

Содержание диоксинов и полихлорированных бифенилов в фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием

Ш.Н.Галимов¹, Э.Ф.Галимова¹, К.В.Булыгин^{2,3}, В.Н.Павлов¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

³Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Цель. Количественный анализ содержания в фолликулярной жидкости загрязнителей окружающей среды класса полихлорированных дифенза-пара-диоксинов/фуранов (ПХДД/Ф) и полихлорированных бифенилов (ПХБ) как сенсоров химической альтерации репродуктивной системы при идиопатическом бесплодии.

Пациенты и методы. Обследованы 122 женщины с диагнозом «идиопатическое бесплодие». Содержание экопеллютантов определяли с помощью комбинации высокоэффективной капиллярной газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения по стандартному протоколу.

Результаты. В фолликулярной жидкости пациенток суммарное содержание диоксинов/фуранов не превышало 15,7 пг/г липидов, т.е. было на границе чувствительности использованной методики. Концентрация ПХБ также находилась на низком уровне (не более 28,6 пг/г липидов), при этом конгенеры PCB153 и PCB180, ассоциированные с нарушениями фертильности, не обнаруживались.

Заключение. Сделано предположение, что ксенобиотики этого класса не играют ведущей роли в генезе экологически обусловленной репродуктивной патологии у женщин.

Ключевые слова: бесплодие, диоксины, полихлорированные бифенилы, фолликулярная жидкость

Для цитирования: Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф., Булыгин К.В., Павлов В.Н. Содержание диоксинов и полихлорированных бифенилов в фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(4): 60–64. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-60-64

Dioxin and polychlorinated biphenyl levels in follicular fluid of infertile patients

Sh.N.Galimov¹, E.F.Galimova¹, K.V.Bulygin^{2,3}, V.N.Pavlov¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

³M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

The objective. A quantitative analysis of the levels of environmental contaminants from the class of polychlorinated dibenzoparadiioxins, furans (PCDD/F) and polychlorinated biphenyls (PCB) as sensors of chemical alteration in the reproductive system in idiopathic infertility.

Patients and methods. The examination included 122 women diagnosed with «idiopathic infertility». The levels of ecopollutants were determined by a combination of high-performance capillary gas chromatography and high-resolution gas chromatography/mass spectrometry according to the standard protocol.

Results. In follicular fluid of patients, the total content of dioxins/furans did not exceed 15.7 pg/g of lipids, i.e. was at the sensitivity threshold of the employed method. PCB concentrations were also low (not more than 28.6 pg/g of lipids), but PCB153 and PCB180 congeners associated with fertility disorders have not been found.

Conclusion. As has been hypothesized, this class of xenobiotics does not play a leading role in the genesis of environmentally-conditioned reproductive pathologies in women.

Key words: infertility, dioxins, polychlorinated biphenyls, follicular fluid

For citation: Galimov Sh.N., Galimova E.F., Bulygin K.V., Pavlov V.N. Dioxin and polychlorinated biphenyl levels in follicular fluid of infertile patients. *Vopr. ginek. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018; 17(4): 60–64. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-60-64

Для корреспонденции:

Галимов Шамиль Нариманович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон: (347) 273-5816

E-mail: sngalim@mail.ru

Статья поступила 15.07.2018, принята к печати 17.09.2018 г.

For correspondence:

Shamil N. Galimov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of biological chemistry, Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation

Phone: (347) 273-5816

E-mail: sngalim@mail.ru

The article was received 15.07.2018, accepted for publication 17.09.2018

Диоксины и диоксиноподобные ксенобиотики – полихлорированные дибензо-пара-диоксины, фураны и полихлорбифенилы (ПХДД/Ф и ПХБ) относятся к органическим загрязнителям окружающей среды класса эндокринных разрушителей, с негативным воздействием которых связывают широкое распространение во многих странах репродуктивной патологии [1–3]. Эти соединения обладают высокой токсичностью, устойчивостью в окружающей среде, липофильностью, способностью к трансграничному переносу и осаждению на большом расстоянии от источников выброса, накоплению в экосистемах суши, воды и живых организмах, характеризуются биоаккумуляцией, биомагнификацией и др.

