

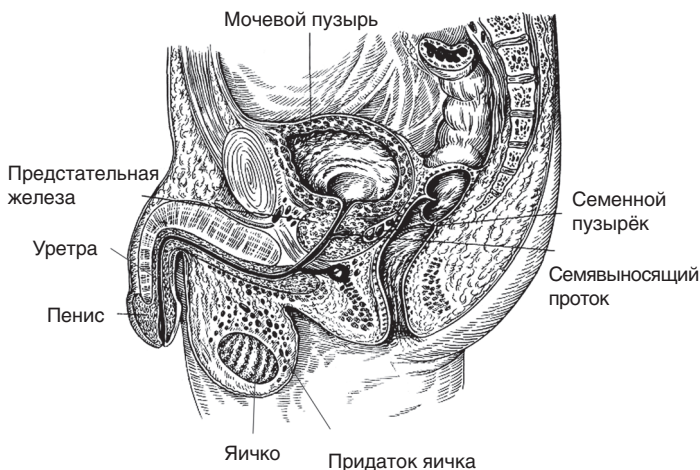
## ЭНДОКРИННЫЕ БОЛЕЗНИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН

### 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.

2 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-*

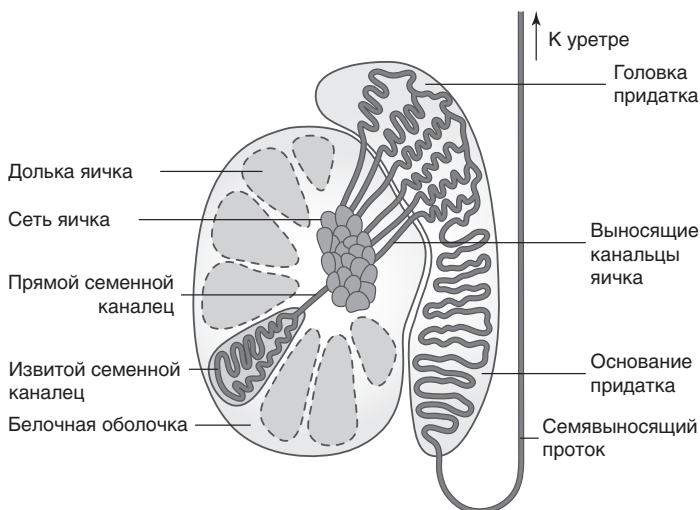


Рис. 2.2. Строение яичка

*статического* (внутрибазовая часть), *мембранозного* (короткая часть с глубоким погружением в перинеальное пространство) и *пенильного* (внебазовая 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 эквивмолярных 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

Большая 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 большая 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 17 $\beta$ -эстрадиол

Суточный синтез тестостерона составляет 5–7 мг, или 5000–7000 мкг. У здоровых мужчин образуется до 40 мкг 17 $\beta$ -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 5 $\alpha$ -редуктазы. У человека выделено два изофермента 5 $\alpha$ -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 17 $\beta$ -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 дезоксирибонуклеинсвязывающим 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», локализованный 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 релизинг-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, оксидом азота (NO), дофамином, нейропептидом Y, вазоактивным полипептидом (ВИП) и кортикотропин-релизинг-гормоном (КРГ). Тестостерон оказывает подавляющее действие на секрецию ГнРГ, ЛГ и ФСГ как непосредственно, так и через свои метаболиты, эстрадиол (17 $\beta$ -эстрадиол) и ДГТ.

Гипоталамический пептид *кисспептин* у мужчин стимулирует быстрое повышение секреции ЛГ. Совсем недавно было показано, что гипоталамическая секреция ГнРГ опосредуется кисспептином, вырабатываемым кисспептином, 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

тиреостимулирующий гормон или ХГЧ, и состоят из двух полипептидных цепей  $\alpha$  и  $\beta$ .  $\alpha$ -Цепь идентична у всех этих гормонов, а различающийся биологический эффект реализуется за счёт различий в строении  $\beta$ -цепи.  $\alpha$ -Цепь и  $\beta$ -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,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазу и ингибитор протеинкиназы. ФСГ в содружестве с тестостероном, продуцируемым клетками Лейдига, и активинном 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 17 $\beta$ -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  $5\alpha$ -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  $5\alpha$ -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  $5\alpha$ -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 транспортера 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 архитектуры полового члена.

