

ГОРМОНОПОДОБНЫЕ ЗАГРЯЗНИТЕЛИ БИОСФЕРЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЧЕЛОВЕКА

А.И. Никитин

Балтийский институт репродуктологии человека, Санкт-Петербург

Эл. почта: nikitinai@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.11.09, принята к печати 2.12.09

Обобщены и проанализированы данные литературы о влиянии экологических факторов, а также факторов медицинского риска на репродуктивную систему человека. Показано, что ухудшение основных показателей репродуктивной функции в значительной степени связано с влиянием, оказываемым на репродуктивную систему ксенобиотиками с гормоноподобными свойствами. Особенно неблагоприятным оказалось их влияние на мужскую репродуктивную систему, что выразилось в падении активности сперматогенеза, явлениях демаскулинизации и феминизации. На основе клинических и экспериментальных исследований и наблюдений над дикими животными установлено, что наиболее подвержена вредному действию репродуктивных токсикантов дифференцирующаяся репродуктивная система внутриутробного плода, что выражается в росте частоты пороков развития органов половой системы и опухолей гонад. Рассмотрены некоторые аспекты предупреждения вредного влияния факторов среды на репродуктивную систему человека. С учетом того, что применение методов вспомогательной репродукции при лечении бесплодия сопряжено со значительными изменениями «внешней среды» половых клеток и ранних зародышей (культивирование и оплодотворение в искусственных средах, интенсивные гормональные воздействия на организм матери, «инструментальное» оплодотворение), проанализированы данные литературы о частоте врожденной патологии, о перинатальной заболеваемости и о смертности и состоянии здоровья потомства «пробирочных детей». Отмечено, что частота аномалий развития и перинатальной заболеваемости, а также некоторые отклонения от постнатального развития выше в группах новорожденных, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий. Особое внимание обращается на опасность возникновения болезней геномного импринтинга и передачи дефектов Y-хромосомы эмбриону после внутриплазматической инъекции спермия в цитоплазму яйцеклетки.

Ключевые слова: *антропогенные факторы, репродуктивная функция, сперматогенез, вспомогательная репродукция, демография.*

HORMONE-LIKE POLLUTANTS OF THE BIOSPHERE AND THEIR IMPACT ON HUMAN REPRODUCTIVE FUNCTION

A.I. Nikitin

Baltic Institute of Human Reproduction, Saint-Petersburg, Russia

E-mail: nikitinai@yandex.ru

A review and analysis of published data on the effects of environmental and medical risk factors on human reproductive system are presented. The observed deterioration of the main parameters of human reproduction is shown to be largely dependent on the influences of xenobiotics featuring hormone-like properties. Especially adverse are their effects on the male reproductive system as manifested in decreased spermatogenesis and in demasculinization and feminization. Clinical and experimental findings and field observations in animals suggest that the differentiating reproductive system of in utero fetuses is the most vulnerable to the adverse effects of reproductive toxicants, which is expressed in the increasing rate of defects in reproductive organ development and of gonad tumors. Some of approaches to the prevention of the effects of adverse environmental factors on human reproductive system are considered in the review. Published data on the incidence of inborn defects and perinatal morbidity and on health status of tube babies are reviewed with account of the fact that techniques used to facilitate reproduction in therapy for infertility are associated with significant changes in the environment of germ cells and early embryos (culturing and fertilization in artificial media, strong hormonal influences on the maternal organism, «instrumental fertilization», etc.). The incidence of developmental abnormalities, perinatal morbidity, and the rate of perinatal development defects are higher in babies born due to using of assisted reproduction technologies. Special attention is focused on the danger of genomic imprinting and transmission of Y-chromosome defects after intracytoplasmic administration of spermia into oocytes

Keywords: *anthropogenic factors, reproductive function, spermatogenesis, assisted reproduction, demography.*

Миллионы лет живые организмы имели дело лишь со «знакомыми сигналами» среды, так как основой, на которой в эволюции формировались их функциональные связи с внешним миром, а также между органами и клетками самих организмов, были химические и физические факторы, строго соответствовавшие по составу и уровню специфическим земным условиям: химическому составу морской воды, в которой и зародилась жизнь, атмосферных газов, колебаниям температуры, освещенности, атмосферного давления, уровню естественной радиации и т.п. Параллельно на этой же основе формировались механизмы обезвреживания и выведения из организма чужеродных для него веществ. Все это обеспечивало эффективное функционирование и воспроизводство организмов, а также их адаптацию к изменениям условий обитания, обусловленным флуктуациями климатических (метеорологических) и других факторов, изменением состава пищи и т.п. С появлением человека, оказавшегося способным к «преобразующим воздействиям» на природу, ситуация стала изменяться. К середине XX в. «антропогенное давление» на биосферу приобрело глобальный характер, сопровождающийся массивным поступлением в среду обитания промышленных, сельскохозяйственных и бытовых отходов. Обусловленные этим изменениями физических и химических параметров среды, эффективная адаптация к которым не была выработана в процессе эволюции, стали представлять реальную угрозу здоровью человека. Следует особо выделить последствия неблагоприятных средовых воздействий на репродуктивную систему, так как нарушения репродуктивной функции касаются здоровья не только существующих, но и будущих поколений.

Среди вредных внешних факторов в последнее время специально выделяют группу так называемых репродуктивных токсикантов и прежде всего – гормоноподобных ксенобиотиков (ГПК). Наиболее «знаменитые» из них – ДДТ и его метаболиты, другие пестициды: дильдрин, гептахлор, тамоксифен, гексахлоран, метоксиклор, ряд фосфорорганических соединений, некоторые фунгициды, группа полихлорированных бифенилов (ПХБ) и диоксины, причисляемые к классу супертоксикантов, пластификаторы типа фталатов, соединения группы алкил- и нонилфенолов, дифениловые эфиры и др. Многие ГПК, особенно относящиеся к группе хлорорганических соединений, характеризуются высокой устойчивостью к химической, физической и фотодеградациии. Они десятилетиями сохраняются во внешней среде, распространяясь с водой и воздушными массами на огромные расстояния. Их обнаруживают, в том числе, в организме животных и людей, в местах, где они никогда не производились и не применялись, например, в Арктике.

Способность ГПК «вмешиваться» в репродуктивный процесс человека обусловлена обнаружившейся у них способностью связываться со специфическими рецепторами половых стероидов и «маскироваться» под естественные половые гормоны. Последнее обусловлено тем, что, подобно стероидным гормонам, многие из ГПК являются по химической структуре фенолами или содержат «эквивалент фенола» (рис. 1).

Воспроизводя, блокируя или модифицируя действие эндогенных гормонов, ГПК могут влиять на механизмы регуляции репродуктивной функции, поэтому их называют также эндокринными деструкторами. В связи

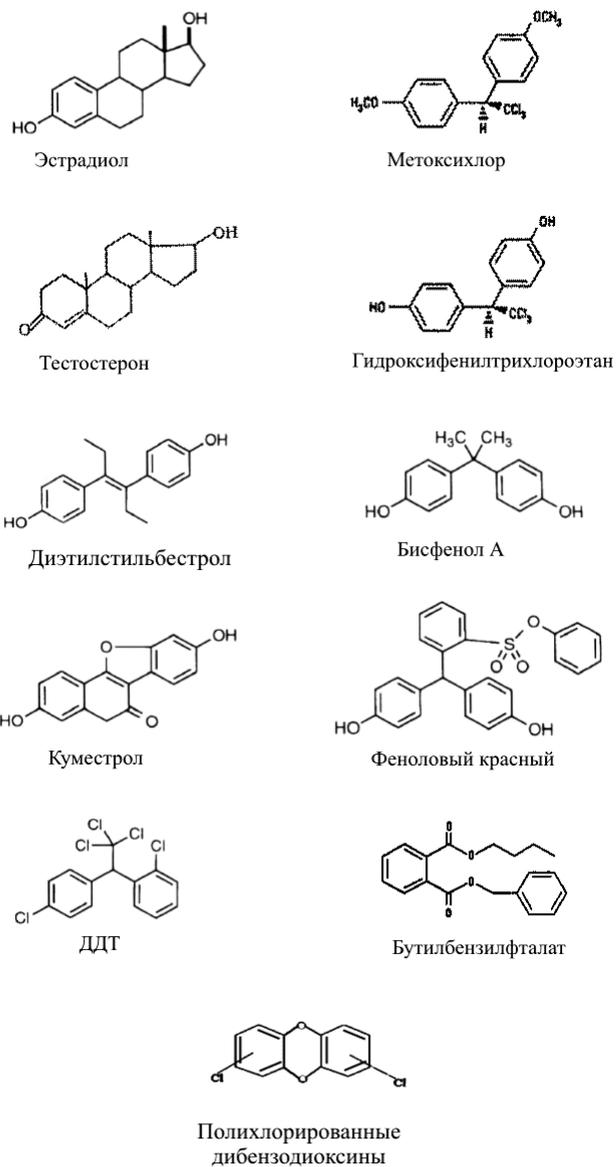


Рис. 1. Структурные формулы естественных половых стероидов (эстрадиол, тестостерон), синтетического аналога эстрадиола диэтилстильбестрола, фитоэстрогена куместрола, пестицидов (ДДТ, метоксиклор, метаболит метоксиклора гидроксифенилтрихлорэтан, феноловый красный, бутилбензилфталат).