Их поступление в организм приводит к нарушению фертильности, иммунного статуса, онкологическим заболеваниям, врожденным дефектам развития и др. Концепция эндокринных дизраптеров не лишена недостатков и подвергается критике [4, 5]. Альтернативная гипотеза предусматривает возможность непосредственного повреждающего действия экопеллютантов на половые клетки и репродуктивную систему в целом [6, 7].

Цель – количественный анализ содержания ПХДД/Ф и ПХБ как сенсоров химической алтерации репродуктивной системы при нарушениях фертильности.

Пациенты и методы

Содержание диоксинов и полихлорбифенилов было определено в фолликулярной жидкости 122 пациенток клиник вспомогательных репродуктивных технологий с диагнозом «идиопатическое бесплодие». От всех обследуемых было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пункцию фолликулов осуществляли под ультразвуковым контролем, фолликулярную жидкость аспирировали под отрицательным давлением. Перед определением поллютантов индивидуальные аликвоты фолликулярной жидкости были объединены, для анализа использовалось 100 мл суммарного пула. Все образцы были заморожены и хранились при -70°C до процедуры исследования.

Контроль степени извлечения, уровня очистки и калибровки системы измерения выполнен в соответствии с методиками Агентства США по охране окружающей среды, для диоксинов/фуранов – USEPA 1613 (1994), для полихлорбифенилов – USEPA 1668 (2010).

Для расчета величин токсических эквивалентов пользовались шкалой TEF-2005 [8]. Поскольку суперэкоотоксиканты в силу своих химических свойств в наибольшей степени накапливаются в липофильных матрицах, все результаты даны в пересчете на содержание липидов в образцах фолликулярной жидкости.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные представлены в табл. 1 и 2.

Для исследованного суммарного пула фолликулярной жидкости характерно очень низкое содержание диоксинов и фуранов, в десятки раз меньше, чем в эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием, и фактически соответствующее пределу обнаружения данной методики (табл. 1, 2) [9].

De Felip et al. обнаружили, что концентрации ПХДД/ПХДФ в фолликулярной жидкости у женщин с различным статусом фертильности были ниже диапазона их определения [10]. В других работах, выполненных ранее, сообщалось о присутствии этих соединений на уровне 10 пг ТЕQ/г липидов, т.е. на пределе чувствительности использованных методов [11].

Таблица 1. Содержание ПХДД/ПХДФ в фолликулярной жидкости (ТЕQ, пг/г липидов)

Table 1. PCDD/PCDF levels in follicular fluid (TEQ, pg/g lipid)

Компонент / Component	WHO-TEF	WHO-TEQ, пг/г липидов / pg/g lipid			
		низший уровень / low level	средний уровень / mid level	высший уровень / high level	предел обнаружения / detection limit
2,3,7,8-ТХДФ / TCDF	0,1	0,00	0,1545	0,3091	0,309
2,3,7,8-ТХДД / TCDD	1	0,00	3,0625	6,1250	6,125
1,2,3,7,8-ПнХДФ / PeCDF	0,05	0,00	0,0565	0,1131	0,113
2,3,4,7,8-ПнХДФ / PeCDF	0,5	0,00	0,4801	0,9602	0,960
1,2,3,7,8-ПнХДД / PeCDD	1	0,00	2,1307	4,2614	4,261
1,2,3,4,7,8-ГкХДФ / HxCDF	0,1	0,00	0,1392	0,2784	0,278
1,2,3,6,7,8-ГкХДФ / HxCDF	0,1	0,00	0,2284	0,4568	0,457
2,3,4,6,7,8-ГкХДФ / HxCDF	0,1	0,00	0,3085	0,6170	0,617
1,2,3,7,8,9-ГкХДФ / HxCDF	0,1	0,00	0,3938	0,7875	0,788
1,2,3,4,7,8-ГкХДД / HxCDD	0,1	0,00	0,2415	0,4830	0,483
1,2,3,6,7,8-ГкХДД / HxCDD	0,1	0,00	0,2977	0,5955	0,595
1,2,3,7,8,9-ГкХДД / HxCDD	0,1	0,00	0,2591	0,5182	0,518
1,2,3,4,6,7,8-ГпХДФ / HpCDF	0,01	0,00	0,0269	0,0539	0,054
1,2,3,4,7,8,9-ГпХДФ / HpCDF	0,01	0,00	0,0489	0,0977	0,098
1,2,3,4,6,7,8-ГпХДД / HpCDD	0,01	0,00	0,0390	0,0780	0,078
ОХДФ / OCDF	0,0001	0,00	0,0007	0,0014	0,001
ОХДД / OCDD	0,0001	0,00	0,0010	0,0020	0,002
Сумма / Total		0,00	7,8691	15,7381	15,738

