СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений 12
Введение 13

1. Формирование репродуктивной системы по женскому или мужскому типу 15
1.1. Основные анатомические структуры репродуктивной системы 16
1.2. Развитие гонад и репродуктивного тракта 16
1.3. Пубертатный период 21

2. Эндокринные болезни репродуктивной системы мужчин . . . 25
2.1. Физиология эндокринной репродуктивной системы мужчин 25
2.1.1. Репродуктивная система мужчины 25
2.1.2. Биосинтез, транспорт и метаболизм андрогенов 27
2.1.2.1. Синтез и секреция тестостерона 27
2.1.2.2. Транспорт тестостерона и связывающие белки 28
2.1.2.3. Превращение тестостерона в 17β-эстрадиол 29
2.1.2.4. Связывание с андрогеновыми рецепторами . . . 29
2.1.3. Регуляция функции мужских половых желёз 30
2.1.3.1. Экстрагипоталамическая регуляция центральной нервной системы 30
2.1.3.2. Гипоталамическая регуляция 30
2.1.3.3. Гипофизарная регуляция 31
2.1.3.4. Регуляция секреции гонадотропинов 32
2.1.3.5. Регулирующее влияние цитокинов воспаления 32
2.1.4. Биологическое действие тестостерона и его метаболитов 32
2.1.5. Фазы функционального становления гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы 35
2.1.5.1. Пубертатный период у мальчиков 36
2.1.5.2. Пубертатная гинекомастия 41
2.1.6. Сперматогенез 41
2.2. Эндокринные синдромы и болезни репродуктивной системы мужчины 43
2.2.1. Задержка полового развития 43
2.2.2. Преждевременное половое развитие 49
2.2.3. Бесплодие у мужчин и методы его лечения 53
2.2.3.1. Причины бесплодия у мужчин 53

2.2.3.2. Методы лечения 56
Эндокринологические методы лечения 56
Методы лечения с недоказанной эффективностью 57
Эмпирическое лечение 59
Вспомогательные репродуктивные технологии. . . 60
Внутриматочная инсеминация 60
Оплодотворение in vitro 60
Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида 60
Забор спермы из тестикулы 60
Потенциальные методы лечения бесплодия у мужчин в будущем 61
2.2.4. Гинекомастия 61
2.2.5. Крипторхизм. 63
2.2.6. Половая дисфункция у мужчин. 67
2.2.6.1. Снижение либидо. 67
2.2.6.2. Нарушение эякуляции 67
2.2.6.3. Эректильная дисфункция 67
2.2.7. Мужской гипогонадизм 69
2.2.7.1. Определение термина «мужской гипогонадизм» 69
2.2.7.2. Этиология и патогенез гипогонадизма 70
2.2.7.3. Клиническая картина гипогонадизма 72
Фетальный гипогонадизм 72
Пубертатный гипогонадизм 73
Постпубертатный гипогонадизм 74
Жалобы. 75
2.2.7.4. Проявления гипогонадизма у взрослых 75
История заболевания 77
Физикальное обследование. 78
Наружное исследование гениталий 79
Лабораторное обследование 79
2.2.7.5. Диагностика и дифференциальная диагностика гипогонадизма 80
Гормональное обследование 80
Исследование тестостерона 80
Исследование глобулина, связывающего половые гормоны 81
Исследование свободного тестостерона 82
Исследование гонадотропинов 82
Исследование эстрадиола 83
Тест с хорионическим гонадотропином человека 83
Тест с кломифеном. 84
Тестс гонадотропин-рилизинг-гормоном 84

Инструментальные обследования 85
Начальное диагностическое обследование (в амбулаторных условиях) 86
Дифференциальная диагностика первичного, вторичного гипогонадизма и резистентности к тестостерону 86
2.2.7.6. Лечение андрогенной недостаточности у взрослых 88
Основные принципы 88
Положительные эффекты лечения 89
Отбор больных на лечение. 89
Препараты тестостерона 90
Выбор схемы лечения тестостероном. 90
Характеристика препаратов тестостерона 94
Подавление сперматогенеза препаратами тестостерона и использование их для гормональной контрацепции 99
Противопоказания к назначению препаратов тестостерона 99
Мониторирование 100
Побочные эффекты лечения препаратами тестостерона 101
2.2.8. Болезни, проявляющиеся гипогонадизмом . . . 104
2.2.8.1. Болезни, вызывающие первичный гипогонадизм 107
Врождённые нарушения 107
Синдром Клайнфельтера 107
Другие хромосомные аномалии 109
Мутации в генах рецепторов фолликуло-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов 109
Нарушение синтеза андрогенов 109
Миотоническая дистрофия 110
Врождённая анорхия 110
Варикоцеле 110
Приобретённые болезни 110
Инфекции 110
Облучение 110
Алкилирующие и другие антинеопластические препараты 110
Кетоконазол 111
Глюкокортикоиды. 111
Травма, перекрут яичка и билатеральная орхиэктомия 111
Аутоиммунные поражения 111
Хронические болезни 111
Идиопатический первичный гипогонадизм 112

2.2.8.2. Болезни, вызывающие вторичный гипогонадизм 112
Врождённые нарушения 112
Врождённый дефицит гонадотропин-рилизинг-гормона 112
Мутации лептина или лептинового рецептора 113
Синдромы, сочетающиеся с задержкой умственного развития 113
Мутация бета-субъединицы лютеинизирующего гормона 113
Мутация бета-субъединицы фолликуло-стимулирующего гормона 114
Гипогонадотропный гипогонадизм, наблюдающийся на фоне дефицита других гипоталамо-гипофизарных гормонов. 114
Приобретённые болезни 114
А. Подавление секреции гонадотропинов 114
Гиперпролактинемия. 114
Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона 114
Стероиды гонад 115
Лечение глюкокортикоидами 115
Лечение опиатами 115
Критические состояния. 115
Хронические болезни. 115
Неврогенная анорексия 115
Сахарный диабет 115
Ожирение 115
Б. Поражение гонадотрофов 116
Доброкачественные/злокачественные опухоли и кисты 116
Инфильтративные болезни. 116
Инфекции 116
Кровоизлияние в гипофиз и травма 116
Идиопатический вторичный гипогонадизм. 116
2.2.8.3. Относительная тестостероновая недостаточность 116
Синдром нечувствительности (резистентности) к андрогенам. 119
Полная форма синдрома нечувствительности к андрогенам. 121
Неполная форма синдрома нечувствительности к андрогенам. 124
Женский фенотип с умеренной вирилизацией 125
Преимущественно мужской фенотип. 125
Синдром бесплодия у мужчин 125
Синдром недостаточной вирилизации у мужчин. . . 125
Спинобульбарная мышечная атрофия 126

Методы диагностики синдрома нечувствительности к андрогенам 126
Лечение синдрома нечувствительности к андрогенам 127
Дефицит 5α-редуктазы 128
Патогенез 128
Клиническая картина 129
46,XY кариотип 129
46,XX кариотип 130
Диагностика 130
Лечение 130
Женский фенотип 130
Мужской фенотип 131
2.2.9. Болезни, вызывающие гиперэстрогению у мужчин (феминизацию) 131
2.3. Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом 132
2.3.1. Ключевые показатели состояния репродуктивной системы мужчин в различные возрастные периоды 134
2.3.2. Последствия возрастного снижения секреции тестостерона и возможности их устранения/предотвращения препаратами тестостерона 135
2.3.3. Показания к лечению тестостероном у мужчин старшего возраста 138

3. Эндокринные болезни репродуктивной системы женщин . . . 140
3.1. Физиология женской репродуктивной системы . . . 140
3.1.1. Биосинтез, транспорт и метаболизм половых стероидов, вырабатываемых в яичниках 140
3.1.2. Физиологическое действие эстрогенов, прогестерона и релаксина 141
3.1.3. Менструальный цикл 145
3.1.3.1. Изменение уровня половых гормонов во время менструального цикла 145
3.1.3.2. Овариальный цикл 148
3.1.3.3. Гормональные взаимодействия и регуляция менструального цикла 151
3.1.3.4. Циклические изменения репродуктивного тракта женщины 151
3.1.4. Пубертатный период у девочек 152
3.2. Эндокринные синдромы и болезни репродуктивной системы женщины 157
3.2.1. Синдромы, сопровождающие нормальный менструальный цикл 157

3.2.1.1. Предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство 157
3.2.1.2. Дисменорея 159
3.2.2. Нарушения менструального цикла 159
3.2.2.1. Патологическое маточное кровотечение . . . 157
3.2.2.2. Аменорея 160
3.2.3. Гирсутизм и вирилизация 164
3.2.4. Бесплодие у женщин 170
3.2.4.1. Патология яичников 170
3.2.4.2. Механические и другие неэндокринные факторы 171
3.2.4.3. Обследование при бесплодии у женщин . . . 172
3.2.4.4. Лечение бесплодия у женщин 173
3.2.5. Овариальная недостаточность 173
3.2.5.1. Спонтанная первичная овариальная недостаточность (преждевременная яичниковая недостаточность). 175
Ускоренная атрезия фолликулов 176
А. Генетические факторы 176
А.1. Дисгенезия гонад 176
А.2. Соматические хромосомные дефекты 183
Б. Аутоиммунная овариальная недостаточность 185
В. Токсическое, радиационное и вирусное поражение яичников 187
Химиотерапия и облучение 187
Вирусы 187
Нарушение стимуляции фолликулов 187
Дефекты интраовариальных модуляторов 188
Стероидогенные ферментные нарушения 188
Мутация генов гонадотропных рецепторов 189
Генные мутации в субъединице Gs альфа 189
Спорные диагностические концепции. 190
Недостаточность жёлтого тела 190
Традиционное описание 190
Дискутируемые противоречия по диагностике и лечению недостаточности лютеиновой фазы 191
Синдром резистентных яичников 192
Традиционное описание 192
Синдром резистентных яичников как спектр генетически детерминированных болезней 193
Лечение спонтанной первичной овариальной недостаточности. 193

