

*Олександра СЛУЖИНСЬКА, Зіновія СЛУЖИНСЬКА*

### **БІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ВПЛИВУ НА ЗНИЖЕННЯ ПЛІДНОСТИ ЧОЛОВІКІВ**

Зниження показників дітонародження охопило не лише Україну, а й усю Західну Європу. В Україні депопуляція почалася ще за часів Радянського Союзу в 1979 році, що залежало від довкілля і біологічних особливостей. Без жодного сумніву на демографічну динаміку мали і мають вплив соціально-політичні чинники — довкілля. До біологічних чинників належить тенденція зниження сперматогенезу і функціональна активність деяких генів Y-хромосоми, зокрема генів PKY і TTY2, що зумовлюють зниження кількості сперми, і гени DAZ, BRY2, PRY, CDY, які знижують здатність виробляти сперму.

Огляд літератури, зроблений Биковим [1], переконливо ілюструє зниження активності сперматогенної функції у чоловіків наприкінці XX століття не лише у країнах Європи, а й у США та Канаді.

Подані в таблиці цифри засвідчують, безперечно, біологічний вплив на процеси демографії, але зовсім зрозуміло, що причини тенденції до зниження активності сперматогенезу пов'язані із соціальними факторами (аварія на ЧАЕС, розвиток фармакологічної промисловості) і довкіллям (підвищення радіації, забруднення води та їжі пестицидами й інсектицидами). Немаловажну роль відіграють трансгенні продукти і консерванти, а також побутові фактори: часте споживання алкоголю, наркотиків, гарячі ванни, сауна, вібрація — усе це пригнічує процес сперматогенезу.

Зниження активності сперматогенезу — зовнішній прояв глибоких внутрішньоклітинних та внутрішньохромосомних процесів. Причини треба шукати на хромосомному і генному рівнях. Отже, починаємо із джерел хромосомної статі людини.

Хромосомна стать. Жіноча стать залежить від наявності двох гомологічних субметацентричних великих X-хромосом, чоловіча стать детермінується різними хромосомами, однією великою субметацентричною X-хромосомою і другою маленькою акроцентричною Y-хромосомою, 95 відсотків ділянок якої не мають відповідників (гомологічних ділянок) у X-хромосомі. Ще в 70-х роках постулювала думка, що Y-хромосома — це еволюційно дефективна X-хромосома, бо втратила

частину свого матеріалу. Проте наукового пояснення це явище не мало. Думка про те, що Y-хромосома — це делетована X-хромосома, від якої залежить поява сильної статі, відходила на другий план. Сучасні дослідження послідовності нуклеотидів у геномі людини (Human Genome Project) свідчить, що еволюція формування статевих гетерохромосом відбувалася унаслідок поступових послідовних руйнувань однієї з двох X-хромосом, з якої протягом довгого еволюційного процесу (від рептилій до ссавців) формувалася маленька Y-хромосома. Зруйновані гени Y-хромосоми не продукували необхідних для життєдіяльності клітини білків і для їх збереження відбувалися одночасно компенсаторні зміни в X-хромосомі. Зменшення розмірів (та кількості генів) у Y-хромосомі відбувалися унаслідок розладів рекомбінації між X- та Y-хромосомами під час мейозу (поділу, що передують утворенню сперматозоїдів). Якщо рекомбінація блокується, то гени в цій ділянці перестають функціонувати, вони „покидають“ Y-хромосому.

До останнього часу в підручниках зберігається хрестоматійна оцінка Y-хромосоми, згідно з якою Y-хромосома несе 3—5 генів і детермінує лише розвиток ембріона в чоловічому напрямі; сама Y-хромосома позбавлена генів і є майже „порожня“. Лише в 90-х роках XX століття встановлено значення Y-хромосоми для фертильності чоловіків та її функціональну активність. Виявилося, що Y-хромосома містить не 3—5 генів, а набагато більше [5].

