

УДК 611.013.12:615.256.4.002.252

## ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА, ГОРМОНАЛЬНОГО И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У МУЖЧИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ РОССИИ

© 2019 г. Л. В. Осадчук<sup>1, \*</sup>, М. А. Клещев<sup>1</sup>, Е. В. Типисова<sup>2</sup>, А. В. Осадчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова РАН, Архангельск, Россия

\*E-mail: losadch@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 18.01.2017 г.

После доработки 18.09.2017 г.

Принята к публикации 05.03.2018 г.

У мужчин процесс старения включает структурные и функциональные изменения многих органов и систем, включая репродуктивную функцию. Цель данной работы состояла в том, чтобы оценить показатели сперматогенеза, уровень репродуктивных гормонов и метаболитов у мужчин разных возрастных групп, проживающих на Европейском Севере России (г. Архангельск). В исследование было включено 99 мужчин в возрасте от 21 до 63 лет. Ретроспективно они были разделены на четыре возрастные группы: 21–30; 31–40; 41–50; 51–63 года. Установлено, что показатели сперматогенеза не отличались между возрастными группами. Четкие возрастные изменения были найдены в отношении уровня ингибина В и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Использование линейного регрессионного анализа позволило установить, что уровень ФСГ увеличивается у мужчин на 2.0% в год, в то время как уровень ингибина В снижается на 1.0% в год. Показано увеличение окружности талии на 0.2% в год, которое сопровождалось увеличением уровня общего холестерина в крови на 0.4% в год. Данные иллюстрируют функциональное затухание гипоталамо-гипофизарной оси как раннего предиктора репродуктивного старения у мужчин старше 50 лет, проживающих на Европейском Севере России.

*Ключевые слова:* репродуктивные гормоны, показатели сперматогенеза, липидный обмен, старение, мужская фертильность, Европейский Север России.

DOI: 10.1134/S0131164619020073

Старение организма является естественным процессом, который включает необратимые физиологические и структурные изменения многих органов и систем, включая репродуктивную функцию. В последнее время все больше внимания уделяется исследованию эффектов старения на функцию мужской репродуктивной системы в связи с усиливающейся тенденцией супружеских пар откладывать рождение детей на более поздние сроки. Однако если статистические данные в отношении возраста матери хорошо известны, то возрасту отца не всегда придается значение. Тем не менее отмечено, что число рождений детей увеличилось среди мужчин старше 45 лет в США, средний возраст отцов увеличился в Германии, на 15% выросло число рождений детей у отцов в возрасте 35–54 года в Великобритании [1].

Считается, что до 40 лет возраст практически не влияет на фертильность мужчин. В дальнейшем старение мужчины может сопровождаться

уменьшением количества и качества продуцируемых сперматозоидов, генетическими и эпигенетическими изменениями в ДНК сперматозоидов, ухудшением функционирования органов половой системы и изменениями гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси [1–11]. После 40 лет увеличивается частота генетических дефектов сперматозоидов, что приводит к повышению рисков не вынашивания беременности и пороков развития потомства [1]. По мере старения накапливаются эффекты нездорового образа жизни, вредных привычек, хронических заболеваний [1, 2]. Обеспокоенность вызывает тот факт, что достижения в технологиях вспомогательной репродукции позволяют иметь ребенка даже при плохом качестве сперматозоидов у отцов, что увеличивает распространенность генетических и эпигенетических нарушений у потомства. Имеющиеся факты делают весьма актуальным дальнейшее изучение репродуктивного старения и его эффектов на репродуктивный потенциал мужчин.

По аналогии с менопаузой репродуктивное старение мужчин часто обозначают термином андропауза, понимая под этим постепенное уменьшение с возрастом уровня тестостерона в крови (на 1–2% в год). Сообщается также о влиянии возраста на уровень гипофизарных гормонов и изменение соотношения этих уровней при старении, в частности, снижение уровня ингибина *B* и повышение фолликулостимулирующего гормона [3, 11]. Симптомами андропаузы являются гипогонадизм, сексуальная дисфункция, психологические нарушения (усталость, слабость, бессонница, потеря инициативы, плохое настроение), уменьшение плотности костей, мышечной силы и другие. У молодых мужчин подобные изменения наблюдаются при дефиците андрогенов. Мужчины в возрасте более 80 лет обычно уже имеют уровни *T*, соответствующие гипогонадизму [10]. У лиц с признаками возрастного андрогенного дефицита прием андрогенов может уменьшать симптомы их дефицита [10–12].

