

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация, Г. С. Колесникова, А. Д. Добрачева, Т. Н. Тодуа, В. В. Вакс, Е. И. Марова

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН — УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Исследованы эндокринные параметры и показатели сперматогенеза у 328 мужчин-ликвидаторов в возрасте 25–45 лет и 88 здоровых мужчин контрольной группы. Средняя доза полученной радиации у ликвидаторов составляла $0,16 \pm 0,006$ Гр. Определение уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, пролактина, тестостерона и кортизола проводили радиоиммунологическими методами с использованием стандартизованных реагентов ВОЗ. Расширенный анализ спермограммы проводили в соответствии с руководством ВОЗ (1992 г.). Показано, что среднее содержание гормонов в крови у ликвидаторов соответствовало нормальному диапазону и не отличалось от показателей контрольной группы. Индивидуальные отклонения в содержании гормонов не коррелировали с полученной дозой радиации и по частоте встречаемости были сопоставимы с контрольной группой. Наиболее частыми нарушениями сперматогенеза у ликвидаторов являлись тератозооспермия (29%) и олигозооспермия (23%). Нарушения в показателях спермограммы не зависели от полученной дозы радиации. Таким образом, результаты работы показали, что у ликвидаторов через 7–9 лет после действия радиационного фактора отсутствуют существенные изменения в механизмах эндокринной регуляции репродуктивной функции и в процессе сперматогенеза.

Endocrine parameters and spermatogenesis values were assessed in 328 men aged 25–45 years who participated in liquidation of the Chernobyl aftermath and in 88 age-matched healthy controls. The mean radiation dose in liquidators was 0.16 ± 0.006 Gy. LH, FSH, prolactin, testosterone, and hydrocortisone were radioimmunoassayed using standard WHO reagents. Spermograms were analyzed according to WHO recommendations (1992). The mean hormone levels in the blood of liquidators were within the normal range and did not differ from those in the controls. Individual deviations in hormone content did not correlate with radiation dose and their incidence was compatible with that in the control group. The most frequent disorders of spermatogenesis in the liquidators were teratospermia (29%) and oligospermia (23%). Spermogram abnormalities did not depend on the absorbed dose. Thus, there are no appreciable shifts in the mechanisms of endocrine regulation of the reproductive function and in spermatogenesis 7–9 years after radiation exposure.

Впервые влияние ионизирующего излучения на семенники описано в работах Н. Albers-Schonberg [3] и J. Bergonie и L. Tribondeau [4]. Последствиями было установлено, что наиболее радиочувствительными клетками семенников являются сперматогонии, в то время как сперматоциты и сперматиды повреждаются в меньшей степени [5–7, 10, 12–14, 17]. Возникающее в результате местного облучения семенников повреждение герминативных клеток и клеток Сертоли приводит к вторичным функциональным нарушениям с характерным снижением кровотока в семенниках, уменьшением уровня тестостерона (Т) и повышением плазменного уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов [22].

Информация относительно влияния общего облучения организма на репродуктивную функцию у мужчин крайне ограничена [9, 16, 21]. Недостаток информации частично возмещается за счет экстраполяции экспериментальных данных и последствий терапевтического облучения. При злокачественных заболеваниях системы крови дробное облучение в течение нескольких дней в дозе 2 Гр не вызывает каких-либо изменений в содержании гонадотропинов и других гипофизарных гормонов [9]. У больных с болезнью Ходжкина после дробного облучения абдоминальной области (разовая суточная доза 0,12 Гр, общая — 1,4–3,5 Гр) наблюдалась временная азооспермия, которая продолжалась более 16 мес только у 2 из 10 больных [19]. Облучение органов малого таза или непосредственно семенников вызывает бесплодие и нарушает секрецию половых стероидных гормонов [15].

В течение 2 лет после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. для очистки территории вокруг реактора направляли группы добровольцев. Впоследствии лица, участвующие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, получили название "ликвидаторы". Продолжительность пребывания ликвидаторов в загрязненной зоне не превышала 3 мес. Во время работы проводили постоянный контроль за дозой облучения.

Целью настоящей работы, проводимой в рамках программы ИНТАС, являлось изучение состояния сперматогенеза и баланса репродуктивных гормонов у ликвидаторов. Работа была начата в 1995 г., т. е. является ретроспективной, так как обследование проводилось через 7–9 лет после воздействия кратковременного облучения.

Материалы и методы

Обследовано 416 мужчин, из них 328 ликвидаторов и 88 лиц контрольной группы.