Физиологические эффекты тестостерона и ДГТ суммированы в табл. 2.2.

**Таблица 2.2.** Биологические эффекты тестостерона и дигидротестостерона

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

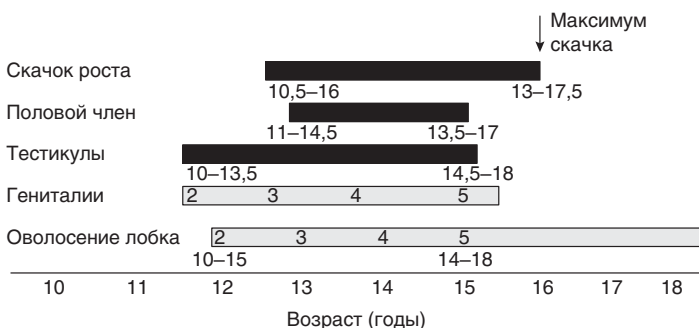
В препубертатный период секреция ГнРГ увеличивается по амплитуде и частоте в утренние часы перед пробуждением, что сопровождается повышением в утренние часы секреции ЛГ, ФСГ и тестостерона. С развитием пубертатного периода продолжительность пикообразной секреции гонадотропинов и тестостерона увеличивается, 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                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Стадия 1.</b> Препубертатная.<br>Тестикулы, мошонка и половой член приблизительно одинакового размера и пропорции, характерные для раннего детства | <b>Стадия 1.</b> Препубертатная. Заметен рост только пушковых волос, который выражен не в большей степени, чем на передней стенке живота, т.е. оволосение лобка отсутствует |

