

Получена: 20 января 2021 / Принята: 14 марта 2021 / Опубликовано online: 30 апреля 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.2.006

УДК 616-008.1

ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ У МУЖЧИН

Марат Д. Сихымбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-7895-765X>

Динара А. Оспанова², <https://orcid.org/0000-0002-6975-8392>

Андрей М. Гржибовский³, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Республика Казахстан;

²Казахский Национальный университет им. аль-Фараби,
г. Алматы, Республика Казахстан;

³Северный Государственный медицинский университет,
г. Архангельск, Российская Федерация.

Резюме

Актуальность. Старение - это сочетание необратимых процессов с течением времени, наблюдаемых во всех эукариотических организмах на уровне клеток, тканей, органов и систем. Известно, что репродуктивные способности, как мужчин, так и женщин снижаются с возрастом. На сегодня в развитых странах отмечается тенденция к тому, что пары откладывают рождение ребенка из-за экономических причин, планирования карьеры. Это явление существенно повысило значимость исследований для изучения влияния старения на репродуктивную систему.

Цель. Изучить влияние процессов старения на репродуктивную функцию у мужчин.

Материалы и методы. Для поиска и отбора статей использовался принцип PRISMA (Предпочтительный Метод Отчета Для Систематических Обзоров и Метаанализов). В настоящем обзоре были использованы базы данных MedLine, Cochrane, PubMed. Глубина поиска составила 10 лет. Все источники изучены без лимитирования по языку. Обзор литературы проводился в электронном и в ручном режимах. Для обзора были отобраны статьи, соответствующие ключевым словам - Сексуальная дисфункция, репродуктивная дисфункция мужчин, старение.

Было найдено 563 статьи, в поиск включались систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные клинические исследования. Для удаления дубликатов и отбора статей использовался ресурс «<https://rayyan.ai/>» После отбора статей было выбрано 126 источников, которые были включены в итоговый синтез.

Результаты и обсуждение. Многомерные генетические и средовые факторы окружающей среды ускоряют старение не только в соматических клетках, но и в клетках мужских половых желез. Таким образом, старение значительно влияет и на репродуктивный потенциал, включая высокий риск хромосомных аномалий, задержки внутриутробного развития и других вероятных нарушений.

Однако, существующие данные показывают, что ожирение, гиподинамия и сопутствующие заболевания действуют более пагубно на репродуктивную систему мужчин, чем хронологическое старение.

Вывод. Действие процесса старения на мужскую репродуктивную систему – достаточно сложный и многогранный процесс, так как обусловлен не только нормальными физиологическими процессами, но и поведенческими и средовыми факторами. Необходимы дальнейшие исследования для изучения старения гонад и его влияния на репродуктивную систему у мужчин.

Ключевые слова: Сексуальная дисфункция, репродуктивная дисфункция мужчин, старение.

Abstract

INFLUENCE OF AGING PROCESSES ON REPRODUCTIVE FUNCTION IN MEN

Marat D. Sikhymbaev¹, <https://orcid.org/0000-0002-7895-765X>

Dinara A. Ospanova², <https://orcid.org/0000-0002-6975-8392>

Andrey M. Grzhibovsky³, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University,
Almaty, Republic of Kazakhstan;

²Al-Farabi Kazakh National University,
Almaty, Republic of Kazakhstan;

³Northern State Medical University,
Arkhangelsk, Russian Federation.

Relevance. Aging is a combination of irreversible processes over time observed in all eukaryotic organisms at the level of cells, tissues, organs and systems. It is known that the reproductive capacity of both men and women decreases with age. Today, in developed countries, there is a tendency for couples to postpone the birth of a child due to economic reasons, career planning. This phenomenon has significantly increased the relevance of research to study the effects of aging on the reproductive system.

Aim. To study the influence of aging processes on reproductive function in men.

Materials and methods. For the search and selection of articles, the PRISMA principle (Preferred Reporting Method for Systematic Reviews and Meta-analyses) was used. In this review, the databases MedLine, Cochrane, PubMed were used. The search depth was 10 years. All sources have been studied without language limitation. The literature review was carried out in electronic and manual modes. For the review, articles were selected corresponding to the keywords - Sexual dysfunction, male reproductive dysfunction, aging.

A total of 563 articles were found, and the search included systematic reviews, meta-analyses, and randomized clinical trials. To remove duplicates and select articles, the resource "https://rayyan.ai/" was used. After the selection of articles, 126 sources were selected, which were included in the final synthesis.

Results and discussion. Multidimensional genetic and environmental factors of the environment accelerate aging not only in somatic cells, but also in the cells of the male sex glands. Thus, aging significantly affects reproductive potential, including a high risk of chromosomal abnormalities, intrauterine growth retardation and other probable disorders.

However, existing data show that obesity, physical inactivity and concomitant diseases are more detrimental to the male reproductive system than chronological aging.

