

ДИНАМІКА І СПОЛУЧЕНІСТЬ ВІКОВОЇ ІНВОЛЮЦІЇ ДЕЯКИХ СКЛАДОВИХ ЧОЛОВІЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ¹

Карпенко Н. О., Смоленко Н. П., Коренева Є. М., Чистякова Е. Є., Величко Н. Ф.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
nina_karpenko@mail.ru

У світлі вирішення проблеми зниження народжуваності в Україні [1], на наш погляд, мало уваги приділяється такому соціальному явищу, як свідомий вибір подружжя між народженням дітей і професійною кар'єрою. Все частіше заплановане народження першої дитини відбувається після 30–40 років. При цьому зростає небезпека акушерської патології [2, 3], а також підвищується вірогідність того, що сімейна пара лишається безплідною внаслідок прискореної вікової інволюції репродуктивної функції як у жінки, так і у чоловіка [4, 5].

Зниження рівня тестостерону в крові у чоловіків починається після 25–30 років і продовжується до кінця життя [6]. Через багатofункціональність тестостерону в чоловічому організмі [7], рівень якого багато в чому корелює зі станом ендокринних

залоз, визначає повноцінність вищої нервової діяльності та стан емоційної сфери, хоча основне призначення цього гормону — регуляція сперматогенезу та статевої поведінки [8]. Враховуючи те, що для зачаття потомства необхідними умовами є як повноцінний сперматогенез [9], так і достатня сексуальна активність пари, порушення хоч би однієї з цих ланок може скоротити тривалість ефективного репродуктивного періоду. Зважаючи на неоднорідність популяції людей, а також обмежену можливість вивчення статевої поведінки людини з точки зору етичних проблем, більш доцільне досліджувати ці питання в експерименті.

Метою нашої роботи було виявлення динаміки і сполученості змін сперматогенезу та статевої поведінки самців щурів різного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експеримент виконано у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001). У самців щурів популяції Вістар віком 4–4,5, 10, 18

і 21 місяців та масою 220–355 г досліджували статеву поведінку та стан сперматогенної функції.

Після формування у самців статевого

¹Робота виконана згідно з плановою НДР лабораторії репродуктивної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначити особливості репродуктивних розладів, індукованих неонатально або локальною гіпертермією, та можливість фармакологічної корекції за допомогою тіазолініламіду камфорної кислоти» (№ держреєстрації 011 U 010494).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

досвіду досліджували їхню статеву поведінку з оварієктомованою рецептивною самкою впродовж 15 хв. у присмерковий час за часовими та кількісними показниками садок, інтромісій та еякуляцій. Розраховували тривалість постеякуляторного рефрактерного періоду, коефіцієнт садки/інтромісії. Стан рецептивності у оварієктомованих самок досягали послідовним уведенням масляного розчину естрадіолу дипропіонату (10 мкг на тварину) за 48 год. та прогестерону (500 мкг на тварину) за 4–5 год. до тестування.

Сперматогенез вивчали за цитологією суспензії епідидимальних сперматозоїдів (концентрація клітин, відсоток рухливих,

мертвих і патологічно змінених гамет, тривалість руху сперматозоїдів, концентрація морфологічно нормальних і живих клітин).

Для визначення характеру розподілу дат у виборці використовували критерій Шапіро-Вілка. У зв'язку з визначеним нормальним розподілом дат для подальшої обробки застосовували метод параметричної статистики. Отримані дані представлені як середнє арифметичне (\bar{X}) та його статистична похибка ($S_{\bar{X}}$). Для порівняння показників між групами використовували t-критерій Стьюдента, статистично значущими вважали розбіжності при $p < 0,05$ [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників статевої поведінки дозволяє виділити два основні моменти: зміна з віком відсотку тварин з наявністю окремих елементів статевої активності (садки, інтромісії, еякуляції, початок другої серії паруваль) та власне кількісних і часових характеристик статевої поведінки (див. табл.).

