

О.В. Картавцева

## Вплив стресу самиць щурів у першому триместрі вагітності на фертильність самців-потомків

*Изучали влияние социально-эмоционального стресса самок крыс на ранних этапах беременности на фертильность самцов-потомков. Материнский стресс вызывал нарушение сперматогенеза, снижал оплодотворяющую способность и плодовитость потомков крыс-самцов. Показано, что стресс самок на ранних этапах беременности является патогенетическим фактором развития нарушенной репродуктивной системы.*

### ВСТУП

Нині в багатьох країнах світу зафіксовано зниження репродуктивної функції у чоловіків. Частка чоловічого фактора у безплідному шлюбі в наш час становить 30–50 % [19]. Багатьма авторами визначається погіршення якості сперми, підвищення частоти раку ячечок, гіпоспадії, крипторхізму [11, 17, 18]. Вважається, що ці порушення зумовлені впливом на організм різноманітних чинників, серед яких: забруднення навколишнього середовища, стрес, робота зі шкідливими речовинами [11, 18, 24]. У деяких випадках, навіть у відносно здорових чоловіків спостерігається зниження до 85 % концентрації сперматозоїдів та аномальних їх форм [17]. При цьому чутливість чоловічої репродуктивної системи до впливу негативних факторів виявляється ще в період внутрішньоутробного розвитку [2, 11].

Феноменологія порушень чоловічої репродуктивної системи під час статевої диференціації мозку внаслідок стресу достатньо досліджена в експерименті та клініці [12, 15]. Водночас віддалені наслідки стресу самиць на ранніх етапах вагітності для сперматогенної функції сім'яників, запліднювальної здатності і плодю-

чості потомків-самців майже не вивчені. В наших попередніх дослідженнях показано затримку статевого розвитку та зміни у сексуальній поведінці тварин [6, 7], що зумовило проведення даного дослідження.

Мета нашого дослідження – вивчити вплив «соціального» стресу самиць у першому триместрі вагітності на показники сперматогенезу, запліднювальну здатність та плодючість їх потомків.

### МЕТОДИКА

Дослідження проведено на статевозрілих самцях щурів популяції Вістар, масою 170–210 г, потомках інтактних і стресованих матерів. Материнський «соціальний» стрес відтворено за допомогою щодобової зміни угруповання тварин, в якому з 2-ї по 8-му добу вагітності, протягом світлового дня, утримували вагітну самицю [22].

Характер сперматогенезу самців визначали за концентрацією сперматозоїдів, рухливістю та відсотком морфологічно аномальних клітин, отриманих із хвостової частини епідидимусу [13].

Фертильність самців оцінювали спарюванням їх із інтактними самицями, у яких було встановлено нормальний естральний цикл. Із кількості самиць, що спарювалися,

визначали, які з них були осім'яними та які завагітніли. Вираховували індекс покриття та вагітності.

Самиць забивали на 20-ту добу вагітності. Підраховували кількість жовтих тіл у яєчниках, місць імплантації та плодів у матці. Рівень внутрішньоутробної загибелі ембріонів оцінювали за загальною кількістю загиблих зигот [14].

Усі дослідження проводили згідно з “Загальними етичними принципами експериментів на тваринах” [16].

Отримані результати обробляли статистично за допомогою параметричних і непараметричних методів (критерій t Стьюдента, критерій U Манна – Уїтні), використовуючи статистичні програми пакета Excel [9].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дуже важливими показниками, що дають змогу оцінити фертильність самця, є функціональна активність спермійв, запліднювальна здатність та його плодючість.

Основними показниками стану сперматогенної функції осіб чоловічої статі є концентрація спермійв, їх рухливість і морфологічні характеристики [2].

З табл. 1 видно, що у статевозрілих самців, народжених стресованими матерями, концентрація спермійв зменшена у 1,3 раза, а їх рухливість знижувалась на 16 % порівняно з контролем. Кількість патологічних форм спермійв була більшою від контрольних показників у 2,3 раза.

Як відомо, сперматогенез відбувається під контролем специфічних генів гамет, що розвиваються, та регулюється низкою

гормонів, цитокінів і факторів росту [20, 21].