Output. The effect of the aging process on the male reproductive system is a rather complex and multifaceted process, since it is caused not only by normal physiological processes, but also by behavioral and environmental factors. Further research is needed to study gonadal aging and its effects on the male reproductive system.

Key words: *Sexual dysfunction, reproductive dysfunction, aging.*

Түйіндеме

ЕРКЕКТЕРДІҢ РЕПРОДУКТИВТІ ФУНКЦИЯСЫНА ҚАРТАЮ ПРОЦЕСІНІҢ ӘСЕРІ

Марат Д. Сихымбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-7895-765X>

Динара А. Оспанова², <https://orcid.org/0000-0002-6975-8392>

Андрей М. Гржибовский³, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹Қазақ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

²әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³Солтүстік мемлекеттік медицина университеті,
Архангельск қ., Ресей Федерациясы.

Өзектілігі. Қартаю - бұл барлық эукариоттық организмдерде жасушалар, ұлпалар, мүшелер мен жүйелер деңгейінде байқалатын уақыт бойынша қайтымсыз процестердің жиынтығы. Ерлердің де, әйелдердің де ұрпақты болу қабілеті жас ұлғайған сайын төмендейтіні белгілі. Бүгінгі таңда дамыған елдерде ерлі-зайыптылар экономикалық себептерге, мансаптық жоспарлауға байланысты баланың туылуын кейінге қалдыру үрдісі байқалады. Бұл құбылыс қартаюдың репродуктивті жүйеге әсерін зерттеу бойынша зерттеулердің өзектілігін едәуір арттырды.

Мақсат. Ерлердегі репродуктивті функцияға қартаю процестерінің әсерін зерттеу.

Материалдар мен тәсілдер. Мақалаларды іздеу және таңдау үшін PRISMA принципі қолданылды (жүйелік шолулар мен мета-анализдер үшін есеп беру әдісі). Бұл шолуда MedLine, Cochrane, PubMed мәліметтер базалары қолданылды. Іздеу тереңдігі 10 жылды құрады. Барлық дерек көздері тілдік шектеусіз зерттелген. Әдебиеттерге шолу электронды және қол режимінде жүргізілді. Шолу үшін мақалалар - жыныстық дисфункция, ерлердің репродуктивті дисфункциясы, қартаю сөздеріне сәйкес таңдалған.

Барлығы 563 мақала табылды және іздеу жүйелі шолулар, мета-анализдер және рандомизирленген клиникалық сынақтарды қамтыды. Телнұсқаларды алып тастау және мақалаларды таңдау үшін «<https://rayyan.ai/>» ресурсы қолданылды. Мақалаларды таңдағаннан кейін соңғы синтезге енгізілген 126 дереккөздер таңдалды.

Нәтижелер мен пікірталас. Сыртқы ортаның көп өлшемді генетикалық және қоршаған орта факторлары тек соматикалық жасушаларда ғана емес, сонымен бірге аталық жыныс бездерінің жасушаларында қартаюды жеделдетеді. Осылайша, қартаю репродуктивті потенциалға айтарлықтай әсер етеді, оның ішінде хромосомалық ауытқулардың жоғары қаупі, жатыр ішілік өсудің тежелуі және басқа ықтимал бұзылулар.

Алайда, қолда бар мәліметтер семіздік, физикалық белсенділік және қатар жүретін аурулар ерлердің репродуктивті жүйесі үшін хронологиялық қартаюға қарағанда зиянды екенін көрсетеді.

Шығу. Қартаюу процесінің ерлердің репродуктивті жүйесіне әсері өте күрделі және көп қырлы процесс болып табылады, өйткені бұл тек қалыпты физиологиялық процестермен ғана емес, сонымен қатар мінез-құлық және қоршаған орта факторларынан туындайды. Жыныс бездерінің қартаюын және оның ерлердің репродуктивті жүйесіне әсерін зерттеу үшін қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: Жыныстық дисфункция, репродуктивті дисфункция, қартаюу.

Библиографическая ссылка:

Сихымбаев М.Д., Оспанова Д.А., Гржибовский А.М. Влияние процессов старения на репродуктивную функцию у мужчин // Наука и Здравоохранение. 2021. 2 (Т.23). С. 58-41. doi:10.34689/SH.2021.23.2.006

Sikhymbaev M.D., Ospanova D.A., Grzhibovsky A.M. Influence of aging processes on reproductive function in men // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 2, pp. 58-41. doi:10.34689/SH.2021.23.2.006

Сихымбаев М.Д., Оспанова Д.А., Гржибовский А.М. Еркектердің репродуктивті функциясына қартаюу процесінің әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 2 (Т.23). Б. 58-41. doi:10.34689/SH.2021.23.2.006

Введение.