ТЕQ – токсические эквиваленты ВОЗ / TEQ – WHO toxic equivalents

ГкХДД – гексахлордибензо-п-диоксин ОХДД – октахлордибензо-п-диоксин / HxCDD – hexachlorodibenzo-p-dioxin OCDD – octachlorodibenzo-p-dioxin

ГпХДД – гептахлордибензо-п-диоксин ОХДФ – октахлордибензофуран / HpCDD – heptachlorodibenzo-p-dioxin OCDF – octachlorodibenzofuran

ГкХДФ – гексахлордибензофуран ПнХДД – пентахлордибензо-п-диоксин / HxCDF – hexachlorodibenzofuran PeCDD – pentachlorodibenzo-p-dioxin

ГпХДФ – гептахлордибензофуран ПнХДФ – пентахлордибензофуран / HpCDF – heptachlorodibenzofuran PeCDF – pentachlorodibenzofuran

ТХДД – тетрахлордибензо-п-диоксин / TCDD – tetrachlorodibenzo-p-dioxin

Таблица 2. Содержание ПХБ в фолликулярной жидкости
Table 2. PCB levels in follicular fluid

Компонент / <i>Component</i>	Содержание, пг/г липидов / <i>Levels, pg/g lipid</i>	WHO-TEF	WHO-TEQ, пг/г липидов / <i>pg/g lipid</i>	
			Средний уровень / <i>Mid level</i>	Предел обнаружения / <i>Detection limit</i>
Non-ortho PCBs / Non-ortho PCBs				
3,4,4',5'-TeCB (PCB81)	12,783	0,0001	0,0013	0,000967
3,3',4,4'-TeCB (PCB77)	132,826	0,0001	0,0133	0,001029
3,3',4,4',5'-PeCB (PCB126)	204,348	0,1	20,4348	0,211957
3,3',4,4',5,5'-HxCB (PCB169)	10,326	0,01	0,1033	0,025543
Mono-ortho PCBs / Mono-ortho PCBs				
2',3,4,4',5'-PeCB (PCB123)	582,391	0,0001	0,0582	0,010246
2,3',4,4',5'-PeCB (PCB118)	40571,522	0,0001	4,0572	0,009918
2,3,4,4',5'-PeCB (PCB114)	1100,000	0,0005	0,5500	0,044027
2,3,3',4,4'-PeCB (PCB105)	11433,696	0,0001	1,1434	0,008967
2,3',4,4',5,5'-HxCB (PCB167)	1666,957	0,00001	0,0167	0,000024
2,3,3',4,4',5'-HxCB (PCB156)	3243,913	0,0005	1,6220	0,000967
2,3,3',4,4',5'-HxCB (PCB157)	1212,174	0,0005	0,6061	0,000995
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (PCB189)	382,370	0,0001	0,0382	0,000305
Total			28,6445	0,314947

WHO-TEF – коэффициент токсичности ВОЗ / WHO-TEF – WHO toxic equivalence factor

TeCB – тетрахлорбифенил / TeCB – tetrachlorobiphenyl

PeCB – пентахлорбифенил / PeCB – pentachlorobiphenyl

HxCB – гексахлорбифенил / HxCB – hexachlorobiphenyl

HpCB – гептахлорбифенил / HpCB – heptachlorobiphenyl

Хотя *in vitro* диоксины и фураны могут нарушать отдельные этапы развития эмбрионов, эти данные вряд ли правомерно экстраполировать *in vivo*, поскольку их реальные концентрации в фолликулярной жидкости и других репродуктивных средах были существенно меньше, нежели те, которые применялись в эксперименте.

