

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СФЕРУ МУЖЧИН

*Абрамов С.В.¹, Боринская С.А.², Изумнов С.А.³, Григорьева И.В.³,
Вынар Н.Р.³*

¹ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», Минздрава
России, Москва, Россия

²ФГБУ науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской
академии наук, Москва, Россия.

³ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Разнообразные факторы окружающей среды с оказываемым их влиянием на потенциальных родителей могут оставить след в будущих поколениях. К таким факторам мы можем отнести психологические, биологические, химические и физические. Данный след реализуется за счёт факторов организмов отца и матери, которые имеют под собой сложные генетические процессы: метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), модификация гистонов и некодирующих рибонуклеиновых кислот (нкРНК), цитокины, микробиом и окислительный стресс. Существует множество факторов, что подтверждено экспериментальными и клиническими исследованиями на грызунах, которые вызывают отцовское программирование – сигналы внешней среды, изменяющие сперму, влияя на фенотип потомства. К этим факторам относятся, в том числе, недостаточное или избыточное питание, а также состав питательных веществ, стресс, физическая нагрузка, алкоголь и другие психоактивные вещества, эндокринные нарушения [1, 2].

Цель. Изучить и обобщить данные о влиянии употребления алкоголя на репродуктивную сферу мужчин.

Методы исследования. Произведен несистематический поиск источников в базе данных PubMed. Поиск статей осуществлён по ключевым словам "alcohol consumption", "reproductive sphere in males", "negative influence". Включались полнотекстовые статьи, находящиеся в открытом доступе, либо без открытого доступа при наличии абстрактов.

Результаты и их обсуждение. Влияние алкоголя на репродуктивную сферу до сих пор остается достаточно спорным, поскольку в обзоре 2021 г. [1] представлены клинические данные о снижении концентрации сперматозоидов, повышении фрагментации ДНК, дефектах конденсации хроматина, изменении объема сперматозоидов и увеличении аномальной морфологии сперматозоидов; измененная экспрессия РНК, участвующая в функции сперматозоидов, дефектное метилирование генов в ДНК сперматозоидов; более высокая частота психопатологических расстройств у потомства, врожденных пороков сердца, онкологических заболеваний у потомства, нарушений репродуктивного развития. Одним из механизмов, объясняющих связь между длительным употреблением алкоголя и плохим качеством спермы, является избыточное в

результате метаболизма этанола производство активных форм кислорода (АФК). Являясь генотоксичными агентами, этиловый спирт и его метаболиты изменяют экспрессию специфических генов, участвующих в гормональной регуляции сперматогенеза, и усиливают фрагментацию ДНК сперматозоидов, возможно, оказывая трансгенерационное влияние на потомство, что авторы обзора подтверждают ссылками на экспериментальные и клинические работы. Авторы отмечают, что связанные с этиловым спиртом специфические маркеры бесплодия пока не выявлены.

Другая значительная часть клинических [2] и экспериментальных исследований не подтвердила существенных изменений качества спермы [3], при этом степень повреждения и/или метилирования ДНК больше зависит от возраста мужчины [4, 5], региона проживания [6] и химических агентов, нарушающих работу эндокринной системы (бисфенолы, фталаты и парабены) [7].

Нужно отметить, что зрелые сперматозоиды несут эпигенетическую информацию в виде паттернов метилирования ДНК, специфического удержания гистонов и факторов связывания ДНК (таких как многофункциональный транскрипционный фактор позвоночных (СТСФ)) и популяций малых нкРНК. Но исследования, посвященные изучению влияния алкоголя на первые три эпигенетических механизма, представили крайне противоречивые результаты [8]. Более однозначные результаты о негативном влиянии алкоголя на потомство получены при исследовании малых нкРНК, которые представляют собой один из сегментов широкого спектра кодирующих и нкРНК, включая длинные и короткие нкРНК. Эти РНК участвуют в различных ролях, включая сперматогенез, регуляцию, оплодотворение, развитие эмбрионов и фенотип потомства. Малые нкРНК играют решающую роль в поддержании и функционировании генома зародышевой линии, обеспечивают регуляцию экспрессии генов, защиту от мобильных, повторяющихся элементов или вирусов, синтез белка и модуляцию сигналов транспортной РНК (тРНК), так же они могут модифицировать геном, влияя на потомство [9].

На мышах хроническое употребление алкоголя самцами воспроизводимо вызывало задержку роста плода на поздних сроках у потомства, что коррелировало со сдвигом пропорционального соотношения малых РНК, полученных из транспортной РНК, РНК, взаимодействующим с Piwi (первые относятся к самым крупным малым нкРНК, вторые - группа белков, экспрессируемых в клетках зародышевой линии, необходимы для клеточной дифференцировки и сперматогенеза), а также с изменением обогащения микроРНК (миРНК-21, миРНК-30, миРНК-142) в сперме, подвергшейся воздействию алкоголя [8]. В более поздних экспериментальных исследованиях на мышах со свободным доступом к алкоголю обнаружено, что через месяц воздержания сохраняются вызванные алкоголем изменения в малых РНК сперматозоидов (значительное повышение миРНК-30а и снижение миРНК-142) и работе митохондрий придатков яичка [10].