Старение - это сочетание необратимых процессов с течением времени, наблюдаемых во всех эукариотических организмах на уровне клеток, тканей, органов и систем. Известно, что репродуктивные способности как мужчин, так и женщин снижаются с возрастом. По сравнению с женщинами снижение мужской репродуктивной функции с возрастом менее выражено, и считается, что мужчины могут иметь детей на протяжении всей своей жизни. В литературе широко изучалась роль и значение возраста матери в оплодотворении; однако влияние возраста мужчины плохо изучено [5, 22, 37]. На сегодня в развитых странах отмечается тенденция к тому, что пары откладывают рождение ребенка из-за экономических причин, планирования карьеры. Это явление существенно повысило значимость исследований для изучения влияния старения на репродуктивную систему.

Другой существенной проблемой является распространение эректильной дисфункции (ЭД). В некоторых исследованиях уже изучалась эпидемиология ЭД с учетом различных условий и групп населения. Учитывая, что эректильная дисфункция традиционно считается заболеванием, наиболее распространенным среди мужчин старшего возраста, особо эффективными оказались два исследования:

1) Исследование мужского старения в Массачусетсе (MMAS)

2) Европейское исследование мужского старения (EMAS) [17, 9].

MMAS показал распространенность легкой и умеренной эректильной дисфункции у 52% мужчин в возрасте 40–70 лет, при этом эректильная дисфункция во многом была связана с возрастом, состоянием здоровья и эмоциональной функцией. EMAS, как наиболее крупное европейское многоцентровое исследование сообщило о распространенности эректильной дисфункции от 6% до 64% в зависимости от разных возрастных подгрупп с увеличением возраста со средней распространенностью 30%. Несколько других, менее крупных, исследований оценивали распространенность ЭД во всем мире [47, 46, 53].

Эти исследования показывают, что в США, странах Восточной и Юго-Восточной Азии частота эректильной

дисфункции выше, чем в Европе или Южной Америке. Эти различия могут объясняться несколькими факторами, включая культурные или социально-экономические факторы, однако на сегодняшний день проведено недостаточно исследований для выявления вероятных факторов окружающей среды на ЭД. Согласно исследованиям, проведенным в США, Бразилии и Нидерландах, ежегодно цифра новых случаев заболевания колеблется от 19 до 66 на 1000 мужчин [42, 52]. Однако эти результаты не являются надежными из-за короткой продолжительности наблюдения, а также неоднородности возраста участников.

Распространенность ЭД у молодых мужчин недостаточно освещена в литературе, так как зачастую ЭД изучается среди мужчин старше 40 лет [28, 38, 63]. Недавнее обсервационное исследование показало, что каждый четвертый мужчина, обращающийся за медицинской помощью по поводу ЭД находится в возрасте <40 лет [4]. Более того, другое исследование показало, что 22,1% мужчин в возрасте до 40 лет имели низкие (<21) баллы по шкале сексуального здоровья мужчин (SHIM) [24]. Таким образом, определяется недостаток исследований, посвященных оценке эпидемиологии ЭД среди молодых мужчин, для уточнения распространенности и заболеваемости в этой возрастной группе.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе оценивались данные о семенной жидкости почти 94000 мужчин, полученные из 90 исследований [12]. Результаты показали постоянное снижение качества спермы в зависимости от возраста. Возраст был связан с небольшим или умеренным снижением объема спермы, общего количества сперматозоидов на эякулят, процентной подвижности, прогрессирующей подвижности и нормальной морфологии. Концентрация сперматозоидов не снижалась с возрастом. Также наблюдалось значительное увеличение фрагментации ДНК сперматозоидов. В целом, наиболее заметными возрастными изменениями были снижение прогрессирующей подвижности и повышенная фрагментация ДНК. В некоторых исследованиях сообщается о возрастных порогах начала снижения

качества спермы, причем самое раннее снижение начинается в возрасте от 30 до 35 лет [61, 12].

Возраст значительно, влияет на снижение общего количества сперматозоидов с возрастом, что подтверждается недавними результатами исследования объема яичек и ингибина В в сперматогенезе пожилых мужчин в возрасте от 75 до 90 лет [30, 39]. Исследование показало, что средний объем яичек у мужчин старше 75 лет на 31% меньше, чем у мужчин от 18 до 40 лет. Эта разница в объеме яичек сопровождается почти двукратным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке. Уровень ингибина В в сыворотке был значительно ниже у пожилых мужчин (на 17%), что привело к заметному снижению соотношения ингибина В к ФСГ. Гистоморфометрическое исследование семенников мужчин молодого и пожилого возраста выявило явные возрастные изменения, хотя и с большими индивидуальными вариациями [20, 51]. Наиболее частым признаком старения семенников является «мозаичность» поражений семенных канальцев от нормальной функции до полного склероза эпителия. Также изменения включают в себя уменьшение диаметра канальцев, утолщение базальной мембраны с остановкой сперматогенеза, а также уменьшение количества клеток Сертоли и сперматогенных клеток с вакуолизацией и многоядерностью [36, 31].

Цель. Изучить влияние процессов старения на репродуктивную функцию у мужчин.