Что касается ПХБ, то их распределение в фолликулярной жидкости характеризовалось двумя максимумами для PCB126/118 и отсутствием PCB153/PCB138. Суммарная концентрация ПХБ в фолликулярной жидкости бесплодных женщин была несколько ниже, чем в сперме бесплодных мужчин [12].

По данным литературы, основными изомерами фолликулярной жидкости являются PCB49, PCB138, PCB180 и PCB153, высокий уровень последнего из них ассоциирован со снижением способности к оплодотворению [13, 14]. Несовпадение наших и литературных сведений может объясняться, главным образом, региональными особенностями экспозиции ксенобиотиками, а также, в меньшей степени, иным набором изотопно-меченых стандартов ПХБ.

Констатируемое в последние десятилетия в различных странах увеличение частоты бесплодия в браке может быть ассоциировано с воздействием химических загрязнителей окружающей среды. Широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий открыло уникальные возможности для оценки техногенного воздействия на ранние исходы беременности, которое практически невозможно проследить в естественном цикле [15, 16].

Особенностью дизайна подобных исследований является тщательная разработка с целью оптимизации эффективности обработки собранных данных при минимизации погрешности измерений экзогенных влияний. Протестирован широкий спектр экополлютантов различной химической природы; в фолликулярной жидкости, эякуляте, других биосубстратах найдены практически все стойкие и нестойкие органические загрязнители, включая диоксины, ПХБ, ДДТ, метоксифлор,

фталаты, бисфенолы, перфтороктаноаты, полибродифенилы и др. [17–20].

Фолликулярная жидкость представляет собой естественную микросреду, весьма чувствительную к внешним влияниям, в которой тонкие межмолекулярные и межклеточные взаимодействия между гормонами, факторами роста, другими биологически активными соединениями и окружающими соматическими клетками обеспечивают формирование полноценного ооцита. Ксенобиотики могут нарушать это хрупкое равновесие, действуя прямо на фолликул или опосредованно через гипоталамо-гипофизарную ось. Учитывая тот факт, что первичные фолликулы присутствуют в женском яичнике на протяжении всей репродуктивной жизни, повреждающие эффекты поллютантов могут сохраняться в течение длительного времени.

Не для всех исследованных чужеродных веществ концентрации в фолликулярной жидкости достигали уровня экологической/токсикологической значимости. По данным Meeker et al., в нулевые годы 21-го века отмечалась тенденция к снижению содержания хлорорганических соединений по сравнению с предыдущим десятилетием [15]. Полученные в настоящем исследовании результаты также свидетельствуют о том, что ПХБ и родственные им диоксины и фураны не являются приоритетными загрязнителями фолликулярной жидкости, в отличие, например, от грудного молока и эякулята. Это обстоятельство является стимулом для активизации поиска других клинически значимых репротоксикантов и многокомпонентных сочетаний наиболее распространенных ксенобиотиков, приближенных по составу к профилю реального загрязнения окружающей среды.

Заключение

Таким образом, низкое содержание диоксинов, фуранов и полихлорбифенилов в фолликулярной жидкости бесплодных женщин свидетельствует о том, что они не могут опре-

делять ее репротоксический потенциал, и, очевидно, не принимают прямого участия в генезе нарушений фертильности на этом уровне. Тем не менее, нельзя полностью игнорировать факты наличия даже минимальных концентраций этих и других чужеродных соединений, поскольку для них характерен синергетический эффект, т.е. усиление токсичности при совместном попадании в организм, как это было показано на мультиполлютантных моделях глобальной оценки взаимосвязи состояния окружающей среды, репродуктивной функции и здоровья детей, экспонированных во внутриутробном периоде [21–23].

