

установлены соматотипологические и половые особенности диаметра левого желудочка в диастолу и в систолу, степени укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу, диаметра аорты, конечного диастолического размера левого предсердия и соотношения конечного диастолического размера левого предсердия к диаметру аорты при ультразвуковом исследовании сердца. Показано, что как у юношей, так и у девушек, большинство указанных эхокардиографических размеров наименьшие у лиц с эктоморфным соматотипом. При сравнении ультразвуковых отличий размеров левого желудочка и аорты между юношами и девушками соответственных соматотипов, большинство статистически значимых отличий установлены в пользу юношей.

**Ключевые слова:** эхокардиография, соматотип, юношеский возраст, половой диморфизм.

Ukraine, it has been determined somatotypologic and gender peculiarities of the left ventricle's diameter during systole and diastole, degree of decrease of the left ventricle's front-posterior size during systole, the aortal diameter, final diastolic size of the left atrium and correlation of the final left atrium diastolic size with aortal diameter at case of the ultrasound research of a heart. It has been found out that as in male so in female adolescents majority of the mentioned echocardiographic sizes were in persons with ectomorphic somatotype. At comparative characteristic of ultrasound dissimilarities of left ventricle's sizes and aortal sizes between male and female adolescents of the appropriate somatotypes, majority of statistically important differences were revealed in boys.

**Key words:** echocardiography, somatotype, adolescent age, gender dimorphism.

УДК 616.45-001.1/3:612.63.025.2:591.56:591.147:612.616+517

### СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МАТЕРИНСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ГОРМОНАЛЬНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СПЕРМАТОГЕННОЙ ФУНКЦИИ У ПОТОМКОВ САМЦОВ

О. В. Картавцева  
Гу «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины»  
г. Харьков

В последние годы отмечается неуклонный рост вклада мужской составляющей в бесплодный брак [10, 11], причиной чего является чрезвычайная ранимость и восприимчивость мужской репродуктивной системы к факторам окружающей среды, в частности стрессам, которая проявляется еще во время внутриутробного развития. Чаще всего причиной мужского бесплодия оказываются нарушения сперматогенеза. За последние 50 лет средние показатели концентрации сперматозоидов в 1 мл спермы снизились на 42 % [5]. В некоторых случаях даже у соматически здоровых мужчин наблюдается снижение концентрации сперматозоидов и увеличение их аномальных форм [17].

Известно, что сперматогенез регулируется совокупностью гормонов, цитокинов и факторов роста, одна из ключевых ролей среди которых принадлежит тестостерону (Т) и его метаболитам - 5 $\alpha$ -дигидротестостерону (5 $\alpha$ -ДГТ) и эстрадиолу (E<sub>2</sub>) [2, 4, 22, 23]. Доказано, что андрогены необходимы для поддержания созревания мужских половых клеток практически на всех этапах [2, 22]. В то же время, показано, что материнский стресс в третьем триместре беременности имеет негативные последствия для репродуктивной системы потомков мужского пола, что проявляется в изменении гормональной и герминативной функции семенников [20]. На сегодняшний день существует мнение, что причиной подобных отклонений является нарушение половой дифференциации мозга вследствие пренатального стресса [13]. В наших предыдущих исследованиях показано негативное влияние материнского стресса в первом триместре беременности на половое поведение и фертильность потомков-самцов [7, 14]. Однако последствия стресса матерей в первом триместре беременности для сперматогенной функции и гормональных механизмов ее регуляции у их половозрелых потомков не определены.

Особый интерес, как с теоретической, так с практической точки зрения, вызывает вопрос о возможности профилактики эмбрионально обусловленной патологии репродукции, связанной со стрессом ранних периодов внутриутробного развития. В то же время, ситуация развития стресса требует поддержания процессов нормальной адаптации у беременной. Как известно, одним из самых важных факторов в патогенезе стресс-обусловленных

заболеваний является усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), поэтому не редко для нормализации ПОЛ в условиях адаптации к стрессу используют различные антиоксиданты, среди которых особое место принадлежит витамину Е [9]. Необходимость в витамине Е существенно возрастает и во время беременности [12]. Все перечисленное выше стало предпосылкой для применения  $\alpha$ -токоферола (витамина Е) у стрессированных самок в нашем эксперименте. Современные исследования в клинической эндокринологии показали существенное преимущество системного подхода к анализу биомедицинской информации [8, 16]. Представляет особый интерес применение этого подхода к изучению влияния средовых факторов и оценке эффективности методов предупреждения негативных последствий их влияний на органы и системы.