Материалы и методы. Для поиска и отбора статей использовался принцип PRISMA (Предпочтительный Метод Отчета Для Систематических Обзоров и Метаанализов). В настоящем обзоре были использованы базы данных MedLine, Cochrane, PubMed. Глубина поиска составила 10 лет. Все источники изучены без лимитирования по языку. Обзор литературы проводился в электронном и в ручном режиме. Для обзора были отобраны статьи, соответствующие ключевым словам - Сексуальная дисфункция, Репродуктивная дисфункция мужчин, Старение.

Было найдено 563 статьи, в поиск включались систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные клинические исследования. Для удаления дубликатов и отбора статей использовался ресурс «<https://rayyan.ai/>» После отбора статей было выбрано 126 источников, которые были включены в итоговый синтез.

Морфологические изменения.

Без учета индивидуальных особенностей организма, строение яичек является одним из важнейших последствий старения для мужской репродуктивной системы. Средний объем яичек имеет тенденцию к увеличению в возрасте от 11 до 30 лет, остается постоянным в возрасте от 30 до 60 лет и постепенно уменьшается каждый год после 60 лет [69].

Сообщается, что средний объем яичек у мужчин старше 75 лет на 31% меньше, чем у мужчин в возрасте от 18 до 40 лет. Данные изменения различий связаны со значительно более высокими средними уровнями гонадотропинов в сыворотке и более низким уровнем

свободного тестостерона в сыворотке [39]. При нарушениях или недостаточности яичек уровень гонадотропинов в сыворотке крови повышается. Изменения, связанные с возрастом, включая уменьшение количества клеток Лейдига, действуют на механизмы обратной связи и вызывают повышенную секрецию гонадотропинов. Возрастное увеличение гонадотропинов в основном связано с первичной недостаточностью яичек. Известно, что метаболизм мужской половой железы увеличивается в с 11 до 40 лет и постепенно снижается в возрасте до 90 лет [40, 32, 8].

Проведенные на сегодняшний день гистоморфологические исследования показали снижение количества половых клеток и клеток Сертоли с возрастом. Это связано с тем, что в процессе старения толщина базальной мембраны семенных канальцев увеличивается, семенной эпителий редуцируется, а семенники васкуляризируются, что в итоге ведет к сужению канальцев [13, 68]. Уменьшение семенных канальцев с возрастом характеризуется редуцированием количества клеток Сертоли и половых клеток. Также гистоморфологические исследования показали, что в процессе старения некоторые клетки Сертоли проявляют многоядерность и увеличенное количество митохондрий, в то время как другие клетки имеют незрелые ядра, характерные для снижения дифференцировки. Более того, аномальные половые клетки, фагоцитируемые клетками Сертоли, ведут к вакуолизации цитоплазмы клеток и накоплению липидных отложений (капель). Также показано, что сосудистые изменения играют роль в фиброзе яичек, что вызывает дефицит кровоснабжения в зародышевом эпителии. Считается, что развитие инволюции канальцев с возрастом играет важную роль в атрофии яичек [67].

Несмотря на личные различия, количество клеток Лейдига также уменьшается с возрастом [13]. Клетки Лейдига у стареющих мужчин имеют много цитоплазматических или внутриядерных кристаллов Рейнке и паракристаллических включений, а также содержат большое количество вакуолей и липидных капель. Число цитоплазматических органелл в этих клетках меньше, а их ядра по сравнению с нормальными клетками темнее и имеют более неправильную форму. Кроме того, клетки Лейдига могут также содержать недоразвитую эндоплазматическую сеть (ER) и ряд гранул липофусцина. На более поздних стадиях дедифференцировки ядрышко сокращается или полностью исчезает [12].

Предстательная железа является экзокринным органом, находящимся под контролем андрогенов, и производит около 30% семенной жидкости [70, 58, 23]. Увеличение объема предстательной железы у пожилых мужчин является одним из наиболее распространенных возрастных проявлений и определяется как доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ) [65]. Хотя за настоящего времени не было сообщений о мутациях ДНК, связанных с ДГПЖ, в целом было показано, что метилирование ДНК снижается при ДГПЖ [50, 7]. В недавнем исследовании было идентифицировано 511 экспрессируемых генов,

которые могут отличить симптоматическую ДГПЖ от бессимптомной ДГПЖ, и большинство этих генов кодируют факторы роста, происходящие из эпителия [45]. В посмертных исследованиях было обнаружено, что 80% мужчин старше 80 лет имеют гистологически подтвержденные формы аденомы предстательной железы. Возрастное увеличение ПЖ вызывается гиперплазией базальных клеток и стромальных клеток, расположенных в переходной зоне вокруг уретры. Объем стромы увеличивается у пациентов с симптоматической ДГПЖ на фоне уменьшения апоптоза стромальных клеток [43, 10]. Предраковые диспластические нарушения характеризуются увеличением ядер, редукцией базального эпителиального слоя, а также пролиферацией и аномальной дифференцировкой секреторных клеток. На сегодня, данное состояние рассматривается как преинвазивная стадия аденокарциномы предстательной железы [49, 43].