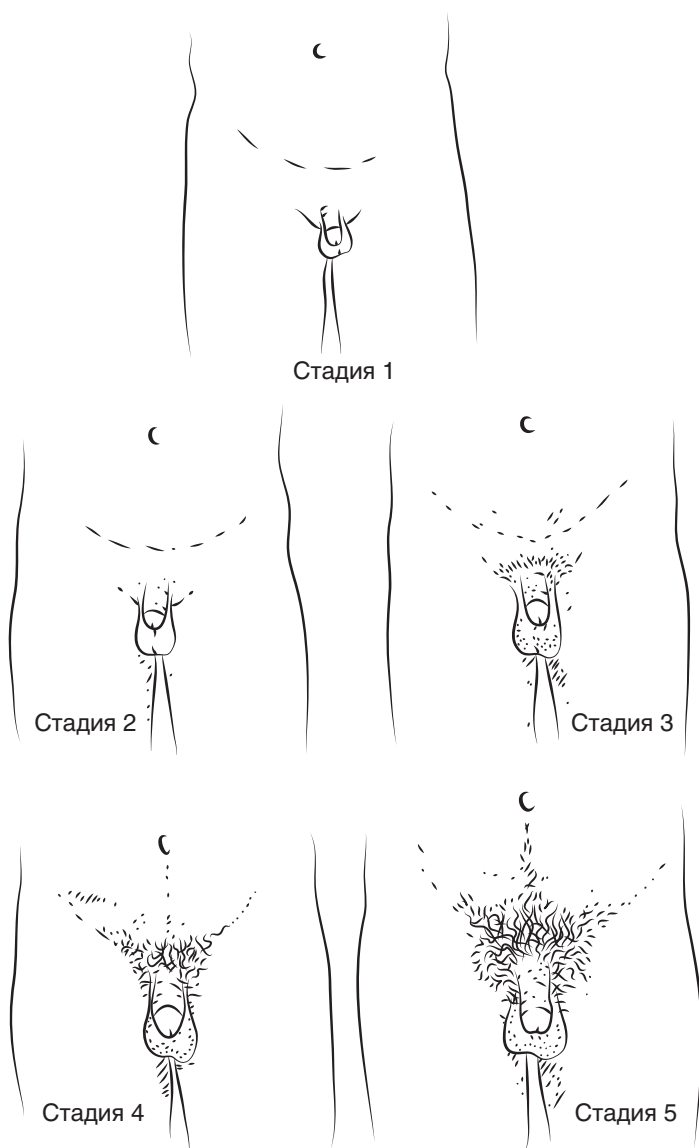
Окончание табл. 2.3

| Стадии развития гениталий                                                                                                                                                 | Стадии оволосения лобка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Стадия 2.</b> Мошонка и тестикулы увеличиваются, меняется текстура кожи мошонки, она приобретает красноватый оттенок                                                   | <b>Стадия 2.</b> Рост вокруг основания полового члена длинных, слегка пигментированных, редких, пушковых прямых или слегка выходящих волос                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Стадия 3.</b> Происходит рост полового члена, сначала главным образом в длину и в меньшей степени в диаметре. Также отмечается дальнейший рост мошонки и тестикул      | <b>Стадия 3.</b> Волосы становятся значительно темнее, грубее, более извитыми. Происходит рост редких волос над лобковым сочленением                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Стадия 4.</b> Половой член ещё больше увеличивается по длине и в диаметре, развивается головка полового члена. Увеличиваются тестикулы и мошонка, темнеет кожа мошонки | <b>Стадия 4.</b> Полное оволосение лобка, как у взрослого, но покрываемая поверхность заметно меньше, чем у большинства взрослых. Отсутствует рост волос на внутренней поверхности бёдер                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Стадия 5.</b> Полное развитие гениталий как по размеру, так и по форме. После достижения 5-й стадии развития дальнейшего роста гениталий не происходит                 | <b>Стадия 5.</b> 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 голени, 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

**Таблица 2.4.** Характеристика стадий развития гениталий в норме в пубертатный период по Таннеру

| Стадия пубертата | Средний возраст( $\pm$ SD) | Вид гениталий                                                                                    | Тестостерон в сыворотке (нг%) |
|------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1-я              | —                          | Препубертатный                                                                                   | 87                            |
| 2-я              | 11,6 $\pm$ 1,1             | Начало увеличения мошонки и яичек; изменения в текстуре кожи мошонки и её покраснение            | 251                           |
| 3-я              | 12,9 $\pm$ 1,0             | Начало роста полового члена, в основном в длину; дальнейший рост яичек и мошонки                 | 336                           |
| 4-я              | 13,8 $\pm$ 1,0             | Дальнейший рост полового члена как в длину, так и в диаметре; дальнейшее потемнение кожи мошонки | 525                           |
| 5-я              | 14,9 $\pm$ 1,1             | Гениталии взрослого мужчины                                                                      | 571                           |

для роста волос на лице совпадает с 3-й стадией оволосения лобка (в среднем возраст 14,5 лет), а последняя стадия — с завершением 5-й стадии оволосения лобка и 5-й стадии развития гениталий. Хотя рост волос в подмышечных впадинах может начаться и в адренархе, но обычно это происходит в среднем в 14 лет, и одновременно с этим начинают функционировать потовые железы. Волосы в периаанальной зоне появляются немного раньше, чем в подмышечных впадинах. В конце и после пубертата зона роста волос распространяется из лобковой области вверх, принимая ромбовидные очертания.

Первым признаком наступления пубертатного периода обычно бывает увеличение максимального диаметра тестикул (исключая эпидидимис) более 2,5 см. Увеличение тестикул происходит главным образом за счёт роста семявыносящих канальцев и нарастания массы половых клеток под влиянием ФСГ и тестостерона. В созревающих клетках Сертоли прекращаются митозы, и они дифференцируются в зрелые клетки. Под влиянием ЛГ число клеток Лейдига в тестикулах также увеличивается.