3.2.5.2. Вторичная овариальная недостаточность 195
Гипогонадотропизм 195
Гипоталамическая/гипофизарная аменорея 195
Синдром Каллмана 196
Аменорея, индуцированная противозачаточными таблетками 196
Гиперпролактинемия 197
Повышенная функция надпочечников 197
Нарушение функции щитовидной железы 197
3.2.6. Овариальная гиперфункция 197
3.2.6.1. Гиперандрогения 197
Синдром поликистозных яичников 198
Комбинированная надпочечниковая и яичниковая гиперандрогения 200
Первичная надпочечниковая и вторичная яичниковая гиперандрогения 201
Надпочечниковая гиперандрогения со сниженной овариальной функцией 201
3.2.6.2. Гиперэстрогения 201
3.2.7. Существует ли синдром дефицита андрогенов у женщин? 202
3.2.7.1. Диагностические проблемы 202
3.2.7.2. Лечение тестостероном 203
3.3. Менопауза 204
3.3.1. Определение 204
3.3.2. Стадии старения репродуктивной системы женщины 204
3.3.2.1. Поздний репродуктивный возраст 205
3.3.2.2. Период перехода к менопаузе (менопаузальный переход) 205
3.3.2.3. Менопауза 206
3.3.3. Клинические проявления 206
3.3.3.1. Приливы (вазомоторные симптомы) 207
3.3.3.2. Нарушение сна 207
3.3.3.3. Депрессия 207
3.3.3.4. Атрофические изменения мочеполовой системы 209
3.3.3.5. Сексуальная функция 209
3.3.3.6. Боли в суставах 209
3.3.3.7. Боль в грудных железах 209
3.3.3.8. Связанные с менструацией мигрени 209
3.3.4. Отдалённые последствия дефицита эстрогенов 210
3.3.4.1. Потеря костной ткани (постменопаузальный остеопороз) 210
3.3.4.2. Сердечно-сосудистые болезни 210

3.3.4.3. Кожа и волосы 210
3.3.4.4. Снижение устойчивости 210
3.3.5. Диагностика и дифференциальная диагностика менопаузы 211
3.3.5.1. Здоровые женщины старше 45 лет 211
3.3.5.2. Здоровые женщины 40–45 лет 211
3.3.5.3. Здоровые женщины до 40 лет 211
3.3.5.4. Особые ситуации 211
3.3.5.5. Дифференциальный диагноз 212
3.3.6. Гормональная терапия менопаузальных симптомов 212
3.4. Гормональная контрацепция 214

4. Бесплодные пары 217
4.1. Определение 217
4.2. Нормальная фертильность 217
4.3. Эпидемиология 218
4.4. Причины бесплодия 218
4.5. Диагностика причин бесплодия пары 218
4.6. Лечение 217

5. Трансгендерность 220
5.1. Определение 220
5.2. Эпидемиология 220
5.3. Патофизиология 220
5.4. Начальные проявления 221
5.5. Медицинские мероприятия 222
5.5.1. Диагноз 222
5.5.2. Цели и проблемы лечения 222
5.6. Гормональная терапия трансгендерных мужчин 224
5.6.1. Андрогенотерапия 225
5.6.2. Клинические результаты 226
5.6.3. Мониторирование 227
5.6.4. Основные побочные эффекты 228
5.6.4.1. Метаболические осложнения 229
5.6.4.2. Болезни сердца 229
5.6.4.3. Репродуктивная функция 229
5.7. Гормональная терапия трансгендерных женщин 229
5.7.1. Гормональные препараты 230
5.7.1.1. Подавление секреции или действия андрогенов 230
5.7.1.2. Антиандрогены 231
5.7.1.3. Прогестины 231
5.7.1.4. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона 231
5.7.1.5. Другие антиандрогенные средства 231
5.7.1.6. Эстрогены 232

5.7.2. Клинические результаты 232
5.7.3. Мониторирование 234
5.7.4. Основные побочные эффекты лечения 235
5.7.4.1. Венозная тромбоэмболия 235
5.7.4.2. Сердечно-сосудистые болезни 235
5.7.4.3. Триглицериды 235
5.7.4.4. Смертность 235
5.7.4.5. Гиперпролактинемия/пролактинома 235
5.7.4.6. Рак 236

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♠ — торговое название лекарственного средства

℘ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

АМГ — антимюллеров гормон

АР — андрогеновые рецепторы

ВГН —врождённая гиперплазия надпочечников

ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон

ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны

ДГТ — дигидротестостерон

ДЭАС — дегидроэпиандростерон-сульфат

ИГГ — идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм

КТ — компьютерная томография

ЛГ — лютеинизирующий гормон

МГТ — менопаузальная гормональная терапия

МПК — минеральная плотность костной ткани

МРТ — магнитно-резонансная томография

НСНА — неполная форма синдрома нечувствительности (резистентности) к андрогенам

ПОК — пероральный контрацептив

ПОН — первичная овариальная (яичниковая) недостаточность

ПСА — простатоспецифический антиген

ПСНА — полная форма синдрома нечувствительности (резистентности) к андрогенам

СД — сахарный диабет

СИПАП — режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением.

СНА — синдром нечувствительности (резистентности) к андрогенам

СТГ — соматотропный гормон

ТТГ — тиреотропный гормон

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ — хорионический гонадотропин человека

ЦНС — центральная нервная система

чХГ — человеческий гонадотропин

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время издаётся много великолепных руководств для врачей, в том числе и по эндокринологии. Однако многие из них, как зарубежные, так и отечественные, представляют собой сборники обзорных материалов и личного опыта крупных специалистов по некоторым направлениям общей проблемы, которой посвящена такая книга. Подобного рода издания очень полезны тем, кто уже прекрасно подготовлен как специалист и кому нужно лишь отшлифовать свои знания в ещё более узком диапазоне, ознакомившись с опытом коллег, также работающих в том же направлении, или, участвуя в издании такой книги, поделиться своим уникальным опытом и взглядами на строго ограниченную область изучаемых ими знаний с научной и клинической точек зрения.

Данное руководство относится совсем к другой категории книг. Оно предназначено прежде всего для практических врачей, которые хотели бы самостоятельно и существенно обновить свои знания в области репродуктивной эндокринологии, полученные в студенческие годы или в ординатуре, а также на различного рода образовательных мероприятиях. Причём так, чтобы этих знаний было достаточно для ориентирования в большинстве клинических ситуаций, связанных с репродуктивной эндокринологией, а также для полного понимания сложных проблем, которые излагаются в упомянутых выше книгах по репродуктивной эндокринологии (сборниках научно-практических работ).

С этой целью современный материал по репродуктивной эндокринологии изложен строго последовательно с познавательной точки зрения — от некоторого набора необходимых для клинициста базисных знаний до описания клинических проявлений определённых патологических состояний, их диагностики и лечения. И именно таким образом, чтобы эти знания были полезны прежде всего в обычной клинической практике эндокринолога и даже врача общей практики. Исходя из этого, изложенная в книге информация фактически содержит необходимый минимум знаний в области современной репродуктивной эндокринологии, требуемый эндокринологу или врачу другой специальности для квалифицированного ориентирования в проблеме. Но при этом следует заметить, что этот минимум существенно дополняет тот объём знаний, который был представлен ранее в моей книге «Эндокринология», вышедшей в 2016 г. И если быть более точным, то изложенного в этом руководстве материала достаточно для последующего освоения отдельных узких разделов репродуктивной эндокринологии (андрология, бесплодие, болезни репродуктивной системы мужчин и т.п.). Таким образом, эта книга является достаточно обстоятельным введением в проблему современной репродуктивной эндокринологии.

С учётом вышесказанного книга предназначена для эндокринологов, гинекологов, андрологов, врачей общей практики и других специальностей, которые сталкиваются с заболеваниями репродуктивной системы в своей повседневной работе. Руководство также может оказаться полезным для любознательных студентов старших курсов медицинских высших учебных заведений, а также клинических ординаторов, желающих убедиться в том, что предмет «Репродуктивная эндокринология» достаточно интересен, чтобы специализироваться после окончания обучения в этом направлении.

1

ФОРМИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПО ЖЕНСКОМУ ИЛИ МУЖСКОМУ ТИПУ

Развитие эндокринной репродуктивной системы у женщин и мужчин, а также ее регулирование, с одной стороны, имеют отличительные половые особенности. С другой стороны, эти процессы у мужчин и женщин в значительной степени совпадают настолько, что при ряде эндокринных болезней репродуктивной системы у мужчин могут развиваться женские вторичные половые признаки, а у женщин — мужские. Эти особенности репродуктивной эндокринной системы позволяют сменять половой фенотип с мужского на женский и наоборот. Более того, существуют патологические состояния, при которых у человека могут одновременно наблюдаться как женские, так и мужские половые признаки (гермафродитизм). В связи с этим для лучшего и системного понимания физиологии и патологии репродуктивной системы мужчин и женщин вначале проведем их сравнительный анализ. В следующих главах книги они будут рассматриваться отдельно для мужчин и женщин, собственно так, как обычно поставлена практическая работа врача с больным, у которого подозревается или выявлена эндокринная патология репродуктивной системы.

