

С.В. Чигринец^{1, 2*}, Г.В. Брюхин¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

² ООО «ДНК Клиника», Челябинск, Российская Федерация

Влияние эндокринного дизраптора бисфенола А на качество эякулята у мужчин

Обоснование. Нарушение репродуктивного здоровья мужчин является одной из актуальных проблем медицины во всем мире. При этом самой частой формой мужского бесплодия является идиопатическое. Среди наиболее вероятных причин идиопатического бесплодия называются оксидативный стресс, генетические факторы, а также эндокринные дизрапторы. В связи с этим становится актуальным изучение влияния эндокринных дизрапторов, в частности бисфенола А, на мужское репродуктивное здоровье. **Цель исследования** — установить связь между уровнем концентрации бисфенола А в семенной жидкости и качеством эякулята у мужчин с нормо- и патозооспермией, а также с уровнем общего тестостерона и эстрадиола плазмы крови. **Методы.** Исследовано 53 образца семенной жидкости мужчин с нормо- и патозооспермией. В семенной жидкости определялась концентрация бисфенола А методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS). Спермиологическое исследование проводилось согласно рекомендациям ВОЗ (2010) с учетом оценки количества сперматозоидов, их подвижности и морфологии, а также индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. Кроме того, определялся уровень концентрации общего тестостерона и эстрадиола в плазме крови. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием U-критерия Манна–Уитни, корреляционного анализа, метода парной регрессии, а также ROC-анализа с целью определения точки cut-off для бисфенола А в семенной жидкости. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** В 100% образцов эякулята был обнаружен бисфенол А со средней концентрацией 0,15 (0,06–0,31) нг/мл. С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена были обнаружены статистически значимые корреляционные связи между концентрацией бисфенола А и общим количеством сперматозоидов ($r = -0,330$; $p = 0,016$), концентрацией ($r = -0,309$; $p = 0,024$), и долей прогрессивно подвижных сперматозоидов ($r = -0,575$; $p < 0,001$), долей сперматозоидов с нормальной морфологией ($r = -0,397$; $p = 0,003$), степенью фрагментации ДНК сперматозоидов ($r = 0,349$; $p = 0,025$) и концентрацией общего тестостерона крови ($r = -0,616$; $p < 0,001$). Методом парной линейной регрессии между концентрацией бисфенола А в семенной жидкости и долей прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также уровнем общего тестостерона крови была определена статистически значимая обратная линейная зависимость — $r = -0,406$; $p = 0,003$ и $r = -0,364$; $p = 0,048$ соответственно. С помощью анализа ROC-кривых для оценки риска патозооспермии определено пороговое значение концентрации бисфенола А эякулята в точке cut-off — 0,1025 нг/мл. **Заключение.** Бисфенол А в семенной жидкости может вносить негативный вклад в качество эякулята и подавлять уровень общего тестостерона крови.

Ключевые слова: бесплодие, качество эякулята, эндокринные дизрапторы, бисфенол А, тестостерон.

(Для цитирования: Чигринец С.В., Брюхин Г.В. Влияние эндокринного дизраптора бисфенола А на качество эякулята у мужчин. Вестник РАМН. 2018;73(5):338–343. doi: 10.15690/vramn1016)

Обоснование

Бесплодие является важной медико-социальной проблемой. Известно, что при бесплодии на долю мужского фактора приходится не менее 50% случаев, при которых обнаруживается патозооспермия — нарушение качества эякулята. Доля мужского бесплодия с неизвестной причиной является самой весомой среди причин бесплодия и составляет 30–40%. Такое бесплодие может быть вызвано несколькими факторами, включая эндокринные дизрапторы (endocrine disruptors, EDs), активные формы кислорода (reactive oxygen species, ROS), генетические и эпигенетические факторы [1–3].

В 1993 г. впервые в литературе был введен термин «эндокринные дизрапторы» (эндокринные дизрегуляторы, гормоноподобные ксенобиотики), к которым были отнесены химические соединения, способные нарушать функцию эндокринной системы [4]. На сегодняшний день значение эндокринных дизрапторов в регуляции деятельности систем жизнеобеспечения и размножения изучено не до конца.

К наиболее известным нестойким убиквитарным эндокринным дизрапторам относятся фталаты, бисфенол А, 4-нонилфенол (4-nonylphenol, 4-NP) и триклозан (triclosan, TCS).