Значимость РНК в диагностике андрологических проблем показана в оригинальном клиническом исследовании [11], показывающим, что нкРНК внеклеточных пузырьков семенной плазмы могут представлять собой новые биомаркеры мужских репродуктивных фенотипов.

Как отмечает [12] понимание механизмов эпигенетического наследования заболеваний, связанных с алкоголем, из поколения в поколение или через поколение является сложным, так как существуют механизмы, зависящие от зародышевой линии, и независимые от зародышевой линии, то есть реализующиеся через половые клетки и через паттерны поведения.

Выводы. Обсуждаемая проблема имеет междисциплинарное значение и требует пристального внимания со стороны психиатров-наркологов, фармакологов, реабилитологов, репродуктологов и генетиков. Очевидны негативные популяционные эффекты приема алкоголя не только для самих потребителей, но и для их потомства, что реализуется через микросоциальные факторы (воспитание и неблагоприятный детский опыт), а также и через эпигенетические механизмы, являющиеся итогом сложных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finelli, R. Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential: A Narrative Review / R. Finelli, F. Mottola, A. Agarwal // *Int. J. Environ Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 19 (1). – Art. nr. 328. – doi: 10.3390/ijerph19010328.
2. Trautman, A. Effects of alcohol use on sperm chromatin structure, a retrospective analysis / A. Trautman, A. Gurumoorthy, K. A. Hansen // *Basic Clin. Androl.* – 2023. – Vol. 33 (1). – Art. nr. 14. – doi: 10.1186/s12610-023-00189-9.
3. Paternal alcohol consumption has intergenerational consequences in male offspring / M. Y. Cambiasso [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2022. – Vol. 39 (2). – P. 441-459. – doi: 10.1007/s10815-021-02373-0.
4. Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage / S. Alshahrani [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 1. – Art. nr. 103. – doi: 10.1186/1477-7827-12-103.
5. Sperm as a Carrier of Genome Instability in Relation to Paternal Lifestyle and Nutritional Conditions / U. Punjabi [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14 (15). – Art. nr. 3155. – doi: 10.3390/nu14153155.
6. Indices of methylation in sperm DNA from fertile men differ between distinct geographical regions / C. Consales [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29 (90). – P. 2065-2072. – doi: 10.1093/humrep/deu176.
7. Martini, M. Mini-review: Epigenetic mechanisms that promote transgenerational actions of endocrine disrupting chemicals: Applications to behavioral neuroendocrinology / M. Martini, V. G. Corces, E. F. Rissman // *Horm. Behav.* – 2020. – Vol. 119. – Art. nr. 104677. – doi: 10.1016/j.yhbeh.2020.104677.
8. Alterations in sperm-inherited noncoding RNAs associate with late-term fetal growth restriction induced by preconception paternal alcohol use / Y. Bedi [et

al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2019. – Vol. 87. – P. 11-20. – doi: 10.1016/j.reprotox.2019.04.006.

9. Gòdia, M. A history of why fathers' RNA matters / M. Gòdia, G. Swanson, S. A. Krawetz // *Biol. Reprod.* – 2018. – Vol. 99 (1). – P. 147-159. – doi: 10.1093/biolre/iox007.

10. Alterations in sperm RNAs persist after alcohol cessation and correlate with epididymal mitochondrial dysfunction [Electronic resource] / A. N. Roach [et al.] // *Andrology.* – 2023. – P. 1-12. – doi: 10.1111/andr.13566. – Mode of access: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.13566>. – Date of access: 03.10.2023.

11. Altered non-coding RNA profiles of seminal plasma extracellular vesicles of men with poor semen quality undergoing in vitro fertilization treatment / O. A. Oluwayiose [et al.] // *Andrology.* – 2023. – Vol. 11 (4). – P. 677-686. – doi: 10.1111/andr.13295.

12. Chastain, L. G. Alcohol effects on the epigenome in the germline: Role in the inheritance of alcohol-related pathology / L. G. Chastain, D. K. Sarkar // *Alcohol.* – 2017. – Vol. 60. – P. 53-66. – doi: 10.1016/j.alcohol.2016.12.007.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТВОЛОВОГО АКУСТИЧЕСКОГО ВЫЗВАННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Березина И.Ю., Михайлов А.Ю., Горецкая Т.А.

*ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», Минздрава
России, Москва, Россия*

Актуальность. Метод стволового акустического вызванного потенциала (САВП) зарекомендовал себя как высокоточный и универсальный нейрофизиологический метод, используемый в диагностике различных нарушений слуховой системы и центральной нервной системы (ЦНС). Это единственный вызванный потенциал, который может дать информацию о функциональном состоянии структур ствола головного мозга, включая ядра стволовой части слухового анализатора и восходящие пути слуховой системы. Широкий спектр применения САВП обусловлен его следующим преимуществом: он является наиболее стабильным и устойчивым к метаболическим, токсическим нарушениям и даже к влиянию наркотических препаратов [4, 6-7]. Это свойство делает САВП незаменимым в диагностике неврологических расстройств у пациентов, злоупотребляющих психоактивными веществами (ПАВ). Одной из наиболее распространенных форм зависимости является зависимость от алкоголя. Чрезмерное и длительной употребление алкоголя оказывает пагубное воздействие на ЦНС, вызывая изменения в структуре и функции различных мозговых структур, включая стволовые образования. Несмотря на серьезность данной проблемы,