Ключевым фактором при оценке мужского репродуктивного потенциала является исследование сперматогенеза. Согласно рекомендациям ВОЗ (2010), основными показателями считаются концентрация сперматозоидов в эякуляте, доля подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов [13, 14]. Сперматогенез у млекопитающих, включая человека, находится под контролем пептидных и стероидных гормонов. Среди репродуктивных гормонов принципиальное значение имеют фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, а также тестостерон и ингибин *B*. В настоящее время фолликулостимулирующий гормон и ингибин *B* принято считать важнейшими гормональными маркерами сперматогенеза [15–17]. ФСГ – гипофизарный гликопротеидный гормон – играет важную роль в индукции и поддержании сперматогенеза, а измерение уровня ФСГ может служить полезным показателем состояния семенников. Ингибин *B* – тестикулярный полипептидный гормон – осуществляет отрицательную обратную связь в регуляции гипофизарной секреции ФСГ, подавляя его секрецию. Он продуцируется клетками Сертоли семенника и, таким образом, является маркером функции клеток Сертоли. У мужчин уровни ингибина *B* и ФСГ связаны отрицательной связью, и совместное определение ФСГ и ингибина *B* помогает диагностировать ослабленный сперматогенез и мужское бесплодие [18, 19]. Положительная связь установлена между уровнем ингибина *B* в сыворотке крови и концентрацией сперматозоидов в эякуляте [17, 19].

Предполагается, что темпы старения мужской репродуктивной системы могут определяться климатическими и этническими факторами, загрязнением окружающей среды, социальными и экономическими условиями. Об этом косвенно

свидетельствуют исследования, которые указывают на значительные региональные и этнические различия в показателях сперматогенеза и уровне репродуктивных гормонов [20, 21]. В этой связи состояние репродуктивного здоровья населения, проживающего в дискомфортных климатогеографических условиях, требует особого внимания. Одной из таких дискомфортных территорий, неблагоприятно влияющих на состояние здоровья населения, является Европейский Север России [22], где человек испытывает воздействие как природных экологических факторов (контрастный фотопериод, низкие температуры, перепады барометрического давления, дисбаланс микроэлементов в воде), так и антропогенных факторов (добыча полезных ископаемых, целлюлозно-бумажная индустрия).

Целью данного исследования было изучение показателей сперматогенеза, уровня репродуктивных гормонов и метаболитов у мужчин разного возраста (от 20 до 63 лет), проживающих на Европейском Севере России, для того, чтобы установить эффекты старения на эти признаки, а также выявить возможные предикторы начинающегося возрастного ослабления мужского репродуктивного потенциала.

## МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 99 мужчин добровольцев, либо родившихся в городе Архангельске (90%), либо проживающих там не менее 30 лет. Критериями включения добровольцев в исследование являлось отсутствие на момент обследования общих заболеваний в острой форме или хронических в фазе обострения, ИППП (инфекции, передаваемые половым путем) и применения лекарственных препаратов. Все испытуемые дали информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст испытуемых лиц составлял  $37.8 \pm 1.1$  лет.

Обследование испытуемых проводили на базе Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова (г. Архангельск). В ходе обследования мужчин осматривал врач андролог, каждому добровольцу был поставлен предварительный андрологический диагноз, определена масса тела (МТ), окружность талии (ОТ), рост, рассчитан индекс массы тела (ИМТ) в  $\text{кг}/\text{м}^2$ . По данным физического осмотра, 24.2% мужчин имели на момент обследования заболевания органов репродуктивной системы, включая простатит, варикоцеле, кисты яичка и др. По результатам анонимного анкетирования национальный состав группы был следующим: русские (91.9%), русские с различным уровнем метисации и другие национальности (8.1%). Состояли в браке 69.7% испытуемых мужчин, 56.6% имели профессии, не

связанные с физическим трудом, 39.4% курили, 86.9% употребляли алкоголь. 19.2% испытуемых указали в анкетах, что в прошлом перенесли и лечились от ИППП.

Образцы крови брали натощак из локтевой вены с 8 до 11 ч утра. Кровь центрифугировали в течение 15–20 мин при 1500 об./мин. Собранную сыворотку хранили при  $-40^{\circ}\text{C}$  до определения в ней гормонов и метаболитов. Образцы эякулята для дальнейшего лабораторного анализа волонтеры сдавали в специальном лабораторном помещении путем мастурбации в разовые стерильные пластиковые контейнеры. Время воздержания от половой жизни перед сдачей эякулята для исследования составляло  $3.0 \pm 0.1$  дня. Десять испытуемых мужчин отказались сдавать эякулят (9.0%), но сдали кровь.