со сказанным можно утверждать, что появление в биосфере Земли гормоноподобных ксенобиотиков принципиально изменило «экологическую ситуацию» на планете.

Следует подчеркнуть, что многие ГПК обладают эстрогенным и антиандрогенным действием. По общему выражению R. Sharpe и N. Skakkeback [78], современный человек «обитает в виртуальном море эстрогенов». Поэтому увеличение во внешней среде «ноши» ГПК, обладающих эстрогенным и антиандрогенным действием, сказалось прежде всего на мужских организмах. Именно этим, по-видимому, объясняется появление признаков «истощения» репродуктивной системы современных мужчин с «главной мировой сенсацией XX века» [31] – прогрессивным снижением объема эякулята и концентрации сперматозоидов в нем и, соответственно, увеличением частоты «мужско-

го» бесплодия. R. Dougherty и соавт. [43] и W.H. James [55] одними из первых установили, что у мужчин США за период 1930–1980 гг. среднее число сперматозоидов в 1 мл эякулята снизилось более чем в два раза – со 140 до 60 млн. Наибольший интерес вызвал проведенный E. Carlsen и соавт. [37] анализ параметров спермограмм почти 15 тыс. мужчин разных стран Европы за период 1938–1990 гг., а также исследование Swan и соавт. [81], проводивших «реанализ» данных группы Carlsen и изучивших дополнительный материал до 1996 г. Авторы установили, что средняя концентрация сперматозоидов уменьшилась за указанное время в среднем со 113 до 60 млн/мл, и на 0,7 мл уменьшился объем эякулята. Обнаруженная тенденция была подтверждена многими исследователями. Так, при изучении спермограмм кандидатов в доноры спермы в Бельгии [86] было отмечено, что если до 1980 г. субнормальные характеристики спермограммы обнаруживались лишь у 5% обследованных, то в последующие десятилетия – уже у 40%. «Отсев» кандидатов в доноры спермы как «неперспективных» увеличился за 17 лет с 13% до 54%. Согласно расчетам, «скорость» снижения концентрации спермиев в эякуляте мужчин Европы составляет примерно 2% в год. Всем этим объясняется и постепенное изменение (в сторону уменьшения) количественных показателей «нормальной» спермограммы человека, публикуемых в соответствующих медицинских руководствах, в том числе – издаваемых Всемирной организацией здравоохранения. Так, нормативный показатель минимальной концентрации сперматозоидов с 60 млн/мл (50–70-е гг. XX в.) снизился к настоящему времени до 20 млн/мл. Графически данные трех групп исследователей, касающиеся динамики показателей спермограммы человека в XX в., приведены на рис. 2.

В пользу связи ухудшения показателей состояния репродуктивной системы мужчин с влиянием антропогенных загрязнителей свидетельствуют данные о том, что описанные тенденции имеют место преимущественно у мужчин промышленно развитых стран Европы и Америки и менее характерны для мужчин Азии и Африки [66, 82]. Об этом же говорят результаты исследования сперматогенной функции по разным регионам. Наиболее выраженными они были у мужчин, работающих на химических предприятиях, проживающих в промышленно развитых регионах или в сельско-

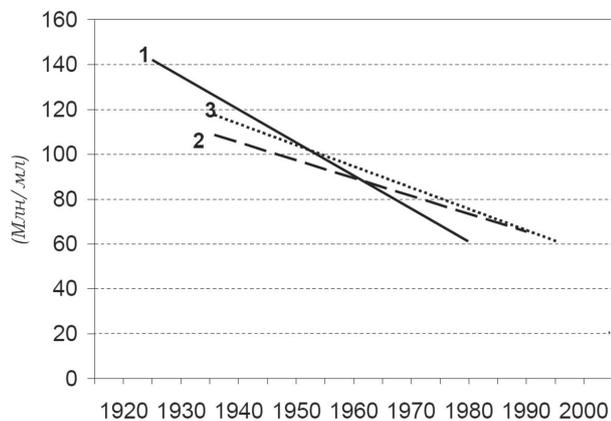


Рис. 2. Динамика показателя концентрации сперматозоидов (млн/мл) у мужчин разных стран по данным: 1 — по данным R. Dougherty et al. [43] и W. James [55]; 2 – E. Carlsen et al. [37]; 3 – S. Swan et al. [81].

хозяйственных районах с интенсивной «пестицидной нагрузкой». Так, при исследовании (в связи с бесплодием) биоптатов яичек у рабочих, контактировавших на производстве с нематоцидом дибромхлорпропаном, были выявлены: снижение количества стволовых сперматогенных клеток, дегенерация сперматогоний, уменьшение числа спермиев в эякуляте (до 200 000 в 1 мл), снижение их подвижности и увеличение количества морфологически аномальных форм [79, 23]. Согласно исследованиям S. Swan et al. [82] и Hauser et al. [51], степень снижения показателей концентрации и подвижности сперматозоидов у мужчин, в том числе у рабочих сельскохозяйственных ферм, прямо коррелировала с содержанием ПХБ, арахлора, атразина, ДДЭ и других токсикантов в крови или сперме обследуемых. Одновременно в крови этих мужчин было выявлено повышенное содержание гонадотропинов, свидетельствующее о развитии состояния гипогонадизма, а у их мужского потомства – более частое развитие такого порока полового аппарата, как гипоспадия [34].

Как известно, способность спермы к оплодотворению, отражающая фертильность мужчины, носит, в определенной степени, «пороговый характер», и при снижении концентрации спермиев ниже «критического» уровня (в настоящее время он, как указывалось, составляет 20 млн/мл) фертильность резко падает. Результатом продолжающегося ухудшения сперматогенеза у людей стало значительное уменьшение так называемого «запаса прочности» – величины концентрации спермиев, превышающей нижний пороговый уровень. Сейчас общая средняя концентрация сперматозоидов у человека превышает пороговый уровень в 3–4 раза. В то же время, у самцов других млекопитающих, в частности, у лабораторных грызунов, эта разница составляет сотни и тысячи раз [88]. В случае сохранения тенденции к продолжению ухудшения показателей сперматогенеза человечество может перешагнуть порог, за которым проблема мужского бесплодия примет характер глобальной катастрофы, и библейские предсказания «конца света» приобретут реальные очертания.

Особую опасность представляют последствия воздействия эндокринных деструкторов в пренатальном онтогенезе и во время полового созревания, проявляющиеся так называемым «феминизирующим эффектом». Об этом свидетельствуют данные о росте у потомства мужского пола врожденных пороков феминизирующего типа – крипторхизма и гипоспадии. Хотя считается, что эти пороки имеют мультифакториальную природу, их учащение в последней четверти XX в., преимущественно в индустриально развитых странах, позволяет связать это явление с антиандрогенным действием ГПК на плод через организм матери. Появились данные о связи «пестицидной нагрузки» и влияния других вредных факторов на организм отцов с возникновением крипторхизма и гипоспадии у потомства [72, 87].