**Целью** работы было проведение системного анализа взаимосвязи показателей сперматогенеза и содержания половых стероидов у крыс – потомков стрессированных в первом триместре матерей, оценка возможностей профилактики патологии репродукции у вышеуказанных потомков.

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на 48 половозрелых крысах-самцах популяции Вистар, массой 170-200 г, потомках интактных и стрессированных матерей, часть из которых получала витамин Е.

Материнский социальный стресс моделировали путем ежедневной смены группы небеременных половозрелых самок, в которой самка подопытной группы находилась на протяжении светового дня со второго по восьмой день беременности [20]. После стрессирования каждую самку оставляли в отдельной клетке. Нестрессированные беременные самки содержались в стандартных условиях вивария. Для оценки возможности профилактики эмбрионально сформированной патологии репродукции самкам за одну неделю до и во время беременности до 11 дня перорально вводили витамин Е ( $\alpha$ -токоферол) в дозе 40 мг/кг массы тела [21]. Контрольные животные получали растворитель препарата (оливковое масло). Таким образом, исследовались животные следующих групп: 1 – интактный контроль; 2 – стресс матерей в первом триместре беременности; 3 – введение матерям растворителя; 4 – введение матерям витамина Е; 5 – стресс в первом триместре беременности на фоне введения растворителя; 6 – стресс в первом триместре беременности на фоне введения витамина Е.

О характере сперматогенеза у самцов-потомков судили по концентрации сперматозоидов, подвижности и проценту морфологически аномальных клеток (учитывались патологии головки, тела и хвоста), полученных из хвостовой части эпидидимусов [15]. Определение концентрации половых гормонов (Т,  $E_2$ ) в крови самцов всех групп было проведено радиоиммунологическим методом с использованием стандартных коммерческих наборов производства Института биорганической химии АН Белоруссии (г. Минск). Все исследования проводили согласно «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах» [6]. Обработку полученных данных проводили с использованием факторного анализа. Факторный анализ является адекватным математическим методом, позволяющим выявить структуру причинно-следственных связей заключенных в наборе исходных показателей, сжать пространство исходных признаков и перейти к вторичным, интегральным показателям (факторам) описания физиологических систем [18].

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ StatGraphics Plus for Windows v3. Результаты дисперсионного анализа представлены на рисунках в виде  $M \pm 95\% \text{ LSD}$ . Результаты факторного анализа представлены в виде таблицы.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как известно, основными показателями сперматогенной функции являются 5 параметров: концентрация спермиев, их подвижность и морфологические характеристики (наличие патологии головки, тела, хвоста). Доказано, что половые стероиды избирательно и часто разнонаправленно влияют на эти параметры. Патогенные воздействия в частности могут модифицировать установленные ранее закономерности.

Для выяснения характера взаимодействия половых гормонов (Т,  $E_2$ ) в регуляции отдельных показателей спермограммы проводился их математический анализ: была построена факторная модель, которая описывает механизм гормональной регуляции сперматогенной функции самцов – потомков матерей, стрессированных в первом триместре беременности. В результате предпринятого анализа 7 исходных переменных,

характеризующих объект (крысу) в n-мерном пространстве были заменены двумя переменными (собственные значения Фактора 1 и Фактора 2).

Структура факторной модели представлена в таблице. Модель состоит из двух главных факторов и описывает 68,3 % вариативности исходных данных.

Первый фактор, отражающий закономерности гормональной регуляции спермато-генеза, описывает 51,9 % дисперсии исходных данных (табл.). Ассоциация переменных, входящих в этот фактор, отражает влияние Т на концентрацию спермиев, которая осуществляется, вероятно, через его действие на гонадотропины. При этом, входжение в Фактор 1 такой переменной как  $E_2$  с отрицательным знаком (табл.) отражает обратную зависимость между концентрацией сперматозоидов и уровнем  $E_2$  в крови самцов и влияние  $E_2$  на наличие форм спермиев с патологией тела и хвоста, что совпадает с данными литературы [3].