Существуют данные, что характеристики семенной жидкости изменяются с возрастом. Ежедневное производство спермы, общее количество сперматозоидов и жизнеспособность сперматозоидов отрицательно связаны с возрастом. Известно, что суточный объем спермы уменьшается более чем на 30% у мужчин после 50 лет [29]. В исследовании, в котором были проанализированы значения спермы мужчин старше 45 лет, четыре измеренных параметра (объем спермы, концентрация сперматозоидов, подвижность сперматозоидов и морфология сперматозоидов) и общее количество сперматозоидов были рассчитаны в соответствии с возрастным диапазоном, и эти значения сравнивались с эталонными значениями. После 45 лет объем спермы постепенно уменьшается из-за функционального снижения дополнительных желез. Кроме того, старение влияет на морфологию сперматозоидов, и процент сперматозоидов с нормальной морфологией начинает уменьшаться после 40 лет [48]. Недавно был проведен метаанализ для оценки влияния старения на параметры спермы, включая объем спермы, концентрацию сперматозоидов, общее количество сперматозоидов, морфологию, общую подвижность и фрагментацию ДНК. Результаты показали, что старение приводит к снижению всех показателей, за исключением концентрации сперматозоидов; однако, по сравнению с более часто используемыми параметрами, повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов и прогрессирующая подвижность могут быть лучшими диагностическими параметрами, которые следует учитывать при лечении бесплодия у пожилых мужчин [25].

Управление процесса высвобождения половых гормонов обеспечивает гипоталамо-гипофизарно-гонадная система (ГГС) и обеспечивает образование и созревание сперматогенных клеток. Вся система состоит из трех основных частей, включая гипоталамус, переднюю долю гипофиза и яички. По этой системе гонадотропин-рилизинг-гормон, секретируемый гипоталамусом, достигает передней доли гипофиза через систему гипофиза и стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). ЛГ

индуцирует выработку тестостерона клетками Лейдига, тогда как ФСГ заставляет клетки Сертоли секретировать андрогенсвязывающий белок (ABP) и ингибин и играет важную роль в инициации и развитии сперматогенеза [1].

Известно, что уровень тестостерона в сыворотке снижается с возрастом, в частности, из-за уменьшения количества клеток Лейдига, ухудшения перфузии яичек и нарушения секреции хорионического гонадотропина [64, 35]. Дефицит тестостерона из-за дефекта яичек известен как первичный гипогонадизм, а дефицит гонадотропина - вторичный гипогонадизм [26, 56].

Тестостерон локально превращается в эстроген ферментом ароматазой во многих тканях. У мужчин эстроген играет ключевую роль в регуляции обратной связи, многих функций мозга, созревания и резорбции костей, а также метаболизма липидов [18]. Показано, что эстрон (E1) и эстрадиол (E2) уменьшаются с возрастом. В исследовании, в котором уровни общего тестостерона, тестостерона и E2 в плазме были измерены у 810 мужчин в возрасте от 24 до 90 лет, общий E2 и биодоступный E2 уменьшились на 0,03 и 0,12 пг / мл соответственно [11].

Обнаруженные исследования показали, что уровни многих гормонов значительно изменяются с увеличением возраста у мужчин. Однако, есть данные, что на уровень и экспрессию гормонов влияют и другие факторы, такие как масса тела, образ жизни, острые и хронические заболевания [33, 54, 44]. За исключением первичных нарушения мужских половых желез, вторичные механизмы, такие как изменения гипоталамо-гипофизарной передачи, также влияют на репродуктивное старение среди мужчин. Старение вызывает снижение секреции гонадолиберина, что, в свою очередь, приводит к уменьшению импульсов ЛГ и тестостерона. По сравнению с молодыми мужчинами выход ЛГ у пожилых более частый и слабый. Старение нарушает реакцию гонадотропинов на экзогенный гонадолиберин, снижает биоактивность ЛГ [62]. В исследовании, в котором изучались возрастные изменения секреции ЛГ у крыс, было обнаружено, что интервалы и амплитуда импульсов, а также общее количество импульсов ЛГ были уменьшены у старых крыс [66]. Старение ослабляет ингибирующий эффект свободного тестостерона на высвобождение гонадолиберина и в равной степени подавляет обратную связь по биодоступности и общей концентрации тестостерона.