Для рівноваги синтезу білків у представниць двох статей відбувається лайонізація X-хромосоми. Щоб чоловіча клітина не виробляла удвічі менше білка, ніж жіноча, для збереження рівноваги у представників жіночої статі відбувається інактивація генів, однієї з двох X-хромосом. Інактивація відбувається випадково в материнській або батьківській X-хромосомі на стадії бластули. Здатність до інактивації передається дочірнім клітинам.

Мері Лайон 1961 року висунула гіпотезу, згідно з якою одна з двох X-хромосом інактивується і стає функціонально неактивною. Ще в 1949 році Барр і Бертрам відкрили у клітинах нейронів кішок на внутрішній поверхні ядер невеличкі, до 1 мкм, тільця. У зв'язку з тим, що такі тільця знайдені в багатьох видів ссавців лише у представників жіночої статі, їх назвали статевим хроматином, або тільцями Барра. В епітелії слизівки жінки їх налічують 27—60 відсотків клітин. Це означає, що в 27—60 відсотків клітин тільця Барра були чітко видні, інші клітини їх не мали [9].

Процес інактивації на честь Мері Лайон називають лайонізацією. У кожній жінки є „дві дози“ гена, що містяться у X-хромосомах. Тільце Барра — одна з двох X-хромосом. В інтерфазних ядрах X-хромосома спіралізується, конденсується і утворює тільце Барра, X-хромосома стає

функціонально неактивною. Гени однієї X-хромосоми „мовчать“. Отже, кожен жіночий організм є своєрідною мозаїкою, в одних клітинах функціонально активна материнська X-хромосома, а батьківська утворює тільце Барра, в інших навпаки — активна батьківська X-хромосома, а материнська утворює тільце Барра.

В деяких випадках у клітині активуються окремі гени (обидві копії генів — материнські і батьківські) інактивованої X-хромосоми. Таке явище у клітинах злоякісних пухлин молочної залози спостерігала З. Служинська ще в 1975 р. Фермент Г-6-ФД, ген якого локалізується у X-хромосомі, слугував маркером. Його кількість збільшувалася унаслідок експресії двох алелів двох X-хромосом [7].

Злоякісні пухлини молочної залози за вмістом статевого хроматину поділялися на „жіночі“ з високим відсотком ядер із тільцем Барра і „чоловічі“ з низьким вмістом клітин із тільцем Барра. „Чоловічі“ пухлини, вочевидь, були позбавлені явища компенсації дози гена. А щоб це підтвердити, паралельно досліджувалася кількість ферменту Г-6ФД, ген якого локалізувався у X-хромосомах. Виявлена обернено пропорційна залежність між відсотком ядер з тільцями Барра і вмістом Г-6ФД у клітинах [8].

Отже, там, де немає статевого хроматину, де X-хромосома не кондесується і не спіралізується, вміст Г-6-ФД вищий, що дає підстави зробити висновок про функціональну активність двох X-хромосом. Проте, в цей час не було в літературі даних, які підтверджували б активацію генів двох X-хромосом. У 1997 р. появилася цікава інформація Брюс Ті Лан [2] стосовно людських клітин і в 1998 р. Керін Джегелян [4] стосовно клітин багатьох ссавців (обидва автори працювали в лабораторії генетики Девіда Пейджа у штаті Массачусетс), що інактивация — процес еволюційний, відбувався протягом мільйонів років, здійснювався повільно через поступальне вимкнення ділянки за ділянкою, гена за геном, а не зразу на всій довжині хромосоми. В міру зменшення розмірів Y-хромосоми і втрати її генів у процесі еволюції вироблялись компенсаторні механізми, які забезпечували рівновагу синтезу білків у представників двох статей. Кількість білка, що вироблялась двома алелями, точно регулювалася, бо їхня діяльність необхідна для оптимального розвитку організму. Аналіз 30 видів ссавців дав можливість Джегелян і Пейджу [3] виявити, що деякі гени неактивної X-хромосоми не інактивуються і функціонально активні. Праці З. Служинської двадцятирічної давности підтвердилися.