Касаясь влияния ГПК на репродуктивную систему женщины, следует отметить, что, в отличие от ситуации с мужчинами, действие вредных факторов на специфические функции женского организма носит более полиморфный характер, что связано с большим разнообразием механизмов регуляции и осуществления репродуктивной функции и, прежде всего, со строгой цикличностью репродуктивного процесса и его зависимостью от состояния всех звеньев системы гипотала-

мус-гипофиз-яичники. Прежде всего, следует указать на способность ГПК проникать в различные ткани организма женщины. В цервикальной слизи, фолликулярной жидкости яичников, грудном молоке и амниотической жидкости обнаруживались такие ядохимикаты, как ДДТ, ДДЭ, гептахлор, хлордан, гексахлорбензол, ПХБ, дильдрин, карбоматы и др. [7, 47, 57]. У многих токсикантов была выявлена способность преодолевать плацентарный барьер. В плодном яйце человека, полученном при абортax у женщин, контактировавших на производстве с бензином, содержание этого токсиканта в 1,5-2,5 раза превышало его количество в крови самой беременной. Согласно Е.А. Елиной [12] у работниц, имевших постоянный контакт с хлорированными углеводородами (2,4-Д), их концентрация в тканях плода в два, а в плаценте в три раза превышала их содержание в крови матери. У 20–30% работниц нефтехимической промышленности, резинового и других производств, основной вредностью которых были ароматические углеводороды, бензин и др., наблюдаются нарушения менструального цикла (НМЦ), повышение содержания пролактина в крови, нарушение секреции гонадотропинов, снижение уровня эстрадиола и прогестерона [9, 12]. Сходные изменения были обнаружены у работниц полимерперерабатывающих предприятий (основная вредность: формальдегид, метилметакрилат, ацетон) [6]. У работниц животноводческих ферм (вредные факторы: пыль, содержащая пестициды и микроорганизмы) и овощеводов (основная вредность: сельскохозяйственные ядохимикаты) в 50% обнаруживались НМЦ, из которых чаще всего отмечалась недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [28]. Авторы считают, что подавление стероидогенеза в яичниках женщин названных производств обусловлено повреждением центральных механизмов, регулирующих репродуктивную функцию. При этом у работниц, проработавших не более 5 лет, резервные возможности системы гипоталамус-гипофиз-яичники еще сохранялись, что обеспечивало осуществление фолликулярного роста, созревание яйцеклеток и овуляцию. У женщин со стажем работы свыше 5 лет происходило снижение чувствительности нейронов гипоталамуса к эстрогенам, а яичников – к гонадотропной стимуляции, что сопровождалось НМЦ и нарушениями овуляторной функции, расстройствами фертильности вплоть до бесплодия, развитием гиперпластических процессов в органах половой системы. Н.И. Бескровная с соавт. [6], первыми указавшие на определенную стадийность в реакциях репродуктивной системы женщины на вредные воздействия и на независимость этой реакции от характера вредного фактора, рассматривают их как неспецифическую адаптацию репродуктивной системы к вредным химическим агентам. Нетрудно заметить, что указанная стадийность реакции репродуктивной системы хорошо укладывается в рамки описанного Г. Селье общего адаптационного синдрома.

Механизмы адаптации к действию вредных агентов среды связаны прежде всего с процессами, развивающимися на уровне гипоталамо-гипофизарной и адренальной систем. Согласно В.Н. Серову и А.А. Кожину [27], стрессоры различной природы, в том числе «химический стресс», приводят к чрезмерному возбуждению гипоталамо-гипофизарного звена эндокринной регуляции, сопровождающемуся возникновением нейроэндокринной дисфункции: усилением секре-

ции гонадотропинов, ростом продукции эстрогенов, гиперфункцией надпочечников и щитовидной железы («эколого-генеративный диссонанс»). Возникшие эндокринные сдвиги направлены на подавление возбуждения гипоталамуса. Его «перевозбуждение» может прекратиться с устранением действия вредного фактора или перейти на работу в «нефизиологичном режиме».

Поскольку характерным для работниц вредных производств является нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы, у них чаще возникают осложнения беременности, патологическое течение родов и повышенная частота патологии плода и новорожденного [12, 19]. Важным фактором, приводящим к преждевременному прерыванию беременности, патологии плода и новорожденного у женщин-работниц, является развитие у них плацентарной недостаточности [16].

ГПК, депонирующиеся в жировой и других тканях материнского организма, во время беременности, особенно на ее поздних стадиях, когда требуются большие количества энергетического и пластического материалов для обеспечения роста плода, активно высвобождаются в кровяное русло. Преодолевая плацентарный барьер, они поступают к плоду. При этом, а также в процессе грудного вскармливания отмечается своеобразное явление «детоксикации» организма матери и, соответственно, интоксикации организма плода (новорожденного).

На этапах органогенеза действие ГПК реализуется путем влияния на фундаментальные процессы, обеспечивающие дифференциацию тканей: пролиферацию, миграцию и ассоциацию клеток. Результатом этого может быть нарушение формирования половой системы плода и нейроэндокринных центров его головного мозга, а также других органов. Отмечено, что в России частота врожденных пороков развития (ВПР) особенно высока в промышленно развитых регионах и сельскохозяйственных районах с интенсивной «пестицидной нагрузкой». По данным Г.Ф. Андреевой и соавт. [4], в Саратовской области за период 1959–95 гг. произошел 7-кратный (!) рост ВПР. Аналогичные данные были получены при исследовании потомства сельских жителей Узбекистана, постоянно контактировавших с гексахлораном [32, 22]. В Курске частота пороков за период 1988–1992 гг. выросла в 1,5 раза [11]. Л.И. Комарова [18] одной из первых отметила, что у женщин, в грудном молоке которых определяется ДДТ, дети рождаются с малым весом, и у этих детей чаще, чем в контроле, выявляются пороки развития. По данным В.А. Елиной [12], у работниц нефтехимического производства частота ВПР более чем в 5 раз превышала этот показатель в контрольной группе.

Особый интерес представляют данные, касающиеся последствий действия репродуктивных токсикантов до зачатия. Согласно Во Динь Винь и соавт. [8], острое и хроническое воздействие гербицида 2,4-Д, содержащего примесь диоксинов, на самок крыс до наступления беременности вызывает гонадо- и гаметотоксические эффекты, проявляющиеся в снижении уровня секреции эстрадиола, отсутствии его преовуляторного подъема, удлинении фаз диэструса и метэструса в эстральном цикле, появлении ановуляторных циклов и снижении фертильности. И при острой, и при хронической загрузке наблюдалось увеличение частоты эмбриональной гибели в пред- и постимплантацион-

ном периодах (доминантные летали). Тератологические исследования показали наличие у плодов гидроцефроза, гидроцефалии, аплазии яичек и почек. При остром воздействии автором отмечены задержка мейотических преобразований ооцитов на стадии метафаза I и увеличение числа яйцеклеток с числовыми хромосомными абберациями. Это подтверждает данные В.С. Баранова и Н.А. Чеботаря [5], показавших, что введение содержащего диоксин препарата 2,4,5-Т мышам в преовуляторном периоде ведет к 7-кратному увеличению числа зародышей с хромосомными абберациями.

Таким образом, наиболее «уязвимыми» для повреждающих факторов женские половые клетки становятся в перивуляторном периоде полового цикла, совпадающем у человека и большинства млекопитающих с заключительными этапами гаметогенеза. Ведущим в механизме наблюдающихся при этом расстройств является, вероятно, десинхронизация процессов созревания ооцитов и овуляции. С учетом этих данных, перивуляторный период полового цикла следует рассматривать как один из критических этапов онтогенеза. В практическом плане это предполагает необходимость его особой «охраны» и исключения в это время контакта женщины, планирующей беременность, с репродуктивными токсикантами.

При анализе действия ГПК в пренатальном периоде следует особо выделить проблему так называемого трансплацентарного канцерогенеза. Известно, что агенты, обладающие тератогенными свойствами, при действии на плод после окончания органогенеза могут индуцировать появление у потомства опухолей, в том числе – новообразований органов репродуктивной системы. Согласно мировой статистике, количество опухолевых заболеваний у детей значительно увеличилось во второй половине XX в. Так, по данным Национального регистра США, в конце XX в. злокачественные опухоли в качестве причины смерти детей 5–14 лет вышли на 2-е место [65]. Ярким примером трансплацентарного канцерогенеза у человека является возникновение карцином влагалища у девочек и молодых женщин, матери которых принимали во время беременности (в связи с угрозой выкидыша) диэтилстильбэстрол – искусственно синтезированный эстрогенный препарат, также относящийся к группе ксенобиотиков [80]. Имеются сведения о связи рака молочной железы у молодых женщин и рака яичка у мужчин с действием вредных химических факторов в период внутриутробного развития [83]. Установлено, что указанные новообразования свойственны населению промышленно развитых стран и стран, в сельском хозяйстве которых активно используются пестициды и гербициды. В частности, прослежена корреляция между возникновением опухолей молочной железы и яичка у потомства и содержанием хлорорганических соединений в организме матери. Результатом длительного действия химических факторов на организм женщины может быть возникновение так называемого синдрома преждевременного истощения яичников (преждевременной менопаузы) [17].

В качестве примеров действия репродуктивных токсикантов на репродуктивную систему можно более подробно рассмотреть такие агенты, как дихлордифенилтрихлорметан, или ДДТ, метоксихлор, полихлорированные бифенилы, диоксины, полимеры и пластификаторы.