Сперматозоиды в утренней моче (*спермархе*) появляются в хронологическом возрасте 13,5 года или при соответствующем

костном возрасте на стадии развития гениталий 3–4-й и на стадии оволосения лобка 2–4-й. Когда пубертат развивается раньше или позже, соответственно меняется и возраст наступления спермархе. Таким образом, репродуктивная функция у мальчиков развивается раньше наступления физической и, естественно, психологической зрелости.

Кроме вышеописанных изменений, увеличение секреции андрогенов вызывает рост предстательной железы, семенных пузырьков и придатков яичек.

*Пубертатное ускорение (скачок) роста* происходит под многосторонним эндокринным контролем, в котором ведущая роль отводится СТГ и половым гормонам; при недостатке одного из них или обоих пубертатный скачок роста уменьшается или не происходит вовсе. Усиливая секрецию СТГ, половые гормоны опосредованно стимулируют синтез инсулиноподобного ростового фактора 1 и, кроме того, непосредственно активизируют образование инсулиноподобного ростового фактора 1 в хрящах. Половые гормоны стимулируют созревание хондроцитов и остеобластов, что ведёт к закрытию эпифизарных зон роста. У мальчиков пубертатный скачок роста наступает к концу пубертатного периода и приблизительно на 2 года позже, чем у девочек. Пик скорости роста наблюдается на 3–4-й стадии пубертатного периода и завершается на 5-й стадии. С начала пубертата скорость роста ног опережает скорость роста туловища, но в период скачка роста эти скорости выравниваются. В результате отношение длины верхнего сегмента тела (от макушки до лобка) к длине нижнего (от лобка до пола) в норме не превышает единицы. Дистальные части конечностей (стопы и кисти) начинают расти до начала роста проксимальных частей, поэтому быстрое увеличение размера обуви — первый предвестник пубертатного скачка роста. В среднем за пубертатный период мальчики вырастают на 28 см, и чем позже начинается пубертатный период, тем окончательный рост оказывается выше (за счёт более продолжительного периода пубертата).

В пубертате увеличивается гортань, утолщаются и удлиняются голосовые связки, что сопровождается приблизительно в 13-летнем возрасте ломкой голоса и снижением его тембра, завершается формирование мужского тембра к 15 годам. За счёт анаболического действия андрогенов нарастает масса мышц (особенно андрогенчувствительных мышц грудной клетки и плечевого пояса), соединительной ткани, костей, возрастает плотность костной ткани. Повышение секреции половых гормонов также способствует развитию угрей, акне и себореи волосистой части головы. Максимальной массы лимфоидная ткань достигает к 12 годам, а после этого масса снижается с прогрессированием пубертата. Повышается гематокрит и падает уровень липопротеинов высокой плотности.



### 2.1.5.2. Пубертатная гинекомастия

Пубертатная гинекомастия (в отличие от неонатальной или у пожилых мужчин) наблюдается примерно у половины подростков в возрасте 13 лет и сохраняется 6–18 мес. Диагноз формулируется как «идиопатическая пубертатная гинекомастия». Однако если в течение года или более диаметр пальпируемой ткани молочной железы превышает 2 см, то вероятнее всего гинекомастия является персистирующей (сохраняющейся 2 года и более). Причиной пубертатной гинекомастии может быть дисбаланс между эстрогенами и андрогенами или повышенная чувствительность к эстрогенам ткани молочной железы. Вместе с тем нельзя не учитывать и возможность другой этиологии гинекомастии даже у подростков (синдром Клайнфельтера, тиреотоксикоз, наркотические вещества и др.). Дифференциальная диагностика гинекомастии представлена ниже.

### 2.1.6. Сперматогенез

*Сперматогенез*, т.е. созревание мужских половых клеток, проходит в извитых семявыносящих канальцах тестикул через следующие основные стадии: сперматогонии → первичные сперматоциты → вторичные сперматоциты → сперматиды → сперматозоиды. При этом сперматиды образуются путём мейотического (или редукционного) деления, поэтому они содержат гаплоидный (23) набор хромосом. Цикл сперматогенеза, в результате которого зрелый сперматозоид поступает в просвет извитого семявыносящего канальца, длится 74 дня, и необходимо ещё от 12 до 21 дня для транспорта сперматозоидов в семенные мешочки. Таким образом, признаки нарушения сперматогенеза будут проявляться не раньше чем через 3 мес от начала этих нарушений. В пубертатный период для инициации сперматогенеза необходим как ФСГ, так и ЛГ.