З представлених даних можна бачити, що найдовше зберігається здатність до копуляції, і навіть у віці 20–21 міс. ця ознака статевої активності виявляється у половини тварин. Кінцевої фази статевого акту, а саме — еякуляції, починаючи з 10-місячного віку, досягають трохи більше ніж 2/3 самців. Після 18 місяців ця стадія статевого акту зникає повністю. Ще швидше згасає здатність до здійснення другої серії копуляцій. Так, серед 10-місячних щурів таких тварин лише 33,3%, тоді як серед 4–4,5-місячних до другої серії копуляцій здатні всі тварини. Такі зміни пов'язують зі зниженням до певного критичного рівня вмісту дофаміну в медіальній преоптичній області та аркуатному ядрі мозку старіючих щурів [11]. Описані зміни поведінки самі по собі можуть відповідати за зниження плодючості самців, як саме через відсутність спаровувань, так і через зменшення кількості копуляцій, частота яких корелює з успішним результатом запліднення, тобто з настанням вагітності [12].

У самців, що зберегли статеву активність, у поведінці простежується декілька тенденцій. Зокрема, збільшується пи-

тома вага залицяльної поведінки, проявом якої прийнято вважати кількість наближень до самки з обнюхуванням аногенітальної області та кількість садок за тест. У 20–21-місячних самців її інтенсивність збільшується втричі в порівнянні з 4–4,5-місячними щурами, хоча латентність садки практично залишається однаковою в усі вивчені вікові періоди (див. табл.).

З віком спостерігається послаблення інтенсивності копулятивної поведінки, і в 20 місяців кількість інтромісій зменшується більш ніж у 3 рази. При цьому латентність інтромісії статистично значуще не збільшується, тобто уповільнення реакції самця на рецептивну самку не спостерігається. В той же час збільшується латентність еякуляції, що чітко спостерігали у 24-місячних щурів Вістар інші дослідники [13].

Вважається, що тривалість постеякуляторного рефрактерного періоду, як і латентність інтромісії, свідчить про діяльність центрального механізму, що контролює мотиваційний компонент статевої поведінки (*arousal mechanism*) [14]. У нашому досліді тривалість постеякуляторного періоду залишалася у 10-місячних щурів на рівні показників 4–4,5-місячних тварин, а у 18- і 20–21-місячних щурів значно зростала. Щури останньої вікової групи вже не встигали розпочати другу серію копуляцій за час тесту (див. табл.). На нашу думку, це може бути наслідком зменшення реакції активації

Показники статевої поведінки самців щурів різного віку

Показник	Стат. показник	Вік, місяці			
		4–4,5 (n = 8)	10 (n = 18)	18 (n = 7)	20–21 (n = 7)
Наближення до самки	n^+ $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	8 3,3 ± 0,5	18 7,1 ± 0,9*	7 8,9 ± 1,9*	7 9,3 ± 1,8*
Кількість садок	n^+ $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	4 1,5 ± 0,3	13 3,1 ± 0,4*	7 4,1 ± 1,5	4 4,8 ± 1,5*
Латентність садки, с	n^+ $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	4 82,5 ± 15,9	13 108,5 ± 27,4	7 47,6 ± 26,2	4 51,5 ± 30,2
Кількість інтромісій	n^+ $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	8 22,1 ± 2,9	17 15,4 ± 1,4 ^Δ	7 8,9 ± 1,9*	4 6,5 ± 1,3*
Латентність інтромісій, с	n^+ $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	8 83,8 ± 15,6	17 125,9 ± 29,0	7 96,6 ± 51,3	4 271,3 ± 126,9
Кількість еякуляцій	n^+ $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	8 1,3 ± 0,2	13 1,2 ± 0,1	3 1,0 ± 0,0	—
Латентність еякуляцій	n^+ $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	8 386,1 ± 44,4	13 540,4 ± 51,0*	3 516,7 ± 177,0	—
Постеякуляторний інтервал, с	n^+ $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	7 318,6 ± 23,6	6 286,7 ± 32,2	2 490,0 ± 50,0*	—
Коефіцієнт садки/інтромісії	n^+ $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	4 0,10 ± 0,03	13 0,22 ± 0,04*	7 0,79 ± 0,29*	4 0,93 ± 0,45*
Самці з інтромісіями, %	%	100,0	94,4	100,0	57,1*
Самці з еякуляцією, %	%	100,0	72,2*	42,9*	0,0*
Самці з другою серією копуляцій, %	%	100,0	33,3*	28,6*	0,0*

П р и м і т к а. Статистична значущість відмінностей від даних групи 4–4,5-місячних щурів: * — $p < 0,05$, ^Δ — $0,1 > p > 0,05$; n^+ — кількість тварин, у яких спостерігався даний показник.

