

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY

13th EDITION

Selected chapters 17, 18, 19 and 20

Shlomo Melmed, MBChB, MACP

Professor of Medicine

Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty

Cedars-Sinai Medical Center

Los Angeles, California

Kenneth S. Polonsky, MD

Richard T. Crane Distinguished Service Professor

Dean of the Division of the Biological Sciences and the Pritzker School of Medicine

Executive Vice President for Medical Affairs

The University of Chicago

Chicago, Illinois

P. Reed Larsen, MD, FRCP

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Senior Physician

Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Henry M. Kronenberg, MD

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Chief, Endocrine Unit

Massachusetts General Hospital

Boston, Massachusetts

ELSEVIER

**Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Избранные главы 17, 18, 19 и 20
из «Williams Textbook of Endocrinology», 13th edition**

**2-е издание на русском языке под редакцией
академика РАН И.И. Дедова,
академика РАН Г.А. Мельниченко**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

*Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky,
P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg*
Williams Textbook of Endocrinology
13th edition (Selected chapters 17, 18,
19 and 20)

Глава 3

Заболевания яичек

ЭЛВИН М. МАТСУМОТО, УИЛЬЯМ ДЖ. БРЕМНЕР

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Яички играют критическую роль в нормальном развитии внутренних и наружных половых органов у плода; формировании вторичных половых признаков, сексуальной функции и начале сперматогенеза в пубертатном возрасте; поддержании внешних характеристик и мужских функций, сексуальной функции и фертильности во взрослом возрасте.
- Знание анатомии, физиологии и регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси формирует основу для понимания клинических проявлений, диагностики и лечения основного нарушения функции яичка, мужского гипогонадизма.
- Мужской гипогонадизм представляет собой клинический синдром, который развивается вследствие недостаточной выработки тестостерона в яичках (дефицита андрогенов) и сперматозоидов, или в виде изолированного нарушения сперматогенеза.
- Последствия андрогенного дефицита варьируют в зависимости от стадии сексуального развития. У плода дефицит приводит к развитию промежуточных органов; в детском возрасте он вызывает задержку наступления пубертатного периода и евнухоидизм; у взрослых андрогенный дефицит проявляется сексуальной дисфункцией, гинекомастией, бесплодием и изменениями строения тела и функций, которые могут оказывать серьезное влияние на здоровье мужчины.
- Мужской гипогонадизм встречается часто, но его диагностику следует проводить только у мужчин с симптомами и признаками андрогенного дефицита и стабильно низким уровнем тестостерона, при отсутствии заболеваний, которые могут временно подавлять уровень тестостерона или ГСПГ, при которых необходимо определять уровень свободного тестостерона.
- У мужчин с гипогонадизмом уровень гонадотропных гормонов измеряют с целью исключения вторичного гипогонадизма, так как он может быть связан со сдавлением турецкого седла или дефицитом/избытком гормонов передней доли гипофиза, функциональными или потенциально обратимыми причинами и излечимым бесплодием.
- Перед началом заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом важно определить, принесет ли коррекция функциональных причин пользу, имеются ли противопоказания к лечению и перевешивают ли возможные преимущества риски лечения.
- Во время заместительной терапии требуется мониторинг эффективности и безопасности.

Яички играют критическую физиологическую роль во время различных этапов развития. На ранних сроках эмбрионального периода выработка тестостерона и анти-

мюллерова гормона (АМГ) яичками плода необходима для дифференциации и развития нормальных внутренних и наружных половых органов. В пубертатном возрасте активация гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси и синтеза тестостерона яичками требуется для индукции вторичных половых признаков, стимуляции сексуальной функции и начала сперматогенеза. У взрослых продукция тестостерона и сперматозоидов яичками необходима для поддержания мужских характеристик (вирилизации), сексуальной функции, сперматогенеза и фертильного потенциала. По этой причине заболевания яичек могут приводить к нарушению сексуального развития и функции, строения и функций тела, а также фертильности, которые могут оказывать глубокое влияние на здоровье и самочувствие.