Существуют данные, что свободные радикалы, возникающие в большем количестве при процессах старения, влияют на функции яичек. Свободные радикалы представляют собой активные химические соединения, содержащие неспаренный валентный электрон на своей внешней орбите. Такие электроны делают свободные радикалы крайне реактивными по отношению ко всем клеточным молекулам [27, 57, 15]. Свободные радикалы возникают в результате нормального клеточного метаболизма, а также могут вырабатываться под влиянием экзогенных факторов, таких как ионизирующая радиация, курение сигарет, хронический стресс, злоупотребление алкоголем, некоторых фарм.препаратов и загрязнение окружающей

среды [41, 60]. В митохондриях кислород преобразуется в высокореактивные молекулы кислорода, называемые активными формами кислорода (АФК) [55, 59]. Низкие и средние концентрации АФК участвуют в клеточной защите, передаче сигнала, карбоксилировании, перекисном окислении и восстановлении рибонуклеотидов, однако повышение уровня АФК могут повлечь за собой различные клеточные нарушения [14, 19]. Повреждение ДНК, индуцированное АФК, включает модификации оснований, одноцепочечные и двухцепочечные разрывы ДНК и перекрестные связи белков ДНК [60, 34, 21].

Митохондриальная ДНК более уязвима для АФК, чем ядерная ДНК, поскольку митохондриальная ДНК не снабжена гистоновыми белками и в митохондриях отсутствует механизм репарации ДНК. Следовательно, мутации накапливаются в митохондриальной ДНК и вызывают нарушение механизмов в митохондриях, что ведет к увеличению продукции АФК и окислительному повреждению. Повышенная выработка АФК, снижение выработки АТФ и апоптоз - это три особенности дисфункциональных нарушений, вызываемых процессом старения.

Обсуждение и результаты.

Многомерные генетические и средовые факторы окружающей среды ускоряют старение не только в соматических клетках, но и в клетках мужских половых желез. Следовательно, старение значительно влияет и на репродуктивный потенциал, включая высокий риск хромосомных аномалий, задержки внутриутробного развития и других вероятных нарушений [16].

Однако до сих пор влияние старения на репродуктивную систему мужчин остается неизученным в силу, что не изучено влияние каждого фактора изолированно.

Изменения на всем протяжении связей гипоталамус-гипофиз-яички, включая секрецию гонадотропина и стероидогенезе в яичках, а также изменение концентрации циркулирующего тестостерона значительно коррелируют с возрастом. Скорость снижения уровня тестостерона, связанного с возрастом, зависит от наличия хронических заболеваний, ожирения, принимаемых препаратов. а также от времени забора проб и методов измерения [2].

На сегодняшний день, эпидемиологические исследования показывают связь низкого уровня тестостерона с изменениями физиологических функций и репродукцией, хотя морфология яичек, выработка спермы и фертильность сохраняются у мужчин до глубокой старости, есть четкие доказательства снижения плодовитости с возрастом и повышенного риска конкретных генетических нарушений, связанных с возрастом [3, 6].

Таким образом, репродуктивное старение мужчин является важной проблемой общественного здравоохранения, социальные последствия которой выходят далеко за рамки вопросов качества жизни.

Заключение.

Действие процесса старения на мужскую репродуктивную систему – достаточно сложный и многогранный процесс, так как обусловлен не только нормальными физиологическими процессами, но и

поведенческими и средовыми факторами. Необходимы дальнейшие исследования для изучения старения гонад и его влияния на репродуктивную систему у мужчин.

Вклад авторов.

Сихымбаев М.Д. – поиск и анализ литературных источников по базам данных, формирование общего плана работы, оформление.

Оспанова Д.А. – критический анализ проведенного поиска, оформление.

Гржибовский А.М. - Концептуализация и критический анализ проведенного поиска, оформление.

Конфликт интересов – авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование – не проводилось.

Литература:

1. *Araujo A.B., Wittert G.A.* Endocrinology of the aging male // *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. Т. 25. № 2. С. 303–319.
2. *Bove R.* Autoimmune diseases and reproductive aging // *Clinical Immunology*. 2013. Т. 149. № 2. С. 251–264.
3. *Brock G. [et al].* Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study // *Journal of Urology*. 2016. № 3 (195). С. 699–705.
4. *Capogrosso P. [et al].* One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man-worrisome picture from the everyday clinical practice // *Journal of Sexual Medicine*. 2013. № 7 (10). С. 1833–1841.
5. *Cedars M. I.* Introduction: Childhood implications of parental aging // *Fertility and Sterility*. 2015. № 6 (103). С. 1379–1380.
6. *Chianese C., Brilli S., Krausz C.* Genomic changes in spermatozoa of the aging male // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014. (791). С. 13–26.
7. *Cho N.Y. [et al].* Hypermethylation of CpG island loci and hypomethylation of LINE-1 and Alu repeats in prostate adenocarcinoma and their relationship to clinicopathological features // *Journal of Pathology*. 2007. № 3 (211). С. 269–277.
8. *Choy J.T., Eisenberg M.L.* Male infertility as a window to health // *Fertility and Sterility*. 2018. Т. 110. № 5. С. 810–814.
9. *Corona G. [et al].* Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: Results from the European Male Ageing Study (EMAS) // *Journal of Sexual Medicine*. 2010. № 4 PART 1 (7). С. 1362–1380.
10. *Correa R. [et al].* Oxygen and RNA in stress-induced mutation // *Current Genetics*. 2018. Т. 64. № 4. С. 769–776.
11. *Dain L., Auslander R., Dimfeld M.* The effect of paternal age on assisted reproduction outcome // *Fertility and Sterility*. 2011. № 1 (95). С. 1–8.
12. *Danis R.B., Samplaski M.K.* Sperm Morphology: History, Challenges, and Impact on Natural and Assisted Fertility // *Current Urology Reports*. 2019. Т. 20. № 8.
13. *Deye V., Michel P., Ehrmann S., Da Silva D., Piagnerelli M., Laterre, P.F.* (2016). Changes in cardiac arrest patients' temperature management after the trial: Results from an international survey // *Annals of*

Intensive V6, №5, pp.56-64.