секреції тестостерону при контакті з самою, як це відбувається у старих самців щурів [15]. Аналогічне зниження статевого потягу спостерігається у чоловіків з віковим андрогенодефіцитом [16].

В нашому експерименті дуже показово змінювався коефіцієнт садки/інтромісії, який відображає переважання або залищальної, або повноцінної копулятивної поведінки. Він був найменшим у молодих статевозрілих щурів. При аналізі коефіцієнту садки/інтромісії виявлено його статистично значуще збільшення вже у 10-місячних тварин, а у 20–21-місячних він більш ніж в 9 разів перевищував показник молодих 4–4,5-місячних самців (див. табл.). Такі зміни вказують на зменшення вагінально-цервікальної стимуляції самок при паруванні зі старіючими самцями через зменшення кіль-

кості інтромісій, що, на нашу думку, свідчить про ослаблення у самців ерекції.

Відомо, що наявність статевої активності є умовою передачі генетичної інформації, що міститься в ядрі сперматозоїда, від самця до самки, а запліднення яйцеклітини та подальший розвиток зародка більше залежать від якості гамет самця.

Нами було проаналізовано показники спермограм тварин віком 4–4,5, 10 та 20–21 місяців (див. рис.). Встановлено, що найбільш ефективно сперматогенез відбувається у дорослих статевозрілих самців віком 10 місяців. У них виявляється більш висока загальна концентрація статевих клітин, концентрація фракції морфологічно нормальних сперматозоїдів, серед яких більшість складають рухливі клітини. У 20–21-місячних щурів усі показники спер-

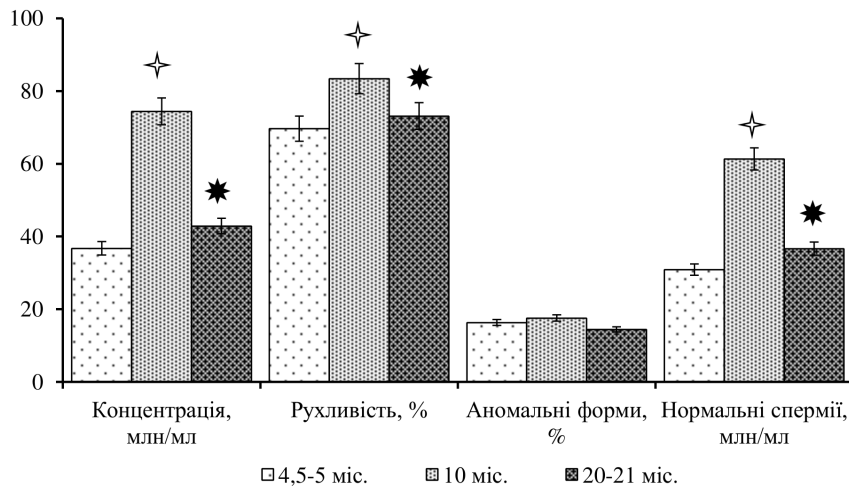


Рис. Показники спермограми самців щурів різного віку.

✦ — статистично значущі відмінності від даних групи 4–4,5-міс. щурів ($P < 0,05$);
 * — статистично значущі відмінності від даних групи 10-міс. щурів ($P < 0,05$).

мограми, за винятком частки аномальних форм сперматозоїдів, погіршуються. Такі зміни підтверджують тенденцію, про яку ми вже повідомляли раніше [17], що у самців щурів віком 7–7,5 місяців сперматогенез більш повноцінний, ніж у молодих статевозрілих самців (4–4,5 місяців) або у тварин пізнього статевозрілого віку (16–17 місяців). Про зниження рухливості гамет у щурів 24 місяців повідомляють і інші автори, вказуючи, що це може впливати на фертильність самців [16]. За даними літератури, у чоловіків такі показники сперми, як рухливість, концентрація та морфологія з віком не погіршуються, за винятком об'єму еякуляту [18]. Однак повідомляють, що повноцінність формування бластоцисти при заплідненні негативно корелює з віком батька.