Периоды становления, функционирования и деградации репродуктивной системы у мужчин и женщин могут быть разделены на восемь этапов:.

- Внутриутробный.
- Новорождённости.
- Нейтральный, или период детства (до 7 лет).
- Препубертатный (от 7 лет до менархе/адренархе).
- Пубертатный (от менархе/адренархе до 15 лет).
- Юношеский (от 15 до 18 лет).
- Репродуктивный возраст (с 18 лет до естественного прекращения функционирования репродуктивной системы).

- Менопауза и возрастной гипогонадизм у мужчин.

Функциональные и клинические проявления, которые в определённой степени совпадают у обоих полов:

- *эмбриональное* развитие репродуктивной системы;
- начало полового созревания и его активность в *пубертатном* периоде;
- *возрастные* изменения, которые ведут к снижению репродуктивной функции с возрастом.

1.1. ОСНОВНЫЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Выделяют две анатомические структуры репродуктивной системы — *гонады* и *репродуктивный тракт*. Гонады (тестикулы и яичники) выполняют эндокринную функцию. Гонады, подобно щитовидной железе или надпочечникам, управляются гормонами гипоталамо-гипофизарной оси. При этом отличительной регуляторной особенностью женской репродуктивной системы является наличие не только отрицательной, но и положительной обратной связи между яичниками и гипоталамо-гипофизарной осью.

Гонады, в отличие от других эндокринных желёз, обладают экзокринной функцией (гаметогенной), продуцируя постоянно сперму (тестикулы) или один раз в месяц яйцеклетку (яичники).

Репродуктивный тракт (подразделяемый на внутренние и наружные гениталии) служит для транспорта гамет (сперма или яйцеклетка), а у женщин также для оплодотворения, имплантации, беременности и родов. Оплодотворение происходит благодаря инсеминации женского полового тракта спермой, для чего у мужчин служит орган проникновения *пенис*, а у женщин копуляторный орган *влагалище*. Иннервация наружной части тракта (наружные гениталии) обеспечивает сексуальное возбуждение и оргазм, что поддерживает постоянное сексуальное влечение.

Молочные железы у женщин тоже относятся к репродуктивной системе, обеспечивая питание и иммунную защиту ребенка после рождения.

1.2. РАЗВИТИЕ ГОНАД И РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА

Кариотип (набор хромосом) здорового человека состоит из 44 аутосом и 2 половых хромосом (рис. 1.1). Генетический пол будущего ребенка предопределяется в момент слияния яйцеклетки со сперматозоидом и обусловлен набором половых хромосом, образующихся в зиготе. При слиянии яйцеклетки, которая всегда несёт X-хромосому, со сперматозоидом, несущим Y-хромосому, развивается зародыш, формирование которого идёт по мужскому типу (набор половых хромосом XY), а при слиянии яйцеклетки со

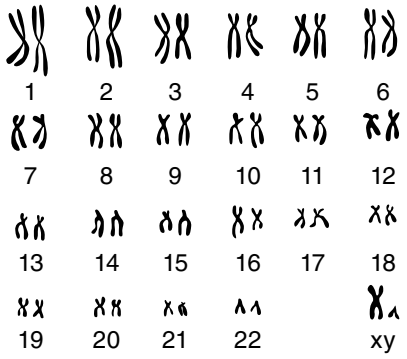

Рис. 1.1. Кариотип (набор хромосом) человека

сперматозоидом, несущим X-хромосому, зародыш развивается по женскому типу (набор хромосом XX).

Таким образом, для образования мужских половых гонад необходимо присутствие Y-хромосомы. Y-хромосома содержит лишь около 2% гаплоидного генома, и при этом относительно развития пола её влияние никак не может быть заблокировано X-хромосомой. Например, при наборе хромосом 47,XXY (синдром Клайнфельтера) или даже XXXXY пол оказывается мужским при рождении, и только набор хромосом X0 (синдром Тёрнера) приводит к формированию женского пола.

В результате оплодотворения зигота на самом начальном этапе эмбрионального развития имеет так называемый генетический пол, определяемый половыми хромосомами (рис. 1.2).

Короткое плечо Y-хромосомы содержит *SRY* ген (Sex-determining Region Y-chromosome), кодирующий фактор транскрипции *SRY*, который вместе с TDF (testis determining factor) и другими факторами транскрипции индуцирует дифференцирование бипотенциальных гонад в тестикулы на 6–7-й неделе беременности. В XX-эмбрионе отсутствует *SRY*-ген, что определяет его развитие по женскому типу, при этом дифференцирование яичников завершается только к концу первого триместра беременности (см. рис. 1.2).

Фенотипическое половое развитие можно рассматривать как двухшаговый процесс:

- формирование тестикул или яичников (*детерминация пола*);
- *половая дифференцировка* мужского или женского полового тракта.

Развитие мужских и женских гонад начинается однотипно, с образования на медиальной стороне первичной почки половых валиков — будущих гонад. Элементы развивающихся гонад, гоноциты, являются родоначальниками овогоний и сперматогоний.

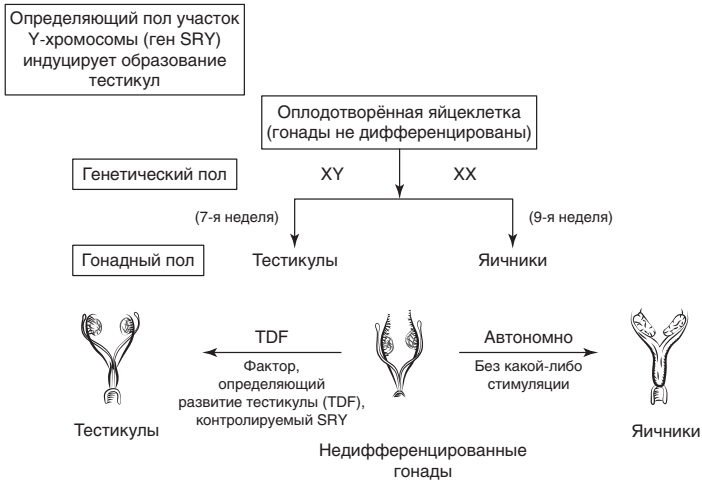

Рис. 1.2. Механизм формирования генетического и гонадного пола у плода

Будущие эпителиальные элементы половых желёз представляют собой производные целомического эпителия, а соединительнотканные и мышечные элементы половых желёз — производные мезенхимной ткани. Интерстициальная ткань гонады, происходящая из клеток мезенхимы, образует у эмбрионов мужского пола клетки Лейдига, а у эмбрионов женского пола — тека-ткань. К 6-й неделе беременности гонады содержат зародышевые, опорные и стромальные клетки, которые становятся стероидогенными клетками у обоих полов.

Вначале у эмбриона присутствуют два вольфова протока с потенциалом дифференцирования в неуретральные сегменты мужского полового тракта (эпидидимис, выносящий семенной проток и везикулы) и два мюллерова протока с потенциалом дифференцирования в большую часть женского репродуктивного тракта (яйцеводы, матка, шейка и проксимальная треть влагалища) (рис. 1.3).

Таким образом, на этом этапе эмбрион бипотенциален относительно развития пола. Формирование внутренних и наружных гениталий у плода мужского пола — активный процесс, так как для этого необходимо функционирование зачатков мужских половых органов — эмбриональных тестикул (см. рис. 1.3). Для образования женских гениталий функционирование яичников не требуется («пассивный процесс»), а достаточно отсутствия тестикул.

Для сохранения вольфова протока и затем дифференцирования в проксимальный неуретральный мужской тракт необходим тестостерон (см. рис. 1.3). К 8-й неделе у плода тестостерон продуцируется стромальными клетками, которые затем дифференцируются

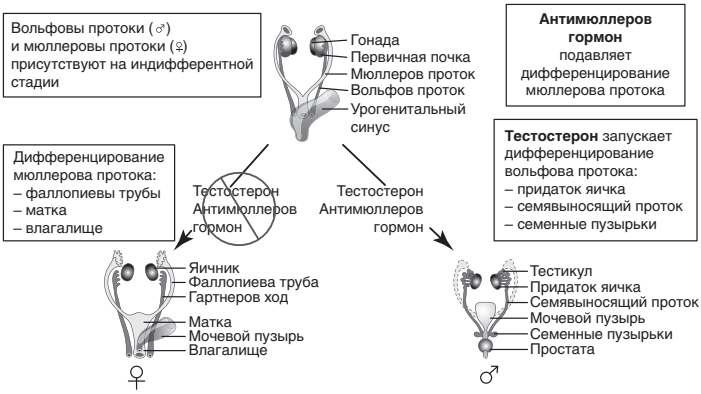

Рис. 1.3. Схема формирования фенотипического пола у плода

в клетки Лейдига. Вначале продукция тестостерона стимулируется плацентарным ЛГ-подобным гормоном [человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ)], а в дальнейшем лютеинизирующим гормоном (ЛГ), вырабатываемым фетальным гипофизом. Схема внутриутробной регуляции гонад представлена на рис. 1.4.