Бисфенол А (bisphenol A, или ВРА, — общепринятая международная аббревиатура бисфенола А) входит в состав полимерных материалов, которые применяются для

производства широчайшего круга изделий — детских игрушек, пластиковых контейнеров, внутренних покрытий металлических банок для продуктов питания и напитков, материалов для зубных пломб и др. Загрязнение продуктов питания и питьевой воды происходит за счет миграции ВРА из материалов, упаковки, пластиковых бутылок и внутренних покрытий консервных банок. ВРА — нестойкое фенольное соединение, входящее в состав многочисленных изделий, которые широко используются человеком в повседневной жизни, и обнаруживается, по данным литературы, в образцах мочи в 85–100% случаев [5–8].

Связь между уровнем ВРА в образцах мочи и мужским репродуктивным здоровьем была широко изучена во многих исследованиях [6–13]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что результаты этих исследований носят противоречивый характер. Вместе с тем в доступной нам литературе имеется единственная работа по изучению влияния бисфенола А, измеренного в семенной жидкости, на концентрацию стероидных гормонов и качество спермы у мужчин [14]. Кроме того, Т. Geens и соавт. показали, что ВРА, TCS и 4-NP не одинаково накапливаются в тканях организма человека, и поэтому измерение этих соединений в образцах мочи не может отражать истинного влияния их на репродуктивные органы и репродуктивное здоровье человека в целом [15].

Цель исследования — установить связь между уровнем концентрации бисфенола А в семенной жидкости

и качеством эякулята у мужчин с нормо- и патозооспермией, а также уровнем общего тестостерона и эстрадиола крови.

Методы

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное (поперечное) неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование

- мужчины в возрасте 20–40 лет;
- наличие идиопатической формы бесплодия с патозооспермией;
- репродуктивные потери в супружеской паре с патозооспермией;
- планирование беременности в супружеской паре с нормозооспермией;
- доноры спермы;
- подписанное информированное добровольное согласие на включение в данное исследование.

Критерии исключения из исследования

- варикоцеле;
- инфекция уrogenитального тракта;
- лейкоспермия;
- МАР-тест (mixed antiglobulin reaction, смешанный антиглобулиновый тест) выше 10%;
- азооспермия;
- гипогонадизм и другие эндокринные заболевания;

- онкологические заболевания любой локализации;
- ВИЧ-инфекция;
- системные заболевания;
- неподписанное информированное добровольное согласие на включение в данное исследование.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ДНК Клиники (Центр лечения бесплодия, г. Челябинск) с участием пациентов, обратившихся за консультативной помощью в амбулаторных условиях с целью выполнения спермиологического анализа в связи с бесплодием в браке, невынашиванием беременности партнершей, а также планированием беременности или донорством спермы. Все пациенты были жителями Челябинска или Челябинской области.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с ноября 2017 по июнь 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводилось лабораторное исследование эякулята и крови. Эякулят собирался после 3–4 дней воздержания от семяизвержений. Для оценки уровня репродуктивных гормонов осуществляли забор крови утром (до 9 ч) натощак. С целью проведения исследования на инфекцию уrogenитального тракта осуществлялся забор материала из уретры минимум через 3 ч после последнего мочеиспускания. Для исключения патологии органов мошонки (варикоцеле и др.) всем участникам было выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки.

339

S.V. Chigrinets^{1, 2*}, G.V. Brukhin¹

¹ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² DNK Clinic, Chelyabinsk, Russian Federation

Environmental Exposure to Endocrine Disruptor of Bisphenol A and Semen Quality of Men