14. *Durackova Z.* Some current insights into oxidative stress // *Physiological Research*. 2010. T. 59. № 4. C. 459–469.

15. *Egea G., Jimenez-altayo F., Campuzano V.* Reactive oxygen species and oxidative stress in the pathogenesis and progression of genetic diseases of the connective tissue // *Antioxidants*. 2020. T. 9. № 10. C. 1–41.

16. *Fainberg J., Kashanian J.A.* Recent advances in understanding and managing male infertility // *F1000Research*. 2019. (8).

17. *Feldman H.A. [et al].* Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study // *Journal of Urology*. 1994. № 1 (151). C. 54–61.

18. *Feldman H.A. [et al].* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002. № 2 (87). C. 589–598.

19. *Frączek M., Sanocka D., Kurpisz M.* Interaction between leucocytes and human spermatozoa influencing reactive oxygen intermediates release // *International Journal of Andrology*. 2004. № 2 (27). C. 69–75.

20. *Giuliano F.* Les questionnaires recommandés en médecine sexuelle // *Progres en Urologie*. 2013. T. 23. № 9. C. 811–821.

21. *Griveau J.F. [et al].* Influence of oxygen tension on function of isolated spermatozoa from ejaculates of oligozoospermic patients and normozoospermic fertile donors // *Human Reproduction*. 1998. № 11 (13). C. 3108–3113.

22. *Halvaei I., Litzky J., Esfandiari N.* Advanced paternal age: effects on sperm parameters, assisted reproduction outcomes and offspring health // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2020. T. 18. № 1.

23. *Hermann M. [et al].* Aging of the male reproductive system *Exp Gerontol*, 2000.C. 1267–1279.

24. *Heruti R. [u dp.].* Prevalence of erectile dysfunction among young adults: Results of a large-scale survey // *Journal of Sexual Medicine*. 2004. № 3 (1). C. 284–291.

25. *Homonnai Z.T. [et al].* Semen Quality and Sex Hormone Pattern of 39 Middle Aged Men // *Andrologia*. 1982. № 2 (14). C. 164–170.

26. *Huang T.T. [et al].* The anti-tumorigenic mushroom *agaricus blazei murill* enhances IL-1 β production and activates the NLRP3 inflammasome in human macrophages // *PLoS ONE*. 2012.

27. *Jakubczyk K. [et al].* Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage // *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2020. T. 48. № 284. C. 124–127.

28. *Jannini E.A. [et al].* Health-Related Characteristics and Unmet Needs of Men with Erectile Dysfunction: A Survey in Five European Countries // *Journal of Sexual Medicine*. 2014. № 1 (11). C. 40–50.

29. *Johnson L., Petty C.S., Neaves W.B.* Influence of age on sperm production and testicular weights in men // *Journal of Reproduction and Fertility*. 1984. № 1 (70). C. 211–218.

30. *Johnson S.L. [et al].* Consistent age-dependent

declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis // *Ageing Research Reviews*. 2015. T. 19. C. 22–33.

31. *Kalmbach K.H. [et al].* Telomeres and human reproduction // *Fertility and Sterility*. 2013. T. 99. № 1. C. 23–29.

32. *Kaplan A.L. [et al].* Testosterone Therapy in Men with Prostate Cancer // *European Urology*. 2016. T. 69. № 5. C. 894–903.

33. *Kaufman J.M., Vermeulen A.* Declining gonadal function in elderly men // *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997. № 2 (11). C. 289–309.

34. *Kowalczyk A. [et al].* The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2015. T. 63. № 1. C. 41–52.

35. *Kumar A. [et al].* Strategies to Minimize Various Stress-Related Freeze-Thaw Damages during Conventional Cryopreservation of Mammalian Spermatozoa // *Biopreservation and Biobanking*. 2019. T. 17. № 6. C. 603–612.

36. *Lizneva D. [et al].* Androgen excess: Investigations and management // *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2016. T. 37. C. 98–118.

37. *Lu R. [et al].* Analysis of age-associated alternation of SCSA sperm DNA fragmentation index and semen characteristics of 1790 subfertile males in China // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020. № 12 (34).

38. *Ludwig W., Phillips M.* Organic causes of erectile dysfunction in men under 40 // *Urologia Internationalis*. 2014. T. 92. № 1. C. 1–6.