В этот период тестостерон действует скорее как паракринный фактор, а не как истинный гормон. Тем самым тестостерон из каждого тестикула способствует дифференцированию ипсилатерального тракта. Клетки Лейдига в яичках всё значительнее секретируют тестостерон, под влиянием которого вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток тестикула.

В образовавшемся *тестикуле* опорные эпителиальные клетки дифференцируются в клетки Сертоли и формируют семявыносящие канальцы. Клетки Сертоли выполняют две критически важные функции на стадии раннего эмбриогенеза:

- окружают мужские половые клетки (сперматогонии) и продуцируют фермент CYP26B1 (также вырабатывается клетками Лейдига), который локально стимулирует образование рутинола, предотвращающего мейотическое прогрессирование сперматогоний;
- продуцируют антимюллеров гормон (АМГ), который вызывает дегенерацию мюллеровых протоков.

Клетки Сертоли в эмбриональных тестикулах начинают активно синтезировать фактор, подавляющий у плода мужского пола развитие мюллеровых протоков, так называемый АМГ.

Наружные гениталии и уретра у плодов обоего пола развиваются из общей закладки — урогенитального синуса и полового бугорка, генитальных складок и возвышений. Дифференцирование простаты и наружных гениталий (рис. 1.5) происходит между 9-й

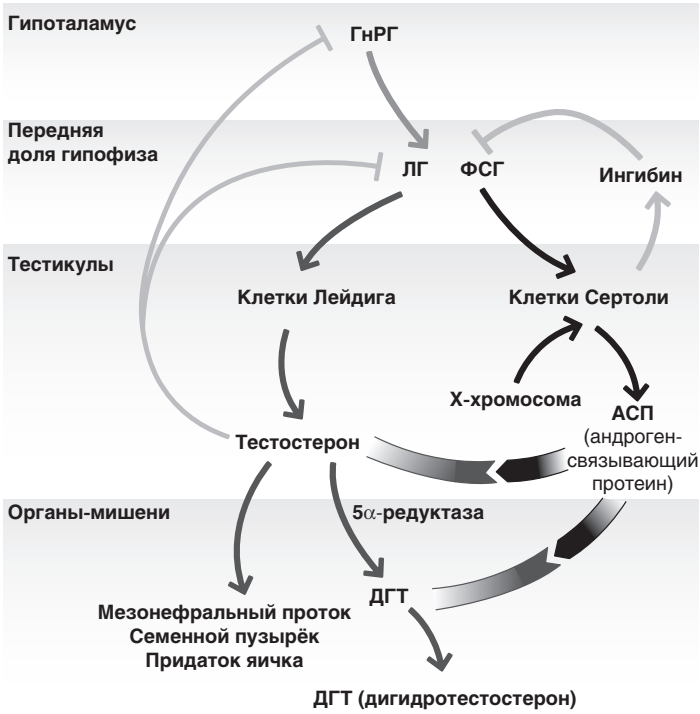

Рис. 1.4. Схема внутриутробной регуляции гонад у плода, сформированного по мужскому типу. Синтез тестостерона интерстициальными клетками (Лейдига) зависит от лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза, секреция которого находится под контролем гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамуса; фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) действует на клетки Сертоли, которые синтезируют тестостеронсвязывающий глобулин (ТСГ), ингибин и активины; ингибин и тестостерон реализуют отрицательную обратную связь между гонадами и гипоталамо-гипофизарной системой

и 11-й неделями, и для этого необходима экспрессия фермента 5α-редуктаза 2, которая катализирует превращение тестостерона в дигидротестостерон (ДГТ).

Причём без ДГТ нормальное развитие простаты и наружных мужских гениталий невозможно (см. рис. 1.5).

В *яичнике* зародышевые клетки дифференцируются в оогонии, которые митотически делятся (размножаются). Начиная с 11-й недели беременности все оогонии входят в стадию мейоза, в результате чего число хромосом уменьшается в 2 раза и оогонии превращаются в первичные ооциты, застывающие на первой мей-

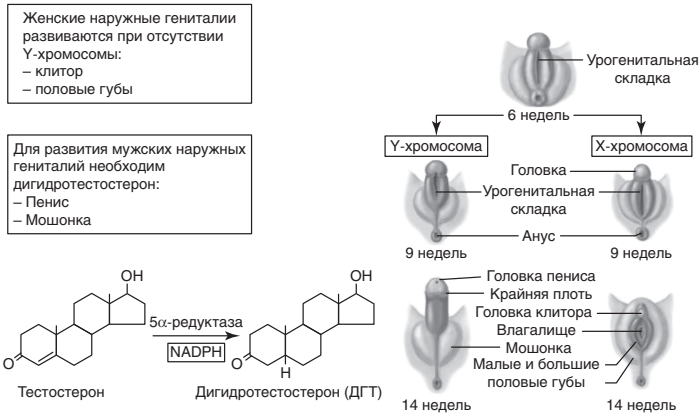

Рис. 1.5. Формирование наружных гениталий

отической профазе. Ооциты окружаются одним слоем опорных клеток, называемых гранулёзными, и базальной мембраной. Эти структуры называются примордиальными фолликулами и появляются во втором триместре. При этом во время беременности яичники плода остаются гормонально неактивными.

Если нет зависимой от клеток Сертоли секреции АМГ, то у эмбриона с XX-хромосомами сохраняются мюллеровы протоки, которые затем дифференцируются в яйцеводы, матку, шейку и внутреннюю треть влагалища (см. рис. 1.3). В отсутствие тестикул и тестостерона вольфовы протоки дегенерируют, однако если по той или иной причине уровень тестостерона у XX-эмбриона оказывается повышенным (например, врождённая надпочечниковая гиперплазия у плода или эндокринные нарушения у матери), то вольфовы протоки могут сохраняться и, соответственно, могут развиваться гениталии по мужскому типу.

При отсутствии андрогенов у плода с набором XX-хромосом наружные гениталии развиваются по женскому типу с формированием больших половых губ и наружных 2/3 влагалища (см. рис. 1.5).

1.3. ПУБЕРТАТНЫЙ ПЕРИОД

Пубертатный период — термин, который характеризует период полового созревания человека и в котором выделяют два основных физиологических проявления.

- *Гонадархе* — активация функции гонад гормонами аденогипофиза [фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ].
- *Адренархе* — повышение продукции андрогенов корой надпочечников.

Следует заметить, что кроме вышеупомянутых двух основных характеристик пубертатного периода описывают и другие его проявления.

- *Телархе* — начало роста ткани молочных желёз вследствие, прежде всего, действия эстрадиола яичников.
- *Менархе* — первое менструальное кровотечение.
- *Спермархе* — начало продукции спермы (проявляется ночным семяизвержением и появлением спермы в моче) вследствие действия тестостерона, секреция которого стимулируется ФСГ и ЛГ.
- *Пубархе* — появление оволосения на лобке, вследствие действия андрогенов, секретируемых надпочечниками. Этот термин также используется для описания появления подмышечных волос, акне и типичного для взрослых запаха пота.

Физиология пубертатного периода

Критическим, стартовым моментом начала пубертата является повышение пульсирующей секреции нейронами гипоталамуса гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), который представляет собой декапептид. Он, в свою очередь, стимулирует синтез и секрецию двух гликопротериновых гормонов передней доли гипофиза — ЛГ и ФСГ. ГнРГ секретируется прерывисто, причём частота и амплитуда этих всплесков секреции (пульсаций) регулируется в режиме обратной связи стероидами гонад — уровнем в крови тестостерона (у мужчин) или прогестерона (у женщин). ЛГ и ФСГ оказывают регулирующее влияние на синтез и секрецию гормонов гонад, а также на сперматогенез и фолликулогенез.

Высокая секреция ГнРГ во внутриутробном периоде снижается к моменту родов. В первые 2 года после рождения секреция ГнРГ высокая у обоих полов («младенческий мини-пубертат»), после чего наступает десятилетний период очень низкой активности репродуктивной оси регуляции. Точный механизм этого процесса пока неизвестен.

Возобновление высокой активности репродуктивной системы в подростковом возрасте называется *пубертатом* и сопровождается стремительными изменениями фенотипа и поведения. Как правило, физические изменения в этот период опережают скорость становления взрослой личности, что проявляется эмоциональной нестабильностью.

В среднем у девочек пубертат начинается в 10-летнем возрасте с увеличения груди (первый признак пубертата у девочек), а у мальчиков в 11,5 лет с увеличения тестикул (первый признак пубертата у мальчиков).

В настоящее время одним из ключевых факторов, влияющих на генератор пульсовой активности ГнРГ, считается лептин, возможно, как сигнал о достаточном резерве в организме энергетиче-

ских запасов (уровень лептина в крови положительно коррелирует с запасом жира в организме). В связи с вышесказанным лептин на сегодняшний день рассматривается как фактор, способствующий нормальной функции репродуктивной системы и развитию пубертата, но не как запускающий пубертат сигнал.

В последнее время особую роль в запуске пубертатного периода отводят нейротрансмиттеру kisspeptin (Kiss1), который индуцирует пульсирующую секрецию ГнРГ в пубертате. Это 54-аминокислотный полипептид, который вырабатывается в нейронах гипоталамуса. Kiss1 действует через рецептор Kiss1R, который экспрессирован на нейронах, продуцирующих ГнРГ. Уровень Kiss1 повышается в гипоталамусе во время пубертата, и введение его обезьянам индуцирует у них преждевременное половое созревание, что указывает на его ключевую роль в запуске пубертата.

