

ДИОКСИНЫ И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС ЭЯКУЛЯТА: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ С ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ?

© С.Ш. Галимова, А.Ф. Гайсина, О.Ю. Травников, Э.Ф. Галимова

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация

Обоснование. Мужское бесплодие представляет собой глобальную проблему, которым страдает 7-8% мужского населения промышленно развитых стран. В качестве одной из первостепенных причин увеличения частоты infertility называется экологическое неблагополучие. Вместе с тем, прямые доказательства ассоциации техногенных воздействий и дисфункции сперматозоидов отсутствуют.

Цель. Оценка взаимосвязи окислительно-восстановительного статуса семенной плазмы с уровнем контаминации эякулята полихлорированными дибензо-пара-диоксинами/фуранами при идиопатическом бесплодии у мужчин.

Материалы и методы. Обследовано 170 бесплодных и 46 фертильных мужчин. Диоксины и фураны определяли с помощью высокоэффективной газовой хроматографии и хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения в соответствии с рекомендациями Агентства США по охране окружающей среды. О метаболическом статусе семенной плазмы судили по редокс-состоянию глутатиона и никотинамидных нуклеотидов. Анализ результатов исследования выполнен в соответствии с руководством по медицинской статистике с применением методов математического анализа.

Результаты. У бесплодных мужчин содержание экопеллютантов класса диоксинов/фуранов в эякуляте было выше, чем у фертильных доноров, более чем в 2 раза. Максимальный уровень наиболее токсичного конгенера 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина выявлен при патоспермии. Состояние ключевых редокс-систем эякулята при бесплодии характеризовалось увеличением концентрации окисленного глутатиона, уменьшением уровня восстановленных никотинамидных нуклеотидов, и, как следствие, дисбалансом окислительно-восстановительного статуса. Обсуждаются молекулярные механизмы токсического действия диоксинов на сперматогенез, которые могут быть опосредованы модуляцией состояния редокс-чувствительных сигнальных систем.

Выводы. Сделан вывод о существовании непосредственной взаимосвязи между загрязнением окружающей среды соединениями хлорорганической природы и патологией функции воспроизводства.

Ключевые слова: бесплодие, эякулят, диоксины, глутатион, никотинамидные нуклеотиды, окислительно-восстановительный потенциал.

DIOXINS AND SPERM REDOX STATUS: IS THERE A CONNECTION WITH FERTILITY?

© S.Sh. Galimova, A.F. Gaysina, O.Yu. Travnikov, E.F. Galimova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation



Background. Male infertility is a global problem that affects 7-8% of the male population of industrialized countries. One of the primary reasons for increasing the frequency of infertility is environmental distress. At the same time, there is no direct evidence of the association of technogenic effects and dysfunction of spermatozoa.

Aim. To assess the relationship between the oxidation-reduction status of seminal plasma and the level of ejaculate contamination with polychlorinated dibenzo-para-dioxins/furans in idiopathic infertility in men.

Materials and methods. 170 infertile and 46 fertile men were examined. Dioxins and furans were determined using high-performance gas chromatography and high-resolution chromatography mass spectrometry in accordance with the recommendations of the US Environmental Protection Agency. The metabolic status of the seminal plasma was assessed by the redox state of glutathione and nicotinamide nucleotides. The analysis of the results of the study was carried out in accordance with the manual on medical statistics using the methods of mathematical analysis.

Results. In infertile men the content of ecopollutants class of dioxins/furans in the ejaculate was higher than fertile donors, more than 2 times. The maximum level of the most toxic congener of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in pathospermia was revealed. The state of the key redox systems of ejaculate in infertility was characterized by an increase in the concentration of oxidized glutathione, a decrease in the level of reduced nicotinamide nucleotides, and, as a consequence, an imbalance of the redox status. Molecular mechanisms of toxic effects of dioxins on spermatogenesis, which can be mediated by modulation the state of redox-sensitive signaling systems, are discussed.