Исследование собранных образцов эякулята проводили согласно руководству ВОЗ (2010) [13]. Контейнер с образцом выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч для разжижения, после чего определяли объем, концентрацию сперматозоидов, долю подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов. Концентрацию сперматозоидов в эякуляте подсчитывали визуально под световым микроскопом при увеличении  $\times 400$  с использованием камеры Горяева после их окраски трипановым синим. Для этого отбирали 100 мкл эякулята, добавляли 400 мкл раствора трипанового синего (5%  $\text{NaHCO}_3$ ; 0.35% формальдегида; 0.025% трипанового синего) и оставляли в течение ночи при  $4^{\circ}\text{C}$  для окрашивания. Количество сперматозоидов пересчитывали на 1 мл нативного эякулята. Долю подвижных сперматозоидов категории *A + B* (прогрессивное прямолинейное движение со скоростью более 25 и 2–25 мкм/с соответственно) определяли на спермоанализаторе *SFA-500* (“Биола”, Москва). Измерение каждой пробы проводили трижды. Для подсчета морфологических аномалий сперматозоидов мазки нативного эякулята высушивали, фиксировали в метаноле и окрашивали с использованием коммерческого набора *Diff-Quick* (Абрис+, Россия). При оценке морфологических характеристик сперматозоидов использовали строгие критерии Крюгера [13]. Анализировали первые 200 сперматозоидов под световым микроскопом *Axio Skop.A1* (*Carl Zeiss*, Германия) при увеличении  $\times 1000$  под иммерсией. Рассчитывали долю морфологически нормальных сперматозоидов как отношение количества морфологически нормальных сперматозоидов к общему количеству анализируемых сперматозоидов (%) и индекс тератозооспермии (*TZI*) как отношение числа морфологических дефектов к числу дефектных сперматозоидов.

Концентрацию репродуктивных гормонов в сыворотке крови определяли иммунофермент-

ным методом с использованием наборов “Стероид ИФА-тестостерон-01”, “Гонадотропин ИФА-ЛГ”, “Гонадотропин ИФА-ФСГ” (“Алкор Био”, Санкт-Петербург), “Эстрадиол-ИФА” (“Хема”, Москва) и “*Inhibin B Gen II ELISA*” (*Beckman Coulter*, США). Диапазон определения концентраций тестостерона (*T*) составлял 0.2–50 нмоль/л, чувствительность – 0.2 нмоль/л; эстрадиола ( $E_2$ ) – 0.1–20 нмоль/л, чувствительность – 0.025 нмоль/л; фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – 2.0–100 мМЕ/мл, чувствительность – 0.25 мМЕ/мл; лютеинизирующего гормона (ЛГ) – 2.0–90 мМЕ/мл, чувствительность – 0.25 мМЕ/мл; ингибина *B* (инг*B*) – 12–105 пг/мл, чувствительность – 2.6 пг/мл.

Для каждого испытуемого рассчитывали следующие гормональные индексы: отношение концентраций *T/ЛГ*, которое является маркером активности и чувствительности клеток Лейдига к гонадотропину [23], *T/E<sub>2</sub>* – показатель избыточной продукции эстрогенов [21], инг*B/ФСГ* – более чувствительный маркер сперматогенеза, чем ФСГ или ингибин *B* поодиночке [18].

Концентрацию триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (х-ЛПВП), глюкозы и мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом в плащечной модификации стандартными наборами по прилагаемой инструкции (“Вектор Бест”, Новосибирск). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (х-ЛПНП) определяли расчетным путем, используя формулу Фриделваля [24]. Диапазон определения концентраций ТГ – до 11.4 ммоль/л; ОХ – до 27 ммоль/л; х-ЛПВП – до 3.0 ммоль/л; глюкозы – до 28.0 ммоль/л; МК – до 1500 мкмоль/л.

Все мужчины в соответствии с возрастом были отнесены к нескольким возрастным группам. 1 группа – 21–30 лет ( $n = 29$ ), 2 группа – 31–40 ( $n = 36$ ), 3 группа – 41–50 ( $n = 14$ ), 4 группа – 51–63 г. ( $n = 14$ ). Антропометрические, сперматогенные, гормональные и метаболические показатели сравнивали между группами с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием пакета программ *Statistica* (*StatSoft, version 8.0*). Проверку на нормальность распределения изучаемых параметров проводили при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Параметры, распределение которых не соответствовало нормальному (БТО, уровень *T*,  $E_2$  и ТГ, гормональный индекс инг*B/ФСГ*, общее количество и концентрация сперматозоидов), подвергали логарифмическому преобразованию. В рамках дисперсионного анализа для попарного сравнения групп применяли тест Дункана. Для оценки связи между возрастом и гормональными, сперматогенными и метаболическими показателями рас-