ДДТ первоначально использовался как высокоэффективное средство уничтожения разносчика малярии комара *Anopheles*. В 40–70-е гг. XX в. его стали применять в качестве сельскохозяйственного ядохимиката. Производство ДДТ достигло огромных размеров и распространения в странах практически всех континентов. Всего в биосферу Земли было внесено более 5 млн тонн ДДТ, что составляет примерно 1 кг на каждого жителя планеты. Однако вскоре появились сведения о том, что ДДТ и его метаболит ДДЭ (дихлордифенилдихлорэтилен), накапливающиеся в нарастающих количествах в почве, растениях и тканях животных и человека, представляют большую опасность для живых организмов. Отмечено, что у мужчин с повышенным содержанием ДДТ (ДДЭ) в сыворотке крови снижена функциональная активность сперматозоидов [79, 82], у женщин увеличена частота преждевременных родов, а новорожденные имеют низкий вес, у рожениц сокращены сроки лактации, у потомства чаще наблюдаются ВПР [18]. Рост частоты врожденных пороков отмечен и у потомства мужчин, подвергавшихся длительному воздействию ДДТ по антималярийной программе в Мексике [73]. Получены данные о корреляции между содержанием ДДЭ в сыворотке крови женщин и высоким (в 4 раза выше, чем в общей популяции) риском возникновения рака молочной железы [38].

Установлено, что в основе репродуктивной токсичности ДДТ (ДДЭ) лежат их антиандрогенные свойства, особенно выраженные у ДДЭ. Они обусловлены способностью токсикантов связываться с андрогенными рецепторами и активно конкурировать с тестостероном, ингибируя транскрипцию соответствующих генов [58], т.е. действовать как эпигенетический фактор. Поэтому влияние ДДТ и его метаболитов наиболее выражено при действии на самцов. Так, при даче корма, содержащего ДДТ, молодым петушкам отмечалось замедление формирования и уменьшение веса семенников, снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови, недостаточная выраженность тестостерон-зависимых половых признаков: гребешка и бородки [36]. При скормлении рыбы из загрязненных ДДТ водоемов дельфинам белухам у потомства последних обнаруживались признаки гермафродитизма [41]. Гистологическое исследование гонад ювенильных самцов крыс, получавших ДДТ с 4-го по 23-й день жизни, показало увеличение частоты дегенеративных изменений сперматогенных клеток и уменьшение количества клеток Лейдига. У половозрелого потомства была снижена фертильность [60].

Начиная с 70-х гг. прошлого века, началось сокращение, а затем и прекращение производства ДДТ. Однако, поскольку период его полураспада во внешней среде составляет около 60 лет, его циркуляция в биосфере продолжается. Подсчитано, что к началу XXI в. деградации подверглось только 50% ДДТ, произведенного в 1940 г. Кроме того, не все страны присоединились к вышеупомянутым запретам, и использование ДДТ в определенных объемах продолжалось. В 1995 г. в мире было произведено более 30 тыс. тонн ДДТ, в некоторых странах его применение (в основном для борьбы с малярией) продолжается до сих пор.

Метоксихлор (МКХ) – соединение хлорорганического ряда, введенное в практику как альтернатива ДДТ, которому он близок по химической структуре (рис. 3). Этот ядохимикат используется во многих странах, в

том числе в России, в качестве инсектицида. Несмотря на заявления производителей об отсутствии у него свойств, присущих ДДТ, стали появляться сообщения о выявлении у МКХ качеств репродуктивного токсиканта. Выявлена способность МКХ связываться с рецепторами андрогенов и эстрогенов. Антиандрогенные свойства в большей степени свойственны метаболиту МКХ гидроксифенилтрихлорэтану. Показано, что введение МКХ здоровым самкам хомячков вызывает овариальную дисфункцию и уменьшение секреции ФСГ, а у кастрированных – изменения, свойственные эструсу.

При даче МКХ беременным крысам и мышам отмечено снижение плодовитости, отставание плодов в развитии [49]. У мужского потомства выявлено уменьшение веса яичек и снижение концентрации сперматозоидов, у женского – изменение полового поведения [3, 48]. Введение МКХ новорожденным самцам мышей в дозе 0,05–1,0 мг/дн приводило в течение первых дней жизни к различным нарушениям: у самцов – к падению содержания тестостерона в сыворотке крови, задержке формирования семенных пузырьков вентральной простаты и купферовых желез; у самок – к нарушению развития фолликулярного аппарата яичников, в дальнейшем – к бесплодию [39].

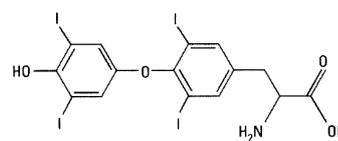
К числу ксенобиотиков, производство которых прекратилось в 80-х гг. XX в., но которые, как и ДДТ, вследствие большой устойчивости во внешней среде продолжают активно циркулировать в биосфере, относятся полихлорированные бифенилы (ПХБ). ПХБ вводили в состав смазочных и гидравлических жидкостей, сдержимого огнетушителей, конденсаторов, трансформаторов и других электроприборов, многих видов клеев, пластических масс и изделий из них, изолирующих материалов проводов и т.п.

По химической структуре ПХБ сходны с тиреоидными гормонами (рис. 3).

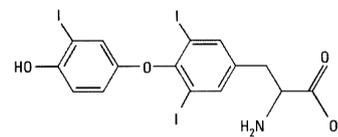
Выявлена способность ПХБ модифицировать действие последних посредством связывания со специфическими рецепторами тиреоидных гормонов. Выявлена способность ПХБ модифицировать их действие посредством связывания со специфическими рецепторами тиреоидных гормонов. Повышенное содержание ПХБ в организме было обнаружено у женщин, проживавших в 50–80-х гг. прошлого века в районе озер Онтарио и Мичиган (система Великих озер) и питавшихся рыбой, загрязненной ПХБ, а также при массовом отравлении ПХБ в г. Юшо (Япония) [54, 85]. Через плаценту и грудное молоко, в котором концентрация токсиканта достигала 10 мг/кг, ПХБ попадали в организм плодов и новорожденных. При наблюдении за потомством в течение 10 лет были обнаружены нарушения функции щитовидной железы, снижение (по сравнению с общепопуляционными) показателей интеллектуального развития детей и их иммунного статуса [24]. Эти изменения были сходны с наблюдающимися у потомства матерей с гипотиреозом. В г. Серпухове повышенное содержание ПХБ было выявлено в пищевых продуктах, а также в крови и грудном молоке работников конденсаторного завода [30].

ПХБ обладают слабыми эстрогенными свойствами и способны связываться с эстрогенными рецепторами. Введение токсиканта самкам крыс в течение 2 месяцев в дозе 3,3 мг/кг стимулировало рост матки у неполовозрелых животных, а у половозрелых вызывало укорочение овариального цикла, падение в крови

Тиреоидные гормоны

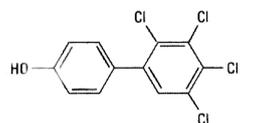


L-Тироксин

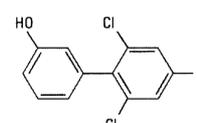


3,3',5'-Триодтиронин

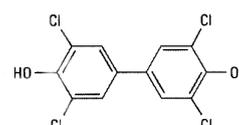
Различные типы ПХБ



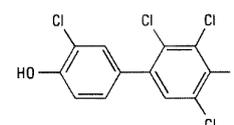
4-ОН-2',3',4',5'-тетраХБ



3-ОН-2',4',6'-триХБ



4,4'-диОН-3,3',5,5'-тетраХБ



4-ОН-2',3,3',4',5'-пентаХБ

Рис. 3. Структурные формулы тиреоидных гормонов и различных типов ПХБ.

уровня эстрадиола и прогестерона, сопровождавшееся уменьшением числа развивающихся фолликулов в яичниках, снижением частоты оплодотворения и имплантации зародышей. У норк доза ПХБ 11 мг/кг приводила к стерильности самок. У самцов отмечали снижение уровня тестостерона в крови [46].

Получены данные о роли ПХБ в развитии эндометриоза и возникновении рака молочной железы.

Как «фундаментальный и постоянно возрастающий фактор загрязнения живой и неживой природы Земли» [30] рассматриваются в настоящее время диоксины. Хотя диоксины не являются целевым продуктом, они в больших количествах образуются при производстве гербицидов, в процессах нефтепереработки, металлургии, производства бумаги, выделяются в больших количествах при техногенных инцидентах, сопровождающихся горением больших объемов веществ, содержащих хлор (упаковочная пленка, изделия из полимеров, в том числе – бутылки, оплетка кабелей и т.п.), лесных пожарах, содержатся в выхлопах автомобилей. В настоящее время одним из источников диоксинов становятся мусоросжигающие заводы.