Conclusions. It is concluded that there is a direct relationship between the pollution of the environment compounds of organochlorine nature and the pathology of the reproduction function.

Keywords: *infertility, ejaculate, dioxins, glutathione, nicotinamide nucleotides, oxidation-reduction potential.*

Важнейшей детерминантой мужского здоровья является загрязнение окружающей среды. Только в Европейском сообществе экономические затраты, связанные с воздействием поллютантов на мужскую репродуктивную систему, достигают 15 млрд € ежегодно [1]. Высокая частота бесплодия в развитых странах явилась предпосылкой для появления гипотез, связывающих этот феномен с экологическим неблагополучием [2,3].

Большинство репротоксикантов относится к стойким органическим загрязнителям – СОЗ, список которых включает более 20 веществ: ДДТ, алдрин, хлордан, мирекс, токсафен, полихлорбифенилы (ПХБ), полихлордифенилдиоксины (ПХДД), полихлордифенилдиоксины (ПХДФ) и др. Для СОЗ характерна высокая токсичность, устойчивость в окружающей среде, липофильность, способность к переносу на большие расстояния, накоплению в экосистемах и тканях живых организмов [4].

Наиболее изучены полигалогенированные соединения – ПХДД, ПХБ и ПХДФ, которые реализуют свои эффекты через арилуглеводородный рецептор (AhR), ассоциированный с ксенобиотик- и антиоксидант-респонсивными элементами ДНК, контролирующими активность транскрипционных факторов кислородного и липидного гомеостаза, воспалительного и иммунного ответа [5]. Существуют многочисленные косвенные свидетельства причастности диоксиноподобных соединений к нарушениям функции воспроизводства, преимущественно экспериментального характера. Вместе с тем, молекулярные механизмы взаимосвязи диоксинового загрязнения и мужской репродуктивной патологии практически не исследованы [6].

Цель исследования

Анализ метаболического профиля спермоплазмы мужчин с различным уровнем диоксиновой контаминации эякулята

как сенсора химического стресса при патологии фертильности.

Материалы и методы

В исследование включено 170 бесплодных пациентов в возрасте 20-43 лет. Критерии исключения – тяжёлая соматическая патология, заболевания яичек и их придатков. Группу сравнения составили 46 фертильных мужчин. Исследование выполнялось с информированного согласия пациентов. Выполнен анализ спермограммы и определение в эякуляте конгенов ПХДД/Ф. Количественное определение диоксинов осуществляли с помощью высоко-эффективной капиллярной газовой хроматографии и хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения [7]. Бесплодные мужчины были разделены на две группы: первую составили пациенты без изменений спермограммы (нормоспермия, 65 человек), вторую – пациенты с патоспермией (105 чел.). Образцы эякулята были объединены, для анализа использовали 100 мл суммарного пула.

О метаболическом статусе спермы судили по окислительно-восстановительному потенциалу пиридиновых нуклеоти-

дов, т.е. соотношению $[NAD^+]/[NADH]$, которое рассчитывается исходя из молярных концентраций лактата и пирувата. Концентрацию лактата в семенной плазме определяли с помощью фотометрического метода (Citric Screen, Bio Screen). Длина волны измерения: 390-410 нм. Концентрацию пирувата находили в сопряженной реакции с использованием ЛДГ (Sigma-Aldrich). В качестве дополнительного критерия редокс-состояния эякулята использовали соотношение окисленных (GSSG) и восстановленных (GSH) форм глутатиона [8]. Полученные материалы обрабатывались с помощью общепринятых методов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение.

Исследование ПХДД/Ф выявило особенности их содержания и распределения в эякуляте (табл. 1). Уровень диоксинов/фуранов в семенной жидкости бесплодных мужчин обеих групп был больше, чем в группе сравнения. Существенных отличий суммарной концентрации этих поллютантов у инфертильных пациентов с нормо- и патоспермией не обнаружено.