**Таблица 1.** Антропометрические показатели мужчин разных возрастных групп

Возрастной период, лет	21–30 ( <i>n</i> = 29)	31–40 ( <i>n</i> = 36)	41–50 ( <i>n</i> = 14)	51–63 ( <i>n</i> = 14)
Средний возраст группы, лет	26.0 ± 0.5	35.1 ± 0.4	44.7 ± 0.7	55.0 ± 0.9
Масса тела, кг	81.8 ± 2.5 <sup>а, б</sup>	88.5 ± 2.4 <sup>а</sup>	86.6 ± 2.5 <sup>а, б</sup>	79.3 ± 3.1 <sup>б</sup>
Рост, см	178.3 ± 1.4	178.3 ± 1.2	176.0 ± 1.4	174.2 ± 1.0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25.7 ± 0.7	27.8 ± 0.7	28.0 ± 0.8	26.2 ± 1.0
БТО, мл	48.5 ± 1.6	52.5 ± 1.5	51.7 ± 2.2	51.2 ± 2.4
ОТ, см	87.0 ± 1.6 <sup>а</sup>	94.8 ± 1.6 <sup>б</sup>	96.6 ± 1.7 <sup>б</sup>	92.0 ± 2.0 <sup>а, б</sup>

*Примечание:* в скобках дано количество мужчин в группе, буквенные индексы <sup>а, б, в</sup> суперскрипты – означают достоверность различий между возрастными группами ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 2.** Показатели сперматогенеза у мужчин разных возрастных групп

Возрастной период, лет	21–30 ( <i>n</i> = 29)	31–40 ( <i>n</i> = 35)	41–50 ( <i>n</i> = 11)	51–63 ( <i>n</i> = 14)
Объем эякулята, мл	3.5 ± 0.3	2.9 ± 0.2	2.7 ± 0.4	2.8 ± 0.4
Общее кол-во сперматозоидов, млн	155.1 ± 24.0	160.6 ± 22.2	164.3 ± 36.6	203.0 ± 56.6
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	46.41 ± 6.17	55.96 ± 6.92	64.16 ± 17.05	73.19 ± 17.39
Доля подвижных сперматозоидов категории <i>A + B</i> , %	42.6 ± 4.1	49.2 ± 4.4	47.6 ± 9.9	34.8 ± 8.1
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, %	7.07 ± 0.67	7.30 ± 0.51	7.59 ± 1.32	6.71 ± 0.80
<i>TZI</i>	1.50 ± 0.02	1.47 ± 0.02	1.49 ± 0.02	1.55 ± 0.04
Воздержание, дн.	3.7 ± 0.6	3.6 ± 0.6	3.6 ± 0.5	5.5 ± 1.1

считывали коэффициенты корреляции по Спирмену. Эффекты возраста на измеряемые параметры также анализировали методом линейной регрессии. В таблицах все исследуемые показатели представлены как *mean* ± *SEM*. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антропометрические показатели мужчин 4-х возрастных групп представлены в табл. 1. Однофакторным дисперсионным анализом (главный фактор – возраст) на уровне тенденции установлено влияние возраста на массу тела ( $F_{3,95} = 6.61$ ,  $p = 0.056$ ). Достоверные различия по массе тела ( $p < 0.05$ ) наблюдались между возрастной группой 51–63 г. и группой 31–40 лет. Однофакторным дисперсионным анализом установлено влияние возраста на окружность талии ( $F_{3,93} = 5.32$ ,  $p < 0.005$ ). Окружность талии увеличивалась с возрастом и самая молодая группа 21–30 лет достоверно отличалась от возрастных групп 31–40 и 41–50 лет по этому показателю ( $p < 0.01$ ). Остальные параметры (индекс массы тела, рост, битестикулярный объем) не отличались между возрастными группами.

Показатели сперматогенеза у мужчин разных возрастных групп представлены в табл. 2. Не обнаружено достоверных различий между возрастными группами по всем изученным показателям сперматогенеза.

Концентрация и соотношение концентраций основных репродуктивных гормонов и метаболитов в сыворотке крови у мужчин разных возрастных групп приведены в табл. 3. Проведенный однофакторный анализ позволил установить достоверные влияние возраста на уровень ЛГ, ФСГ и ингибина *B* ( $F_{3,94} = 7.32$ ,  $p < 0.001$ ;  $F_{3,94} = 5.20$ ,  $p < 0.005$ ;  $F_{3,95} = 5.52$ ,  $p < 0.005$  соответственно). Уровень ЛГ и ФСГ в сыворотке крови с возрастом увеличивался, достигая максимальных значений у мужчин возрастной группы 51–63 г., в то время как уровень ингибина *B* с возрастом снижался, достигая минимальных значений у мужчин возрастной группы 51–63 г. Влияние возраста на уровень тестостерона и эстрадиола установлено не было. Проведенный однофакторный анализ позволил выявить достоверные влияние возраста на соотношение уровней *T/LH* и *ингB/ФСГ* ( $F_{3,94} = 2.71$ ,  $p < 0.05$ ;  $F_{3,94} = 5.88$ ,  $p < 0.01$  соответственно). Соотношение уровней этих гормонов максимально у мужчин в молодости и уменьшается с возрастом (табл. 3). Возрастных изменений уровня триглицеридов, общего холестерина, холесте-