Заболевания яичек встречаются часто. Синдром Клайнфельтера, наиболее распространенная патология половой хромосомы и вызывающая первичный гипогонадизм, сопровождается дефицитом тестостерона и нарушением сперматогенеза. Его частота составляет 1 на 500–600 мужчин [1, 2]. Изолированные нарушения сперматогенеза представляют собой основные причины мужского бесплодия, которые встречаются примерно у 5–6% мужчин репродуктивного возраста без другой патологии [3]. Заболевания яичек, приводящие к дефициту тестостерона, могут проявляться снижением либидо (сексуальный интерес и влечение), эректильной дисфункцией (ЭД), гинекомастией (доброкачественное увеличение грудных желез) и снижением костной массы (остеопороз). Эти симптомы часто наблюдают у мужчин, особенно по мере старения. Нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси могут быть связаны с хроническими заболеваниями, синдромами истощения, морбидным ожирением, длительным приемом препаратов (глюкокортикоидов) и старением. Эти состояния часто приводят к дефициту тестостерона, который при тяжелой степени и длительном течении может обуславливать клинические проявления и их выраженность [4, 5].

Лечение заболеваний яичка, как правило, сопровождается значительным клиническим улучшением функций и качества жизни. У мальчиков препубертатного возраста с тяжелым дефицитом тестостерона заместительная терапия приводит к значительному изменению строения и функций тела [6]. У мужчин с бесплодием и нарушением сперматогенеза вследствие недостаточности гонадотропных гормонов терапия гонадотропинами или ГнРГ может стимулировать сперматогенез и синтез тестостерона и способствовать восстановлению фертильности. Наконец, развитие ВРТ позволяет иметь детей мужчинам с заболеваниями яичка, которые ранее считались бесплодными. Например, хотя синдром Клайнфельтера с азооспермией (отсутствие сперматозоидов в эякуляте) относился к неизлечимым причинам бесплодия, выделение сперматозоидов из яичка с помощью микрохирургической техники в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ) дает возможность в ряде случаев иметь детей [7].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ

Яичко

Яички у взрослых представляют собой парный орган овоидной формы, который проходит через паховый канал по семенному канатику (состоящему из сосудисто-нервного пучка, семявыносящего протока и мышцы, поднимающей яичко); они расположены за пределами брюшной полости в мошонке. Левое яичко расположено ниже правого у 60% мужчин, а правое яичко локализуется ниже левого в 30% случаев. Каждое яичко имеет объем около 15–30 см³, длину 3,5–5,5 см и ширину 2,0–3,0 см [8, 9].

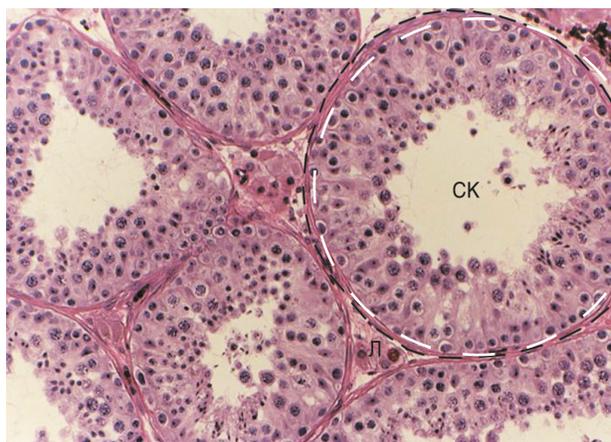


Рис. 3.1. Световая микрофотография семенных канальцев и интерстициального отдела яичка. Семенные канальцы (СК) составляют большую часть яичка и состоят из развивающихся зародышевых клеток, окруженных клетками Сертоли. Сперматогонии расположены на базальной пластинке семенных канальцев, а в средних слоях канальцев находятся сперматоциты на различных стадиях развития. Сперматиды различной степени созревания локализируются на люминальной поверхности семенных канальцев. В каждом канальце имеются зародышевые клетки на различных стадиях сперматогенеза. В интерстициальном отделе можно увидеть большое количество клеток Лейдига (Л), расположенных в виде гнезд между семенными канальцами, перитубулярные миоидные клетки на базальной пластинке канальцев и диффузно расположенные кровеносные сосуды и макрофаги. [Из Matsumoto A.M. Spermatogenesis // Adashi E.Y., Rock J.A., Rosenwaks Z. (eds). Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. P. 359–384]