Таблица 1

Содержание ПХДД/ПХДФ в сперме обследованных мужчин (теq, нг/г липидов)

Конгенер	Фертильные доноры (n=46)	Бесплодные мужчины	
		Нормоспермия (n=65)	Патоспермия (n=105)
ТХДД	19,1	31,9	58,5
ПНХДД	28,7	59,0	47,6
ГКХДД	18,3	16,8	22,1
ГпХДД+ОХДД	13,5	38,6	33,9
ТХДФ+ПНХДФ	98,4	294,5	279,4
ГКХДФ	22,6	16,5	19,4
ГПХДФ+ОХДФ	11,9	9,3	21,2
ВСЕГО	212,5	466,6	482,1

Примечание: ТЕQ – токсические эквиваленты ВОЗ; ГкХДД – гексахлордibenзо-п-диоксин; ОХДД – октахлордibenзо-п-диоксин; ГпХДД – гептахлордibenзо-п-диоксин; ОХДФ – октахлордibenзофуран; ГкХДФ – гексахлордibenзофуран; ПнХДД – пента-хлордibenзо-п-диоксин; ГпХДФ – гептахлордibenзофуран; ПнХДФ – пентахлор-дibenзофуран; ТХДД – тетрахлордibenзо-п-диоксин

Самый токсичный конгенер 2,3,7,8-ТХДД был найден в наибольшей концентрации у мужчин с патоспермией. Однако тетра-изомеры ПХДД не вносили

значительного вклада в общий уровень «диоксиновой» экспозиции – на их долю приходилось 12% эквивалентной дозы, основная же лепта принадлежала тетра- и

пентафуранам, побочным продуктам отбеливания целлюлозы. Возможно, эта ситуация может быть обусловлена долговременным постепенным выделением полихлорированных дибензофуранов из неизвестного источника, поскольку профессиональный и жизненный маршрут пациентов не был связан с производством целлюлозы.

Обращает на себя внимание относительно высокий фон загрязнения спермы пента-изомерами диоксинов, которые сопутствуют горению поливинилхлорида, а также гепта- и окта-изомерами – спутниками процессов сжигания мусора. В целом профиль конгенов ПХДД/Ф в эякуляте отражает источники их эмиссии и противоречит представлениям о криптогенном генезе репродуктивной патологии.

Из сравнения полученных данных с другими биосредами, отражающими диоксиновую «нагрузку», следует, что их концентрация в эякуляте в пересчете на липиды выше, чем в материнском молоке и близка к диапазону значений в крови работников диоксиноопасных производств. Однако абсолютное содержание диоксинов в сперме, из-за низкого уровня липидов в этой жидкости (1,04 г/л при патоспермии и 1,46 г/л при нормоспермии) оказывается многократно ниже, чем в других биологических жидкостях.

Содержание поллютантов, выраженное в абсолютных единицах, может не отражать вероятные последствия контаминации. Для наглядного представления о возможности повреждающего действия чужеродных соединений на сперматозоиды был произведен пересчет содержания диоксинов на одну клетку. У пациентов с нормоспермией на один сперматозоид приходится примерно 16 молекул диоксинов и родственных соединений, а у пациентов с патоспермией 72 молекулы. Несмотря на условность подобного подхода, приведенные цифры демонстрируют реальность угрозы, которую несут с собой эти вещества при поступлении в сперму.

Более высокая концентрация диоксинов и фуранов в сперме инфертильных пациентов подтверждает наличие взаимо-

связи состояния среды обитания и репродуктивной патологии. Свидетельством экзогенного загрязнения эякулята выступает наличие специфического набора конгенов ПХДД/Ф, соответствующего номенклатуре современных химических предприятий.

Принимая во внимание свойства диоксинов как супертоксикантов и вовлеченность арилуглеводородного рецептора в регуляцию репродуктивной функции [9], можно утверждать, что соединения этой природы способны индуцировать нарушения сперматогенеза.