Порушення сперматогенезу у дослідних щурів, імовірно, пов'язано зі зниженням концентрації тестостерону та підвищенням концентрації естрадіолу в крові, що було показано у наших попередніх дослідженнях [23]. Доведено, що тестостерон вкрай необхідний для підтримки сперматогенезу майже на всіх етапах дозрівання чоловічих статевих клітин [3]. Разом з тим послаблення сперматогенезу може бути і наслідком зменшення гонадотропної стимуляції, пов'язаної зі зниженням концентрації фолікулостимулювального гормону (ФСГ), який відіграє головну роль у стимуляції сперматогенезу [8], та зниженням концентрації андрогензв'язувального білка в сім'яниках, регулятором синтезу якого є тестостерон [1]. Доведено і негативний вплив гіперестрогенемії на сперматогенез [5]. У естрогенізованих щурів, як і у дослідних щурів у нашому експерименті, спостерігається порушення всіх показників спермограми: зниження концентрації сперматозоїдів, їх рухливості, підвищення відсоткового співвідношення патологічно змінених спермійв [4]. Основним шляхом реалізації дії естрогенів на сперматогенез є зниження секреції гонадотропінів. При цьому знижується вміст як лютеїнізуючого гормону, так і ФСГ, а за механізмом негативного зворотного зв'язку – і тестостерону, що призводить до порушення практично всіх стадій гаметогенезу [5].

Внаслідок спарювання самців щурів – потомків стресованих матерів з інтактними самицями кількість осім'яних і вагітних самиць становила 80 та 65 % відповідно (табл. 2), що призвело до зниження індексу

Таблиця 1. Функціональний стан сперматозоїдів у 90-добових самців щурів–потомків матерів, стресованих під час вагітності ( $M \pm m$ ;  $n = 8$ )

Схема досліджу	Концентрація, млн/мл	Рухливість, %	Патологічні форми, %
Контроль	84,0 ± 5,9	84,9 ± 2,8	15,0 ± 1,3
Стрес	64,9 ± 4,1 P < 0,01	71,1 ± 3,4 P < 0,002	35,1 ± 1,1 P < 0,001

Таблиця 2. Запліднювальна здатність статевозрілих щурів–потомків стресованих матерів

Схема досліджу	Кількість тварин, що спарювалися	Кількість осім'ячених самиць	Кількість вагітних самиць
Контроль	20	20	19
	100 %	100 %	95 %
Стрес	20	16	13
	100 %	80 %	65 %

покриття (відношення кількості самиць, які мали сперматозоїди у піхві, до кількості самиць, які спарювалися) на 20 %, а індекс вагітності (частка вагітних самиць у групі) зменшився на 30 % порівняно з контролем, що свідчить про зниження запліднювальної здатності дослідних самців.

Плодючість самців – потомків стресованих матерів, значно відрізнялася за кількістю внутрішньоутробної загибелі плодів, яка була значно вищою, ніж у групі контрольних тварин. При цьому у самиць, які завагітніли від дослідних самців, загальна кількість резорбцій становила 10,7 % порівняно з 3,2 % у контролі. У дослідній групі самиць, у яких реєструвалися резорбції, було на 28 % більше порівняно із самицями, яких було запліднено потомками інтактних матерів (7 з 13 тварин – дослід; 5 з 19 – контроль). Внаслідок ембріональних втрат кількість плодів у приплоді вірогідно зменшувалася у дослідних тварин (табл. 3).

Зниження запліднювальної здатності та плодючості самців–потомків стресованих матерів свідчить про наявність, разом із морфологічними змінами структури сперматозоїдів, імовірних порушень на субклітинному та геномному рівні. Непрямим доказом генетичного руйнування сперматозоїдів вважається висока ембріональна загибель плодів [10].

Отримані результати дають підстави припустити, що стресування самиць на

початку вагітності може порушувати механізми формування чоловічого фенотипу, починаючи з самих ранніх етапів розвитку ембріона, коли у ще сексуально індиферентного за фенотипом ембріона починається взаємодія генів, які ініціюють закладку, формування та ендокринну функцію зародкових чоловічих гонад [15].

Таким чином, стресування матерів у першому триместрі вагітності негативно вплинуло як на кількісні, так і на якісні показники сперми їх потомків, що призвело до зниження фертильності через зменшення індексу покриття та вагітності, а також через підвищення внутрішньоутробної загибелі плодів.

## ВИСНОВКИ

1. Стресування самиць у першому триместрі вагітності призводить до пригнічення сперматогенезу у їх статевозрілих самців–потомків.

2. У самців–потомків стресованих матерів спостерігається зниження запліднювальної здатності.

3. Статевозрілим самцям, матері яких підлягали дії стрес-чинника на початку вагітності, притаманне зниження плодючості.

4. Стрес матерів на початку вагітності негативно впливає на репродуктивні можливості їх потомків чоловічої статі у статевозрілому віці.