Яички состоят из двух структурно и функционально различных отделов. Первый представлен семенными канальцами, включающими клетки Сертоли и развивающиеся зародышевые клетки на различной стадии сперматогенеза, которые составляют от 80 до 90% объема яичка. В интерстициальный отдел входят клетки Лейдига, которые вырабатывают тестостерон — основной мужской половой гормон, а также перитубулярные миоидные клетки, фибробласты, сосудисто-нервные клетки и макрофаги (рис. 3.1) [10]. Поскольку зародышевые клетки составляют большую часть объема яичка, небольшие яички, как правило, свидетельствуют о значительном нарушении сперматогенеза.

Яичко окружено фиброзной капсулой, называемой *белогной оболочкой*. От нее отходят фиброзные перегородки, которые разделяют паренхиму яичка на дольки.

Артериальное кровоснабжение яичка осуществляется преимущественно из яичковой (внутренней семенной) артерии, которая отходит от брюшного отдела аорты и проходит через паховый канал в составе семенного канатика. Коллатеральное кровоснабжение обеспечивает сохранение яичка после перевязки яичковой артерии во время хирургической фиксации при крипторхизме (орхипексии). Однако перекрут семенного канатика (перекрут яичка) приводит к нарушению кровоснабжения, некрозу и инфаркту через 6–8 ч, вследствие чего это состояние требует экстренного вмешательства [11]. Наличие деформации по типу «языка колокола» (отсутствие фиксации к стенке мошонки) повышает риск перекрута яичка. Лимфатический отток от яичка соответствует ходу яичковых артерий и идет к периаортальным лимфатическим узлам; это основной путь метастазирования при раке яичка.

Сеть вен, которые составляют гроздевидное сплетение, обеспечивает венозный отток от яичка. Сплетение формирует яичковую (внутреннюю семенную) вену. Правая яичковая вена впадает в нижнюю полую вену, а левая — под прямым углом в левую почечную вену. Клапаны в яичковых венах препятствуют рефлюксу крови

в мошонку. Патологическое увеличение венозного сплетения яичка, известное как *варикоцеле*, развивается вследствие дефекта или отсутствия клапанов или при наличии внешней компрессии вен, нарушающей нормальный венозный отток [12]. Увеличение давления при рефлюксе крови и изменение терморегуляции могут вносить вклад в тестикулярную дисфункцию, связанную с варикоцеле. В 90% случаях варикоцеле развивается слева, возможно, из-за отсутствия или дефектов клапанов левой яичковой вены. Наличие выраженного одностороннего варикоцеле или внезапное развитие варикоцеле с любой из сторон требует исключения венозной обструкции злокачественной опухолью брюшной полости или малого таза (почечно-клеточный рак) или лимфаденопатии; кроме того, хроническое варикоцеле справа может указывать на транспозицию внутренних органов (*situs inversus*). В редких случаях к левостороннему варикоцеле приводит анатомическая аномалия верхней брыжеечной артерии, которая сдавливает левую почечную вену; такое состояние носит название «*синдром аорто-мезентериального пинцета*».