39. *Mahmoud A. M. [et al].* Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003. № 1 (88). C. 179–184.

40. *Makela J.A. [et al].* Testis Development // *Endocrine Reviews*. 2019. T. 40. № 4. C. 857–905.

41. *Moller P. [et al].* Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles // *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*. 2014. T. 762. C. 133–166.

42. *Moreira E.D. [et al].* Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Results from a population-based cohort study in Brazil // *Urology*. 2003. № 2 (61). C. 431–436.

43. *Packer J.R., Maitland N.J.* The molecular and cellular origin of human prostate cancer // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2016. T. 1863. № 6. C. 1238–1260.

44. *Paul C., Robaire B.* Ageing of the male germ line // *Nature Reviews Urology*. 2013. T. 10. № 4. C. 227–234.

45. *Prakash K. [et al].* Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia: Molecular differentiation by using microarrays // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. № 11 (99). C. 7598–7603.

46. *Pritchard C.C. [et al].* Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer // *New England Journal of Medicine*. 2016.

47. *Rosen R. [et al].* Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7) // *European Urology*. 2003. № 6 (44).

C. 637–649.

48. Rosen R.C. [et al]. Development and Validation of Four-Item Version of Male Sexual Health Questionnaire to Assess Ejaculatory Dysfunction // *Urology*. 2007. № 5 (69). C. 805–809.

49. Sakr W.A. [et al]. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients // *Journal of Urology*. 1993.

50. Sampson N. [et al]. The ageing male reproductive tract // *Journal of Pathology*. 2007. T. 211. № 2. C. 206–218.

51. Santiago J. [et al]. Testicular aging: An overview of ultrastructural, cellular, and molecular alterations // *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019. T. 74. № 6. C. 860–871.

52. Schouten B.W. V. [et al]. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study // *International Journal of Impotence Research*. 2005. № 1 (17). C. 58–62.

53. Shabsigh R. [et al]. Health issues of men: Prevalence and correlates of erectile dysfunction // *Journal of Urology*. 2005. № 2 (174). C. 662–667.

54. Shukla K.K. Apoptosis, spermatogenesis and male infertility // *Frontiers in Bioscience*. 2012. № 1 (E4). C. 746.

55. Singh A. [et al]. Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases // *Molecules*. 2019. T. 24. № 8.

56. Stamatides G.A., Kaiser U.B. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018. T. 463. C. 131–141.

57. Sullivan L.B., Chandel N.S. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer // *Cancer and Metabolism*. 2014. T. 2. № 1.

58. Untergasser G. [et al]. Proliferative disorders of the aging human prostate: Involvement of protein hormones and their receptors // *Experimental Gerontology*. 1999. № 2 (34). C. 275–287.

59. Valko M. [et al]. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease //

International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2007. T. 39. № 1. C. 44–84.

60. Valko M. [et al]. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease // *Archives of Toxicology*. 2016. T. 90. № 1. C. 1–37.

61. Vaughan D.A., Sakkas D., Gardner D.K. Sperm selection methods in the 21st century // *Biology of Reproduction*. 2019. T. 101. № 6. C. 1076–1082.

62. Veldhuis J.D. [et al]. The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: Pulsatility and feedback // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009. № 1 (299). C. 14–22.

63. Vignera S. La [et al]. Physical activity and erectile minireview dysfunction in middle-aged men // *Journal of Andrology*. 2012. T. 33. № 2. C. 154–161.

64. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility // *Central European Journal of Urology*. 2013. № 1 (66). C. 60–67.

65. Walsh T.J. Male reproductive health and prostate cancer risk // *Current Opinion in Urology*. 2011. T. 21. № 6. C. 506–513.

66. Wang C., Leung A., Sinha-Hikim A. P. Reproductive aging in the male brown-Norway rat: A model for the human // *Endocrinology*. 1993. № 6 (133). C. 2773–2781.

67. Weidler E.M. [et al]. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: Considerations in newborns and adolescents // *Seminars in Pediatric Surgery*. 2019. № 5 (28).

68. Wu Y. [et al]. Effect of paternal age on reproductive outcomes of intracytoplasmic sperm injection // *PLoS ONE*. 2016. № 2 (11).

69. Yang H. [et al]. The effects of aging on testicular volume and glucose metabolism: An investigation with ultrasonography and FDG-PET // *Molecular Imaging and Biology*. 2011. № 2 (13). C. 391–398.

70. Zenzmaier C., Untergasser G., Berger P. Aging of the prostate epithelial stem/progenitor cell // *Experimental Gerontology*. 2008. T. 43. № 11. C. 981–985.

Контактная информация:

Сихымбаев Марат Дауренович – докторант 3 года обучения по специальности «Общественное здравоохранение» Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, A15D4Y8, г. Алматы, мкр. Орбита 1, дом 28, кв. 59.

E-mail: marat_86_taraz@mail.ru

Телефон: +77471621986