В 1-ю группу включили 170 ликвидаторов, проживающих в Орле и Орловской области. Средний возраст их составлял $37,6 \pm 0,4$ года, полученная доза радиации в среднем по группе — $0,148 \pm 0,008$ Гр.

Во 2-ю группу вошли 66 ликвидаторов из Тамбова и Тамбовской области, средний возраст которых составлял $36,7 \pm 0,5$ года, средняя доза радиации — $0,155 \pm 0,05$ Гр.

В 3-ю группу включили 92 ликвидатора из Липецка и Липецкой области. Средний возраст их был $37,1 \pm 1,1$ года, средняя доза радиации — $0,188 \pm 0,009$ Гр.

В 4-ю (контрольную) группу включили 88 мужчин, паритетных по возрасту (средний возраст $32 \pm 0,6$ года) и профессиональному уровню, из Тульской, Липецкой и Московской областей, не подвергавшихся облучению.

Исследование гормонального профиля включало определение уровня ЛГ, ФСГ, пролактина (Прл), Т и кортизола (F). Кровь для определения уровня гормонов брали из локтевой вены в утренние часы и хранили при -20°C до проведения определения. Содержание гормонов определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартизированных реагентов ВОЗ [20]. Коэффициент вариации результатов измерения концентрации гормонов в пределах одной реакции и между реакциями не превышал для ФСГ 6,4 и 9,2%, для ЛГ 7,9 и 9,4%, для Прл 6,1 и 7,8%, для Т 7,8 и 9,8% и для F 6,4 и 7,9% соответственно.

Анализ спермы проводили в образцах, собранных после $3,6 \pm 0,2$ дня воздержания, в соответствии с методами руководства ВОЗ [23]. Оценивали следующие показатели: объем эякулята, pH, концентрацию сперматозоидов, подвижность, морфологию.

Клиническое обследование репродуктивной функции у мужчин проводили по схеме, представленной в руководстве ВОЗ [24].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью параметрических методов статистического анализа с использованием парного критерия Стьюдента и корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты обследования, у ликвидаторов, проживающих в различных регионах России, не наблюдалось достоверных различий в содержании репродуктивных гормонов и F (табл. 1).

Средние показатели содержания гормонов у всех трех групп ликвидаторов ($n = 328$) соответствовали норме. Только содержание F у ликвидаторов было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе (рис. 1, а).

У отдельных ликвидаторов содержание гормонов отклонялось от нормального уровня в сторону как повышения, так и понижения. Наиболее часто отмечалось понижение уровня ФСГ и Т (в 25% случаев) и повышение (в 9,2% случаев) уровня ФСГ (рис. 2, б, г).

В контрольной группе регистрировалась аналогичная частота снижения уровня ФСГ и Т (25 и 31%), но повышение уровня ФСГ встречалось несколько реже (4,5%).

Частота отклонений в содержании гормонов не коррелировала с полученной дозой радиации (рис. 3).

Таблица 1

Средняя концентрация гормонов ($M \pm m$) у ликвидаторов из различных регионов России

Регион	ЛГ, Ед/л	ФСГ, Ед/л	Прл, мЕд/л	Т, нмоль/л	F, нмоль/л
Орел ($n = 170$)	$5,8 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,2$	317 ± 19	$17,9 \pm 1,5$	333 ± 19
Тамбов ($n = 66$)	$5,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$	324 ± 21	$17,9 \pm 0,7$	364 ± 17
Липецк ($n = 92$)	$6,3 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,5$	323 ± 18	$18,5 \pm 0,7$	355 ± 14

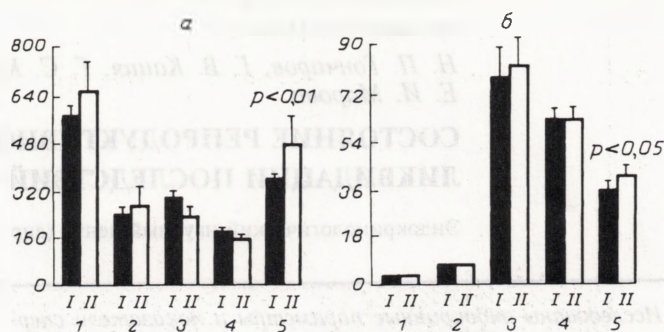


Рис. 1. Среднее содержание ($M \pm m$) гормонов в крови (а; в мЕд/л, ЛГ, ФСГ $\cdot 10$; в нмоль/л, Т:10) и показателей спермограммы (б) у ликвидаторов (I) по сравнению с лицами контрольной группы (II).