Поскольку яички расположены вне брюшной полости, температура в них на 2 °С ниже. Положение яичек в мошонке и температура регулируются мышцей, поднимающей яичко. Она сокращается при необходимости повышения температуры яичка, что приводит к укорочению семенного канатика и подтягиванию яичка к брюшной полости; если требуется снизить температуру, мышца расслабляется, в результате чего яичко возвращается в мошонку. Кроме того, вены гроздевидного сплетения обеспечивают обмен тепла для охлаждения яичка, поскольку они окружают яичковую артерию. Более низкая температура яичка, чем в брюшной полости, имеет большое значение для нормального сперматогенеза. Воздействие высокой температуры на яички, например при нарушении опущения яичка в мошонку (крипторхизме) или избыточном внешнем согревании (частое принятие горячих ванн), приводит к нарушению сперматогенеза.

Семенные каналцы

Семенные каналцы включают эпителий, состоящий из клеток Сертоли, которые окружают и поддерживают зародышевые клетки, подвергающиеся постепенной дифференцировке и развитию в зрелые сперматозоиды. После попадания в просвет зрелые сперматозоиды транспортируются по каналцам, которые имеют длину до 70 см и плотно свернуты в дольках яичек. Далее они попадают в сеть яичка, выносящие каналцы, придаток и, наконец, в семявыносящие протоки во время эякуляции. Семенные каналцы окружены базальной пластинкой, состоящей из внеклеточного матрикса, который необходим для их отделения от интерстициального отдела и обеспечения структурной целостности каналцев, и регулируют функцию контактирующих с ним клеток. При гистологическом исследовании биоптатов яичка в поперечном срезе определяется много различных семенных каналцев, окруженных базальной пластинкой и кластерами клеток Лейдига в интерстициальном отделе между каждым каналцем (см. рис. 3.1) [10].

Клетки Сертоли направлены от базальной пластинки к просвету каналцев, и прилежащие клетки окружают и обеспечивают структурную организацию для зародышевых клеток, по мере того, как последние дифференцируются в каналцах (рис. 3.2) [9]. Недифференцированные сперматогенные зародышевые клетки, называемые *сперматогониями*, лежат вдоль базальной пластинки по периферии каналцев, располагаясь между клетками Сертоли. Прилежащие клетки Сертоли окружают сперматогонии и формируют специализированные сложные соединения или плотные контакты, разделяющие семенные каналцы на *базальный отдел*, в котором находятся сперматогонии, и *адлюминальный отдел*, который заполнен дифференцирующимися зародыше-

