмосферного воздуха: мелкодисперсных частиц, газов (диоксида и оксида азота, оксида углерода, диоксида серы, озона), тяжелых металлов (свинца, кад-

мия), полициклических ароматических углеводородов на параметры сперматозоидов: подвижность, морфологию, количество, уровень фрагментации ДНК [8, 13, 18] (табл. 4).

Исследования влияния загрязнения атмосферного воздуха автомобильным транспортом на репродуктивную функцию на лабораторных биологических моделях (мышьях и крысах) наглядно демонстрируют негативное влияние основных токсических компонентов выхлопных газов на состояние репродуктивных органов и параметры сперматогенеза [9]. В связи с тем, что в проанализированных исследованиях в качестве критериев оценки использовались разные показатели качества эякулята и степени загрязнения воздуха, результаты разных авторов трудно сопоставить, поэтому проведение метаанализа не представляется возможным. Ввиду объективной сложности подобных исследований не выявлены документированные последствия хронического воздействия загрязнителей атмосферного воздуха, а кроме того, не до конца выяснены механизмы действия поллютантов атмосферного воздуха. Необходимы долгосрочные исследования влияния хронического загрязнения атмосферного воздуха на мужскую репродуктивную систему.

Выводы

1. Загрязнение атмосферного воздуха негативно влияет на мужскую репродуктивную систему

- и фертильность, на разных уровнях нарушая процессы сперматогенеза, ухудшая параметры спермы, морфологию сперматозоидов. Возможен и генотоксический эффект поллютантов.
2. Воздействие поллютантов атмосферного воздуха на мужскую репродуктивную систему человека изучено фрагментарно и требует дальнейшего исследования, в частности определения молекулярных механизмов, приводящих к нарушению мужской фертильности.
 3. Необходимо стандартизировать методы дальнейших исследований влияния поллютантов для упрощения сравнения данных, полученных в разных исследованиях.
 4. В ходе профилактических мероприятий и при учете воздействий следует учитывать индивидуальную, в том числе и генетическую обусловленную устойчивость/восприимчивость к действию поллютантов, особенно ксенобиотиков.
 5. Необходимо совершенствовать профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на сохранение репродуктивного здоровья населения в условиях ухудшения экологической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России. Приложение к сборнику (информация в разрезе субъектов Российской Федерации), 2017 г. Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/pril-dem17.rar. [Federal State Statistics Service. Demographic Yearbook of Russia. Appendix to the collection (information by subjects of the Russian Federation), 2017. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/pril-dem17.rar. (In Russ.)].
2. Irvine S., Sawood E., Richardson D. et al. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in Scotland over 11 years. *BMJ* 1996;312(7029):467–71.
3. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы). Проблемы репродукции 2000;(1):6–13. [Bykov V.L. Spermateliosis in men at the end of the XX century (literature review). *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2000;(1):6–13. (In Russ.)].
4. Rolland M., Le Moal J., Wagner V. et al. Decline in semen concentration in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod* 2013;28(2):462–70. DOI: 10.1093/humrep/des415.
5. Hauser R., Sokol R. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. *Fertil Steril* 2008;89(2 Suppl):e59–65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.033.
6. Manfo F.P., Nantia E.A., Mathur P.P. et al. Effect of environmental contaminants on mammalian testis. *Curr Mol Pharmacol* 2014;7(2):119–35.
7. Банников А.Г., Вакулин А.А., Рустамов А.К. Основы экологии и охрана окружающей среды. Учебник для студентов сельскохозяйственных вузов. Под ред. А.А. Вакулина. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Колос, 1999. 303 с. [Ban-nikov A.G., Vakulin A.A., Rustamov A.K., Fundamentals of ecology and environmental protection. Textbook for students of agricultural universities. Ed. by A.A. Vakulin. 4th edn, rev. and suppl. Moscow: Kolos, 1999. 303 p. (In Russ.)].
8. Hammoud A., Carrell D.T., Gibson M. et al. Decreased sperm motility is associated with air pollution in Salt Lake City. *Fertil Steril* 2010;93(6):1875–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.089.
9. Lafuente R., García-Blázquez N., Jacquemin B., Checa M.A. Outdoor air pollution and sperm quality. *Fertil Steril* 2016;106(4):880–96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.022.
10. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Immediately dangerous to life or health (IDLH) values. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/default.html>.
11. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305(6854):609–13.
12. Irvine D.S., Twigg J.P., Gordon E.L. et al. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl* 2010;21(1):33–44.
13. Rengaraj D., Kwon W.S., Pang M.G. Effects of motor vehicle exhaust on male reproductive function and associated proteins. *J Proteome Res* 2014;14(1):22–37. DOI: 10.1021/pr500939c.
14. Andersson A.M., Jørgensen N., Main K.M. et al. Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial “tipping point”. *Int J Androl* 2008;31(2):74–80. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00853.x.
15. Галимов Ш.Н., Аморова З.К., Галимова Э.Ф. «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факты и гипотезы. Проблемы репродукции 2005;11(2):19–22. [Galimov Sh.N., Amirova Z.K., Galimova E.F. Spermatozoon's failure and technical pollution: the facts and the hypothesis. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2005;11(2):19–22. (In Russ.)].



16. Кирпатовский И.Д., Лубяко А.А., Кирпатовский В.И. Проблема защиты репродуктивного здоровья мужчин. Вестник реабилитации органов и тканей 2004;(1):14–9. [Kirpatovsky I.D., Lubyako A.A., Kirpatovsky V.I. The problem of protecting the reproductive health of men. Vestnik reabilitatsii organov i tkaney = Journal of Organ and Tissue Rehabilitation 2004;(1):14–9. (In Russ.)].
17. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. et al. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934–1996. Environ Health Perspect 2000;108(10):961–6. DOI: 10.1289/ehp.00108961.
18. Kimmins S., Sassone-Corsi P. Chromatin remodelling and epigenetic features of germ cells. Nature 2005;434(7033): 583–9. DOI: 10.1038/nature03368.
19. Гордеева Е.Г. Частота мейотического нерасхождения хромосом у мужчин с нарушением репродуктивной функции. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2012. 26 с. [Gordeeva E.G. Frequency of meiotic chromosome non-disjunction in men with reproductive dysfunction. Abstract of dis. ... of cand. of biol. sciences. Moscow, 2012. 26 p. (In Russ.)].
20. Райцина С.С. Гематотестикулярный барьер. В кн.: Современные проблемы сперматогенеза. Под ред. Т.А. Детлаф. М.: Наука, 1982. 260 с. [Raitsina S.S. Blood-testis barrier barrier. In: Modern problems of spermatogenesis. Ed. by T.A. Detlaf. Moscow: Nauka, 1982. 260 p. (In Russ.)].
21. Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М.: Наука, 1985. 207 с. [Raitsina S.S. Spermatogenesis and structural elements of its regulation. Moscow: Nauka, 1985. 207 p. (In Russ.)].
22. Sokol R.Z., Kraft P., Fowler I.M. et al. Exposure to environmental ozone alters semen quality. Environ Health Perspect 2006;114(3):360–5. DOI: 10.1289/ehp.8232.

ORCID автора/ORCID of author

А.О. Седова/A. O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.