а. 1 — ЛГ; 2 — ФСГ; 3 — Прл; 4 — Т; 5 — F; б. 1 — объем эякулята (в мл); 2 — pH; 3 — концентрация сперматозоидов (в млн/мл); 4 — подвижность (в %); 5 — морфология (в %).

На проведение анализа спермограммы было получено согласие 70 ликвидаторов и 20 мужчин контрольной группы.

Все исследуемые показатели спермограммы, за исключением морфологии, у ликвидаторов не отличались от показателей в контрольной группе и соответствовали нормативам ВОЗ (рис. 1, б). Количество нормальных форм у ликвидаторов достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе.

Наиболее частыми отклонениями в спермограмме у ликвидаторов являлись тератозооспермия (29%), олигозооспермия (23%), астенозооспермия (17%). В контрольной группе указанные нарушения встречались в 10, 10 и 5% случаев соответственно.

Нарушения в показателях спермограммы не коррелировали с полученной дозой радиации.

У 16 ликвидаторов с низкой концентрацией сперматозоидов ($< 20 \cdot 10^6/\text{мл}$) средние величины всех других исследованных показателей спермо-

Таблица 2

Средние показатели ($M \pm m$) спермограммы и содержания гормонов в подгруппе ликвидаторов с низкой концентрацией сперматозоидов

Показатель	Группа ликвидаторов с анализом спермограммы ($n = 70$)	Подгруппа ликвидаторов с низкой концентрацией сперматозоидов ($n = 16$)	Контрольная группа ($n = 20$)
Возраст, годы	$36,8 \pm 0,8$	$35,6 \pm 1,2$	$31,0 \pm 1,1$
Доза радиации, Гр	$0,188 \pm 0,009$	$0,183 \pm 0,09$	—
Объем эякулята, мл	$3,1 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,3$
pH	$7,4 \pm 0,02$	$7,3 \pm 0,04$	$7,4 \pm 0,06$
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$77,7 \pm 8,9$	$11,2 \pm 1,7$	$82,3 \pm 13,2$
Подвижность (а + б), %	$62,7 \pm 2,3$	$57,0 \pm 5,5$	$63,9 \pm 2,3$
Морфология, % нормальных форм	$35,0 \pm 1,6$	$26,8 \pm 3,4$	$42,7 \pm 2,0$
ЛГ, Ед/л	$5,4 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,4$
ФСГ, Ед/л	$2,5 \pm 0,3$	$3,9 \pm 1,0$	$2,0 \pm 0,3$
Прл, мЕд/л	247 ± 24	299 ± 71	233 ± 25
Т, нмоль/л	$18,4 \pm 0,8$	$18,1 \pm 2,2$	$16,8 \pm 0,9$
F, нмоль/л	357 ± 17	394 ± 47	343 ± 30

В данной подгруппе ликвидаторов наблюдалась обратная корреляция между уровнями ЛГ и ФСГ и концентрацией сперматозоидов ($r_{\text{ЛГ}} = -0,79$, $p < 0,05$; $r_{\text{ФСГ}} = -0,51$).