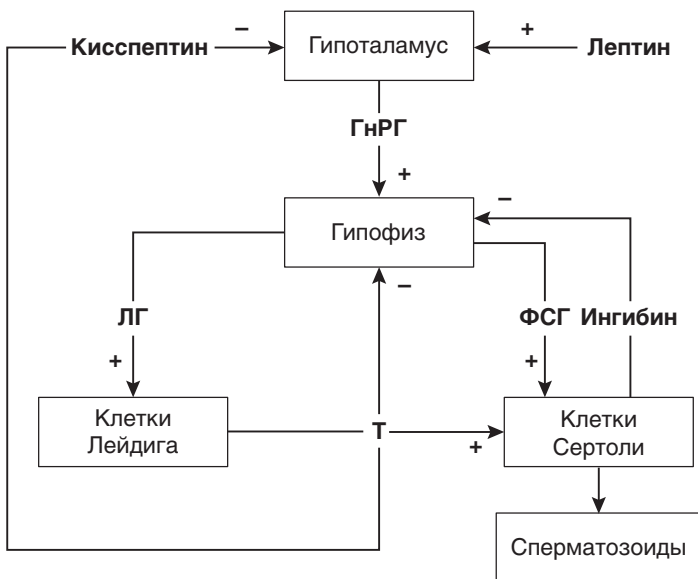
Сперматогенный компартмент состоит из клеток Сертоли и половых клеток. Клетки Сертоли, располагаясь около базальной мембраны семявыносящих канальцев, выполняют барьерную функцию, предотвращая поступление белков из интерстициального пространства в семявыносящий канал. Цитоплазматические отростки клеток Сертоли окружают половые клетки, создавая благоприятную для их созревания среду, и способствуют продвижению созревающих половых клеток от базальной мембраны к просвету канальца. Клетки Сертоли активно фагоцитируют повреждённые половые клетки и резидуальные тельца (частицы цитоплазмы половых клеток, не используемые в сперматогенезе). Под действием ФСГ гипофиза клетки Сертоли секретируют андроген-связывающий протеин, который, поступая в просвет канальца и активно связывая тестостерон, обеспечивает необходимую для созревания половых клеток высокую концентрацию тестостерона. Наконец, ФСГ стимулирует в клетках Сертоли синтез

белка ингибина, который избирательно подавляет секрецию ФСГ гипофизом, не влияя на секрецию ЛГ.

ЛГ или экзогенный ХГЧ повышает содержание тестостерона в интерстициальном пространстве тестикул, что быстро запускает процесс сперматогенеза. В случае врождённой и полной формы гипогонадотропного гипогонадизма введение одного ХГЧ стимулирует сперматогенез только до стадии сперматид, а введение только ФСГ не стимулирует сперматогенез вообще. И только комбинированное лечение ХГЧ и ФСГ полностью восстанавливает сперматогенез. Отсюда очевидно, что ФСГ необходим для завершения созревания сперматозоидов — превращения сперматид в сперматозоиды. Вместе с тем, если у больного с гипогонадизмом после лечения ЛГ или ХГЧ сперматогенез нормализовался, то не нужно вводить дополнительно ФСГ для стимуляции сперматогенеза, поскольку из вышесказанного очевидно, что секреция ФСГ у него достаточна для завершения сперматогенеза.

В последнее время обнаружены определённые внутритестикулярные взаимодействия между клетками Лейдига и Сертоли, которые обеспечивают сперматогенез.

На рис. 2.5 суммированы современные представления о регуляции сперматогенеза.



**Рис. 2.5.** Гипоталамо-гипофизарно-тестикулярная система регуляции сперматогенеза; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; Т-тестикулы