Background: The reproductive health disorders in men are one of the urgent problems of international medicine. The prevalence of idiopathic male infertility has the highest rate. Oxidative stress, genetic factor, and endocrine disruptors are considered to be the most probable causes for the idiopathic male infertility. In this regard, studying the effect of endocrine disruptors, in particular bisphenol A on male reproductive health, becomes actual and relevant. **Aims:** The aim of the study was to reveal the relationship between the concentration level of bisphenol A (BPA) in seminal fluid and semen quality in men with normo- or pathozoospermia, as well as between the concentration level of bisphenol A and the level of total testosterone and estradiol in plasma. **Materials and methods:** 53 samples of seminal fluid of men with normo- or pathozoospermia were studied. In seminal fluid the concentration of bisphenol A was determined by gas chromatography with mass spectrometry (GC-MS). The spermological analysis was performed according to the WHO recommendations (2010) including the evaluation of sperm count/concentration, motility and morphology, and DNA fragmentation index. In addition, the concentration of total testosterone and estradiol in plasma was determined. The results were statistically processed using the Mann–Whitney U test, the correlation analysis, the paired regression method, and the ROC curves to determine the cut-off point for BPA in the seminal fluid. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results:** In 100% of the ejaculate samples BPA with a median concentration of 0.15 (0.06–0.31) ng/ml was detected. Using the Spearman rank correlation coefficient, statistically significant correlations between the concentration of BPA and the total count ($r = -0.330$, $p = 0.016$), concentration ($r = -0.309$; $p = 0.024$), the proportion of progressively motile spermatozoa ($r = -0.575$; $p = 0.001$), the proportion of spermatozoa with normal morphology ($r = -0.397$, $p = 0.003$), the degree of sperm DNA fragmentation ($r = 0.349$, $p = 0.025$), and the concentration of total testosterone ($r = -0.616$; $p < 0.001$) were registered. A statistically significant inverse linear relationship ($r = -0.406$, $p = 0.003$) and ($r = -0.364$, $p = 0.048$) was determined by a paired linear regression between the BPA concentration in the seminal fluid and the proportion of progressively motile spermatozoa, and the total testosterone level respectively. To assess the risk of pathozoospermia, the threshold value of seminal BPA concentration was determined using the analysis of ROC-curves; the cut-off point was 0.1025 ng/ml. **Conclusions:** BPA in the seminal fluid influences negatively on the quality of the sperm and suppress the level of total testosterone in plasma.

Key words: infertility, semen quality, endocrine disruptors, bisphenol A, testosterone.

(For citation: Chigrinets SV, Brukhin GV. Environmental Exposure to Endocrine Disruptor of Bisphenol A and Semen Quality of Men. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018;73(5):338–343. doi: 10.15690/vramn1016)

Исходы исследования

Основной исход исследования: в работе оценивались корреляционные связи между концентрацией ВРА в семенной жидкости и параметрами эякулята, а также пороговое значение концентрации ВРА эякулята в точке cut-off (оптимальное значение величины порога отсека при бинарной классификации объектов) для оценки риска патозооспермии.

Дополнительные исходы исследования: оценивалась связь между концентрацией бисфенола А и содержанием общего тестостерона и эстрадиола в крови.

Анализ в подгруппах

При оценке качества 53 образцов эякулята мужчины были разделены на две группы: в 1-ю вошли пациенты с нормозооспермией ($n=19$), во 2-ю — с патозооспермией ($n=34$).

Методы регистрации исходов

Обследование пациентов с патозооспермией и здоровых мужчин с нормозооспермией включало проведение спермиологического исследования с оценкой общего количества, концентрации, подвижности, морфологии нормальных форм сперматозоидов по Крюгеру и индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. Спермиологическое исследование проводилось согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2010). Заключение по спермограмме «нормозооспермия» или «патозооспермия» основывалось на критериях, изложенных в тех же рекомендациях ВОЗ (2010) [16]. Для оценки индекса фрагментации ДНК сперматозоидов использовался метод дисперсии хроматина спермы (sperm chromatin dispersion, SCD) с помощью набора GoldCyto DNA Assist Kit (mtm laboratories AG, Германия). Нормативным значением степени фрагментации ДНК сперматозоидов считали 15% и менее (низкий риск нарушения фертильности). ВРА в семенной жидкости определяли на газовом хроматографе с масс-спектрометром Shimadzu GCMS-QP2010Ultra (Shimadzu Corporation, Япония). Данные обрабатывались с помощью программы GCMSsolution 4,3 (Shimadzu Corporation, Япония). Оценка уровня общего тестостерона и эстрадиола плазмы крови проводилась на приборе Immulite 1000 (США). Ультразвуковое исследование органов мошонки выполняли на аппарате Mindray DC-7 (Китай) в положении пациента лежа и стоя во время андрологического приема.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено 21.11.2017 г. Локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, выписка из протокола № 9.