Поперечный срез
семенного канальца

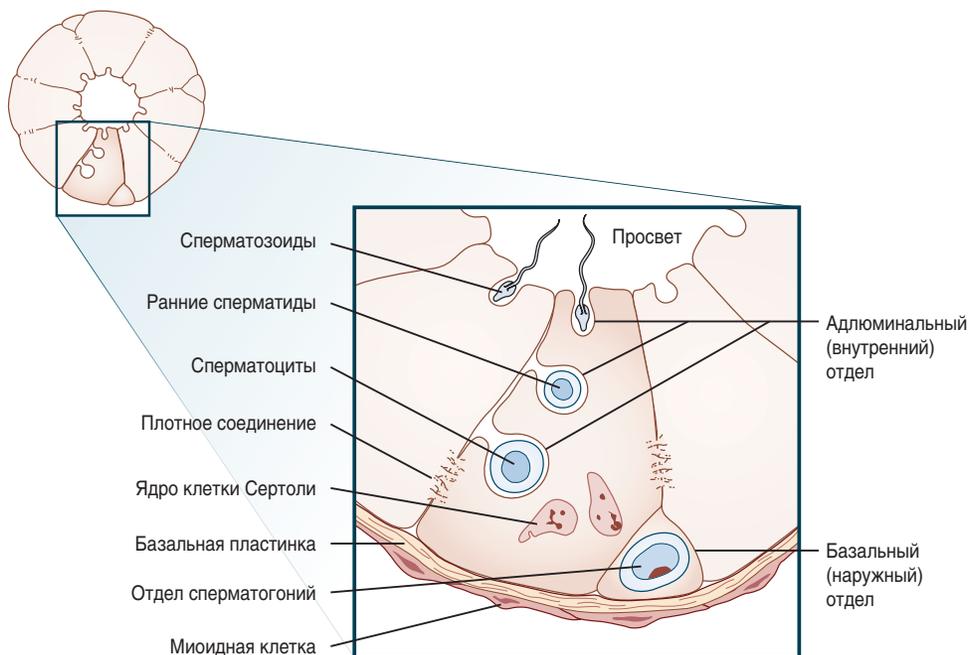


Рис. 3.2. Схематическое изображение клеток в семенном канальце (сверху). Семенной каналец состоит из клеток Сертоли, которые окружают развивающиеся зародышевые клетки (посередине). Клетки Сертоли располагаются от базальной пластинки к просвету. Плотные соединения между прилежащими клетками Сертоли разделяют семенные каналцы на базальный и адлюминальный отделы и представляют собой анатомическую основу гематотестикулярного барьера (снизу). Базальный отдел, который содержит сперматогонии, покрывающие базальную пластинку и перитубулярные миоидные клетки, подвергается воздействию интерстициального отдела. Последний содержит клетки Лейдига и кровеносные сосуды, по которым транспортируются эндокринные регуляторы функции яичка (например, гонадотропины). Адлюминальный отдел состоит из развивающихся сперматоцитов, сперматид и зрелых сперматозоидов, которые выходят в просвет семенных канальцев. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

выми клетками. Плотные соединения клеток Сертоли препятствуют проникновению крупных молекул, стероидов и ионов в семенные каналцы и составляют цитологическую основу *гематотестикулярного барьера*, аналогичного гематоэнцефалическому барьеру. В адлюминальном отделе сперматоциты, образовавшиеся из сперматогоний в базальном отделе, подвергаются мейозу с образованием сперматид, которые постепенно созревают (*спермиогенез*) и по мере этого перемещаются ближе к просвету, до тех пор пока зрелые сперматозоиды не попадут в просвет канальца (*спермация*).

Благодаря гематотестикулярному барьеру только клетки Сертоли и сперматогонии могут подвергаться прямому воздействию эндокринных и паракринных факторов крови и клеток интерстициального отдела соответственно. Клетки Сертоли синтезируют и секретируют различные вещества, часть из которых определяются в кровотоке, но не доступны для развивающихся зародышевых клеток в адлюминальном отделе, для того чтобы обеспечивать и регулировать сперматогенез. Клетки Сертоли содержат рецепторы ФСГ и андрогенов, и они опосредуют регуляцию сперматогенеза циркулирующим ФСГ и тестостероном, вырабатываемым локально клетками Лейдига, в ответ

на стимуляцию циркулирующим ЛГ. Кроме того, клетки Сертоли также вырабатывают гликопротеиновые гормоны — АМГ, который вызывает регрессию структур мюллеровых протоков и препятствует развитию женских добавочных половых органов у плода мужского пола, и ингибин В, который по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию ФСГ, и компоненты внеклеточного матрикса.

Сперматогенез

У людей процесс сперматогенеза поддерживается на уровне примерно 120 млн зрелых сперматозоидов в сутки в каждом яичке (около 1000 на каждое сокращение сердца!) [13]. Сперматогенез представляет собой процесс, по которому зародышевые клетки (сперматогонии) дифференцируются в зрелые сперматозоиды, и включает в себя 3 функционально различные фазы:

- *митотическая или пролиферативная фаза*, во время которой большинство сперматогоний подвергаются митозу для обновления пула зародышевых клеток, а меньшая часть проходят дифференцировку до сперматоцитов;
- *фаза мейоза*, при которой сперматоциты подвергаются последовательным мейотическим делениям с образованием гаплоидных зародышевых клеток (сперматид);
- *сперматогенез*, во время которого незрелые, круглые сперматиды дифференцируются во взрослые сперматозоиды (рис. 3.3) [10, 14].