Можливо, повноцінність сперматогенезу у самців старших вікових груп забезпечується високою концентрацією інтратестикулярного тестостерону, якої достатньо для стимуляції сперматогенного епітелію в сім'яних каналцях і для подальшої диференціації і дозрівання клітин в процесі сперматогенезу. Слід відмітити, що частіше повідомляють про збереження рівня тестостерону у щурів з віком [15]. Але на тлі підвищеного утворення активних кисневих радикалів, погіршення проникності гематоенцефалічного бар'єру може порушуватися метаболізм тестостерону в мозкових центрах регу-

ляції статевої поведінки. Цьому сприяє й вікова зміна рівня та обміну нейромедіаторів в різних відділах мозку, які відіграють важливу роль у підтримці статевої активності. Крім того, показано, що у старіючих самців зменшується інтенсивність вивільнення андрогена з сім'яників в умовах статевої активації [14]. Сукупність таких змін і може бути причиною стрімкого погіршення показників статевої поведінки самців з віком аж до повної їх асексуальності.

Зіставлення даних поведінкових тестів і цитологічних досліджень демонструє несинхронність вікової інволюції окремих складових репродуктивної функції, що, ймовірно, носить пристосувальний характер для підтримання відповідного рівня відтворення у популяції. Тобто, в молодому статевозрілому віці успішність запліднення самки забезпечується за рахунок більшої частоти статевих контактів із самцем, а зниження статевої активності самця в більш зрілому віці компенсується задовільною якістю сперми. Фертильність тварин 20–21-місячного віку не може бути реалізованою у вигляді запліднення самки через практично повну асексуальність самця, навіть за умови підтримки якості сперматогенезу на рівні, характерному для молодих 4–4,5-місячних тварин, що зменшує вірогідність народження неповноцінного потомства.

Одержані нами експериментальні дані розширюють розуміння процесу вікової інво-

люції репродуктивної функції та імовірних причин зниження плодючості в різному віці, обґрунтовують необхідність комплексної

оцінки стану статевої функції та врахування віку пацієнтів в клінічній практиці при лікуванні хворих з гіпофертильністю.

ВИСНОВКИ

1. З віком зменшується відсоток тварин, здатних до еякуляції та початку другої серії копуляцій.
2. Найкращі показники сперматогенезу виявляються у зрілих 10-місячних самців щурів порівняно до показників молодих (4–4,5 місяців) та старих (20–21 місяць) тварин.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gajda NG, Bisjaryn OJu. *Ukr Med Chasopys* 2012; 4(90):20-25.
2. Kolomic L. *Med Aspekty Zdorov'ja Zhenshiny* 2007; 6(9):16-22.
3. Mishieva, N. G. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2012; 6(46):117-127.
4. Gorpichenko II, Nikitin OD. *Zdorov'e Muzhchiny* 2010; 3:184-190.
5. Kudrjavceva TA, Zajchenko II, Efremov OM, et al. *Biologicheskie mehanizmy starenija: materialy tez. VII mezhdunar. simp., Har'kov*, 2006:15.
6. Minuhin AS. *Probl Endokryn Patologii'* 2010; 1:99-106.
7. Vertkin AA, Morgunov LJu, Vodolazskaja AG, et al. *Probl Reprodukcii* 2010; 5:71-75.
8. Gomula A. *Andrologija i Seksual'naja Medicina* 2006; 1:36-46.
9. Nerobeev VD, Nerobeev DV. *Novosti Mediciny i Farmacii* 2012; 8(410):16-17.
10. Lakin GF. *Biometrija: ucheb. posobie dlja biol. spec. vuzov, Moskva*, 1990: 352 p.
11. Chen JC, Tsai HW, Yeh KY, et al. *Brain Res* 2007; 1184:186-192.
12. Wilson JR, Adler N, Le Boeuf B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965; 53(6):1392-1395.
13. Lucio RA, Tlachi-López JL, Eguibar JR, Àgmo A. *Physiol Behav* 2013; 110-111:73-79.
14. Amstislavskaja TG. *Psihofarmakologija i Biologicheskaja Narkologija* 2008; 8(1-2); Is.1:2271-2279.
15. Amstislavskaja TG, Gladkih DV, Belousova II, et al. *Ros Fiziol Zhurn im. I. M. Sechenova* 2009; 93(12):1362-1373.
16. Kaufman J, T'Sjoen G. *Aging Male* 2002; 5:242-247.
17. Karpenko NO, Lar'janovs'ka JuB, Alesina MJu. *Probl. radiacijnoi' medycyny ta radiobiologii': Zb. nauk. prac', Kyi'v*, 2005; 11:601-612.
18. Dain L, Auslander R, Dirnfeld M. *Fertil Steril* 2011; 95(1):1-8.