Таблица 1. Сопоставление групп по возрасту, ИМТ, периоду воздержания, статусу курения и употребления алкоголя

Параметры		1-я группа ($n=19$) нормозооспермия	2-я группа ($n=34$) патозооспермия	<i>p</i>
Возраст, лет, Me (Q1–Q3)		32,0 (29,5–34,0)	31,0 (28,0–33,0)	0,157
Период воздержания, сут, Me (Q1–Q3)		3,0 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–4,0)	0,105
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1–Q3)		25,1 (22,4–26,7)	25,5 (24,2–26,8)	0,356
Курение (%)	некурящие	11 (44)	14 (56)	0,901
	курящие	6 (46,2)	7 (53,8)	
Алкоголь (%)	непьющие	8 (44,4)	10 (55,6)	1,0
	пьющие	8 (44,4)	10 (55,6)	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics v.21 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Проверка нормальности распределения переменных проводилась с учетом объема выборки с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты исследования представлены как медиана с интерквартильным размахом Me (Q₁–Q₃) или как средняя со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении. Для определения статистически значимых различий между группами использовался U-критерий Манна–Уитни. Для установления связи между показателями вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С целью расчета точки cut-off для ВРА, величина которая отсекает нормозооспермию от патозооспермии, проводился ROC-анализ. Использовался метод парной регрессии для построения прогностических моделей. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Среди 53 пациентов, которые приняли участие в исследовании, было 19 (36%) мужчин с нормозооспермией, планирующих беременность партнерши в браке или доноры спермы, и 34 (64%) с идиопатической формой бесплодия и/или репродуктивными потерями в супружеской паре с различными вариантами патозооспермии. Средний возраст пациентов ($\pm \sigma$) составил $30,8 \pm 3,6$ лет, средний индекс массы тела (ИМТ; $\pm \sigma$) — $25,4 \pm 2,9$ кг/м², при этом 42% мужчин были с избыточной массой тела (ИМТ 25–30) и 11% — с ожирением I степени (ИМТ > 30).

Группы сравнительного анализа были сопоставимы по возрасту, периоду воздержания от семяизвержений, ИМТ, курению и приему алкоголя (табл. 1).

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

Основные результаты исследования

В 100% образцов эякулята был обнаружен ВРА со срединной концентрацией 0,15 (0,06–0,31) нг/мл. Группа мужчин с патозооспермией (64%) была представлена следующим образом: частота встречаемости тератозооспермии — 30% ($n=16$), астенотератозооспермии — 22,5% ($n=12$), олиготератозооспермии — 7,5% ($n=4$), олигоастенотератозооспермии (ОАТ-синдром) — 4% ($n=2$).