Второй фактор, состоящий из двух переменных, описывает 16,4 % дисперсии исходных данных (табл.). Ассоциация переменных, входящих в этот фактор позволяет нам утверждать, что с одной стороны этот фактор количественно характеризует фертильность, а с другой стороны - возможные варианты ее нарушения, так как подвижность спермиев отрицательно ассоциирована с частотой патологических форм головки сперматозоидов, в отличие от известного факта, что движение сперматозоида осуществляется хвостом, а управляет двигательной реакцией промежуточная часть (тело). Головка не имеет отношения к двигательной функции, так как сперматозоиды и без головок обладают активной подвижностью.

Таблица

**Структура факторной модели**

Факторы	Информативность фактора	Название переменных	Факторные нагрузки
Фактор 1	51, 89 %	Концентрация спермиев	- 0,65
		Патология тела спермиев	0, 75
		Патология хвоста спермиев	0,86
		Тестостерон	- 0,88
		Эстрадиол	0, 85
Фактор 2	16, 39 %	Подвижные формы спермиев	0,63
		Патология головки спермиев	- 0,85

Примечание: переменные факторные нагрузки, значение которых меньше 0,4, не оказывают существенного влияния на собственные значения фактора, поэтому не указаны в таблице и не обсуждаются в структуре модели.

На следующем этапе методом дисперсионного анализа нами проведены сравнения интегральных характеристик сперматогенеза (собственных значений факторов) у крыс подопытных групп. Результаты представлены на рис.1 и рис. 2. Групповые средние Фактора 1 имеют положительные значения в группах 2 (потомки стрессированных матерей) и 5 (потомки матерей, которые на фоне стресса получали растворитель витамина Е) и статистически значимо отличаются от одноименного показателя у животных из групп 1, 3, 4, 6 (рис. 1). На этом основании можно утверждать, что материнский стресс в первом триместре беременности может приводить к увеличению частоты патологических форм хвоста и тела спермиев, что, вероятно, обусловлено повышенной концентрацией  $E_2$  в крови у их половозрелых потомков-самцов. Обращает внимание тот факт, что использование витамина Е у матерей на фоне стресса предупреждает появление указанной патологии (рис. 1).

Из рисунка 2 следует, что групповые средние значения Фактора 2 имеют отрицательные значения в группах 2 и 5, что обусловлено высокой частотой форм спермиев с патологией головки и увеличением процента неподвижных сперматозоидов. Средние значения Фактора 2 в группах 1, 3, 4, 6 имеют положительный знак (рис. 2), что свидетельствует о нормальных характеристиках показателей составляющих Фактор 2. Обращает на себя внимание превентивное действие витамина Е на появление указанных отклонений в показателях спермограммы. Таким образом, проведенный нами системный анализ гормональной регуляции спермато-генной функции у потомков стрессированных матерей показал высокую эффективность выбранного нами математического метода, позволившего одновременно проследить влияние тестостерона на концентрацию спермиев и показать роль эстрадиола в появлении спермиев с патологией тела и хвоста. Результаты статистического анализа согласуются с известными данными о гормональной регуляции сперматогенеза. Хотя, из источников литературы известна связь между концентрацией

тестостерона и подвижностью сперматозоидов [2].  $5\alpha$ -ДГТ необходим для окончательного созревания сперматозоидов в придатке семенника [23]. Также отмечается способность андрогенов удлинять жизнь сперматозоидов в придатке семенника [1].

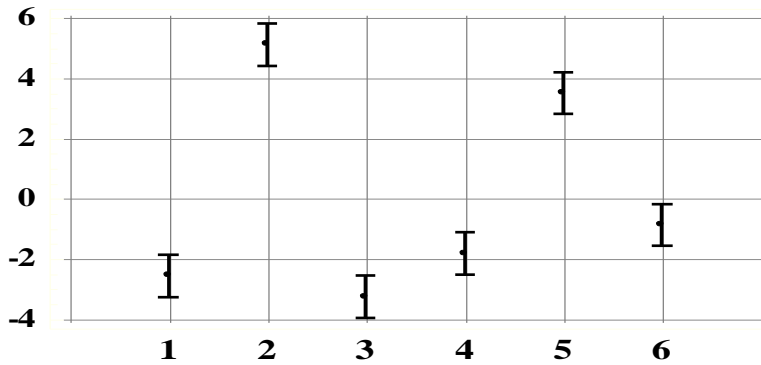


Рис. 1. Результаты дисперсионного анализа Фактора 1.  
Примечания: по оси Y – собственные значения Фактора 1, по оси X – номер группы.