Згідно з сучасними дослідженнями маленька акроцентрична Y-хромосома містить дві ділянки. На кінці хромосоми є ділянка, гомологічна до X-хромосоми. Це рекомбінантна, а друга — нерекомбінантна. В рекомбінантній ділянці може відбуватися кросинговер (обмін гомологічними генами). Нерекомбінантна ділянка Y-хромосоми нездатна

Таблиця 1

## Концентрація і рухливість спермій в еякуляті (Биков, 2000)

	Кількість обстежень	Концентрація спермій		Середній обсяг еякуляту		Загальний вміст сперми		Рухливість сперми		Кількість відсторонених донорів сперми	
		1940 млн./мл	1990 млн./мл	1940 3,4	1990 2,75						
Чоловіки віком 17—64 роки з різних країн світу	14947	1940 113	1990 66	1940 3,4	1990 2,75						
зниження		в 1,7 раза		в 2 рази							
Великобританія	577	протягом 10—12 років				протягом 10—12 років		протягом 10—12 років			
Лондон		98 млн./мл	78 млн./мл			310 млн.	214 млн.	169 млн.	129 млн.		
		105 млн./мл	76 млн./мл					61,7	48		
		протягом 19 років						протягом 19 років		протягом 19 років	
Бельгія	416	39,2%	26,6%					52,7%	31,7%	13%	54%
						кількість нормальних форм в еякуляті					
Данія	1351	56,0 млн./мл	44,8 млн./мл			42,5%	39%				
Париж		89 млн./мл	60 млн./мл								

Таблиця 2

## Динаміка сперматогенезу у країнах Європи (Биков, 2000)

	вік	Кількість обстежень	1940 р.	1990 р.	зниження	зауваги
Концентрація спермій	14 17—64	14947	113 млн./мл	66 млн./мл	у 1,7	50 років
Середній обсяг еякуляти	17—64	14947	3,4 см <sup>3</sup>	2,75 м <sup>3</sup>		
Середня концентрація сперми		557	98 млн./мл	78 млн./мл		
Загальна кількість рухливих сперматозоїдів		557	169 млн./мл	129 млн./мл	на 2%	за кожен рік
Париж			89 млн./мл	60 млн./мл		
Бельгія			39,2 млн./мл	26,6 млн./мл	12,4%	
США			48 млн./мл	10,45 млн./мл		
Фінляндія						
Данія			56 млн./мл	42,5 млн./мл		
Лондон			42,5 млн./мл	39 млн./мл		

обмінюватися ДНК із Х-хромосою, вона позначається NRY. Низка генів Y-хромосоми рекомбінантної ділянки має гомологів у Х-хромосомі, вони синтезують речовини, потрібні для виживання клітин. Гени ділянки NRY функціонально активні лише в тестикулах, вони зумовлюють фертильність чоловіків.

Згідно з дослідженнями К. Джегелян і Д. Пейджа, частина Y-хромосома містить ген SRY (sex-determining region Y), котрий відповідає за маскулінізацію. Ген SRY кодує білок, що функціонує як запускний механізм. Він активізує гени аутосом, а продукти аутосомних генів, своєю чергою, сприяють утворенню яєчок. На дальших стадіях ембріогенезу тестостерон впливає на формування чоловічих статевих органів.

Нерекомбінантна ділянка становить 95 відсотків Y-хромосоми. Рекомбінація і зближення гомологічних хромосом (у тому й гомологічних ділянок Х- та Y-хромосом) є передумовою правильного розходження хромосом у мейозі. Відсутність цього процесу може призвести до мутації під час сперматогенезу, а він, своєю чергою, залежить від функціональної активності генів Y-хромосоми.