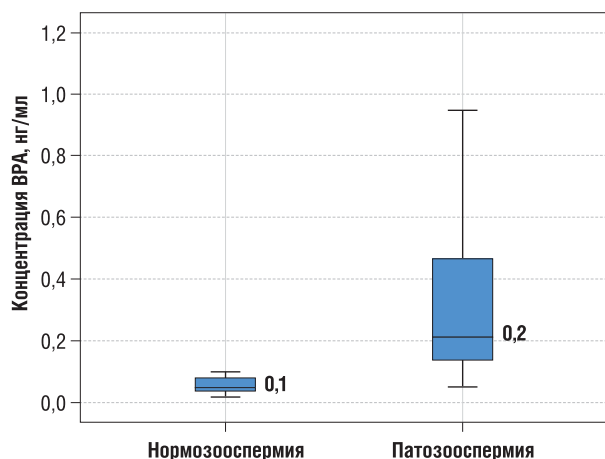


Рис. 1. Сравнение групп по концентрации ВРА в семенной жидкости

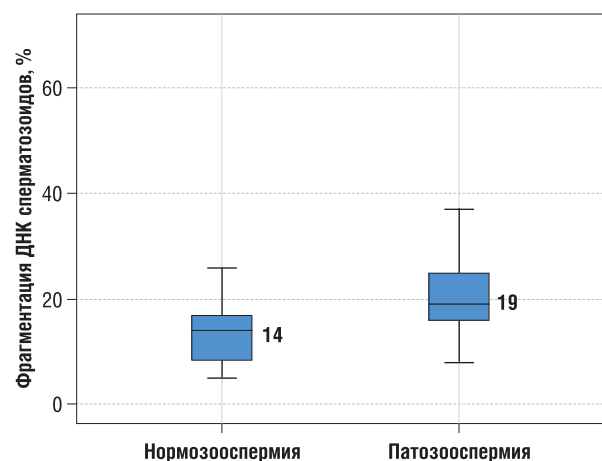


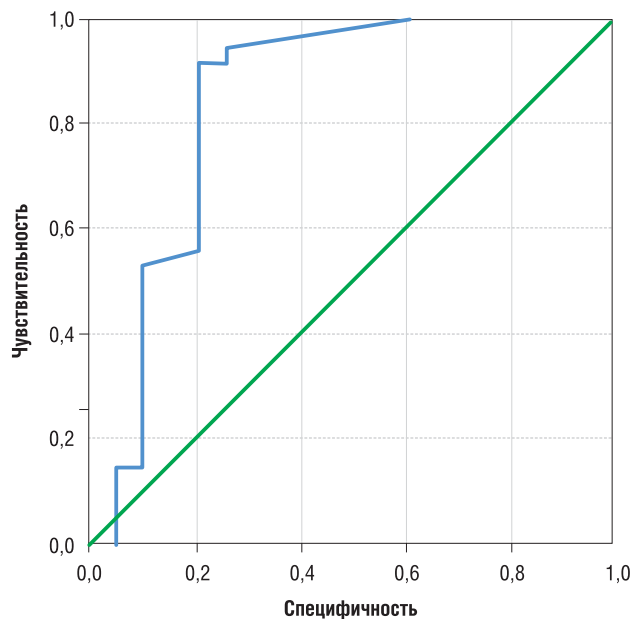
Рис. 2. Сравнение групп по степени ДНК-фрагментации сперматозоидов

Группы пациентов, включенных в исследование, статистически значимо различались по концентрации ВРА в семенной жидкости ($p < 0,001$), а также индексу фрагментации ДНК сперматозоидов ($p = 0,001$). Так, у мужчин с нормозооспермией концентрация ВРА в семенной жидкости оказалась меньше 0,05 (0,04–0,08) нг/мл, чем у мужчин с патозооспермией 0,21 (0,14–0,47) нг/мл, то же самое было справедливо и в отношении индекса фрагментации ДНК сперматозоидов — 14,0 (8,5–17,0) против 19,0% (16,0–25,0) (рис. 1, 2).

Таблица 2. Корреляционные связи между концентрацией ВРА в семенной жидкости и параметрами эякулята, уровнем общего тестостерона и эстрадиола крови

Параметры	Бисфенол А (нг/мл)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Общее количество сперматозоидов, млн	-0,330	0,016*
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	-0,309	0,024*
Прогрессивно подвижные сперматозоиды (а+в), %	-0,575	<0,001*
Сперматозоиды с нормальной морфологией, %	-0,397	0,003*
Индекс ДНК-фрагментации сперматозоидов, %	0,349	0,025*
Уровень общего тестостерона крови, нмоль/л	-0,616	<0,001*
Уровень эстрадиола крови, пг/мл	0,108	0,651

Примечание.* — связь статистически значимая ($p < 0,05$).



AUC 0,840±0,070 (при 95% доверительном интервале 0,702–0,978); $p < 0,001$

Рис. 3. Анализ ROC-кривых концентрации ВРА в семенной жидкости (нг/мл) для прогнозирования риска патозооспермии у мужчин

С помощью анализа ROC-кривых установлено (рис. 3), что площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза патозооспермии и концентрации ВРА в семенной жидкости, составляет 0,840±0,070 с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0,702–0,978. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение концентрации ВРА в точке cut-off составило 0,1025 нг/мл. При концентрации ВРА в семенной жидкости равной или превышающей данное значение прогнозировался высокий риск патозооспермии. Чувствительность и специфичность метода составили 91 и 79% соответственно.

Используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена, между концентрацией бисфенола А в семенной жидкости и параметрами эякулята, а также уровнем общего тестостерона и эстрадиола плазмы крови обнаружены определенные корреляционные связи (табл. 2).

Используя метод парной линейной регрессии, обнаружено, что между концентрацией ВРА в семенной

жидкости и долей прогрессивно подвижных сперматозоидов существует обратная, умеренной тесноты (по шкале Чеддока) статистически значимая линейная зависимость ($r=-0,406$; $p=0,003$). Наблюдаемая зависимость может быть описана следующим уравнением:

$$Y = 54,126 - 26,404X,$$

где Y — доля прогрессивно подвижных сперматозоидов (%), X — концентрация ВРА в семенной жидкости (нг/мл).