Особая токсичность диоксинов обусловлена их способностью к активному взаимодействию с внутриклеточными рецепторами ароматических углеводородов (Aromatic hydrocarbon Receptor, AhR), часто называемыми «диоксиновыми». Считается, что система AhR

сформировалась до и независимо от появления диоксинов, однако естественный лиганд AhR-рецепторов неизвестен. Комплекс лиганд-AhR транслоцируется в ядро и связывается со специфическими локусами ДНК, что приводит к активации ряда репрессированных генов, в том числе – онкогенов (эпигенетический эффект). В результате этого происходят изменения клеточного метаболизма, сопровождающиеся образованием свободных радикалов, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов («окислительный стресс») и накоплением в клетках токсичных веществ («метаболический хаос»). Высокая токсичность диоксинов для репродуктивной системы человека была установлена после использования американской армией во Вьетнаме в качестве дефолианта препарата «Оранжевый агент», содержащего большие количества тетрахлордibenзодioxина (ТХДД) [29].

«Диоксиновая проблема» актуальна и для России. Исследования, проведенные недавно в Уфе, Чапаевске и других городах, где сосредоточены предприятия по производству хлорфеноловых гербицидов [2, 12, 25, 26], нефтепереработке и химическому синтезу, показали, что у людей и обитающих в этих местах животных содержание ТХДД в организме в 10-20 раз выше, чем в более «чистых» районах. В конце XX в. в грудном молоке жительниц Уфы концентрация ТХДД составила в среднем 26,9 пг/г жира, жительниц Чапаевска – 41,4 пг/г (в 2007 г. этот показатель снизился до 10,0 пг/г жира). Диоксин был обнаружен практически во всех продуктах питания, в особенно большом количестве – в мясе и молоке. Параллельно проведенный анализ заболеваемости жителей показал частое выявление такого специфического признака диоксинового воздействия как хлоракне, у женщин выявлены нарушения менструальной функции, повышение частоты самопроизвольных выкидышей и бесплодия, рост перинатальной смертности, пороков развития (в 6 раз!) у детей, увеличение количества онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, рост иммунодефицитных состояний, а также отмечен сдвиг соотношения полов у новорожденных в сторону девочек. У мужчин выявлялась «андроженная недостаточность» – снижение уровня тестостерона в крови и уменьшение концентрации сперматозоидов [10].

Антиандроенные свойства диоксинов были подтверждены в эксперименте. У самцов крыс при введении препарата 2,4-Д, содержащего ТХДД в количестве 30 пг/кг, наблюдали олигоспермию, снижение продукции тестостерона, эстрадиола и тиреоидных гормонов [13]. У мужского потомства самок крыс, получавших во время беременности ТХДД, происходила задержка опускания яичек в мошонку, снижение их веса, изменения гистологической структуры семенных канальцев, снижение продукции спермы, нарушения сперматогенеза с уменьшением концентрации спермиев и увеличением количества аномальных форм. Кроме того, отмечались гипоплазия предстательной железы, задержка наступления половой зрелости, нарушение полового поведения по типу бисексуальности [45]. Установлено, что при даче нетоксических доз ТХДД беременным мышам и хомякам у потомства обнаруживаются такие пороки, как расщепление твердого неба, гидронефроз, гипоспадия и др. [35].

Имеются данные о роли диоксинов в развитии эндометриоза [59].

Современный мир насыщен изделиями из полимеров, которые вытесняют «экологически более чистые» материалы из дерева, глины и металла. Ежегодное производство полимеров составляет десятки миллиардов тонн. После использования они в нарастающих объемах поступают во внешнюю среду и начинают вносить существенный вклад в загрязнение биосферы. Полистирол – наиболее широко используемый представитель полимеров. Показано [70], что олигомеры полистирола мигрируют, особенно при нагревании (в том числе в микроволновых печах), из пластиковых пакетов и контейнеров в их содержимое, в том числе в пищевые продукты. В опытах *in vitro* установлена способность полистирола усиливать пролиферацию эстрогенчувствительных клеток рака молочной железы человека. По данным М.В. Алдыревой и Т.С. Климовой [1], у работников цехов по обработке кожи, в рабочей зоне которых обнаружен стирол, повышена частота НМЦ и невынашивания беременности. В эксперименте показано, что стирол способен преодолевать плацентарный барьер и вызывать эмбриотропные эффекты, в том числе врожденные пороки [14].

Для придания эластичности изделиям из пластмасс широко используются так называемые пластификаторы. У некоторых из них выявлены свойства репродуктивных токсикантов. Прежде всего, это относится к группе эфиров фталевой кислоты, объединенных в группу фталатов (Фт). К пластификаторам относятся также используемые для стабилизации изделий из пластика неионные сурфактанты – алкилфенолэтоксилаты (фенольные стабилизаторы – Фс): бисфенол-А (БА), алкил-, октил- и нонилфенолы. Фт также обладают способностью переходить из материала, в котором они находятся, в соприкасающиеся с ними жидкости, в том числе воду, соки, молоко и другие пищевые продукты, а также непосредственно в организм, например, при жевании детьми изделий из полихлорвинила: пустышек, игрушек и т.п. Установлено, что концентрация бутилбензилфталата в молоке, маргарине, масле и сыре, находившихся в упаковках из пластика, достигает 47,8 мг/кг [76]. Согласно данным Агентства США по контролю за содержанием токсических веществ, БА в настоящее время определяется в моче 90% американцев [35], ежедневно в организм каждого жителя Америки поступает в среднем 2 мг фталатов. При переливании крови с использованием одноразовых систем из пластика поступление Фт в организм достигает 200–300 мг.

Фт способны связываться с рецепторами к эстрогенам. Отмечено, что с высоким уровнем Фт в моче женщин прямо коррелирует частота НМЦ и такие осложнения беременности, как анемия, токсемия, преэклампсия, невынашивание [1, 58]. В эксперименте на самках крыс и кроликов показано, что под влиянием Фт подавляется секреция эстрадиола, происходит супрессия овуляции, наблюдаются расстройства эстрального цикла, нарушение фолликулогенеза с формированием поликистоза яичников [62]. У самцов под воздействием введенных в организм Фт изменялась реакция клеток Сертоли на действие ФСГ, нарушался сперматогенез, снижалась концентрация и подвижность сперматозоидов [77].

Согласно G. Shonfelder и соавт. [75] Фт и Фс способны преодолевать плацентарный барьер. При даче диэтилгексил- и дибутилфталатов, БА, нонил- и октилфенола беременным самкам крыс и мышам было

обнаружено увеличение частоты пренатальной гибели плодов, мертворождаемости, врожденных пороков, в том числе – половой системы (крипторхизма и гипоспадии), снижение веса плодов, у самцов – веса яичек и эпидидимиса, уменьшение диаметра семенных канальцев и числа клеток Сертоли, в дальнейшем – снижение продукции сперматозоидов у потомства [44, 53]. По мнению авторов, причиной пороков половой системы самцов является снижение продукции тестостерона эмбриональными яичками вследствие антиандрогенного действия Фт.

Несмотря на прекращение (или сокращение) в последние десятилетия производства многих упомянутых выше ядохимикатов, обладающих свойствами репродуктивных токсикантов, и, соответственно, несмотря на уменьшение их содержания во внешней среде, многие из них выявляются в организме человека до сих пор. В конце XX в. ДДТ находили у 99% жителей Америки, ПХБ – у 95% [61, 63]. В грудном молоке повсеместно, включая Россию и страны СНГ, и в настоящее время находят большинство упомянутых ГПК, в том числе запрещенных к производству. Более того, установлен удваивающийся каждые 5 лет рост полибромированных дифенилэфиров в грудном молоке женщин в Швеции [33]. По своей биохимической структуре и свойствам эти соединения сходны с ПХБ, что позволяет отнести их к гормоноподобным ксенобиотикам.

Недавно было установлено, что бензофенон, метоксибензофенон, триметилциклогексил, метилбензилден и другие соединения, входящие в состав кремов, протекторов от ультрафиолетовых лучей, шампуней, лосьонов, губной помады, красок для волос и т.п., а также используемые в качестве ароматизаторов, проявляют гормоноподобные, в том числе эстрогенные свойства [66, 74]. Помимо проникновения через кожу установлен и «пищевой путь» попадания этих соединений в организм – через рыбу, в которой они были обнаружены в значительных количествах.