**Таблица 3.** Гормональный и метаболический статус мужчин разных возрастных групп

Возрастной период, лет	21–30 ( <i>n</i> = 29)	31–40 ( <i>n</i> = 36)	41–50 ( <i>n</i> = 14)	51–63 ( <i>n</i> = 14)
ЛГ, мМЕ/мл	3.41 ± 0.23 <sup>a</sup>	3.03 ± 0.18 <sup>a</sup>	2.71 ± 0.22 <sup>a</sup>	4.44 ± 0.36 <sup>b</sup>
ФСГ, мМЕ/мл	3.17 ± 0.41 <sup>a</sup>	3.68 ± 0.28 <sup>a</sup>	3.90 ± 0.47 <sup>a</sup>	5.45 ± 0.57 <sup>b</sup>
<i>T</i> , нмоль/л	18.61 ± 1.25	17.11 ± 0.33	13.18 ± 1.39	16.79 ± 1.76
<i>E</i> <sub>2</sub> , нмоль/л	0.198 ± 0.023	0.175 ± 0.007	0.184 ± 0.018	0.211 ± 0.012
Ингибин <i>B</i> , пг/мл	224.7 ± 9.9 <sup>a</sup>	201.6 ± 6.0 <sup>b</sup>	188.0 ± 13.1 <sup>b</sup>	169.0 ± 13.3 <sup>b</sup>
<i>T/E</i> <sub>2</sub>	104.9 ± 8.1	98.6 ± 6.5	76.6 ± 8.7	81.0 ± 7.3
<i>T/ЛГ</i>	5.9 ± 0.5 <sup>a</sup>	6.0 ± 0.4 <sup>ab</sup>	5.3 ± 0.8 <sup>ab</sup>	4.2 ± 0.5 <sup>b</sup>
Инг <i>B</i> /ФСГ	132.2 ± 26.9 <sup>a</sup>	66.2 ± 5.2 <sup>b</sup>	58.1 ± 7.6 <sup>b</sup>	41.7 ± 7.0 <sup>b</sup>
ТГ, ммоль/л	1.25 ± 0.15	1.34 ± 0.12	1.52 ± 0.18	1.29 ± 0.15
ОХ, ммоль/л	4.28 ± 0.19	4.33 ± 0.18	4.72 ± 0.28	4.63 ± 0.17
х-ЛПВП, ммоль/л	1.17 ± 0.06	1.14 ± 0.07	1.07 ± 0.10	1.30 ± 0.11
х-ЛПНП, ммоль/л	2.55 ± 0.18	2.62 ± 0.16	2.95 ± 0.32	2.75 ± 0.21
Глюкоза, ммоль/л	5.28 ± 0.18	5.25 ± 0.17	5.42 ± 0.19	5.41 ± 0.15
Мочевая кислота, мкмоль/л	372 ± 20	390 ± 20	415 ± 24	354 ± 26

Примечание: обозначения см. табл. 1.

**Таблица 4.** Связь некоторых исследуемых показателей с возрастом и их возрастные изменения у мужчин

Показатель	Коэффициент корреляции	Коэффициент регрессии (10-летние интервалы)	Изменение за год, %
ОТ	0.29*	0.182*	+0.20
<i>T</i>	-0.21*	-0.136	-0.92
ЛГ	0.12	0.028*	+0.89
ФСГ	0.42*	0.073*	+2.06
Ингибин <i>B</i>	-0.36*	-1.89*	-0.95
<i>T/E</i> <sub>2</sub>	-0.29*	-0.95*	-1.11
<i>T/ЛГ</i>	-0.27*	-0.057*	-1.06
Инг <i>B</i> /ФСГ	-0.42*	-3.08*	-5.85
ОХ	0.25*	0.017	+0.42

Примечание: \* – *p* < 0.05.

рина липопротеинов высокой и низкой плотности, глюкозы и мочевой кислоты установлено не было (табл. 3).