При увеличении концентрации ВРА в семенной жидкости на каждые 0,1 нг/мл следует ожидать снижение доли прогрессивно подвижных сперматозоидов (категория «a+b») на 2,6%. При отсутствии ВРА в семенной жидкости доля прогрессивно подвижных сперматозоидов может составлять 54%. Полученная модель учитывает 16,4% факторов, определяющих изменения доли прогрессивно подвижных сперматозоидов.

Кроме того, в отношении концентрации ВРА в семенной жидкости и уровня общего тестостерона крови была отмечена обратная, умеренной тесноты (по шкале Чеддока) статистически значимая линейная зависимость ($r=-0,364$; $p=0,048$). Наблюдаемая зависимость может быть описана следующим уравнением:

$$Y = 17,062 - 6,904X,$$

где Y — концентрация общего тестостерона крови (нмоль/л), X — концентрация ВРА в семенной жидкости (нг/мл).

При увеличении концентрации ВРА в семенной жидкости на каждые 0,1 нг/мл следует ожидать снижение уровня общего тестостерона крови на 0,7 нмоль/л. Полученная модель учитывает 13,2% факторов, определяющих изменения концентрации общего тестостерона крови.

Дополнительные результаты исследования

В данном исследовании мы не обнаружили статистически значимой корреляционной связи между концентрацией ВРА в семенной жидкости и уровнем эстрадиола крови.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не наблюдалось.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В данном исследовании установлена линейная зависимость между концентрацией ВРА в семенной жидкости и долей прогрессивно подвижных сперматозоидов (категория «a+b»), а также концентрацией общего тестостерона крови. Вместе с тем обнаружены корреляционные связи между концентрацией ВРА в семенной жидкости и параметрами эякулята (общее количество, концентрация, подвижность, морфология и фрагментация ДНК сперматозоидов). Кроме того, была определена точка cut-off для оценки риска патозооспермии по концентрации ВРА в семенной жидкости.

Обсуждение основного результата исследования

J. Vitku и соавт. [14] в 2016 г. в ходе проведенных исследований по влиянию бисфенола А в семенной жидкости на качество эякулята и репродуктивные гормоны обнаружили отрицательные статистически значимые корреляционные связи с концентрацией, количеством и морфологией сперматозоидов а также с общим тестостероном плазмы крови, тогда как с эстрадиолом связь

оказалась статистически незначимой. Полученные чешскими исследователями данные совпадают с отдельными результатами нашего исследования, что также, с одной стороны, согласуется с результатами других работ [7, 9–11], но вместе с тем противоречит ряду других исследований [8, 12]. В отношении связи ВРА с высокой фрагментацией ДНК сперматозоидов результаты нашего исследования согласуются с данными J. Meeker и соавт. [7], однако A. Goldstone и соавт. [12] в своей работе показали снижение фрагментации ДНК сперматозоидов, связанное с высоким уровнем ВРА в моче. Это противоречие может быть связано с измерением ВРА в разных биологических средах — моче и семенной жидкости. По этой же причине ряд исследователей [6, 11] обнаруживает положительную связь ВРА с уровнем тестостерона крови, что противоречит как нашим результатам, так и данным С. Desdoits-Lethimonier и соавт. [17], показавших в своей работе значимое дозозависимое снижение тестостерона от концентрации ВРА в культуре ткани яичка. Отрицательная связь между ВРА и уровнем тестостерона крови была показана во многих экспериментальных исследованиях на животных [17–20].

По нашему мнению, обнаружение ВРА именно в семенной жидкости в значимых концентрациях может отражать прямое и токсическое действие данного эндокринного дизраптора на сперматогенез и эндокринную функцию яичка.

В ходе исследования была определена точка cut-off для ВРА в семенной жидкости, что позволяет оценить токсическую нагрузку ВРА на ткань яичка у мужчин.

Ограничения исследования

Основным фактором, который может значимо повлиять на результаты данного исследования, является воздействие на репродуктивное здоровье мужчин других эндокринных дизрапторов («коктейль» репротоксикантов), в частности сравнительно высокая общая токсическая нагрузка на исследуемых пациентов. Данное исследование было ограничено оценкой влияния одного эндокринного дизраптора на репродуктивную функцию, поэтому не позволило исследовать эффект синергизма репротоксикантов, воздействующих на организм человека, особенно в крупных промышленных городах. Следует сказать, что недостаточный объем выборки пациентов, которым проводили исследование содержания бисфенола А в семенной жидкости, связан с трудоемкостью и финансовой затратностью данной процедуры.