Судя по всему, начинают сбываться прогнозы о возможности образования новых соединений с непредсказуемыми свойствами в результате метаболических превращений загрязнителей, а также их реакций друг с другом. Так, недавно было отмечено появление соединений типа трис-хлорфенилэтанолов и трис-хлорфенилэтанов «неизвестного происхождения» в морских экосистемах [56, 68]. Подобно классическим хлорорганическим соединениям, они имеют высокую устойчивость во внешней среде, способны к глобальному распространению в биосфере и к аккумуляции в тканях организма, главным образом в жировой. Эти агенты были выделены из рыб и других гидробионтов, птиц, а также из организма человека [67]. Выявлена способность этих соединений связываться с рецепторами к эстрогенам и андрогенам. Хотя конкретные сведения о токсичности этих агентов, включая репродуктивную, пока отсутствуют, уже известные их свойства позволяют причислить их к ГПК. Таким образом, проблема влияния ГПК на репродуктивную систему человека продолжает оставаться высокоактуальной.

Как уже отмечалось, от влияния ГПК в большей степени страдает потомство, улучшение «качества» которого имеет важное значение в оздоровлении человеческой популяции. В этой связи представляется целесообразной дальнейшая работа в специальной области исследований – периконцептологии, или ги-

гиены зачатия в широком смысле. Она должна включать в себя изучение роли неблагоприятных средовых воздействий, заболеваний и патологических состояний организма матери в патологии оплодотворения и раннего развития. Конечной целью этой работы является создание системы охраны здоровья потенциальных родителей и будущего ребенка, для чего необходимо проведение научно обоснованных мероприятий по профилактике пренатальной патологии еще до наступления беременности или в самом ее начале. Необходима организация специализированной консультативной помощи супружеским парам, планирующим беременность, особенно тем, которые подвергаются воздействию вредных производственных факторов и проживают в экологически неблагополучных регионах. Это будет способствовать осуществлению реальной профилактики патологических зачатий, предупреждению нарушений внутриутробного развития в условиях действия на организм матери вредных средовых и профессиональных факторов, а также предупреждению беременности в случаях, когда условия зачатия могут оказать неблагоприятное влияние на половые клетки и зародыш или когда участвующие в оплодотворении гаметы несут те или иные дефекты.

В свете современных представлений о репродуктивных правах это особенно касается молодых людей, выбирающих профессию. Для профилактики репродуктивных нарушений им в первую очередь должна быть предоставлена полная и достоверная информация о профессиональных факторах, опасных для репродуктивного здоровья, даны исчерпывающие разъяснения о последствиях их воздействия на репродуктивную систему.

В аспекте рассмотрения факторов риска репродуктивной функции человека следует коснуться еще одной группы антропогенных, точнее, ятрогенных факторов. Они связаны со все более широким введением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), появившихся в связи с разработкой метода оплодотворения *in vitro* («дети из пробирки»), в практику лечения бесплодия. Безусловно, внедрение этих методов следует рассматривать как одно из наиболее значительных достижений медицинской науки XX в. Благодаря ему возможность иметь детей обрели миллионы супружеских пар, ранее обреченных на бездетность. Реальная возможность стать матерью появилась у женщин не только с удаленными или непроходимыми маточными трубами, но и у женщин, у которых отсутствуют яичники и даже матка. Реальную возможность стать отцом получили мужчины с выраженными формами олиго-, астено- и тератозооспермии и даже аспермии, если в пунктате придатка яичка или семенника обнаруживается хоть один живой, даже неподвижный сперматозоид. Высказана идея получения потомства от мужчин с полным отсутствием сперматогенеза путем использования методик клонирования.

Доля детей, живущих в результате использования методов ВРТ, составляет в ряде стран (США, Германия, скандинавские страны и др.) от 1% до 4%, а их общее количество на Земле превысило в настоящее время 3 миллиона. «Пробирочные дети» становятся фактором, начинающим оказывать влияние на демографические показатели страны.

Хотя внедрение методов ВРТ в практику безусловно является благом для конкретных супружеских пар с

бесплодием, возможность долгосрочных неблагоприятных последствий их применения для организма женщины и потомства изучена недостаточно. Из экспериментальных исследований известно, что следствием гормональной стимуляции овуляции и культивирования половых клеток и ранних зародышей вне организма может быть нарушение экспрессии родительского генома в процессе дифференцировки тканей и органов плода [52] и возникновение так называемых «болезней геномного импринтинга», сопровождающихся пороками развития и возникновением в детском возрасте опухолевых заболеваний, в том числе – рака [15]. Проведенные рядом авторов исследования показали, что, действительно, частота болезней импринтинга, в том числе синдромов Ангельмана и Беквита-Видемана, выше у потомства, родившегося в результате применения методов ВРТ [40, 64].

Проведенная в разных странах оценка течения беременности и родов, а также «качества» контингента новорожденных, родившихся в результате применения методов ВРТ, показывает следующее. Во-первых, такие беременности характеризуются более высоким уровнем угрозы прерывания, высокой частотой выкидышей (до 70%), невынашиванием, низким весом новорожденных и более высокой заболеваемостью и смертностью их в перинатальном периоде [20, 21, 42, 71]. Такие дети, особенно недоношенные, хуже адаптируются к внеутробному существованию, требуют больших финансовых затрат на выхаживание. Особенно тревожит отмеченная в ряде многоцентровых исследований повышенная частота пороков развития у таких детей, в том числе пороков развития органов половой системы [50].

Помимо того что женщины этой группы подвержены влиянию таких факторов, как повышенная частота гинекологической (в том числе эндокринной) патологии, соматических и инфекционных заболеваний, изменений, связанных с их более пожилым возрастом и т.п., указанное явление может быть обусловлено применением половых стероидов на ранних этапах беременности. Необходимость получения и последующего переноса в матку нескольких эмбрионов, обусловленная гормональной стимуляцией овуляции, ведет к по-

вышенной частоте многоплодия, что само по себе способствует патологии беременности, родов, плода и новорожденного.

Следует учесть, что дальнейшая разработка и совершенствование методов ВРТ идет по пути все большего «отрыва» их от естественного зачатия. Бесплодие мужчины с низкими показателями спермограммы можно рассматривать как защитный механизм, выработанный природой и препятствующий передаче неблагоприятного наследственного материала потомству. В то же время, использование метода внутрицитоплазматического введения сперматозоида (ИКСИ), при котором сперматозоид инъецируется инструментально с помощью микроманипуляторов непосредственно в яйцеклетку, позволяет «принять участие» в оплодотворении практически любому «дефектному», в том числе неподвижному, сперматозоиду, который в естественных условиях не способен преодолеть барьеры лучистого венца, блестящей зоны, цитоплазматической мембраны. Последствия этого для здоровья потомства изучены недостаточно. Однако имеются данные о более высокой частоте нарушений в мейозе при выраженных случаях олиго-, астено-, тератозооспермии, когда чаще применяется ИКСИ. Вероятно, именно поэтому рядом авторов отмечена повышенная частота хромосомных аномалий у зародышей, плодов и новорожденных при проведении процедуры ИКСИ [50, 65, 84]. В последнее время показана возможность того, что при ИКСИ потомству передается дефект в регионе FZF короткого плеча Y-хромосомы, ответственный за снижение фертильности мужчин [69].

Все сказанное требует крайней осторожности в оценке планов увеличить число центров вспомогательной репродукции в стране «для улучшения демографии» в рамках национальных программ по здравоохранению. ВРТ следует рассматривать только как средство помощи бесплодным супружеским парам. Представляется более логичным и целесообразным выделение дополнительных средств для улучшения социальных условий здоровых молодых супружеских пар, которые с большей вероятностью смогут «улучшить демографию» в стране.

Литература

1. *Алдырева М.В., Климова Т.С., Изюмова А.С., Тимофеевская Л.А.* Влияние фталатных пластификаторов на генеративную функцию // Гигиена труда и проф. заболеваний. – 1975. – № 12. – С. 25–29.
2. *Амирова З.К.* Техногенное загрязнение экосистем промышленного региона полихлорированными дибензо-парадиоксинами и дибензофуранами. – Уфа, 1999. – 148 с.
3. *Амстиславский С.Я., Ерошенко В.П.* Влияние экоэстрогенов на развитие репродуктивной системы млекопитающих // Онтогенез. – 2000. – № 3. – С. 165–177.
4. *Андреева Г.Ф., Рагимова О.А., Жукова Е.И.* Пороки развития новорожденных в Саратовской популяции // Влияние антро-

погенных факторов на структурные преобразования клеток, тканей и органов человека и животных. – Волгоград, 1995. – С. 7–8.

5. *Баранов В.С., Чеботарь Н.А.* Цитогенетические подходы к тестированию повреждающей активности фармакологических веществ и ядохимикатов на ооцитах и зародышах // Генетические аномалии развития человека. – Киев, 1982. – С. 32–36.