ДИНАМІКА І СПОЛУЧЕНІСТЬ ВІКОВОЇ ІНВОЛЮЦІЇ ДЕЯКИХ СКЛАДОВИХ ЧОЛОВІЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Карпенко Н. О., Смоленко Н. П., Коренева Є. М., Чистякова Е. Є., Величко Н. Ф.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
nina_karpenko@mail.ru

Визначено параметри статевої активності та якості сперматогенезу у самців щурів віком 4–4,5; 10, 18 та 20–21 місяць. Виявлено, що вікова інволюція статевої активності характеризується зміною якісного складу групи первісно сексуально активних самців (зменшення частки тварин, здатних до еякуляції та до початку другої серії паруваль), а також зміною власне патерна статевої поведінки (посилення залицання, послаблення копулятивної поведінки та уповільнення постекуляторного відновлення). Виявлено нелінійний характер вікових змін сперматогенезу, а саме — кращі показники спермограм у тварин 10-місячного віку порівняно з молодими та старими самцями. Зроблено припущення, що несинхронність вікової інволюції окремих складових чоловічої репродуктивної функції має пристосувальне значення.

К л ю ч о в і с л о в а: самці щурів, статеві поведінка, сперматогенез, вікова інволюція.

ДИНАМИКА И СОПРЯЖЕННОСТЬ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ НЕКОТОРЫХ СОСТАВНЫХ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Карпенко Н. А., Смоленко Н. П., Коренева Е. М., Чистякова Э. Е., Величко Н. Ф.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
nina_karpenko@mail.ru

Изучены параметры половой активности и качество сперматогенеза у самцов крыс в возрасте 4–4,5; 10, 18 и 20–21 месяцев. Обнаружено, что возрастная инволюция половой активности проявляется в изменении качественного состава группы изначально сексуально активных самцов (уменьшение доли животных, способных к эякуляции и к началу второй серии спариваний), а также в изменении собственно паттерна полового поведения (усиление ухаживательного поведения, ослабление копулятивного поведения и замедление постэякуляторного восстановления). Выявлен нелинейный характер возрастных изменений сперматогенеза в виде лучших показателей спермограмм у животных 10-месячного возраста по сравнению с молодыми и старыми самцами. Сделано предположение, что несинхронность возрастной инволюции отдельных составляющих мужской репродуктивной функции имеет приспособительное значение.

К л ю ч е в ы е с л о в а: самцы крыс, половое поведение, сперматогенез, возрастная инволюция.

DYNAMICS AND CONJUGATION OF AGE INVOLUTION OF SOME COMPONENTS OF MALE REPRODUCTIVE FUNCTION

N. A. Karpenko, N. P. Smolenko, E. M. Koreneva, E. E. Chystyakova, N. F. Velychko

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
nina_karpenko@mail.ru

It was studied parameters of sexual activity and quality of spermatogenesis in male rats at the age of 4–4.5, 10, 18 and 20–21 months. It was found that the age involution of sexual activity manifested by changes in the qualitative composition of the group initially sexually active males (decrease in the proportion of animals that are capable of ejaculation and the beginning of the next series of couples), as well as changing the sexual behavior pattern (strengthening of court behavior, weakening of the copulatory behavior and slowing of the postejaculatory recovery). It was identified nonlinear character of age changes in spermatogenesis as the best semen parameters in animals 10 months of age compared with younger and older males. It was suggested that asynchrony of the age involution of the different components of the male reproductive function has adaptive sense.

K e y w o r d s: male rats, sexual behavior, spermatogenesis, age involution.