Реализация репротоксического действия диоксинов может осуществляться различными путями. Один из таких механизмов сопряжен с модуляцией редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE – молекулярного сенсора гомеостаза, которая предназначена для защиты клеток при стрессе [10]. Исполнительными звеньями этого сигнального пути являются система глутатиона и редокс-состояние никотинамидных нуклеотидов, результаты определения статуса которых у мужчин с высоким уровнем диоксинов в эякуляте приведены в таблице 2.

Как видно, для эякулята мужчин группы сравнения характерно высокое значение коэффициента $[НАД^+]/[НАДН]$, что свидетельствует о аэробной направленности метаболических процессов [11]. У бесплодных пациентов концентрация никотинамидных нуклеотидов в спермоплазме при бесплодии уменьшалась за счет окисленной формы. При бесплодии мужчин обнаружено также резкое падение величины редокс-потенциала, т.е. переход этой системы как триггера регуляторного статуса клеток и тканей в гипервосстановленное положение, соответствующее анаэробизации реакций промежуточного обмена [12]. Редокс-статус пиридиновых коферментов играет ведущую роль в контроле скорости метаболизма, постоянства внутренней среды и модуляции межклеточных и внутриклеточных взаимодействий при экстремальных воздействиях [13].

Поэтому дисбаланс окислительно-восстановительного статуса может высту-

Таблица 2

**Показатели системы никотинамидных нуклеотидов
и глутатиона в эякуляте**

Показатель	Фертильные доноры	Бесплодные мужчины
GSH, мкМ/л	7,8 ± 0,6	6,9 ± 0,5
GSSG, нМ/л	83,5 ± 7,2	106 ± 9,7*
[GSH]/[GSSG]	90,1 ± 9,6	63,1 ± 3,4*
[НАД ⁺]/[НАДН] [НАДФ ⁺]/[НАДФН]	4274±33	2216±19
	5,3±0,5	19,2±2,1*

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с фертильными донорами

пать в качестве основной предпосылки неудовлетворительных исходов лечения идиопатического бесплодия. Степень окисления-восстановления пиридиннуклеотидов тесно связана с биогенезом митохондрий, проницаемостью ионных каналов, процессами эпигенетической модификации и репарации ДНК, которые детерминируют интенсивность генерации/нейтрализации кислородных радикалов как регулятора старения и клеточного цикла в целом [14].

НАД⁺ является субстратом для поли(АДФ-рибоза)-полимераз и сиртуинов, которые регулируют развитие и жизненный цикл клеток [15]. При низком уровне НАД⁺ нарушается ацетилирование гистонов и их замещение протаминами в ходе спермиогенеза, растет доля аномальных сперматозоидов. Сиртуины выступают как модуляторы метаболических и стрессиндуцированных реакций, благодаря их активации пиридиннуклеотиды связывают окислительно-восстановительное состояние с сигнальными и транскрипционными процессами [16]. Таким образом, сдвиги их содержания могут отразиться на выживаемости и гибели гамет через несколько тесно связанных механизмов. С этих позиций метаболизм НАД⁺ может рассматриваться в качестве перспективной молекулярной мишени при различной патологии [17], включая бесплодие.

Пиридиннуклеотиды тесно связаны с системой глутатиона, выполняющей функцию биологического редокс-буфера. В норме GSSG составляет небольшую часть суммарного пула, поэтому соотношение GSH/GSSG смещено в сторону восстановленной формы, что необходимо

для интактности тиольных групп и повышения толерантности к окислительным воздействиям. Поэтому данные о дисбалансе [GSH]/[GSSG] могут свидетельствовать о дисфункции тиолдисульфидной системы в половых клетках при фоновой экспозиции диоксинами.

Прирост GSSG приводит к инактивации сульфгидрильных групп, ключевых ферментов детоксикации и антиоксидантной защиты, что нарушает течение сигнальных процессов, индуцирует лавинообразный синтез реактивных форм кислорода и снижение устойчивости клеток к стрессу. Продемонстрировано существенное усиление токсичности поллютантов при снижении концентрации восстановленного глутатиона в отдельных тканях, следовательно, истощение его пула может привести к нарушениям сперматогенеза. Примечательно, что у этой же категории пациентов отмечена недостаточность ростовых факторов и хемокинов, облигатных участников пролиферативных и иммунных процессов в репродуктивных органах, следствием чего является уменьшение фертилизационного потенциала сперматозоидов [18].