В начале пубертатного периода возникает пульсовая секреция ГнРГ в ночное время, чувствительность гонадотропов к ГнРГ повышается, что сопровождается повышением секреции ЛГ. В развёрнутой стадии пубертата частота и амплитуда пульсовой секреции ГнРГ повышаются, что вызывает устойчивое увеличение секреции ФСГ и ЛГ, а также продукции и секреции стероидов гонадами. Становление положительной обратной связи между эстрогенами и ГнРГ происходит у женщин в поздний пубертатный период. Первый менструальный период (*менархе*) возникает через 2,5 года после наступления пубертата.

Следует заметить, что повышение секреции андрогенов надпочечниками (*адренархе*) наблюдается до начала гонадного гаметогенеза и гормоногенеза (*гонадархе*), причём у девочек в возрасте 6–7 лет, а у мальчиков — 7–8 лет. Андрогены надпочечников превращаются в тестостерон, ДГТ и эстрадиол, и именно с их влиянием связано начало роста волос на лобке и в подмышечных впадинах, особенно у девочек.

Сопутствующие пубертатному периоду патологические состояния, общие для мальчиков и девочек

Анемия

Анемия и дефицит железа в возрасте 12–15 лет чаще наблюдаются среди девочек (9%), чем среди мальчиков (2%). С возрастом уровни сывороточного ферритина и гемоглобина возрастают у мальчиков, но не у девочек. Мужчины менее склонны к анемии, чем женщины, так как тестостерон увеличивает эритропоэз, а у женщин железо теряется во время менструации, что часто не компенсируется адекватным его поступлением с пищей.

Акне

Акне, или угри, — это воспалительное заболевание кожи, вызываемое изменениями в пилосебационном комплексе, состоящем из волосяного фолликула и сальной железы. Причина — окклюзия фолликула и воспаление, что стимулируют андрогены. Клинически

акне сопровождается образованием комедона [вид кисты, образующийся при закупорке устья волосяного фолликула роговыми массами (слущенным эпителием в смеси с густым салом)]. Закрытые комедоны (белые угри) часто воспаляются с образованием пустул и узлов — прыщей. В случае открытых комедонов (чёрные угри) устья волосяных фолликулов расширены и закупорены роговыми массами подобно пробке; воспаляются они редко. В процессе полового созревания число акне растет как у мальчиков, так и у девочек, но они преимущественно невоспалительной природы. Если акне появляются на ранней стадии пубертата и степень их выраженности средняя или тяжёлая, желательно специальное эндокринологическое обследование подростка на неклассическую форму врождённой гиперплазии надпочечников или синдром поликистозных яичников.

Психологические изменения

Пубертатный период не влияет на когнитивные способности, но могут быть затронуты психосоциальные функции. В период пубертата частота развития депрессии в 2 раза выше у девочек, чем у мальчиков. В процессе прогрессирования пубертата у мальчиков формируется всё более позитивное самовосприятие и настроение. В противоположность им девочки становятся всё менее удовлетворёнными своей внешностью.

Скелетно-мышечные травмы

Самый высокий риск поражения эпифизарных зон роста наблюдается в период пика скорости роста скелета, что также совпадает и с пиком изменения минерального состава кости. Аналогично и пик частоты переломов дистального отдела лучевой кости совпадает с пиком скорости роста, как у мальчиков, так и у девочек. Асинхронный рост отдельных частей скелета может сказываться на объёме амплитуды движений в определённых суставах. Наиболее частое скелетно-мышечное поражение у подростков — болезнь Осгуда–Шлаттера, которая проявляется болью, отёком и болезненностью в области бугристости большеберцовой кости, чуть ниже коленной чашечки; болями в коленях, которые усиливаются после физической активности, особенно при беге, прыжках и подъёме по лестнице, и уменьшаются в покое.

Миопия

Наиболее высокая частота миопии наблюдается во время пубертатного периода и связана с ростом аксиального диаметра глаза.

Сколиоз

Из-за быстрого роста аксиального скелета во время пубертата может прогрессировать степень сколиоза.

Инфекции, передающиеся половым путём

У сексуально активных подростков наивысший возрастной риск практически всех болезней, передающихся половым путём, что связано с поведенческими и биологическими факторами.

2

ЭНДОКРИННЫЕ БОЛЕЗНИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН

2.1. ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН

2.1.1. Репродуктивная система мужчины

Репродуктивная система мужчины состоит из полового члена (пениса), тестикул (яичек), над которыми располагаются придатки яичка, и семявыносящего протока, а также семенных пузырьков и простаты (предстательной железы) (рис. 2.1). Она выполняет следующие функции:

- производит, хранит и переносит сперму и семенную жидкость;
- доставляет сперму в женский репродуктивный тракт во время полового акта;

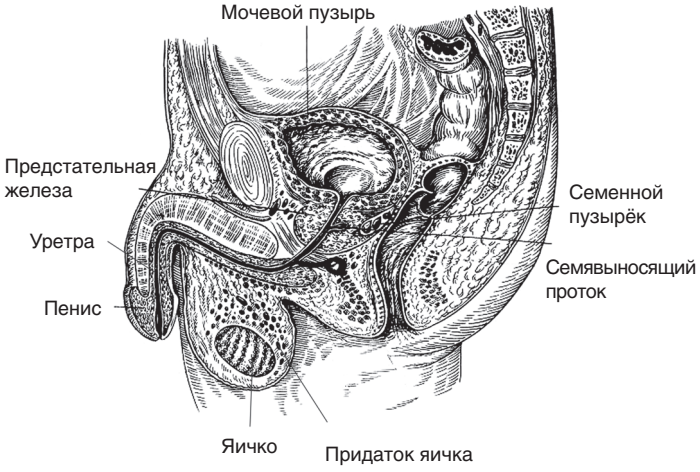

Рис. 2.1. Строение репродуктивной системы мужчины

- в тестикулах вырабатывается и секретируется тестостерон, который поддерживает функционирование репродуктивной системы.

Мужские половые железы (тестикулы, яички) выполняют двойную функцию: эндокринную (секреция гормонов) и экзокринную (продукция спермы). Тестикулы — парный орган, расположен вне брюшной полости, в мошонке, где поддерживается температура на 2 °С ниже, чем во всём теле. У взрослого мужчины яички овальной формы, объёмом около 25 мл (4×2×3 см) и весом 10–14 г. Они окружены белочной соединительнотканной оболочкой, из которой выступают внутрь яичка фиброзные перегородки, разделяющие его на 200–300 долек, и в каждой дольке находится по 1–4 извитых семенных канальца (трубочки). Длина каждого из них достигает 30–70–100 см, а диаметр 0,14–0,25 мм. Семенные канальцы содержат семяобразующие элементы, из которых развиваются сперматозоиды. На верхушке дольки яичка семенные извитые канальцы сливаются в узкие прямые семенные канальцы, которые, войдя в средостение яичка и прорастая средостение, в толще средостения соединяются между собой и все вместе образуют сеть яичка. Канальцы сети яичка, в свою очередь, открываются в 18–20 выносящих канальцев яичка. Последние проникают через белочную оболочку яичка в придаток яичка, образуют его и впадают в проток этого придатка. Проток придатка переходит в семявыносящий проток и соединяется с выделительным протоком семенных пузырьков, образуя семявыносящий проток, который поднимается в составе семенного канатика в брюшную полость, спускается в малый таз, где открывается в проток семенного пузырька, проходит через предстательную железу и открывается в начальном (предстательном) отделе мочеиспускательного канала (рис. 2.2).

Тестикулы обладают огромным репродуктивным потенциалом, продуцируя 10–20 млн сперматозоидов в день в течение всего репродуктивного возраста. В семявыносящих канальцах находятся клетки Сертоли и половые клетки. Семявыносящие канальцы локализованы в интерстициальном пространстве тестикул, которое также содержит андроген-синтезирующие клетки Лейдига, кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, макрофаги и фибробласты.

Кроме тестикул, мужской половой тракт также содержит две дополнительные половые железы — *семенные пузырьки* и *простату*. Эти железы продуцируют большую часть объёма семенной жидкости, которая смешивается со сперматозоидами, когда они поступают в уретру. Семенная жидкость оказывает буферное, бактериостатическое действие и обогащена питательными микроэлементами, которые поддерживают жизнеспособность сперматозоидов после эякуляции во влагалище.

Мужская уретра, становясь *дистальным отделом мужского репродуктивного тракта*, состоит из следующих сегментов: *про-*

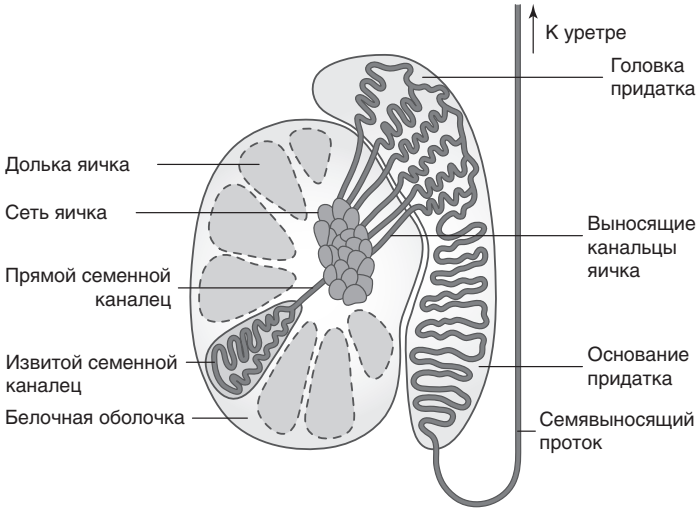

Рис. 2.2. Строение яичка

статического (внутритазовая часть), *мембранозного* (короткая часть с глубоким погружением в перинеальное пространство) и *пенильного* (внетазовая часть в поверхностном перинеальном пространстве). Уретра получает смазывающий и очищающий секрет из парных *парауретральных* желёз (железы Литтре). Пенильный сегмент тракта проходит по всей длине полового члена. Половой член — орган пенетрации во влагалище, через который в него поступает семенная жидкость. Сенсорная (пудентальная) иннервация полового члена обеспечивает оргазм во время полового акта, тем самым поддерживая либидо.