Проведенный корреляционный анализ (табл. 4) выявил достоверную положительную взаимосвязь между возрастом и ОТ (*r* = 0.29; *p* < 0.005); между возрастом и уровнем ФСГ (*r* = 0.42; *p* < 0.0001), слабую, но достоверную отрицательную взаимосвязь между возрастом и уровнем тестостерона (*r* = -0.21; *p* < 0.05); между возрастом и уровнем ингибина *B* (*r* = -0.36; *p* < 0.00005). Достоверные отрицательные коэффициенты корреляции установлены между возрастом и гормональными индексами *T/E*<sub>2</sub> (*r* = -0.29; *p* < 0.005), *T/ЛГ* (*r* = -0.27; *p* < 0.01), и инг*B*/ФСГ (*r* = -0.42; *p* < 0.00005). Отмечена достоверная положительная корреляция между возрастом и уровнем об-

щего холестерина (*r* = 0.25; *p* < 0.05). Данные линейного регрессионного анализа (табл. 4) показывают, что уровень ФСГ увеличивается на 2.0% в год, а уровень ингибина *B* – уменьшается почти на 1.0% в год, что отражается на гормональном индексе инг*B*/ФСГ, который уменьшается на 5.8% в год. В меньшей степени увеличивается уровень ЛГ – на 0.89% в год. Увеличение окружности талии у мужчин на 0.20% в год сопровождается ростом уровня общего холестерина в сыворотке крови на 0.42%.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной результат данной работы сводится к тому, что у мужчин из общей популяции, проживающих на Европейском Севере России, первые

признаки репродуктивного старения наблюдаются в возрасте 51–63 лет и проявляются в гормональном дисбалансе, увеличении окружности талии, как показателя абдоминального ожирения, без каких-либо возрастных изменений в основных показателях сперматогенеза.

Современное западное общество характеризуется ярко выраженным трендом позднего отцовства [1]. Несмотря на укрепляющееся общественное мнение о ценности семейной жизни, тенденция откладывать рождение детей на более поздние сроки наблюдается и в современном российском обществе. В нашем исследовании, например, только 52.5% мужчин имели детей, возраст первого брака составлял 24 года, а число детей в семье составляло 1.7 ребенка, что явно недостаточно даже для простого воспроизводства населения. Наблюдаемые негативные тенденции указывают на необходимость изучения возрастных изменений мужской фертильности и ее гормональных механизмов. Эффекты возраста на мужской репродуктивный потенциал и качество сперматозоидов интенсивно изучаются в последние десятилетия, однако полученные результаты не однозначны. Снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте и их подвижности по мере старения мужчин впервые представлено в работе [2] и в дальнейшем подтверждено [4–6, 9]. Однако в других исследованиях связи продукции и качества сперматозоидов с возрастом у стареющих мужчин найдено не было, хотя имелась широкая вариабельность показателей сперматогенеза, а у некоторых стареющих мужчин репродуктивная функция была аналогична молодым [1, 25, 26]. Таким образом, влияние возраста на параметры сперматогенеза все еще остается неубедительным. В нашем исследовании у мужчин в возрастном диапазоне 21–63 г. также не было установлено связи между возрастом и параметрами сперматогенеза. Учитывая, что данная работа проводилась на выборке мужчин добровольцев из общей популяции, и включала мужчин с различным семейным и социальным положением и набором привычек (употребление алкоголя, курение, питание, физическая активность), можно говорить о том, что в изученном возрастном диапазоне в популяции мужчин Европейского Севера России не наблюдается существенных изменений в репродуктивном потенциале.

В большинстве работ, посвященных изучению процессов репродуктивного старения у мужчин, как правило, оцениваются параметры сперматогенеза, такие как объем эякулята, концентрация сперматозоидов, их подвижность и морфология, в то время как относительно редко проводится одновременный анализ состояния гипофизарно-тестикулярной оси и сперматогенеза [1, 3, 4]. В данной работе в дополнение к спермиологическим параметрам было проведено исследование

эндокринного и метаболического статуса, что, собственно, и позволило выявить ранние сигналы репродуктивного старения как ослабление гипофизарно-тестикулярной оси в период, когда еще не очевидны изменения в параметрах сперматогенеза. Особо важно отметить в данной работе увеличение по мере старения мужчин уровня фолликулостимулирующего гормона и снижение уровня ингибина *B* как маркеров функционального состояния клеток Сертоли семенников [16, 17]. Наши данные подтверждают полученные ранее результаты [1, 3, 4, 27].

Существует ряд популяционных исследований, которые убедительно показывают градуальное снижение уровня общего тестостерона у стареющих мужчин на 1–2% ежегодно [7, 27]. Однако в нашем исследовании у мужчин в изученном возрастном периоде 21–63 г. отмечена лишь слабая связь уровня тестостерона с возрастом. По-видимому, снижение уровня тестостерона у мужчин при старении не является универсальным феноменом, и уровень тестостерона в физиологически значимом диапазоне может оставаться стабильным у многих мужчин по мере старения. Тем не менее, как показано в данной работе, соотношение гормональных уровней *T/ЛГ* и ингибина *B/ФСГ* максимально у мужчин в молодости и уменьшается с возрастом, что указывает на возрастные преобразования гипоталамо-гипофизарной оси.