Специфический характер подобных наблюдений исключает проведение рандомизированных контролируемых исследований, которые могли бы помочь в установлении этиологических связей между техногенной контаминацией и репродуктивным здоровьем. Следовательно, существует потребность выполнения исследований «случай–контроль» или когортного типа для оценки эффектов поллютантов на репродуктивную функцию и разработки мер, которые могли бы ограничить их распространение в среде обитания.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

1. Schecter A, ed. Dioxins and Health: Including Other Persistent Organic Pollutants and Endocrine Disruptors. Wiley, 2012.
2. Mocarelli P, Gerthoux P, Needham L, Patterson DG, Limonta G, Falbo R, et al. Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect.* 2011;119(5):713-8.
3. Smarr MM, Kannan K, Sun L, Honda M, Wang W, Karthikraj R, et al. Preconception Seminal Plasma Concentrations of Endocrine Disrupting Chemicals in Relation to Semen Quality Parameters among Male Partners Planning for Pregnancy. *Environ Res.* 2018 Jul 4;167:78-86. DOI: 10.1016/j.envres.2018.07.004 [Epub ahead of print].
4. Greim H. The Endocrine and Reproductive System: Adverse Effects of Hormonally Active Substances? *Pediatrics.* 2004;113(4):1070-5.
5. Galimova EF, Amirova ZK, Galimov ShN. Dioxins in the semen of men with infertility. *Environ Sci Pollut Res.* 2015;22(19):14566-9.
6. Gromenko DS, Galimov ShN, Amirova ZK, Abdullina AZ, Gromenko Yu, Galimova EF. Gonadotoxic effect of polychlorobiphenyls. *Bull Exper Biol Med.* 2008;146(1):70-2.
7. Chiang C, Mahalingam Sh, Flaws J. Environmental contaminants affecting fertility and somatic health. *Semin Reprod Med.* 2017;35(3):241-9.
8. Van den Berg M, Denison M, Birnbaum L, Devito MJ, Fiedler H, Falandysz J, et al. Polybrominated Dibenzo-p-Dioxins, Dibenzofurans, and Biphenyls: Inclusion in the Toxicity Equivalency Factor Concept for Dioxin-Like Compounds. *Toxicol Sci.* 2013;133(2):197-208.
9. Галимов ШН, Абдуллина АЗ, Кидрасова РС, Галимова ЭФ. Содержание диоксинов и состояние системы глутатиона в эякуляте при мужском бесплодии. *Казанский медицинский журнал.* 2013;94(5):658-61.