ФАЗА ПРОЛИФЕРАЦИИ

По характеру окрашивания и распределения хроматина сперматогонии можно классифицировать как типа А темные (Ad), типа А светлые (Ap) и типа В. Из-за относительно низкой скорости митотического деления сперматогонии типа А темные считаются резервными клетками сперматогенеза. Они довольно устойчивы к воздействию внешних факторов (ионизирующее излучение), и в ответ на их действие они подвергаются пролиферации путем митоза. Тяжелая или полная потеря сперматогоний типа А темные, например, при высокой дозе облучения или сосудистых нарушениях, приводит к необратимому повреждению или потере сперматогенеза.

Небольшое число сперматогоний типа А темные подвергаются митотическому делению с формированием вначале сперматогоний типа А светлые, а затем типа В. У человека низкая скорость формирования сперматогоний типа В, поскольку очень небольшое их число может вступить в фазу мейоза и пройти дальнейшую дифференцировку [15]. Это ограничивает эффективность сперматогенеза у людей. Сперматогонии типа В являются наиболее чувствительными из зародышевых клеток к влиянию ионизирующего излучения, и их количество уменьшается после облучения яичек [16].

Сперматогонии типа В, подвергающиеся дальнейшей дифференцировке, вступают в митоз с образованием сперматоцитов на стадии *прелептотены* или *покоя*, которые входят в длительную фазу мейоза, занимающую 24 дня. После митоза сперматогонии полностью не разделяются (*неполный цитокинез*). Группы сперматогоний остаются связанными через цитоплазматические мостики, формируя синцитии, и синхронно подвергаются мейозу и спермиогенезу.

ФАЗА МЕЙОЗА

Первичные сперматоциты на стадии прелептотены содержат диплоидный набор хромосом (46 хромосом или 2N, где N — число гаплоидных хромосом), и они являются последними зародышевыми клетками, в которых происходит синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Сперматоциты на стадии прелептотены подверга-