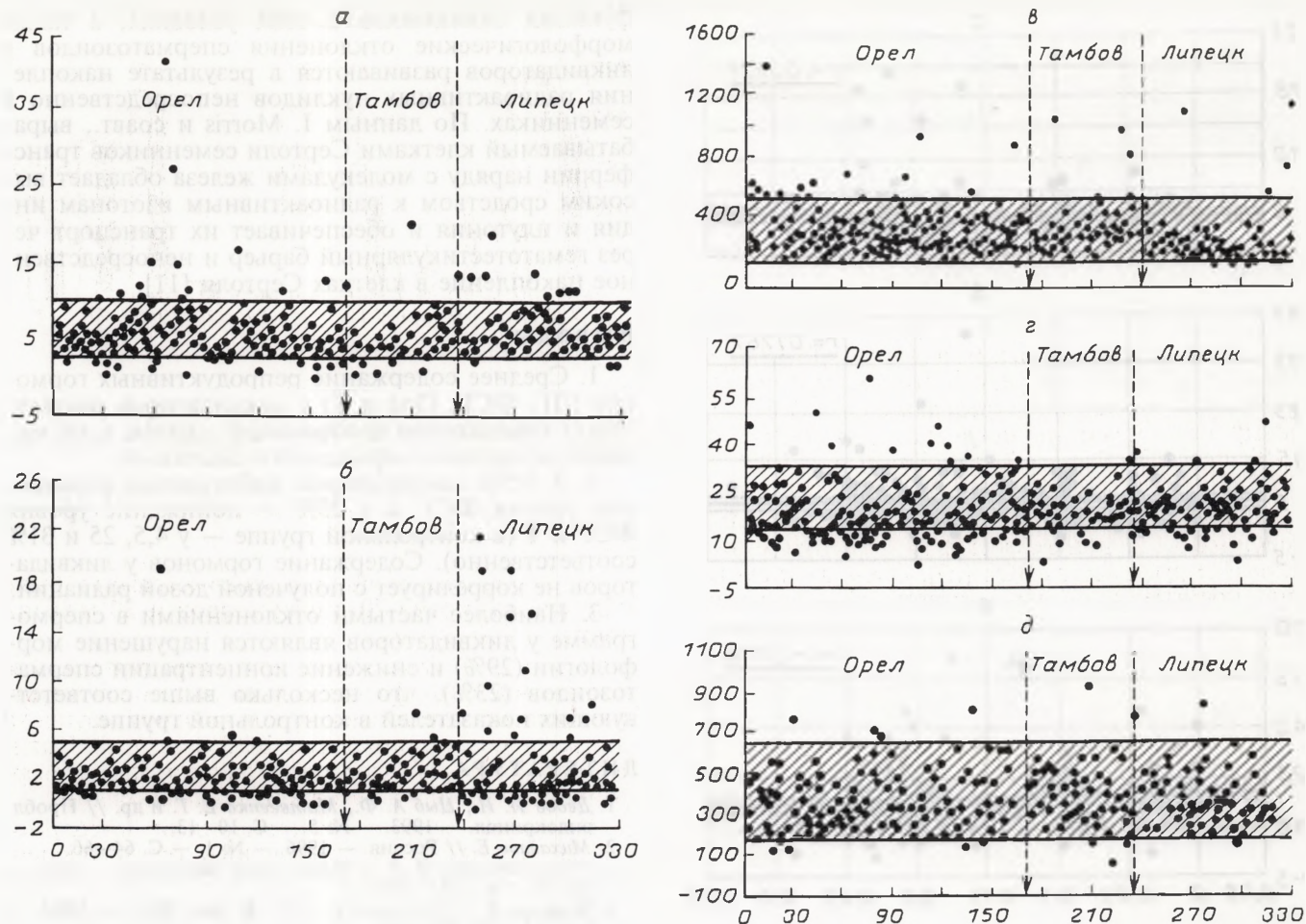


Рис. 2. Индивидуальные показатели содержания ЛГ (а; в Ед/л), ФСГ (б; в Ед/л), ПрЛ (в; в мЕд/л), Т (г; в нмоль/л) и F (д; в нмоль/л) у ликвидаторов.

Заштрихованные области отражают нормальный диапазон содержания гормонов. По осям абсцисс — ликвидаторы. Стрелками указаны группы ликвидаторов из разных регионов России.

граммы (за исключением морфологии) и содержания гормонов не отличались от средних показателей по группе в целом и находились в пределах нормы (табл. 2). В этой подгруппе количество нормальных сперматозоидов было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем по группе в целом, и ниже нормального уровня. Сокращение продолжительности жизни в России, особенно резко выраженное у мужчин [2], указывает на влияние каких-то факторов, возможно экологических, действие которых ассоциировано с полом.

Ионизирующее излучение является одним из наиболее сильных факторов, вызывающих повреждение эндокринной системы. В наибольшей степени в этих условиях страдают щитовидная железа и репродуктивная система.

Проведены комплексные эндокринологические обследования по изучению влияния последствий аварии на Чернобыльской АЭС на функцию щитовидной железы [1]. Нами была поставлена задача проведения аналогичного исследования в отношении репродуктивной функции у специального контингента мужчин-ликвидаторов.

Как показали наши результаты, через 9 лет после общего облучения у обследованной группы ликвидаторов уже не регистрируются выраженные нарушения эндокринного баланса (см. рис. 1, а). Отклонения от нормального диапазона уровней ФСГ и Т (см. рис. 2, б, г) у части ликвидаторов

указывают на наличие у них нарушений в системе гипоталамус—гипофиз—семенники. Однако трудно дифференцировать, является ли данное нарушение следствием радиационного воздействия или оно возникло впоследствии, в результате действия каких-то дополнительных факторов. В пользу последнего предположения свидетельствует аналогичная частота отклонений в содержании гормонов, выявленная у мужчин контрольной группы.