2.1.2. Биосинтез, транспорт и метаболизм андрогенов

2.1.2.1. Синтез и секреция тестостерона

В тестикулах выделяют интерстициальные стероид-секретирующие клетки (Лейдига) и семенные канальцы, содержащие клетки Сертоли и половые клетки. Секреция тестостерона осуществляется клетками Лейдига под регулирующим влиянием ЛГ; за сутки образуется около 7 мг тестостерона. Этот гормон синтезируется из холестерина, последний в основном продуцируется и хранится в вакуолях клеток Лейдига. Синтез тестостерона лимитируется ЛГ на этапе превращения холестерина в прегненолон. Большая часть синтезированного тестостерона немедленно поступает в кровь, а меньшая часть транспортируется лимфатической системой.

В норме у мужчин до 95% тестостерона в организме образуется в тестикулах, а остальная часть — в сетчатом слое надпочечников. Вместе с тестостероном в эквимолярных количествах синтезируется эпитестостерон, который не обладает гормональной активностью. Исследование содержания эпитестостерона в моче используют для допинг-контроля у спортсменов: его уровень снижен на фоне приёма экзогенного тестостерона. У тестостерона наблюдается суточный ритм секреции с максимумом в 06:00–08:00 и надиром в 18:00–20:00.

2.1.2.2. Транспорт тестостерона и связывающие белки

Бóльшая часть циркулирующего тестостерона (60%) прочно связана в крови с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ); в меньшей степени (37%) и менее прочно тестостерон связан с альбумином, и только 2–3% находится в крови в свободном, не связанном состоянии. Свободный и связанный с альбумином тестостерон может поступать в клетки организма, в свете чего эту часть тестостерона называют биологически доступной. Несмотря на связывание с ГСПГ, у тестостерона непродолжительный период полураспада, составляющий 10 мин. Тестостерон метаболизируется главным образом печенью, где он превращается в андростерон и этиохоланолон, которые экскретируются с мочой в виде 17-кетостероидов и сульфатов. Однако метаболиты тестостерона составляют только 20–30% 17-кетостероидов мочи, а бóльшая их часть образуется из стероидов надпочечников.

ГСПГ — крупный гликопротеид, вырабатывается печенью. Он в гораздо меньших количествах также может синтезироваться и в других тканях, в частности в предстательной железе и молочных железах, где ГСПГ оказывает местное влияние. Продукция ГСПГ печенью зависит от многих метаболических факторов (табл. 2.1):

- половые стероиды активно модулируют синтез ГСПГ: эстрогены его стимулируют, в то время как андрогены подавляют, чем обусловлена более высокая концентрация ГСПГ у женщин;
- у больных с циррозом печени уровень эстрогенов в крови остаётся нормальным, а уровень тестостерона снижается, что ведёт к повышению уровня ГСПГ у таких больных, это может создавать ложное представление о нормальном синтезе тестостерона у больных с циррозом печени за счёт повышения уровня фракции тестостерона, связанной с ГСПГ;
- сниженная концентрация тироксина или трийодтиронина снижает уровень ГСПГ, в то время как на фоне тиреотоксикоза уровень ГСПГ повышается;
- концентрация ГСПГ снижена при ожирении и акромегалии, что обусловлено влиянием гиперинсулинемии.

Таблица 2.1. Факторы, влияющие на концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны

Повышена	Понижена
Пониженный уровень андрогенов	Гиперинсулинемия
Пониженный уровень соматотропного гормона (СТГ)	Ожирение
Тиреотоксикоз	Акромегалия
Эстрогены	Лечение андрогенами
Цирроз печени	Гипотиреоз
Пожилой возраст	Синдром Кушинга
	Нефротический синдром

2.1.2.3. Превращение тестостерона в 17β-эстрадиол

Суточный синтез тестостерона составляет 5–7 мг, или 5000–7000 мкг. У здоровых мужчин образуется до 40 мкг 17β-эстрадиола, причём 3/4 этого количества образуется в периферических тканях путём ароматизации тестостерона ферментом ароматазой, а остальные 10 мкг секретируются непосредственно тестикулами (клетками Лейдига). Наибольшее количество ароматазы содержится в жировой ткани, поэтому чем выше степень ожирения, тем интенсивнее синтез эстрадиола.

Метаболизм эстрадиола у мужчин.

- Суточная продукция 35–45 мкг.
- Биологически активно 2–3% эстрадиола, остальной связан с ГСПГ.
- Источники циркулирующего эстрадиола:
  - образование из тестостерона путём его ароматизации на периферии (60%);
  - секреция тестикулами (20%);
  - периферическая конверсия из эстрона (20%).

Основная часть ДГТ (до 350 мкг) образуется путём прямой трансформации тестостерона под действием 5α-редуктазы. У человека выделено два изофермента 5α-редуктазы. Тип I локализуется преимущественно в коже, печени и тестикулах, в то время как тип II — в репродуктивных тканях, коже гениталий и придатке яичка. Таким образом, тестостерон является в некотором отношении прогормоном 17β-эстрадиола и ДГТ.

2.1.2.4. Связывание с андрогеновыми рецепторами

Андрогеновый рецептор (АР) — полипептид (910 аминокислот), подобно другим стероидным и тиреоидным рецепторам относится к дезоксирибонуклеинсвязывающимся протеинам. АР находятся как в цитоплазме, так и в ядре. Одни и те же рецепторы

связывают тестостерон и ДГТ. Связывание тестостерона с рецептором обеспечивает развитие у плода мужских гениталий, и оно необходимо для стимуляции сперматогенеза. Связывание ДГТ с рецептором ведёт к развитию мужских гениталий, вирилизации и появлению мужских вторичных половых признаков. Связь тестостерона и ДГТ с АР в гипоталамо-гипофизарной области обеспечивает обратную регуляцию, т.е. подавляет секрецию ЛГ.

2.1.3. Регуляция функции мужских половых желёз

Функция тестикул регулируется замкнутыми системами обратной связи, в которых выделяют шесть основных компонентов:

- экстрагипоталамические отделы центральной нервной системы (ЦНС);
- гипоталамус;
- аденогипофиз;
- тестикулы;
- регулируемые мужскими половыми гормонами органы-мишени;
- транспортная система для мужских половых гормонов и их метаболизм.

2.1.3.1. Экстрагипоталамическая регуляция центральной нервной системы

Экстрагипоталамические отделы мозга оказывают на репродуктивную функцию как стимулирующее, так и подавляющее действие. В среднем мозге клетки содержат биогенные амины, норадреналин и серотонин (5-гидрокситриптамин), а также нейротрансмиттеры, которые тесно связаны со многими отделами гипоталамуса, включая преоптическую, переднюю и медиально-базальную зоны, где локализуются нейроны, вырабатывающие ГнРГ.

2.1.3.2. Гипоталамическая регуляция

- *Пульсирующая секреция* ГнРГ. Гипоталамус служит интегрирующим центром регуляции ГнРГ. ГнРГ — декапептид, который секретируется в портальную систему гипофиза с определённой периодичностью — пик секреции каждые 90–120 мин. Период полураспада ГнРГ составляет 5–10 мин, и в системный кровоток он практически не попадает, потому его содержание в крови не исследуют. От частоты пульсирующей секреции ГнРГ зависит избирательность стимулирования секреции гонадотропинов ЛГ и ФСГ. Регулирует секрецию ГнРГ «гипоталамический генератор биоритма», локализующийся в аркуатном ядре, который в системе обратной связи реагирует на уровень половых стероидов и ингибина. Вместе с тем каждый отдельный нейрон секретирует ГнРГ не постоянно, а периодически, что и обеспечивает, вероят-

но, суммарный пульсирующий характер секреции ГнРГ под синхронизирующим влиянием «гипоталамического генератора биоритма». Пульсирующая секреция ГнРГ определяет и пульсирующий ритм секреции гормонов регулируемых им желёз (ЛГ, ФСГ, андрогенов, ингибина). Ранее предполагали, что существуют рилизинг-гормоны, как для ЛГ, так и для ФСГ, но в настоящее время большинство разделяет точку зрения, что регулируют секрецию как ЛГ, так и ФСГ только ГнРГ, причём степень влияния на ЛГ и ФСГ зависит от ритма секреции ГнРГ: 1) высокая частота снижает секрецию как ЛГ, так и ФСГ; 2) низкая частота в большей степени стимулирует секрецию ФСГ, чем ЛГ; 3) введение ГнРГ с постоянной скоростью подавляет секрецию обоих гипофизарных гонадотропинов. ГнРГ, поступая в гипофиз, взаимодействует с клетками-гонадотрофами, стимулируя секрецию ЛГ и ФСГ.