Таблиця 3. Показники плодючості статевозрілих самців щурів–потомків стресованих самиць ( $M \pm m$ )

Схема досліджу	Рівень внутрішньоутробної загибелі плодів	Кількість плодів у приплоді
Контроль	$0,3 \pm 0,1$	$8,3 \pm 0,3$
Стрес	$0,8 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,4$
	$P < 0,05$	$P < 0,02$

O.V. Kartavceva

## INFLUENCE OF MOTHER'S STRESS DURING EARLY PREGNANCY ON FERTILITY OF MALE OFFSPRING

It has been investigated the influence of social-emotional stress in mother-rats during early pregnancy on fertility of male offspring. Maternal stress has induced the disturbances in the spermatogenesis, aptitude for fecundation and fertility in male offspring. It has been shown that stress in early pregnancy is the pathogenetic factor of reproductive system development disturbances.

*V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS Ukraine, Kharkiv*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арутюнян Н.А., Баранникова И.А., Боев А.А. и др. Эндокринология репродукции. – СПб: Наука, 1991. – 192 с.
2. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века // Пробл. репродукции. – 2000. – 6, № 1. – С. 6–13.
3. Гладкова А.И. Гормональная регуляция сперматогенеза. – В кн.: Тези лекцій 45-ї щоріч. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми ендокринології». – Харків, 2001. – С. 9–10.
4. Гладкова А.И. Эстрогены и мужская плодовитость // Сексология и андрология. – 2002. – № 6. – С. 259–263.
5. Гладкова А.И. Роль эстрогенов и регуляции генеративной функции мужчин // Пробл. эндокрин. патології. – 2003. – № 2. – С. 12–21.
6. Картавцева О.В. Влияние социального стресса самок в ранние сроки беременности на ее течение и развитие потомства // Там само. – 2002. – № 1. – С. 82–86.
7. Картавцева О.В. Вплив стресу матерів на ранніх етапах вагітності на статеву поведінку самців-нащадків в експерименті // Експерим. і клін. медицина. – 2003. – № 1. – С. 35–37.
8. Коптева А.В., Дзенис И.Г., Бахарев В.А. Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы // Пробл. репродукции. – 2000. – 6, № 3. – С. 28–35.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях

- с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
10. Парашук Ю.С. Диагностика мужского бесплодия // Андрология, репродукция и сексуальные расстройства. – 1992. – 1, № 3. – С. 29–33.
  11. Пепжоян Г.А., Маркова Л.М., Гришанов Н.В. Значение этиологических факторов нарушения репродуктивной системы мужчин в лечении мужского бесплодия // Пробл. репродукции. – 2000. – 6, № 6. – С. 60–61.
  12. Резников А.Г. Экспериментальное исследование патогенного влияния пренатального стресса на мужскую половую систему // Здоровье мужчины. – 2003. – № 1. – С. 50–54.
  13. Тиктинский О.Л. Руководство по андрологии. – Л.: Медицина, 1990. – 416 с.
  14. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир, 1990. – 418 с.
  15. Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н. Гены, гормоны и факторы риска формирования мужского фенотипа // Успехи физиол. наук. – 1999. – 30, № 3. – С. 49–61.
  16. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–145.
  17. Aitken R.J., Sawyer D. The human spermatozoon-not waving but arowning // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – 518. – P. 85–98.
  18. Jensen T.K., Toppari J., Keiding N., Skakkeback N.E. Do environmental estrogens contribute to the decline in male reproductive health? // Clin. Ciem. – 1995. – 41, № 12. – P. 1896–1901.
  19. Joffe V., Li Z. Male and female factors in fertility // Epidemiology. – 1994. – 140. – P. 921–929.
  20. de Kretser D.M., Loveland K.L., Meinhardt A. et al. Spermatogenesis // Hum. Reprod. – 1998. – 13. – P. 1–8.
  21. Mc Lachlan R.I., Mallidis C., Ma K. et al. Genetic disorders and spermatogenesis // Reprod. Fertil. Dev. – 1998. – 10. – P. 97–104.
  22. Pollard I., Dyer S.L. Effects of stress administered during pregnancy on the development of fetal testes and their subsequent function in the adult rat // Endocrinology. – 1985. – 107. – P. 241–245.
  23. Sergienko L. Yu., Kartavceva O.V., Brizgalova G.A. et al. Neuroendocrine mechanisms of reproductive disturbances in offspring early pregnancy // Psychopharmacology and biological narcology. – 2001. – № 2. – P. 116–117.
  24. Sinclair S. Male infertility: nutritional and environmental considerations // Altern. Med. Rev. – 2000. – 5, № 1. – P. 28–38.

*Ін-т проблем ендокрин. патології  
ім. В.Я.Данилевського АМН України, Харків*

*Матеріал надійшов до  
редакції 01.10.2003*