В настоящее время достаточно много внимания уделяется гипогонадизму, связанному со старением мужского организма, его диагностике и актуальности заместительной терапии тестостероном. В большом когортном исследовании стареющих мужчин в возрасте 40–79 лет с признаками первичного и вторичного гипогонадизма авторы для диагностических целей предложили использовать пороговые значения уровня тестостерона 10.5 нмоль/л и лютеинизирующего гормона 9.4 мМЕ/мл [8]. В этом исследовании согласно предложенным пороговым значениям только 23.3% обследованных мужчин имели признаки гипогонадизма. Авторы установили, что возрастное развитие вторичного гипогонадизма (низкий уровень тестостерона и нормальный или пониженный уровень ЛГ) было ассоциировано с ожирением. В нашем исследовании 23.5% мужчин в возрасте от 41 до 63 лет имели уровень тестостерона менее 10.5 нмоль/л при нормальном уровне ЛГ, что также может быть обусловлено избыточным весом и ожирением [28]. Об этом свидетельствует обнаруженная в работе положительная связь между возрастом и окружностью талии (индикатор абдоминального ожирения), возрастом и уровнем общего холестерина. Наши данные поддерживают точку зрения, что темпы старения мужской репродуктивной функции могут определяться климатическими условиями, этническими

особенностями, а также факторами индивидуального образа жизни [1, 10, 12, 27]. Известно, что особенностью метаболического типа постоянных жителей Европейского Севера России является повышенная роль липидов в энергообеспечении организма и специфические трансформации отдельных метаболических путей [29]. В совокупности, установленные факты предполагают, что избыточная масса тела может вносить вклад в снижение уровня тестостерона у стареющих мужчин этого региона.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у мужчин Европейского Севера России с возрастным уровнем лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов увеличивается, а ингибина *B* — снижается, в то время как существенных возрастных изменений уровня тестостерона и эстрадиола, а также основных метаболитов — индикаторов липидного и белкового обмена в исследованном возрастном диапазоне (21–63 г.) не отмечено. Полученные данные свидетельствуют о том, что первыми сигналами репродуктивного старения у мужчин данного региона является гормональный дисбаланс, указывающий на возрастные изменения гипофизарно-тестикулярной оси. Полученные в данной работе данные могут быть использованы при формировании основных принципов профилактики преждевременного старения мужской репродуктивной функции с учетом прогностического значения возрастных изменений уровня ингибина *B* и фолликулостимулирующего гормона как ранних гормональных индикаторов репродуктивного старения.

Работа выполнена в рамках государственного задания по проекту “Клеточные и молекулярно-генетические механизмы контроля адаптивных и патологических процессов у человека и животных” (№ 0324-2019-0041).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kovac J.R., Addai J., Smith R.P. The effects of advanced paternal age on fertility // *Asian J. Androl.* 2013. V. 15. P. 723.
2. Auger J., Kunstmann J.M., Czyglik F., Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years // *N. Engl. J. Med.* 1995. V. 332. P. 281.
3. Mahmoud A.M., Goemaere S., El-Garem Y. et al. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. P. 179.
4. Pasqualotto F.F., Sobreiro B.P., Hallak J. et al. Sperm concentration and normal sperm morphology decrease and follicle-stimulating hormone level increases with age // *VJU Int.* 2005. V. 96. P. 1087.
5. Zavos P.M., Kaskar K., Correa J.R., Sikka S.C. Seminal characteristics and sexual behavior in men of different age groups: is there an aging effect? // *Asian J. Androl.* 2006. V. 8. P. 337.
6. Chen Z., Toth T., Godfrey-Bailey L. et al. Seasonal variation and age-related changes in human semen parameters // *J. Androl.* 2003. V. 24. P. 226.
7. Chahal H.S., Drake W.M. The endocrine system and ageing // *J. Pathol.* 2007. V. 211. P. 173.
8. Tajar A., Forti G., O'Neill T.W. et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 95. P. 1810.
9. Stone B.A., Alex A., Werlin L.B., Marrs R.P. Age thresholds for changes in semen parameters in men // *Fertil. Steril.* 2013. V. 100. P. 952.
10. Golan R., Scovell J.M., Ramasamy R. Age-related testosterone decline is due to waning of both testicular and hypothalamic-pituitary function // *Aging Male.* 2015. V. 18. P. 201.
11. Liu Z., Liu J., Shi X. et al. Dynamic alteration of serum testosterone with aging: a cross-sectional study from Shanghai, China // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. V. 13. P. 111.
12. Katib A.A., Al-Hawsawi K.A., Motair W.H., Bawa A.M. Secondary infertility and the aging male, overview // *Cent. European J. Urol.* 2014. V. 67. P. 184.
13. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2010. 272 p.
14. Cooper T.G., Noonan E., Eckardstein S. et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics // *Hum. Reprod. Update.* 2010. V. 16. P. 231.
15. Uhler M.L., Zinaman M.J., Brown C.C., Clegg E.D. Relationship between sperm characteristics and hormonal parameters in normal couples // *Fertil. Steril.* 2003. V. 79. № 3. P. 1535.
16. Myers G.M., Lambert-Messerlian G.M., Sigman M. Inhibin B reference data for fertile and infertile men in Northeast America // *Fertil. Steril.* 2009. V. 92. P. 1920.
17. Kumanov P., Nandipati K., Tomova A., Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility // *Fertil. Steril.* 2006. V. 86. P. 332.
18. Andersson A.M., Petersen J.H., Jørgensen N. et al. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 2873.
19. Meeker J.D., Godfrey-Bailey L., Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic // *J. Androl.* 2007. V. 28. P. 397.
20. van Houten M.E., Gooren L.J.G. Differences in reproductive endocrinology between Asian men and Caucasian men — a literature review // *Asian J. Androl.* 2000. V. 2. P. 13.
21. Dhooge W., Van Larebeke N., Comhaire F., Kaufman J.-M. Regional variations in semen quality of community-dwelling young men from Flanders are not paralleled by