6. *Бескровная Н.И., Баласанян И.Г., Хрусталева Г.Ф., Свечникова Ф.А.* Тезисы № 31 // Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды / Ред. А.А. Поленов. – Л., 1987.

7. *Васьковская Л.Ф.* Циркуляция и трансформация хлор-, фосфор- и ртутьсодержа-

- щих препаратов в системе окружающая среда – биологический объект. – Киев: Наукова думка, 1985. – 85 с.
8. *Во Динь Винь, Слозина Н.М., Никитин А.И.* Характер эстрального цикла, частота ановуляции, хромосомных гаметопатий и эмбриональная гибель у крыс при заправке самок 2,4-Д до беременности // *Арх. анат. гистол. эмбр.* – 1990. – № 9. – С. 69–73.
 9. *Гайнуллина М.К.* Производственная обусловленность нарушений репродуктивного здоровья женщин-работниц нефтехимического производства // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2000. – № 3. – С. 40–42.
 10. *Галимов Ш.Н., Валеева Х.Г., Камилов Ф.Х. и др.* Репродуктивное здоровье мужчины как индикатор экологического неблагополучия // *Лечение бесплодия: нерешенные проблемы.* – Саратов, 2001. – С. 15–16.
 11. *Гусев А.А.* Проблемы эколого-экономической безопасности в Курской области // *Медико-экологические информационные технологии.* – Курск, 1998. – С. 64–66.
 12. *Елина В.А.* Состояние специфических функций работниц производства гербицидов группы 2,4-Д. Автореф. дис... канд. мед. наук. – Уфа, 1980. – 14 с.
 13. *Жаворонков А.А., Малышева Л.Н., Галимов Ш.Н. и др.* Морфофункциональная характеристика семенников белых крыс при воздействии диоксинсодержащего гербицида 2,4-Д // *Арх. патол.* – 1998. – № 2. – С. 51–53.
 14. *Злобина Н.С., Бржевский В.В.* Отдаленные последствия действия стирола // *Гигиена труда.* – 1983. – № 4. – С. 36–38.
 15. *Исаев А.А. и соавт.* Вспомогательная репродукция человека и болезни геномного импринтинга // *Проблемы репродукции.* – 2005. – № 2. – С. 74–78.
 16. *Калашишникова Е.П., Зубжицкая Л.Б.* Экологически зависимые нарушения репродуктивной функции человека и их биологическая индикация // *Биологическая индикация в антропоэкологии.* – Л.: Наука, 1984. – С. 156–160.
 17. *Колесникова Т.Н.* Преждевременное угасание репродуктивной функции как проявление экологической дезадаптации // *Роль экологических и производственных факторов в формировании патологии репродуктивной функции женщины* / Ред. П.И. Терешин. – М., 1992. – С. 68–70.
 18. *Комарова Л.И.* Носительство ДДТ и некоторые стороны его влияния на организм. Автореф. дис... канд. мед. наук. – Киев, 1969. – 24 с.
 19. *Кошелева Н.Г., Евсюкова Н.И.* Влияние экологических факторов на развитие плода и новорожденных // *Советская медицина.* – 1991. – № 12. – С. 29–32.
 20. *Кузнецова В.С., Логинова И.Н., Коротких Н.Н.* Особенности адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рожденных у женщин с бесплодием в анамнезе после циклов ЭКО // *Журн. теор. практик.* – 2001. – Т. 1. – С. 59–62.
 21. *Локшин В.Н.* Клинико-статистическая характеристика здоровья детей, зачатых в результате ЭКО // *Проблемы репродукции.* – 2005. – № 2. – С. 54–55.
 22. *Мазорчук Б.Ф.* Беременность и роды у женщин, проживающих в зонах воздействия пестицидов. Автореф. дис...канд. мед. наук. – Винница, 1988. – 25 с.
 23. *Николаев А.А.* Воздействие техногенных поллютантов на сперматогенез // *Вестник Рос. ВМА* 2008. – № 3, прил. 2, ч. 1. – С. 105.
 24. *Ревич Б., Коррик С., Альтшуль Л. и др.* Полихлорированные бифенилы и нарушения репродуктивного здоровья // *Диоксины – супертоксиканты XXI в.* – Москва-Ханой, 2000. – № 5. – С. 104–115.
 25. *Сергеев О.В., Ревич Б., Сахаров И.В. и др.* Содержание ПХДД/ ПХДФ на территории завода, в окружающей среде и продуктах питания Чапаевска после полной остановки завода, выпускавшего пестициды, и 10 лет реабилитационных программ // *Вестник Рос. ВМА.* – 2008. – № 3, прил. 2, ч. 1. – С. 90.
 26. *Сергеев О.В., Шелепчиков А.А., Денисова Т.А. и др.* Пилотное исследование содержания стойких загрязнителей в грудном молоке женщин Чапаевска // *Вестник Рос. ВМА.* – 2008. – № 3, прил. 2, ч. 1. – С. 124–125.
 27. *Серов В.Н., Кожин А.А.* Эколого-генеративный диссонанс и патофизиологические аспекты нарушений генеративной функции центрального генеза // *Акушерство и гинекология.* – 1988. – № 8. – С. 12–15.
 28. *Сивочалова О.В.* Особенности репродуктивной системы женщин, работающих овощеводами закрытого грунта. Автореф. дис... докт. мед. наук. – Л., 1989. – 45 с.
 29. *Умнова Н.В., Лазаренко Д.Ю., Жученко Н.А., Ву Хонг-Зиен.* Медико-генетические исследования последствий применения оранжевого агента в провинции Куанг-Чи во Вьетнаме // *Вестник Рос. ВМА.* – 2008. – № 3, прил. 2, ч. 1. – С. 67.
 30. *Федоров Л.А.* Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспектива. – М.: Наука, 1993. – 265 с.
 31. *Федоров Л.А., Яблоков А.В.* Пестициды – токсический удар по биосфере. – М.: Наука, 1999. – 461 с.
 32. *Хамидов М.С.* Детородная функция, исход беременности и родов у женщин, занятых выращиванием и возделыванием хлопчатника. Автореф. дис... докт. мед. наук. – Самарканд, 1986. – 29 с.
 33. *Betts K.S.* Unwellcome guest // *Environ. Health Persp.* – 2008. – Vol. 116. – P. 363–366.
 34. *Birnbaum L.S.* Endocrine effects of prenatal exposure to PCBs, dioxins and other xenobiotics // *Environ. Health Persp.* – 1994. – Vol. 102. – P. 676–679.
 35. *Bucher J.R.* Bisphenol A. Where to now? – *Environ. Health Persp.* – 2009. – Vol. 117. – P. A96–A97.
 36. *Burlington H. and Lindeman V.* Effect of