- *Регуляция ГнРГ.* Синтез и секрецию ГнРГ регулируют экстрагипоталамические отделы ЦНС, концентрация в крови андрогенов, пептидных гормонов, таких как пролактин, активин, ингибин и лептин. Локальная модуляция секреции ГнРГ осуществляется нейропептидами, катехоламинами, индоламинами, оксисью азота (NO), дофамином, нейропептидом Y, вазоактивным полипептидом (ВИП) и кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ). Тестостерон оказывает подавляющее действие на секрецию ГнРГ, ЛГ и ФСГ как непосредственно, так и через свои метаболиты, эстрадиол (17β-эстрадиол) и ДГТ.

Гипоталамический пептид *кисспептин* у мужчин стимулирует быстрое повышение секреции ЛГ. Совсем недавно было показано, что гипоталамическая секреция ГнРГ опосредуется кисснейронами, вырабатывающими кисспептин, который стимулирует кисс1-рецептор. Кисспептин играет ключевую роль в запуске пубертата и важен для поддержания репродуктивной функции. Кисспептиновые нейроны также опосредуют обратную связь половых гормонов с гипоталамусом.

Введение лептина повышает в гипоталамусе уровень кисс1-матричной РНК, так же как и секрецию ЛГ и тестостерона. Кисспептин поэтому может быть промежуточным звеном в реализации стимуляции лептином секреции ГнРГ.

Пролактин подавляет секрецию ГнРГ, что проявляется гипогонадизмом у пациентов с гиперпролактинемией.

2.1.3.3. Гипофизарная регуляция

Гонадотропины синтезируются гонадотрофами аденогипофиза и секретируются пикообразно, в ответ на пикообразную секрецию ГнРГ. Поскольку скорость элиминации гонадотропинов более низкая, чем ГнРГ, пики секреции гонадотропинов менее выражены. ЛГ и ФСГ — крупные гликопротеиды, такие как

тиреоидстимулирующий гормон или ХГЧ, и состоят из двух полипептидных цепей α и β. α-Цепь идентична у всех этих гормонов, а различающийся биологический эффект реализуется за счёт различий в строении β-цепи. α-Цепь и β-цепь кодируются генами, которые расположены на различных хромосомах.

ЛГ связывается специфическими мембранными рецепторами клеток Лейдига, что запускает цепь реакций, опосредуемых G-протеином и приводящих к стимуляции синтеза тестостерона в тестикулах. Период полураспада ЛГ составляет 20 мин, в то время как ФСГ — 3 ч, а ХГЧ — 5 ч.

ФСГ связывается с рецепторами на клетках Сертоли, стимулируя в них образование ряда специфических белков, включая андроген-связывающий протеин, ингибин, активин, активатор плазминогена, γ-глутамилтранспептидазу и ингибитор протеинкиназы. ФСГ в содружестве с тестостероном, продуцируемым клетками Лейдига, и активином синергично стимулируют сперматогенез и подавляют апоптоз половых клеток.

2.1.3.4. Регуляция секреции гонадотропинов

Как было указано выше, секреция гонадотропинов регулируется пульсирующей секрецией ГнРГ. В системе регуляции «гипоталамус–гипофиз–тестикулы» обратная связь осуществляется тестостероном и его метаболитами эстрадиолом и ДГТ. Тестостерон главным образом подавляет секрецию ГнРГ гипоталамусом и обладает слабым подавляющим действием на секрецию ЛГ, в то время как эстрадиол оказывает подавляющее действие на уровне как гипоталамуса, так и гипофиза. ФСГ в присутствии адекватного количества тестостерона стимулирует секрецию ингибина В клетками Сертоли. Ингибин В, в свою очередь, подавляет секрецию ФСГ, а активин её стимулирует. Активин и ингибин действуют локально в тестикулах (паракринно), регулируя сперматогенез.

2.1.3.5. Регулирующее влияние цитокинов воспаления

Провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа и интерфероны, подавляют активность гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, причём на всех уровнях. Этим можно объяснить снижение либидо, например, на фоне вирусных инфекций.

2.1.4. Биологическое действие тестостерона и его метаболитов

Тестостерон оказывает прямое влияние на организм, а также опосредованное, через два основных своих метаболита — ДГТ и 17β-эстрадиол.

Выделяют три этапа жизни, на которых тестостерон оказывает различное, причём ключевое, влияние на организм: внутриутробный, пубертатный и период половой зрелости. Уже на 8-й неделе

внутриутробного развития образуются клетки Лейдига, а синтез тестостерона начинается на 9-й неделе. Благодаря действию ДГТ, образующегося из тестостерона, внутриутробно у плода развиваются наружные половые органы, главным образом пенис. Недостаток тестостерона или 5α-редуктазы, превращающей тестостерон в ДГТ, приводит к развитию амбивалентных гениталий.

В пубертатный период ДГТ играет большую роль в развитии гортани по мужскому типу (низкий голос), повышении активности сальных желёз и увеличении размеров наружных гениталий, в том числе и длины полового члена. При отсутствии фермента 5α-редуктазы появляется такой симптом, как микропенис. ДГТ необходим для роста и развития предстательной железы (простаты), где его концентрация в 10 раз выше, чем тестостерона. По этой причине для лечения доброкачественной гиперплазии простаты используют блокатор 5α-редуктазы финастерид. В принципе действия тестостерона и ДГТ топографически зависимы: на рост бороды влияет тестостерон, а оволосение подмышек и лобка — ДГТ-зависимое. ДГТ подавляет рост волос на голове, что вызывает характерное облысение у некоторых мужчин. Развитие мышц и их сила зависят от тестостерона, но не от ДГТ. Тестостерон стимулирует эритропоэз через два механизма:

- стимулируя почечное и внепочечное образование эритропоэтина;
- оказывая прямое влияние на костный мозг.

При дефиците фермента ароматазы развивается остеопороз, так как понижается содержание эстрадиола. Эстрадиол также необходим для закрытия зон эпифизарного роста.

В последнее время появились данные относительно влияния тестостерона на обмен веществ:

- повышает чувствительность к инсулину и, соответственно, толерантность к глюкозе, стимулирует митохондриальные гены окислительного фосфорилирования;
- повышает экспрессию регуляторных ферментов гликолиза и транспортёра глюкозы GLUT4;
- эффект тестостерона на липиды проявляется после завершения пубертатного периода: снижается концентрация липопротеинов высокой плотности, а триглицеридов и липопротеинов низкой плотности — повышается;
- в препубертатном периоде половых различий в липидном обмене нет.

Тестостерон обладает сосудорасширяющим действием, причём эндотелиально независимым, оказывая прямое действие на гладкую мускулатуру сосудов. Эстрадиол также обладает сосудорасширяющим действием, которое реализуется через оксид азота (NO).

Тестостерон обладает важным психотропным действием, повышая настроение (драйв), мотивацию, агрессивность и либидо. Он влияет и на когнитивные функции, в частности улучшает

пространственное ориентирование и математические способности. Однако уровень тестостерона негативно коррелирует с лёгкостью вербальной функции.

Тестостерон необходим для поддержания нормальной архитектоники полового члена.

Физиологические эффекты тестостерона и ДГТ суммированы в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Биологические эффекты тестостерона и дигидротестостерона

Тестостерон
Стимулирует рост бороды Недостаток приводит к эректильной дисфункции Повышает либидо Обеспечивает нормальную архитектонику полового члена
Стимулирует развитие мышечной ткани и её силы
Стимулирует эритропоэз
Повышает чувствительность к инсулину Повышает толерантность к глюкозе Повышает экспрессию регуляторных ферментов гликолиза Повышает экспрессию транспортёра глюкозы GLUT4
Повышает в крови содержание холестерина липопротеинов низкой плотности и снижает концентрацию липопротеинов высокой плотности Обладает сосудорасширяющим действием
Повышает настроение (драйв) Улучшает функцию мозга, в частности кратковременную память, и улучшает математические способности Уровень тестостерона отрицательно коррелирует с вербальными функциями
Дигидротестостерон
Обеспечивает внутриутробное развитие мужских половых органов Стимулирует рост волос в подмышечных впадинах и на лобке Вызывает облысение Стимулирует рост и развитие простаты

В пубертатном периоде тестостерон и ДГТ влияют на рост мошонки, придатков яичек, семенных пузырьков, предстательной железы, полового члена и обеспечивают функциональное единство этих структур, а также стимулируют:

- амбисексуальный рост волос (на лобке и в подмышечных впадинах);
- половозависимый рост волос (бороды, усов, на грудной клетке, животе и спине);
- активность сальных желёз (акне).

Тестостерон и ДГТ стимулируют рост скелетной мускулатуры и гортани, что в последнем случае проявляется низким голосом у мужчин.

Тестостерон и его метаболиты (ДГТ и эстрадиол) стимулируют рост эпифизарных хрящевых пластинок, вызывают быстрый рост в пубертатном возрасте, способствуют закрытию зон роста эпифиза, повышают костную массу, стимулирую гемопоэз, рост простаты, либидо, меняют характерным образом социальное поведение, повышают агрессивность.

Эстрадиол:

- обеспечивает пубертатный рост и закрытие эпифизарных зон роста;
- поддерживает плотность костной массы;
- регулирует секрецию гонадотропинов.