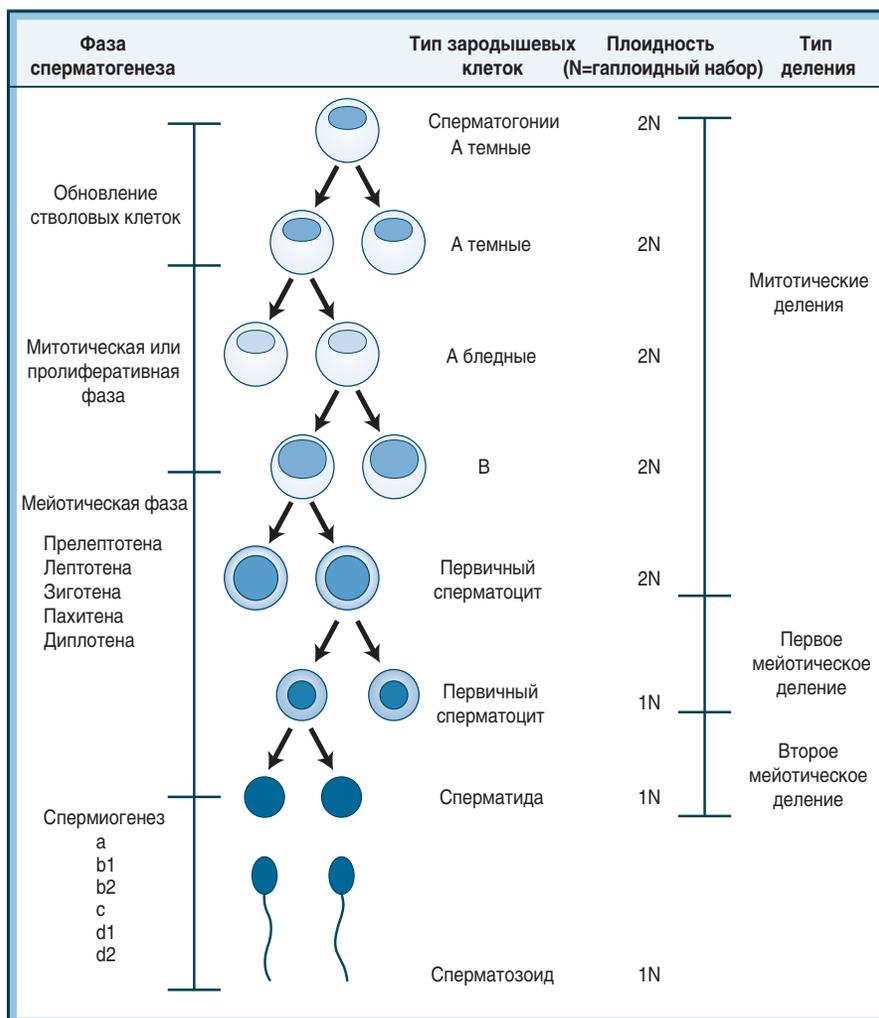


Рис. 3.3. Схематическое изображение сперматогенеза у человека. Сперматогонии подвергаются самообновлению путем митотического деления. После начала сперматогенеза некоторые сперматогонии дифференцируются в первичные сперматоциты, которые содержат диплоидный набор хромосом ($2N=46$ хромосом). Первичные сперматоциты затем подвергаются последовательным мейотическим делениям с формированием сперматид, которые имеют гаплоидный набор хромосом ($1N=23$ хромосомы). Сперматиды подвергаются спермиогенезу с образованием зрелых сперматозоидов, которые также имеют гаплоидное число хромосом. [Из Matsumoto A.M. Spermatogenesis // Adashi E.Y., Rock J.A., Rosenwaks Z. (eds). Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. P. 359–384]

ются первому циклу мейотического деления (*мейоз I*), которое длится более 2 нед, в результате чего образуются вторичные сперматоциты, которые содержат гаплоидный набор хромосом ($1N$). Фаза вторичных сперматоцитов длится всего около 8 ч, после чего они подвергаются второму мейотическому делению (*мейоз II*) с формированием гаплоидных сперматид.

Неправильное расхождение хромосом (*мейотическое нерасхождение*) приводит к изменению числа хромосом (*анэуплоидии*), которое встречается у 0,7% живых

детей и 50% плодов (после аборта в I триместре) [17, 18]. Синдром Клайнфельтера представляет собой частую причину первичного гипогонадизма и развивается у 1 на 500 живых детей. В 50% случаев он имеет классическую форму с кариотипом 47,XXY, связанным с мейотическим нерасхождением у отца [19]. Синдром Дауна (трисомия по 21-й паре) выявляется примерно у 1 из 700 живых детей, и в 5–20% случаев он также вызван мейотическим нерасхождением у отца [20].

СПЕРМИОГЕНЕЗ

Последней фазой сперматогенеза является созревание круглых сперматид до удлинённых сперматид с образованием зрелых сперматозоидов; этот процесс носит название «спермиогенез» и завершается попаданием сперматозоидов в просвет семенного канальца (спермиация). Основные изменения во время спермиогенеза включают образование головки сперматозоида с конденсацией хромосом (ДНК и нуклеопротейины) и формирование *акросомальной шапочки*, которая содержит протеолитические ферменты, необходимые для проникновения сперматозоида в яйцеклетку; появление хвоста или *концевого сегмента* (направлен к просвету), который обеспечивает подвижность; удаление избыточной цитоплазмы сперматиды путем фагоцитоза (носит название «*резидуальное тельце*») клетками Сертоли; попадание зрелых сперматозоидов в просвет канальца. Постепенное созревание сперматид сопровождается прогрессивным движением более зрелых сперматид к просвету. Спермиогенез управляется клетками Сертоли, которые поддерживают и питают развивающиеся сперматиды, основными эндокринными факторами клеток Сертоли, ФСГ и тестостероном.