10. De Felip E, di Domenico A, Miniero R. Polychlorobiphenyls and other organochlorine compounds in human follicular fluid. *Chemosphere.* 2004;54(10):1445-9.
11. Tsutsumi O, Uechi H, Sone H, Yonemoto J, Takaia Y, Momoeda M, et al. Presence of dioxins in human follicular fluid: their possible stage-specific action on the development of preimplantation mouse embryos. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;250(2):498-501.
12. Галимова ЭФ. Молекулярные и клеточные механизмы функционирования мужской репродуктивной системы в условиях экстремальных и фоновых воздействий различной природы и интенсивности. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2016.
13. Younglai E, Foster W, Hughes E. Levels of environmental contaminants in human follicular fluid, serum, and seminal plasma of couples undergoing in vitro fertilization. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2002;43(1):121-6.
14. Petro E, Leroy J, Covaci A. Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence. *Hum Reprod.* 2012;27(4):1025-33.
15. Meeker JD, Missmer S, Altshul L, Vitonis AF, Ryan L, Cramer DW, et al. Serum and follicular fluid organochlorine concentrations among women undergoing assisted reproduction technologies. *Environ Health.* 2009;14(8):32.
16. Zhu Y, Huang B, Li QX, Wang J. Organochlorine pesticides in follicular fluid of women undergoing assisted reproductive technologies from central China. *Environ Pollut.* 2015;207:266-72.
17. Petro E, D'Hollander W, Covaci A, Bervoets L, Franssen E, De Neubourg D, et al. Perfluoroalkyl acid contamination of follicular fluid and its consequence for in vitro oocyte developmental competence. *Sci Total Environ.* 2014;15(496):282-8.
18. Амирова ЗК, Сперанская ОА, Галимов ШН. Новые стойкие органические супертоксиканты и их влияние на здоровье человека. М., 2016.
19. Du Y-Y, Fang Y-L, Wang Y-X, Zeng Q, Guo Na, Zhao H, et al. Follicular fluid and urinary concentrations of phthalate metabolites among infertile women and associations with in vitro fertilization parameters. *Reprod Toxicol.* 2016;61:142-50.
20. Галимова ЭФ, Ахмадуллина ГХ, Мочалов КС, Булыгин КВ, Травников ОЮ, Галимов ШН. Влияние органических загрязнителей на репродуктивное здоровье. *Медицина труда и промышленная экология.* 2018;4:51-4.
21. Lenters V, Portengen L, Smit L, Jönsson BA, Giwercman A, Rylander L, et al. Phthalates, perfluoroalkyl acids, metals and organochlorines and reproductive function: a multipollutant assessment in Greenlandic, Polish and Ukrainian men. *Occup Environ Med.* 2015;72(6):385-93.
22. Agay-Shay K, Martinez D, Valvi D, Garcia-Esteban R, Basagaña X, Robinson O, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and weight at 7 years of age: a multi-pollutant approach. *Environ Health Perspect.* 2015;123:1030-7.
23. Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health – A review of recent concerns. *Int J Hyg Envir Health.* 2016;219(4-5):331-42.

References

1. Schecter A, ed. Dioxins and Health: Including Other Persistent Organic Pollutants and Endocrine Disruptors. Wiley, 2012.
2. Mocarelli P, Gerthoux P, Needham L, Patterson DG, Limonta G, Falbo R, et al. Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect.* 2011;119(5):713-8.
3. Smarr MM, Kannan K, Sun L, Honda M, Wang W, Karthikraj R, et al. Preconception Seminal Plasma Concentrations of Endocrine Disrupting Chemicals in Relation to Semen Quality Parameters among Male Partners Planning for Pregnancy. *Environ Res.* 2018 Jul 4;167:78-86. DOI: 10.1016/j.envres.2018.07.004 [Epub ahead of print].