Результаты анализа качества спермы показали, что, за исключением морфологического показателя (примерно у 25% ликвидаторов снижен процент морфологически нормальных сперматозоидов), различия по другим параметрам по сравнению с контрольной группой и нормативами, принятыми ВОЗ, отсутствуют [23]. Вместе с тем частота встречаемости тератозооспермии, олигозооспермии и астенозооспермии у ликвидаторов несколько выше по сравнению с контрольной группой. Однако небольшое количество обследованных мужчин контрольной группы не позволяет оценивать это различие как достоверный факт. Результаты корреляционного анализа полученных данных показали, что выявленные отклонения в уровне гормонов и показателях спермограммы не зависят от полученной дозы радиации.

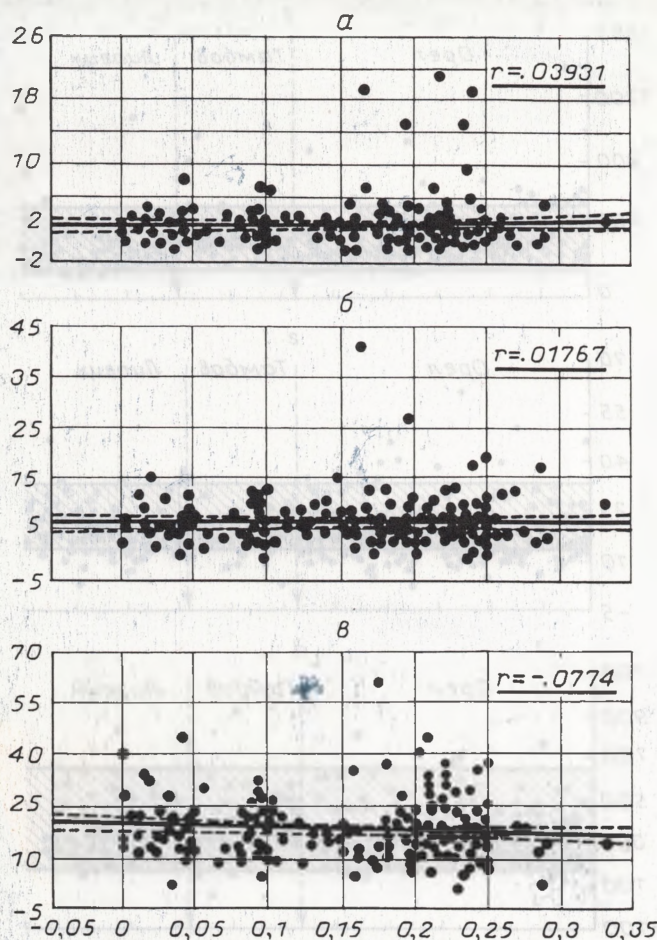


Рис. 3. Корреляционная зависимость уровня гормонов от полученной дозы радиации у ликвидаторов.

По осям ординат — уровень гормонов: а — ФСГ (в Ед/л); б — ЛГ (в Ед/л); в — Т (в нмоль/л); по осям абсцисс — доза радиации (в Гр).

Как указывалось выше, средняя доза облучения у ликвидаторов составляла $0,16 \pm 0,006$ Гр. Показано, что такая доза радиации при прямом облучении семенников человека вызывает значительное подавление сперматогенеза, а при дозе 0,3 Гр наблюдается временная азооспермия [18]. Рентгеновское облучение мужчин в дозе 100–400 Р (0,95–3,8 Гр) вызывает азооспермию в 100% случаев. Продолжительность азооспермии составляет 60–682 дня с последующим восстановлением спермограммы в течение 1–2,7 года [16, 21].

При интерпретации полученных нами данных необходимо учитывать, что исследования проводили через 7–9 лет после действия фактора радиации. Возможно, что у части ликвидаторов нарушения в сперматогенезе, отмечавшиеся непосредственно после облучения, за это время успели исчезнуть.