Отже, теоретичні дослідження підійшли до практичних потреб чоловічої неплідності й можливо, що й до причин гомосексуалізму. Кількість бездітних шлюбних пар в Україні — приблизно 22 відсотки. В половині випадків чоловічого безпліддя спостерігаються дефекти сперматогенезу.

Твердження, що Y-хромосома не заповнена генами, не підтвердились. Наразі відомо, що Y-хромосома містить декілька генів на кількість сперми і ще декілька, від яких залежне це утворення сперматозоїдів, що разом впливає на фертильність. Найменші мутації цих генів призводять до безпліддя.

Ділянки Y-хромосоми, які називаються фактором азооспермії (AZF), містять гени, які відрізняються своїми функціями. Серед них гени PRY і TTY, що зумовлюють зниження кількості сперми і генів DAZ, BPY2, PRY, CDY, які знижують здатність виробляти сперму. Приблизно в 10 відсотків безплідних чоловіків виробляється недостатня кількість сперми [6]. Названі гени, що знижують кількість сперми, і гени, які відповідають за здатність утворювати сперму, містяться у Y-хромосомі. Явище гіпоспермії потребує ґрунтовного дослідження і розроблення заходів для його запобігання.

Роботи К. Джегелян і Д. Пейджа в 1997—1999 роках підтвердили результати дослідження З. Служинської (1976—1978) про активізацію генів неактивної Х-хромосоми. Зниження сперматогенезу в країнах Європи, Канади і США може бути пов'язане з ділянкою Y-хромосоми AZF, яка „вмикає“ гени, що „відповідають“ за здатність створювати сперму і кількість виробленої сперми.

### Література

1. Быков В. Л. Сперматогенез мужчин конца XX века (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2000. — № 1.
2. Lahn Bruce T., Page David C. Functional Conference of the Human Y Chromosome // Science. — 1997. — Vol. 278. — 24 October. — P. 675—680.
3. Lahn Bruce T., Page David C. Four Evolutionary Strata on the Human X-Chromosome // Science. — 1999. — Vol. 286. — 29 October. — P. 964—967.
4. Jegalian Karin, Page David C. A Proposed Path by Which Genes Common to Mammalian X and Y Chromosomes. Evolve to become X Inactivated // Nature. — 1998. — Vol. 394. — 20 August. — P. 776—780.
5. Дзегелян Керін, Лан Брюс Ті. Чому Y-хромосома? // Світ науки. — 2001. — № 3 (9). — С. 38—44.
6. Мухін В. М., Ілюшенко І. Л., Ходос О. М., Забродил Л. Г., Букелова Т. М., Тимошенко О. Г., Самсонова О. І., Тетюра С. О., Лобкіна Н. В. Сперматогенез людини потребує захисту та реабілітації. XI конгрес Світової федерації Українських лікарських товариств. — Полтава; Київ; Чикаго, 2006. — С. 478.
7. Служинская З. А., Билынский Б. Т., Семкив И. И. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и активация X-хромосомы // Цитология и генетика. — 1976. — № 1. — С. 3—5.
8. Служинская З. А., Калынюк П. П., Служинская А. Б. Активация некоторых генов конденсированной X-хромосомы // XVI Международный конгресс генетиков и селекционеров. — Москва, 1978. — Ч. 1, секция 13—20. — С. 379.
9. Служинська З. Бібліографічний покажчик. — Львів: НТШ, 2006. — С. 17—23.
10. Служинська З. Популяції. — Львів: НТШ, 2005. — 112 с.

*Oleksandra SLUZHYN'S'KA, Zynoviya SLUZHYN'S'KA*

#### **BIOLOGICAL FACTORS CAUSING REDUCED MALE FERTILITY**

Reduced childbirth in Europe and Ukraine could be explained by the changes in spermatogenesis and functional activity of PKY and TTY genes of Y chromosome. These genes affect the quantity of sperm. Functional changes in the DAZ, BRYZ, PRY and CDY genes may influence on sperm production.