4. Greim H. The Endocrine and Reproductive System: Adverse Effects of Hormonally Active Substances? *Pediatrics*. 2004;113(4):1070-5.
5. Galimova EF, Amirova ZK, Galimov ShN. Dioxins in the semen of men with infertility. *Environ Sci Pollut Res*. 2015;22(19):14566-9.
6. Gromenko DS, Galimov ShN, Amirova ZK, Abdullina AZ, Gromenko Yu, Galimova EF. Gonadotoxic effect of polychlorobiphenils. *Bull Exper Biol Med*. 2008;146(1):70-2.
7. Chiang C, Mahalingam Sh, Flaws J. Environmental contaminants affecting fertility and somatic health. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):241-9.
8. Van den Berg M, Denison M, Birnbaum L, Devito MJ, Fiedler H, Falandysz J, et al. Polybrominated Dibenzo-p-Dioxins, Dibenzofurans, and Biphenyls: Inclusion in the Toxicity Equivalency Factor Concept for Dioxin-Like Compounds. *Toxicol Sci*. 2013;133(2):197-208.
9. Galimov ShN, Abdullina AZ, Kidrasova RS, Galimova EF. Level of dioxins and glutathione system status in semen of male patients with infertility. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(5):658-61. (In Russian).
10. De Felip E, di Domenico A, Miniero R. Polychlorobiphenyls and other organochlorine compounds in human follicular fluid. *Chemosphere*. 2004;54(10):1445-9.
11. Tsutsumi O, Uechi H, Sone H, Yonemoto J, Takaia Y, Momoeda M, et al. Presence of dioxins in human follicular fluid: their possible stage-specific action on the development of preimplantation mouse embryos. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;250(2):498-501.
12. Galimova EF. Molekulyarnye i kletochnye mekhanizmy funktsionirovaniya muzhskoi reproduktivnoi sistemy v usloviyakh ekstremal'nykh i fonovykh vozddeystvii razlichnoi prirody i intensivnosti. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 2016. (In Russian).
13. Younglai E, Foster W, Hughes E. Levels of environmental contaminants in human follicular fluid, serum, and seminal plasma of couples undergoing in vitro fertilization. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2002;43(1):121-6.
14. Petro E, Leroy J, Covaci A. Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence. *Hum Reprod*. 2012;27(4):1025-33.
15. Meeker JD, Missmer S, Altshul L, Vitonis AF, Ryan L, Cramer DW, et al. Serum and follicular fluid organochlorine concentrations among women undergoing assisted reproduction technologies. *Environ Health*. 2009;14(8):32.
16. Zhu Y, Huang B, Li QX, Wang J. Organochlorine pesticides in follicular fluid of women undergoing assisted reproductive technologies from central China. *Environ Pollut*. 2015;207:266-72.
17. Petro E, D'Hollander W, Covaci A, Bervoets L, Franssen E, De Neubourg D, et al. Perfluoroalkyl acid contamination of follicular fluid and its consequence for in vitro oocyte developmental competence. *Sci Total Environ*. 2014;15(496):282-8.
18. Amirova ZK, Speranskaya OA, Galimov ShN. Novye stoikiye organicheskie supertoksikanty i ikh vliyaniye na zdorov'e cheloveka. Moscow, 2016. (In Russian).
19. Du Y-Y, Fang Y-L, Wang Y-X, Zeng Q, Guo Na, Zhao H, et al. Follicular fluid and urinary concentrations of phthalate metabolites among infertile women and associations with in vitro fertilization parameters. *Reprod Toxicol*. 2016;61:142-50.
20. Galimova EF, Ahmadullina GH, Mochalov KS, Bulygin KV, Travnikov OY, Galimov ShN. Influence of organic pollutants on reproductive health. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;4:51-4. (In Russian).
21. Lenters V, Portengen L, Smit L, Jönsson BA, Giwercman A, Rylander L, et al. Phthalates, perfluoroalkyl acids, metals and organochlorines and reproductive function: a multipollutant assessment in Greenlandic, Polish and Ukrainian men. *Occup Environ Med*. 2015;72(6):385-93.
22. Agay-Shay K, Martinez D, Valvi D, Garcia-Esteban R, Basagaña X, Robinson O, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and weight at 7 years of age: a multi-pollutant approach. *Environ Health Perspect*. 2015;123:1030-7.
23. Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health – A review of recent concerns. *Int J Hyg Envir Health*. 2016;219(4-5):331-42.

Информация о соавторах:

Галимова Эльмира Фанисовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 273-6145
E-mail: efgalimova@mail.ru

Булугин Кирилл Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 125009, Москва, ул. Моховая, 11/10
Телефон: (499) 629-7657
E-mail: kirill-bh-red@yandex.ru

Павлов Валентин Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор, заведующий кафедрой урологии Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, Ленина, 3
Телефон: (347) 272-4173
E-mail: rectorat@mail.ru

Information about co-authors:

Elmira F. Galimova, MD, PhD, DSc, leading research fellow at the department of biological chemistry, Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation
Телефон: (347) 273-6145
E-mail: efgalimova@mail.ru

Kirill V. Bulygin, MD, PhD, associate professor at the department of human anatomy, faculty of medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 11/10 Mokhovaya str., Moscow, 125009, Russian Federation
Телефон: (499) 629-7657
E-mail: kirill-bh-red@yandex.ru

Valentin N. Pavlov, MD, PhD, DSc, professor, Associate Fellow of Russian Academy of Sciences, rector, head of the department of urology, Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation
Телефон: (347) 272-4173
E-mail: rectorat@mail.ru