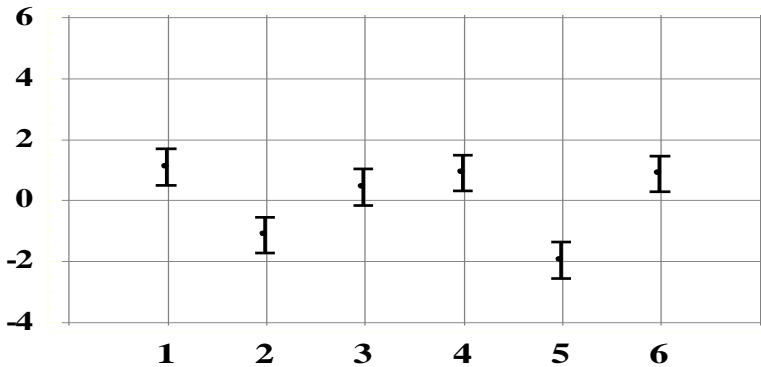


Рис. 2. Результаты дисперсионного анализа Фактора 2.  
Примечания: по оси Y – собственные значения Фактора 2, по оси X – номер группы.

Необходимо отметить, что к гормональной регуляции сперматогенеза и функционального состояния сперматозоидов имеют отношение и эстрогены [4, 19]. Доказано негативное влияние гиперэстрогемии на сперматогенез [4]. У эстрогенизированных крыс-самцов наблюдается нарушение всех параметров спермограммы: снижение концентрации сперматозоидов, их подвижности, повышение процента патологически измененных спермиев [3]. Основным путем реализации действия эстрогенов на сперматогенез считается снижение секреции гонадотропинов, что может негативно сказываться на концентрации спермиев, поскольку именно ФСГ активирует сперматогенез на ранних стадиях и обеспечивает его количественную характеристику [2]. Было также показано, что материнский стресс снижает количество подвижных форм спермиев и одновременно индуцирует появление спермиев с патологией головки. Этот факт ранее не был отмечен другими авторами и, вероятно, является характерным для влияния материнского стресса на спермограмму потомков.

### Выводы

1. Системный анализ показал, что стресс самок в первом триместре беременности негативно влияет на параметры спермограммы у их половозрелых потомков. Ведущим фактором указанных нарушений является дисбаланс половых гормонов: снижение концентрации тестостерона и повышение концентрации эстрадиола в крови самцов – потомков стрессированных матерей.
2. Сравнительный анализ подопытных групп по интегральным показателям гормональной регуляции сперматогенеза показал, что использование у самок витамина Е накануне и во время стресса предупреждает развитие патологии сперматогенной функции у их потомков-самцов, что может позитивно повлиять на их репродуктивный потенциал и стать научной основой для разработки методов профилактики указанной патологии.

### Литература

1. Вундер П. А. Эндокринология пола / П. А. Вундер – М.: Наука, 1980. - 253 с.
2. Гладкова А. И. Гормональная регуляция сперматогенеза / А. И. Гладкова // Актуальні проблеми ендокринології: Тез. лекцій 45-ої щорічної наук.-практ. конф., Харків, 24-26 жовтня 2001 р. - Харків, 2001. - С. 9-10.