Предположение о возможности обнаружения более частых нарушений сперматогенеза у ликвидаторов в период непосредственно после работы по очистке загрязненных районов вокруг Чернобыльской АЭС косвенно подтверждается результатами обследования мужчин, проживающих в загрязненных районах, которые подвергаются как внешнему, так и внутреннему хроническому облучению. Приблизительно у 50% этих мужчин уровень андрогенов в периферической крови снижен в комбинации с нарушениями в секрети гонадотропинов [8]. Возможно, выраженное нарушение

функции семенников в этих условиях, а также морфологические отклонения сперматозоидов у ликвидаторов развиваются в результате накопления радиоактивных нуклидов непосредственно в семенниках. По данным I. Morris и соавт., вырабатываемый клетками Сертоли семенников трансферрин наряду с молекулами железа обладает высоким сродством к радиоактивным изотопам индия и плутония и обеспечивает их транспорт через гематотестикулярный барьер и непосредственное накопление в клетках Сертоли [11].

Выводы

1. Среднее содержание репродуктивных гормонов (ЛГ, ФСГ, Прл и Т) у ликвидаторов соответствует показателям контрольной группы и не выходит за пределы нормального диапазона.

2. У 9,5% ликвидаторов наблюдается повышение уровня ФСГ, а у 25% — понижение уровня ФСГ и Т (в контрольной группе — у 4,5, 25 и 31% соответственно). Содержание гормонов у ликвидаторов не коррелирует с полученной дозой радиации.

3. Наиболее частыми отклонениями в спермограмме у ликвидаторов являются нарушения морфологии (29%) и снижение концентрации сперматозоидов (23%), что несколько выше соответствующих показателей в контрольной группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г. и др. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 5. — С. 10–13.
2. Михайлов Е. // Россия. — 1996. — № 1. — С. 64–66.
3. Albers-Schonberg H. E. // Münch. med. Wochensch. — 1903. — Bd 50. — S. 1859–1860.
4. Bergonie J., Tribondeau L. // C. R. Soc. Biol. — 1904. — Vol. 57. — P. 678–680.
5. Clifton D. K., Bremner W. // J. Androl. — 1983. — N 4. — P. 387–392.
6. Dym M., Clermont G. // Amer. J. Anat. — 1970. — Vol. 128. — P. 265–282.
7. Hopkinson C. R. N., Dulish B., Gauss G. et al. // Acta endocrinol. — 1978. — Vol. 87. — P. 413–423.
8. Katziya G. V., Goncharov N. P., Kolesnikova G. S. et al. // International Congress of Endocrinology, 10-th: Abstracts. — San Francisco, 1996. — P. 179.
9. Liffley M. D., Shalet S. M., Morgenstern G. R., Deakin D. P. // Q. J. Med. — 1991. — Vol. 281. — P. 256–274.
10. Meistrich M. L., Van Beek M. E. A. B. // Adv. Radiat. Biol. — 1990. — Vol. 14. — P. 227–267.
11. Morris I. D., Hoyes K. P., Sharma U., Hendry S. // Abstracts for Proceeding Chemical and Radioisotope Pollution. — Manchester, 1995. — P. 14–15.
12. Oakberg E. F. // Radiat. Res. — 1995. — N 3. — P. 369–391.
13. Oakberg E. F. // J. Morphol. — 1955. — Vol. 97. — P. 39–54.
14. Oakberg E. F. // Handbook of Physiology. sect. 7 / Eds D. W. Hamilton, R. O. Greep. — Washington, 1975. — Vol. 5. — P. 233–243.
15. Ogilvy-Stuart A. L., Shales St. M. // Environ. Health Perspect. — 1993. — Vol. 101, Suppl. 2. — P. 109–116.
16. Paulsen C. A. Society for the Study of Fertility. — Cambridge, 1966.
17. Rowley M. J., Leach D. R., Warner G. A., Heller C. G. // Radiat. Res. — 1974. — Vol. 59. — P. 665–678.
18. Shallet S. M. // Abstracts for Proceedings Chemical and Radioisotope Pollution. — Manchester, 1995. — P. 17.
19. Speiser B., Rubin P., Casareff G. // Cancer. — 1973. — Vol. 32. — P. 692–698.
20. Sufi S. B., Donaldson A., Jeecoate S. L. WHO Matched Reagent Programme Method Manual. 16-th Ed. — 1992.
21. Thorslund T. W., Paulsen C. A. // National Symposium on Natural and Man-Made Radiation in Space: Proceedings / Ed. E. A. Warman. — 1972. — NAS N 2440. — P. 229–232.
22. Wang J., Galil K. A., Setchell B. P. // J. Endocrinol. — 1983. — Vol. 98. — P. 35–46.
23. World Health Organization. Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. — Cambridge, 1992.
24. World Health Organization. Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. — Cambridge, 1993.

Поступила 30.04.97