Заключение

Бисфенол А в семенной жидкости может нарушать сперматогенную и эндокринную функции яичка у мужчин и обуславливать снижение общего количества, концентрации, подвижности, морфологии сперматозоидов, снижение уровня общего тестостерона крови, а также повышение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. В связи с полученными результатами ВРА можно рассматривать как один из причинных факторов идиопатического бесплодия/субфертильности у мужчин.

Источник финансирования

Проведенное исследование выполнено на собственные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Авторы внести равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Выражение признательности

Авторы статьи выражают слова благодарности руководителю службы качества ООО «ХромсистемсЛаб» Золкиной Ирине Вячеславовне за организацию и проведение исследования по детекции ВРА в семенной жидкости методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией.

ЛИТЕРАТУРА

- Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. London, UK; New York, USA: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. 629 p.
- Garg H, Kumar R. Empirical drug therapy for idiopathic male infertility: what is the new evidence? *Urology*. 2015;86(6):1065–1075. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.030.
- Gunes S, Arslan MA, Hekim GN, Asci R. The role of epigenetics in idiopathic male infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(5):553–569. doi: 10.1007/s10815-016-0682-8.
- 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.
- Tomza-Marciniak A, Stepkowska P, Kuba J, Pilarczyk B. Effect of bisphenol A on reproductive processes: a review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *J Appl Toxicol*. 2018;38(1):51–80. doi: 10.1002/jat.3480.
- Galloway T, Cipelli R, Guralnik J, et al. Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI adult population study. *Environ Health Perspect*. 2010;118(11):1603–1608. doi: 10.1289/ehp.1002367.
- Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol*. 2010;30(4):532–539. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.07.005.
- Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, et al. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1286–1291. doi: 10.1289/ehp.1002037.
- Li DK, Zhou Z, Miao M, et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril*. 2011;95(2):625–630. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.026.
- Knez J, Kranvogel R, Breznik BP, et al. Are urinary bisphenol A levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction? *Fertil Steril*. 2014;101(1):215–221. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.030.
- Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, et al. Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environ Health Perspect*. 2014;122(5):478–484. doi: 10.1289/ehp.1307309.
- Goldstone AE, Chen Z, Perry MJ, et al. Urinary bisphenol A and semen quality, the life study. *Reprod Toxicol*. 2015;51:7–13. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.11.003.
- Liu X, Miao M, Zhou Z, et al. Exposure to bisphenol-A and reproductive hormones among male adults. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;39(2):934–941. doi: 10.1016/j.etap.2015.03.007.
- Vitku J, Heracek J, Sosvorova L, 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.
- 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.
- World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 5th ed. Geneva: WHO; 2010. 287 p.
- Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Gaudriault P, et al. Parallel assessment of the effects of bisphenol A and several of its analogs on the adult human testis. *Hum Reprod*. 2017;32(7):1465–1473. doi: 10.1093/humrep/dex093.
- Abdel-Maksoud FM, Leasor KR, Butzen K, et al. Prenatal exposures of male rats to the environmental chemicals bisphenol A and di(2-ethylhexyl) phthalate impact the sexual differentiation process. *Endocrinology*. 2015;156(12):4672–4683. doi: 10.1210/en.2015-1077.
- Castro B, Sánchez P, Torres JM, et al. Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5 α -reductase isozymes in rat prostate. *PLoS One*. 2013;8(2):e55905. doi: 10.1371/journal.pone.0055905.
- D’Cruz SC, Jubendradass R, Jayakanthan M, et al. Bisphenol A impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: an in vivo and in silico study. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(3–4):1124–1133. doi: 10.1016/j.fct.2011.11.041.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Чигринцев Станислав Владимирович**, аспирант [*Stanislav V. Chigrinets*, MD]

Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64 [address: 64, Vorovskogo street, 454092 Chelyabinsk, Russia];

e-mail: chigrinstas@gmail.com; SPIN-код: 2278-8992; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7072-8289>

Брюхин Геннадий Васильевич, д.м.н., профессор [*Gennady V. Brukhin*, MD, PhD, Professor];

e-mail: bgenvas@mail.ru; SPIN-код: 7691-8383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-766X>