- DDT on testes and secondary sex characters of white leghorn cockerels // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1950. – Vol. 74. – P. 48–51.
37. *Carlsen E., Giverman A., Keiding N., and Skakkeback N.E.* Evidence of decreasing quality of semen during the past 50 years // *Brit. Med. J.* – 1992. – Vol. 305. – P. 609–613.
38. *Cohn B.A., Wolff M.S., and Cirillo P.M.* DDT and breast cancer in young women // *Environ. Health Persp.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1406–1414.
39. *Coone P.S. and Eroschenko V.P.* Inhibitory effects of technical grade methoxychlor on development of neonatal male mouse reproductive organs // *Biol. Reprod.* – 1990. – Vol. 42. – P. 587–598.
40. *De Baun M.R., Niemitz E.L., and Feinberg A.R.* Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedeman syndrome and epigenetic alteration of LIT1 and H19 // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72. – P. 156–160.
41. *De Guise S., Martineau D., Beland P., and Fournier M.* Possible mechanisms of action of environmental contaminants on St. Lawrence Beluga Whales (*Delphinapterus leucas*) // *Environ. Health Persp.* – 1995. – Vol. 103. – P. 73–78.
42. *De Mouzon J, Allali F, Bachelot A. et al.* Results of the french multicenter study comparing babies born after IVF and after natural conception // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – Abstr. Book 1. – P. 107–108.
43. *Dougherty R.C., Whitaker M.J., Tang S.-Y. et al.* Sperm density and toxic substances: a potential key to environmental health hazards // *Environ. Health Chemistry – The Chemistry of Environ. Agents as Potential Hum. Hazards* / Ed. McKinney J.D. – Ann. Arbor. Sci. Publish., 1980. – P. 263–278.
44. *Ema M. and Miyawaki E.* Adverse effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given monobutyl phthalate, a metabolite of dibutyl phthalate, during late pregnancy // *Reprod. Toxicol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 189–194.
45. *Fagi A.S., Dalsenter P.R., Ligensa A. et al.* Effect on male fertility and testis concentration of low doses of 2,3,7,8-TCDD in offspring of rats exposed during pregnancy and lactation // *Teratology.* – 1997. – Vol. 56. – P. 403.
46. *Gellert R.J.* Uterotropic activity of PCBs: conformationally restricted structural probes // *Mol. Pharm.* – 1988. – Vol. 33. – P. 120–126.
47. *Gladen B.C., Monaghan S., Lukjanova E.M. et al.* Organochlorines in breast milk from two cities in Ukraine // *Environ. Health Persp.* – 1999. – Vol. 107. – P. 459–462.
48. *Gray L.E., Ostby J.S., Ferrell J.M. et al.* A dose-response analysis of methoxychlor-induced alterations of reproductive development and function in the rat // *Fund. Appl. Toxicol.* – 1989. – Vol. 12. – P. 92–108.
49. *Hall D.L., Pajne L.A., Putnam J.M. et al.* Effect of methoxychlor on implantation and embryo development in the mouse // *Reprod. Toxicol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 707–708.
50. *Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C., and Webb S.* The risk of mayor birth defects after ICSI and IVF // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 72. – P. 1338–1341.
51. *Hauser R., Chen Z., Pothier L. et al.* The relationship between human semen parameters and environmental exposure to PCB and p,p1-DDE. – *Environ. Health Persp.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1505–1511.
52. *Ho Y., Wigglesworth K., Eppig J.J., and Shultz R.M.* Preimplantation development of mouse embryos in KSOM: augmentation by amino acids and analysis of gene expression // *Mol. Reprod. Dev.* – 1995. – Vol. 41. – P. 232–238.
53. *Imayama T., Shono O., Zakaria O. et al.* Prenatal phthalate causes cryptorchidism by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats // *J. Pediatr. Surg.* – 1997. – Vol. 32. – P. 18–21.
54. *Jacobson J.L. and Jacobson S.W.* Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 783–789.
55. *James W.H.* Secular trend in reported sperm counts // *Andrologia.* – 1980. – Vol. 12. – P. 381–388.
56. *Jarman W.M., Simon M., and Nostrom R.J.* Global distribution of tris[4-chlorophenyl] methanol in high tropic level birds and mammals – *Environ. Sci. Technol.* – 1992. – Vol. 26. – P. 1770–1774.
57. *Jarrell J., Villeneuve D., Franklin C. et al.* Contamination of human ovarian follicular fluid and serum by chlorinated organic compounds in three Canadian cities // *J. Can. Med. Assoc.* – 1993. – Vol. 148. – P. 1321–1327.
58. *Keice W.R., Gray L.E., and Wilson E.M.* Antiandrogens as environmental endocrine disruptors // *Reprod. Fertil. Dev.* – 1998. – Vol. 10. – P. 105–111.
59. *Koninckx P.R., Braet P., Kennedy S.H. and Barlow D.H.* Dioxin pollution and endometriosis in Belgium // *Hum. Reprod.* – 1994. – Vol. 9. – P. 1001–1002.
60. *Krause W., Hamm K., and Weissmuller J.* The effect of DDT on spermatogenesis of the juvenile rat // *J. Bull. Environ. Contam. Toxicol.* – 1975. – Vol. 14. – P. 171–179.
61. *Krauthaker B., Reiner E., Votava-Raii A. et al.* Organochlorine pesticides and PCB in human milk collected from mothers nursing hospitalized children // *Chemosphere.* – 1998. – Vol. 37. – P. 27–32.
62. *Loweckamp-Swan T. and Davis B.J.* Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system // *Environ. Health Persp.* – 2003. – Vol. 111. – P. 139–145.
63. *Maclintosh D.L., Kabira K.W., and Rayan P.B.* Longitudinal investigation of dietary exposure to selected pesticides // *Environ. Health Persp.* – 2001. – Vol. 109. – P. 145–150.
64. *Maher E.R., Brueton L.A., Bowdin S.C. et al.* Beckwith-Wiedeman syndrome and assisted reproductive technology // *J. Med. Genet.* –

2003. – Vol. 40. – P. 62–64.
65. *Martin J.A., Mathews T.J., and Ventura S.J.* Birth and Death // National Vital Statistics Reports. – National Center for Health Statistics, 1999. – Vol. 47. – № 25. – 98 p.
66. *Menkveld R., Coetzee K., Smith T., and Kryer T.F.* Is male fertility potential on the decline? – Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 12. – Abstr. Book.1. – P. 136–137.
67. *Miller D., Wheals B.B., Beresford N., and Sumper P.* Estrogenic activity of phenolic additives determined by an in vitro yeast bioassay // Environ. Health Persp. – 2001. – Vol. 109. – P. 133–138.
68. *Minh T.B., Watanabe M., Tanabe Sh. et al.* Specific accumulation and elimination kinetics of tris(4-chlorophenyl)methane, tris(4-chlorophenyl)methanol, and other persistent organochlorines in humans from Japan // Environ. Health Persp. – 2001. – Vol.109. – P. 927–935.
69. *Ng S.C., Liow S.L., Almadi A et al.* ICSI – is there a need for an animal model, especially is assessing the genetic risks involved? – Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10. – P. 2513–2515.
70. *Ohyama K., Nagai F., and Tsuchiya Y.* Certain styrene oligomers have proliferative activity on MCF-7 human breast tumor cells and binding affinity for human estrogen receptor A // Environ. Health Persp. – 2001. – Vol. 109. – P. 699–703.
71. *Ombelet W., Martens G., Sutter J.O. et al.* Perinatal outcome of 11938 single and 3108 twin birth after non-IVF // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, suppl.1. – P. 13.
72. *Paulozzi L.J.* International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism // Environ. Health Persp. – 1999. – Vol. 107. – P. 297–302.
73. *Salazar-Garcia F., Gallardo-Diaz E., Ceron-Mireles P. et al.* Reproductive effects of occupational DDT exposure among male malaria control workers // Environ. Health Persp. – 2004. – Vol. 112. – P. 542–547.
74. *Schlumpf M., Cotton B., Conscience M. et al.* In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens – Environ. Health Persp. – 2001. – Vol. 109. – P. 239–244.
75. *Schonfelder G., Wittfoht W., Hopp H. et al.* Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit // Environ. Health Persp. – 2002. – Vol. 110. – P. A703–A707.
76. *Sharman M., Read W.A., Castle L. et al.* Levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and total phthalate esters in milk, cream, butter and cheese // Food Add. Contam. – 1994. – Vol. 11. – P. 375–385.
77. *Siddiqui A. and Srivastava S.R.* Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate administration on rat sperm count and on sperm metabolic enzymes // Bull. Environ. Contam. Toxicol. – 1992. – Vol. 48. – P. 115–119.
78. *Sharpe R.H. and Skakkeback N.E.* Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? – Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 1392–1395.
79. *Spira A. and Multinger L.* The effect of industrial and agricultural pollution on human spermatogenesis // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13. – P. 2041–2042.
80. *Stillman R.J.* In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effect on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring // Am J. Obstet. Gynecol. – 1982. – Vol. 142. – P. 905–921.
81. *Swan Sh., Elkin E., and Fenster L.* The question of declining sperm density revisited of 101 studies published 1934–1996 // Environ. Health Persp. – 2000. – Vol. 108. – P. 961–966.
82. *Swan Sh., Kruse R.L., Liu F. et al.* Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure // Environ. Health Persp. – 2003. – Vol. 111. – P. 1478–1484
83. *Swerdlow A.J., Stavola B.L., Swanwick M.A., and Maconochie N.E.* Risks of breast and testicular cancer in twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1723–1728.
84. *Tournage M., Liu J., Nagy Z. et al.* ICSI: the Brussels experience // Reprod. Fert. Dev. – 1995. – Vol. 7. – P. 269–279.
85. *Tsukimori K., Tokunaga S., Shibata S. et al.* Long term effect of PCB and dioxins on pregnancy outcome in women affected by the Yusho incident. Environ // Environ. Health Persp. – 2008. – Vol. 116. – P. 626–630.
86. *Van Waeleghem K., De Clezsq N., Vermeulen L. et al.* Deterioration of sperm quality in young Belgian men during recent decades // Hum. Reprod. – 1996. – Vol. 9. – P. 73.
87. *Weinder J.S., Moller H., Jensen T.K. et al.* Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. Environ / Environ. Health Persp. – 1998. – Vol. 106. – P. 793–796.
88. *Working P.K.* Male reproductive toxicology: comparison of the human to animal models // Environ. Health Persp. – 1988. – Vol. 77. – P. 37–44.