Нарушения функционирования системы глутатиона – одна из отличительных черт окислительного стресса, непременно спутника патологии сперматогенеза [19]. ARE (антиоксидант-респонсивный элемент) триады Keap1/Nrf2/ARE контролирует экспрессию батареи генов, кодирующих практически все глутатионзависимые ферменты антиоксидантной защиты и биотрансформации ксенобиотиков.

В настоящее время характер модуляции доменов Keap1/Nrf2/ARE при беспло-

дии практически не исследован и, несмотря на наличие многочисленных доказательств ключевой роли свободнорадикальных процессов в патогенезе инфертильности [20], лечение этой патологии остается мало эффективным. Комплекс Keap1/Nrf2/ARE – одна из наиболее изучаемых молекулярных мишеней при широком спектре заболеваний. Таким образом, поиск путей фармакологической регуляции состояния Keap1/Nrf2/ARE является важнейшим этапом разработки мультитаргетной коррекции репродуктивной патологии.

Выводы

1. Одной из причин развития идиопатического бесплодия у мужчин является поступление стойких органических загрязнителей класса диоксинов/фуранов.
2. Контаминация эякулята хлороорганическими поллютантами дает возможность

Литература

1. Hauser R., Skakkebaek N., Hass U., et al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union // Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100, №4. P. 1267-1277.
2. Eisenberg M., Chen Z., Ye A., et al. Relationship between physical occupational exposures and health on semen quality: data from the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study // Fertil. Steril. 2015. Vol. 103, №5. P. 1271-1277.
3. Chiang C., Mahalingam Sh., Flaws J. Environmental contaminants affecting fertility and somatic health // Semin. Reprod. Med. 2017. Vol. 35, №3. P. 241-249.
4. Амирова З.К., Сперанская О.А., Галимов Ш.Н. Новые стойкие органические супертоксиканты и их влияние на здоровье человека. М.: Эко-Согласие, 2016.
5. Ma Q., He X. Molecular Basis of Electrophilic and Oxidative Defense: Promises and Perils of Nrf2 // Pharmacol. Rev. 2012. Vol. 64. P. 1055-1081.
6. Galimova E.F., Amirova Z.K., Galimov Sh.N. Dioxins in the semen of men with infertility // Environ. Sci. Pollut. Res. 2015. Vol. 22, №19. P. 14566-14569.
7. USEPA Method 1613. Tetra-through octachlorinated dioxins and furans by isotope dilution HRGC/HRMS. 1999.
8. Rahman I., Kode A., Biswas S. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method // Nat. Protoc. 2006. Vol. 1, №6. P. 3159-3165.
9. Brokken L., Giwercman Y. Gene-environment interactions in male reproductive health: Special reference to the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway // Asian J. Androl. 2014. Vol. 16. P. 89-96.
10. Itoh K., Ye P., Matsumiya T., et al. Emerging functional cross-talk between the Keap1-Nrf2 system and mitochondria // J. Clin. Biochem. Nutr. 2015. Vol. 56, №2. P. 91-97.
11. Lamb H., Stammers D., Hawkins A. Dinucleotide-Sensing Proteins: Linking Signaling Networks and Regulating Transcription // Sci. Signal. 2008. Vol. 1, №33. pe38.
12. Oka Sh.-I., Hsu Ch.-P., Sadoshima J. Regulation of Cell Survival and Death by Pyridine Nucleotides // Circ. Res. 2012. Vol. 111. P. 611-627.
13. Christensen C., Karlsson M., Winther J., et al. Non-invasive In-cell Determination of Free Cytosolic [NAD⁺]/[NADH] Ratios Using Hyperpolarized Glucose Show Large Variations in Metabolic Phenotypes // J. Biol. Chem. 2014. Vol. 289, №4. P. 2344-2352.
14. Kilfoil P., Tipparaju S., Barski O., et al. Regulation of Ion Channels by Pyridine Nucleotides // Circ. Res. 2013. Vol. 112, №4. P. 721-741.