2.1.5. Фазы функционального становления гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы

Становление гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в норме отражает динамика секреции ГнРГ, гонадотропинов и тестостерона в различные возрастные периоды. У плода мужского пола концентрации гонадотропинов и тестостерона в крови начинают возрастать к концу 2-го месяца гестации, быстро повышаясь до максимума, который поддерживается вплоть до поздних сроков беременности; концентрация тестостерона у новорождённых мальчиков лишь незначительно превышает наблюдаемую у девочек.

Вскоре после родов у мальчиков концентрации ЛГ, ФСГ и тестостерона снова повышаются и держатся на достигнутом уровне около 3 мес, но затем постепенно снижаются до очень низкого уровня к концу первого года жизни. Такие низкие уровни гонадотропинов и тестостерона сохраняются вплоть до пубертатного периода, причём концентрация тестостерона у мальчиков лишь незначительно выше, чем у девочек. Кроме того, в возрасте от 2 до 9–10 лет стимулирующее действие ГнРГ на секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом снижено, что обусловлено подавляющим влиянием ЦНС на секрецию гонадотропинов в этом возрасте.

В препубертатный период секреция ГнРГ увеличивается по амплитуде и частоте в утренние часы перед пробуждением, что сопровождается повышением в утренние часы секреции ЛГ, ФСГ и тестостерона. С развитием пубертатного периода продолжительность пикообразной секреции гонадотропинов и тестостерона увеличивается, пока в конце пубертата пики секреции не становятся регулярными в течение суток.

В пубертатный период восстанавливается и чувствительность гонадотропинов к стимулирующему действию ГнРГ: внутривенное введение 100 мкг ГнРГ вызывает повышение концентрации ЛГ в крови более 15 мЕД/мл, и такого рода реакция сохраняется в зрелом возрасте. С увеличением частоты пиков секреции ГнРГ

интенсивность секреции ЛГ повышается по отношению к ФСГ. После наступления пубертата концентрации гонадотропинов и тестостерона повышаются, достигая значений её у взрослого мужчины к 17 годам. В дальнейшем концентрация гонадотропинов и тестостерона в крови поддерживается на относительно постоянном уровне в течение всей жизни вплоть до пожилого возраста и лишь после 70 лет постепенно снижается.

2.1.5.1. Пубертатный период у мальчиков

Пубертатный период у мальчиков связан с повышением активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, что проявляется повышением уровня в крови гонадотропинов и тестостерона. У подавляющего большинства мальчиков пубертатный период начинается в возрасте 9–14 лет (в среднем в 11,5 года), причём полное развитие вторичных половых признаков завершается в течение 2–4,5 лет, в среднем — за 3,5 года. Стадии пубертатного развития у мальчиков (по Таннеру) представлены на рис. 2.3, 2.4, а также в табл. 2.3, где также указаны пределы возраста, в рамках которого начинается и завершается в норме развитие соответствующего признака (указаны на рисунке под каждым прямоугольником).

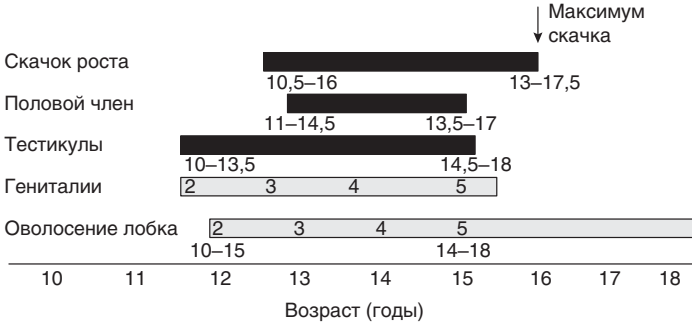

Рис. 2.3. Диаграмма развития вторичных половых признаков в пубертатном периоде

Таблица 2.3. Описание стадий пубертатного периода у мальчиков (по Таннеру)

Стадии развития гениталий	Стадии оволосения лобка
Стадия 1. Препубертатная. Тестикулы, мошонка и половой член приблизительно одинакового размера и пропорции, характерные для раннего детства	**Стадия 1.** Препубертатная. Заметен рост только пушковых волос, который выражен не в большей степени, чем на передней стенке живота, т.е. оволосение лобка отсутствует

Окончание табл. 2.3

Стадии развития гениталий	Стадии оволосения лобка
Стадия 2. Мошонка и тестикулы увеличиваются, меняется текстура кожи мошонки, она приобретает красноватый оттенок	**Стадия 2.** Рост вокруг основания полового члена длинных, слегка пигментированных, редких, пушковых прямых или слегка вьющихся волос
Стадия 3. Происходит рост полового члена, сначала главным образом в длину и в меньшей степени в диаметре. Также отмечается дальнейший рост мошонки и тестикул	**Стадия 3.** Волосы становятся значительно темнее, грубее, более извитыми. Происходит рост редких волос над лобковым сочленением
Стадия 4. Половой член ещё больше увеличивается по длине и в диаметре, развивается головка полового члена. Увеличиваются тестикулы и мошонка, темнеет кожа мошонки	**Стадия 4.** Полное оволосение лобка, как у взрослого, но покрываемая поверхность заметно меньше, чем у большинства взрослых. Отсутствует рост волос на внутренней поверхности бёдер
Стадия 5. Полное развитие гениталий как по размеру, так и по форме. После достижения 5-й стадии развития дальнейшего роста гениталий не происходит	**Стадия 5.** Волосы на лобке как по качеству, так и типу соответствуют взрослому периоду, распределены в виде повернутого вершиной вниз треугольника. Оволосение также отмечается и на внутренней поверхности голеней, но не вдоль белой линии живота и не распространяется над основанием треугольника роста волос на лобке. У большинства мужчин с возрастом происходит дальнейшее распространение роста волос над лобком

Взаимосвязь между стадиями пубертатного периода, средним возрастом и уровнем тестостерона в крови представлена в табл. 2.4.

В допубертатный период уровень гонадотропинов и стероидов гонад низкий. Вместе с тем под влиянием адренокортикотропного гормона секреция андрогенов надпочечников начинает повышаться у мальчиков с 7–8 лет, т.е. за несколько лет до активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в пубертате. Это явление называют *адренархе*. Наблюдаемый до пубертата скачок роста и иногда появление подмышечных и лобковых волос связаны с действием андрогенов надпочечников.

Рост волос на лобке вызывают андрогены тестикул и надпочечников, причём оволосение оценивают отдельно от степени развития гениталий (см. табл. 2.3). Усиливается рост волос и на лице: сначала они появляются у углов верхней губы и в верхней части щёк, затем их рост распространяется к середине нижней губы, на боковые и нижнюю поверхность подбородка. Первая ста-

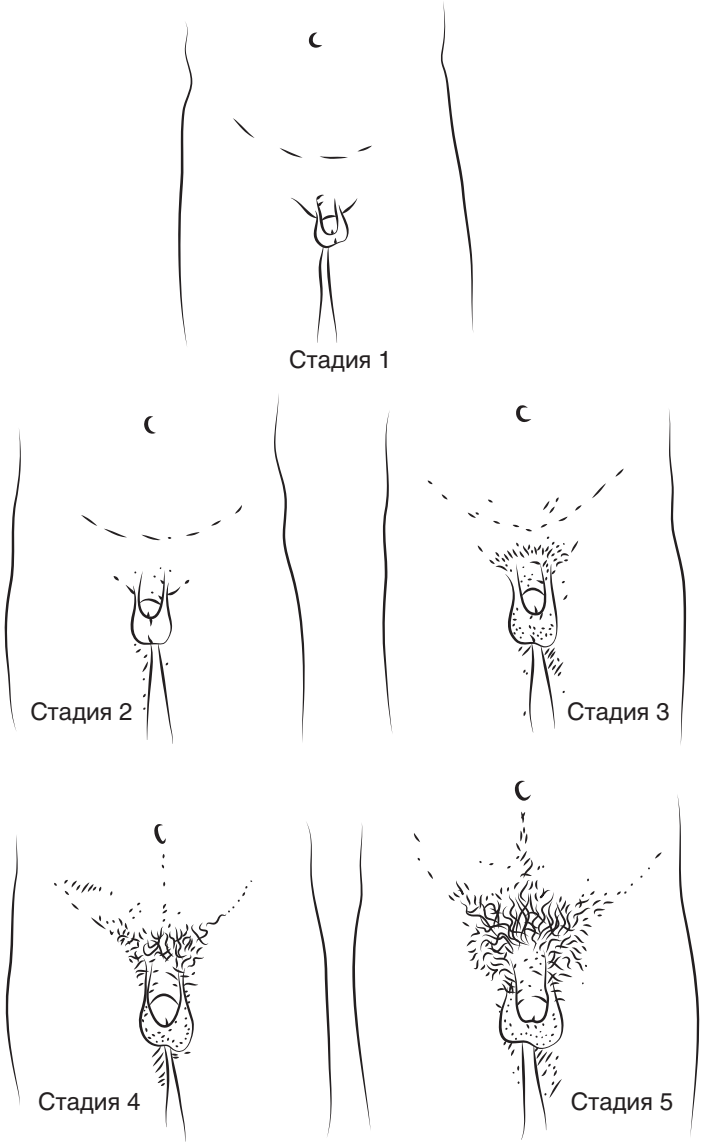

Рис. 2.4. Визуальная характеристика стадий полового развития по Таннеру