3. Гладкова А. И. Эстрогены и мужская плодовитость / А. И. Гладкова // Сексология и андрология. - 2002. - N 6. - С. 259-263.
4. Гладкова А. И. Роль эстрогенов в регуляции генеративной функции мужчин / А. И. Гладкова // Проблемы эндокринной патологии. - 2003. - N 2. - С. 12-21.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология: Учебник / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев // - М.: Медицина, 2000. - 632 с.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. - 2003. - Т. 8, N 1. - С. 142-145.
7. Картавцева О. В. Вплив стресу матерів на ранніх етапах вагітності на статеву поведінку самців-нащадків в експерименті / О. В. Картавцева // Експериментальна і клінічна медицина. - 2003. - № 1. - С. 35-37.
8. Коренев Н. М. Системный подход к анализу клинических проявлений гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков / Н. М. Коренев, О. О. Хижняк, Т. Н. Сулима // Вісник Харківського нац. ун-та ім. В. Н. Каразіна. – 2002. - № 546. – С. 94-98.
9. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика / Меерсон Ф. З. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
10. Пенжоян Г. А. Значение этиологических факторов нарушения репродуктивной системы мужчин в лечении мужского бесплодия / Г. А. Пенжоян, Л. М. Маркова, Н. В. Гришанов // Проблемы репродукции. – 2000. – Т. 6, N 6. – С. 60-61.
11. Первак І. Проблема безпліддя в шлюбі / Первак І. // Матеріали міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених, приуроченого до 150-ліття від дня народження І. Я. Горбачевського, Тернопіль, 10-12 травня 2004 р. – Тернопіль, 2004. – С. 266.
12. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом / Л. В. Аккер, Б. Я. Варшавский, С. А. Ельчанинова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2000. - № 4. - С. 17-20.
13. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / А. Г. Резников, В. П. Пишак, Н. Д. Носенко [и др.] // - Черновцы: Медакадемія, 2004. - 318 с.
14. Сергиенко Л. Ю. О негативном влиянии гестационного стресса матерей на репродуктивную систему потомков (экспериментальное исследование) / Л. Ю. Сергиенко, О. В. Картавцева, Г. М. Черевко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. - № 2 (1) . – С. 17-20.
15. Тиктинский О. Л. Руководство по андрологии / Тиктинский О. Л. // - Л. : Медицина, 1990. - 416 с.
16. Хижняк О. О. Некоторые аспекты гормональной регуляции массы тела у мальчиков-подростков / О. О. Хижняк // Международный эндокринологический журнал. – 2007. - № 6. – С. 16-22.
17. Ailken R. J. The human spermatozoon-not waving but arowning / R. J. Ailken, D Sawyer // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – Vol. 518. – P. 85-98.
18. Freedman D. A. Statistical Models: Theory and Practice / D. A. Freedman // – London: Cambridge University Press, 2005. - 414 p.
19. Huhtaniemi I. Perspective: Male Reproduction / I. Huhtaniemi, A. Bartke // Endocrinology. - 2001. - Vol. 142, N 6. - P. 2178-2183.
20. Pollard I. Effect of stress during pregnancy on the development of the fetal testis and their subsequent function in the adult rat / I. Pollard, S. L. Dyer // J. Endocrinology. – 1985. – Vol. 107. – P. 241-245.
21. Siman C. M. Vitamin E treatment blocks dysmorphogenesis in embryos of diabetic rats / C. M. Siman, L. A. H Bord., U. J. Eriksson // Diabetologia. - 1995. - Vol. 38. - Suppl. 1. - A 22.
22. Singh J. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice / J. Singh, C. O'Neill, D. J. Handelstan // Endocrinology. - 1995. - Vol. 136, N 12. - P. 5311-5321.
23. The epididymis as protector of maturing spermatozoa / B. T. Hinton, M. A. Palladino, D. Rudolph, J. C. Labus // Reprod. Fertil. Dev. - 1995. - Vol. 7. - P. 731-746.

Реферати

**СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ МАТЕРИНСЬКОГО СОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ В ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ НА ГОРМОНАЛЬНУ РЕГУЛЯЦІЮ СПЕРМАТОГЕННОЇ ФУНКЦІЇ У НАЩАДКІВ САМЦІВ**

**Картавцева О. В.**

Системний аналіз продемонстрував негативний вплив материнського стресу в першому триместрі вагітності на показники спермограми у їх статевозрілих нащадків, провідним фактором яких є дисбаланс статевих гормонів. Використання в самиць вітаміну Е напередодні та під час стресу попереджує розвиток патології сперматогенної функції у їх нащадків-самців.

**Ключові слова:** системний аналіз, материнський стрес, сперматогенез, вітамін Е.

**THE SYSTEM ANALYSIS OF THE MATERNAL SOCIAL STRESS IMPACT DURING 1<sup>st</sup> PREGNANCY TRIMESTER ON THE HORMONAL REGULATION OF THE SPERMATOGENIC FUNCTION IN MALE OFFSPRING**

**Kartavtseva O. V.**

The system analysis has demonstrated a negative impact from the maternal social stress during the 1<sup>st</sup> pregnancy trimester on spermogram induces sexual hormonal disbalance in matured offspring. Vitamin E administered in females prior and during stress predicts impaired spermatogenic development in their male offspring.

**Key words:** system analysis, maternal stress, spermatogenesis, vitamin E.