рекомендовать использование этого теста как неинвазивный индикатор техногенной экспозиции чужеродными соединениями.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: отсутствует.

При подготовке статьи использованы результаты НИР в рамках исполнения ГПД №АН24/11Б от 15.11.2017 г. между ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» и Академией наук Республики Башкортостан.

Участие авторов:

Непосредственное значительное участие в выполнении исследования, сбор, анализ и интерпретация полученных данных – Г.С.Ш.

Подготовка проекта статьи и критический анализ принципиальных аспектов ее содержания – Г.А.Ф.

Активное участие в подготовке текста статьи и внесении предложений по ее доработке – Т.О.Ю.

Разработка концепции и дизайна исследования, согласование окончательной версии статьи для печати – Г.Э.Ф.

15. Anderson K., Madsen A., Olsen C., et al. Metabolic control by sirtuins and other enzymes that sense NAD⁺, NADH, or their ratio // *Biochim. Biophys. Acta*. 2017. Vol. 1858, №12. P. 991-998.
16. Srivastava S. Emerging therapeutic roles for NAD(+) metabolism in mitochondrial and age-related disorders // *Clin. Transl. Med.* 2016. Vol. 5, №1. P. 25.
17. Mouchiroud L., Houtkooper R., Auwerx J. NAD⁺ metabolism: a therapeutic target for age-related metabolic disease // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2013. Vol. 48, №4. P. 397-408.
18. Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н. Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии // *Пермский медицинский журнал*. 2012. Т. 29. №6. С. 58-63.
19. Галимова Э.Ф. Характеристика метаболизма глутатиона при идиопатическом бесплодии у мужчин // *Проблемы репродукции*. 2013. №3. С. 55-57.
20. Громенко Д.С., Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.Н. Генерация активных форм кислорода сперматозоидами в патогенезе мужского бесплодия // *Эфферентная терапия*. 2006. №1. С. 28-32.
6. Galimova EF, Amirova ZK, Galimov ShN. Dioxins in the semen of men with infertility. *Environ Sci Pollut Res*. 2015;22(19):14566-9. doi:10.1007/s11356-014-3109-z.
7. USEPA Method 1613. Tetra-through octachlorinated dioxins and furans by isotope dilution HRGC/HRMS. 1999.
8. Rahman I, Kode A, Biswas S. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat Protoc*. 2006; 1(6):3159-65. doi:10.1038/nprot.2006.378.
9. Brokken L, Giwercman Y. Gene-environment interactions in male reproductive health: Special reference to the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Asian J Androl*. 2014; 16:89-96. doi:10.4103/1008-682X.122193.
10. Itoh K, Ye P, Matsumiya T, et al. Emerging functional cross-talk between the Keap1-Nrf2 system and mitochondria. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56(2):91-7. doi:10.3164/jcbn.14-134.
11. Lamb H, Stammers D, Hawkins A. Dinucleotide-Sensing Proteins: Linking Signaling Networks and Regulating Transcription. *Sci Signal*. 2008;1(33):pe38. doi:10.1126/scisignal.133pe38.
12. Oka Sh.-I, Hsu Ch.-P, Sadoshima J. Regulation of Cell Survival and Death by Pyridine Nucleotides. *Circ Res*. 2012;111:611-27. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247932.
13. Christensen C, Karlsson M, Winther J, et al. Non-invasive In-cell Determination of Free Cytosolic [NAD⁺]/[NADH] Ratios Using Hyperpolarized Glucose Show Large Variations in Metabolic Phenotypes. *J Biol Chem*. 2014;289(4):2344-52. doi:10.1074/jbc.M113.498626.
14. Kilfoil P, Tipparaju S, Barski O, et al. Regulation of Ion Channels by Pyridine Nucleotides. *Circ. Res*. 2013;112(4):721-41. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247940.
15. Anderson K, Madsen A, Olsen C, et al. Metabolic control by sirtuins and other enzymes that sense NAD⁺, NADH, or their ratio. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1858(12):991-8. doi:10.1016/j.bbabi.2017.09.005.
16. Srivastava S. Emerging therapeutic roles for NAD(+) metabolism in mitochondrial and age-related disorders. *Clin Transl Med*. 2016; 5(1):25. doi:10.1186/s40169-016-0104-7.
17. Mouchiroud L, Houtkooper R, Auwerx J. NAD⁺ metabolism: a therapeutic target for age-related metabolic disease. *Crit Rev*