- hormonal indices of testicular function // *J. Androl.* 2007. V. 28. P. 435.
22. Добродеева Л.К., Бичкаева Ф.А., Туписова Е.В. и др. Экологическая зависимость физиологических функций человека. Архангельск: Изд-во Архангельского гос. техн. университета, 2006. 299 с.
  23. Andersson A.M., Jørgensen N., Frydelund-Larsen L. et al. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 3161.
  24. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* 1972. V. 18. P. 499.
  25. Gunes S., Hekim G.N., Arslan M.A., Asci R. Effects of aging on the male reproductive system // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. V. 33. P. 441.
  26. Johnson S.L., Dunleavy J., Gemmell N.J., Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis // *Ageing Res Rev.* 2015. V. 19. P. 22.
  27. Araujo A.B., Wittert G.A. Endocrinology of the aging male // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 25. P. 303.
  28. Гуторова Н.В., Клещев М.А., Туписова Е.В., Осадчук Л.В. Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели спермограммы и уровень репродуктивных гормонов у мужского населения Европейского Севера России // *Бюллетень эксп. биологии и медицины.* 2014. Т. 157. № 1. С. 108.
  29. Бичкаева Ф.А., Волкова Н.И., Третьякова Т.В. и др. Возрастные изменения липидного обмена и жирорастворимых витаминов у аборигенного и местного населения Заполярья // *Изв. Самарского научного центра РАН.* 2013. Т. 15. № 3(1). С. 549.

## Parameters of Spermatogenesis, Hormonal and Metabolic Status in Men of Different Age Groups from the European North of Russia

L. V. Osadchuk<sup>a, \*</sup>, M. A. Kleshev<sup>a</sup>, E. V. Tipisova<sup>b</sup>, and A. V. Osadchuk<sup>a</sup>

<sup>a</sup>The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>b</sup>The N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

\*E-mail: losadch@bionet.nsc.ru

The process of aging in men involves many functional and structural changes in the body organs and systems including the reproductive system. In this study, we investigated the physiological manifestations of reproductive aging in terms of sperm concentration, motility and morphology, serum concentrations of sex hormones and metabolites in a total of 99 men from Arkhangelsk aged 20–63 years. The subjects were divided into four groups according to their age: 20–30; 31–40; 41–50; and 51–63 years. It was found that the parameters of spermatogenesis including sperm concentrations, the proportion of sperm of normal morphology and motility, did not change among men in different age groups. The age-related changes were observed in serum concentrations of inhibin B and follicle stimulating hormone. The linear regression analysis showed that the level of FSH increased by 2.0% per year and the level of inhibin B decreased by 1.0% per year. It has been shown that waist circumference increased by 0.2% per year, and this increase was associated with an increase in total cholesterol level by 0.4% per year. Our findings illustrate the functional inhibition of the hypothalamic-pituitary axis as a first predictor of reproductive aging after 50 years in men from the European North of Russia.

**Keywords:** reproductive hormones, sperm parameters, lipid metabolism, aging, male fertility, European North of Russia.