References

1. Hauser R, Skakkebaek N, Hass U, et al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union *Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1267-77. doi:10.1210/jc.2014-4325.
2. Eisenberg M, Chen Z, Ye A, et al. Relationship between physical occupational exposures and health on semen quality: data from the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1271-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.02.010.
3. Chiang C, Mahalingam Sh, Flaws J. Environmental contaminants affecting fertility and somatic health. *Semin Reprod Med*. 2017; 35(3):241-9. doi:10.1055/s-0037-1603569.
4. Amirova Z, Speranskaya O, Galimov Sh. *New persistent organic supertoxicants and their effect on human health*. Moscow: Eko-Soglasie; 2016. (In Russ).
5. Ma Q, He X. Molecular Basis of Electrophilic and Oxidative Defense: Promises and Perils of Nrf2. *Pharmacol Rev*. 2012; 64:1055-81. doi:10.1124/pr.110.004333.

- Biochem Mol Biol.* 2013;48(4):397-408. doi: 10.3109/10409238.2013.789479.
18. Galimov ShN, Galimova EF, Pavlov VN. Cytokine spectrum of blood serum and spermoplasm in idiopathic infertility. *Perm Medical Journal.* 2012;29(6):58-63. (In Russ).
19. Galimova EF. Characteristics of glutathione metabolism in idiopathic infertility in men. *Problemy reproduksii.* 2013;3:55-7. (In Russ).
20. Gromenko DS, Farkhutdinov RR, Galimov ShN. Generation of reactive oxygen species with spermatozoa in the pathogenesis of male infertility. *Efferent therapy.* 2006;1:28-32. (In Russ).

Информация об авторах [Authors Info]

Галимова Саида Шамильевна – ординатор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; e-mail: saida9319@mail.ru
Saida Sh. Galimova – clinical resident of Bashkir State Medical University; e-mail: Saida9319@mail.ru
SPIN: 9986-5929; ORCID ID: 0000-0002-7865-8326

Гайсина Ануза Фанусовна – кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; e-mail: anuzagf@mail.ru
Anuza F. Gaisina – PhD, assistant professor of Bashkir State Medical University; e-mail: anuzagf@mail.ru
SPIN: 3083-9222; ORCID ID: 0000-0001-9164-3340

Травников Олег Юрьевич – кандидат химических наук, доцент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Oleg Y. Travnikov – PhD, assistant professor of Bashkir State Medical University
SPIN 2401-8253; ORCID ID: 0000-0001-6452-2666

Галимова Эльмира Фанисовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ответственный за переписку); e-mail: efgalimova@mail.ru
El'mira F. Galimova – PhD, DSc, Leading Researcher of Central Research Laboratory of Bashkir State Medical University; e-mail: efgalimova@mail.ru
SPIN: 1651-0055; ORCID ID: 0000-0002-3351-7669

Цитировать: Галимова С.Ш., Гайсина А.Ф., Травников О.Ю., Галимова Э.Ф. Диоксины и окислительно-восстановительный статус эякулята: есть ли связь с фертильностью? // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №2. С. 259-266.

To cite this article: Galimova SSh, Gaisina AF, Travnikov OYu, Galimova EF. Dioxins and sperm redox status: is there a connection with fertility? *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2018;6(2):259-66.

Поступила / Received: 19.01.2018
Принята в печать / Accepted: 01.06.2018