ПОТЕРЯ ГЕРМИНОГЕННЫХ КЛЕТОК

По сравнению с представителями других видов эффективность сперматогенеза у людей достаточно низкая, и основной причиной этого являются дегенерация и потеря герминогенных клеток, которые происходят преимущественно в фазу митоза и мейоза [21]. В значительной степени дегенерация герминогенных клеток наблюдается в фазу мейоза, которая сопровождается снижением соотношения числа сперматид к сперматоцитам на стадии прелептотены примерно на 40%. С возрастом это соотношение продолжает снижаться, приводя к уменьшению ежедневной выработки сперматозоидов у мужчин пожилого возраста. Предполагается, что дегенерация зародышевых клеток препятствует их дальнейшему развитию, тем самым обеспечивая важную функцию контроля качества.

ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

При гистологическом исследовании поперечного среза яичка можно увидеть герминогенные клетки в различных фазах развития в виде кластеров 6 клеточных ассоциаций, называемых по стадиям, и все вместе они составляют полный цикл сперматогенеза. У большинства млекопитающих стадии организованы последовательно вдоль продольной оси канальца, поэтому в поперечном срезе присутствуют все зародышевые клетки, которые находятся на одной стадии [22, 23]. Напротив, в срезе яичка человека можно увидеть 3 различные стадии цикла и более. Хотя ряд авторов предполагают спиральный характер распределения стадий вдоль канальцев для объяснения такого, казалось бы, хаотического порядка, другие работы опровергают эти данные.

У людей длительность сперматогенеза от сперматогоний типа А светлые для появления зрелых сперматозоидов составляет 74 ± 4 дня [24, 25]. Транспорт сперматозоидов по придатку занимает от 12 до 21 дня [25]. Таким образом, снижение количества сперматозоидов под влиянием внешних повреждающих стимулов (ионизирующее излучение) или на фоне индукции дефицита гонадотропинов (мужские контрацептивы), которые нарушают раннее развитие зародышевых клеток и подавляют сперматогенез, может проявиться только спустя несколько месяцев.

Транспорт сперматозоидов и оплодотворение

Зрелые сперматозоиды, которые попали в просвет семенных канальцев, транспортируются в сеть яичка, к выносящим канальцам, и далее в головку придатка в основном за счет перистальтических сокращений и тока жидкости внутри канальца. В придатке сперматозоиды подвергаются биохимическим и функциональным модификациям, которые обеспечивают длительную прогрессивную подвижность. После эякуляции из семявыносящих протоков и полового члена в женские половые пути сперматозоиды подвергаются *капацитации* в матке; биохимические изменения акросомальной шапочки повышают текучесть и усиливают подвижность сперматозоидов под действием секреторных продуктов матки, и они приобретают способность оплодотворить яйцеклетку [26, 27]. После капацитации, когда сперматозоиды встречаются яйцеклетку в ампулярном отделе фаллопиевой трубы, они связывают овоцит и выделяют гиалуронидазу для прохождения прозрачной зоны, которая окружает яйцеклетку. Этот процесс называется акросомальной реакцией. Затем наступает оплодотворение, при котором сливаются плазматические мембраны сперматозоида и яйцеклетки.

СПЕРМАТОЗОИДЫ

Морфологически большинство эякулированных сперматозоидов у человека имеют головку овальной формы, которая содержит конденсированный хроматин и нуклеопротеины; акросомальную шапочку, покрывающую примерно две передних трети головки; короткую шейку, содержащую центриоли, которые имеют большое значение для фиксации хвоста и деления зиготы после фертилизации; среднюю часть, состоящую из аксиальных филаментов, окруженных спиралями митохондрий, в которых находятся окислительные ферменты, обеспечивающие энергией движения сперматозоидов; и длинный хвост или концевой сегмент, который обеспечивает нормальную прогрессивную подвижность (рис. 3.4) [10]. Концевой сегмент состоит из цитоскелета на основе *микротрубочек*, окруженных 9 дуплетами микротрубочек (набор $9 \times 2 + 2$), которые служат для фиксации протеинов двигательного аппарата (*динеиновых ружек*) [28].

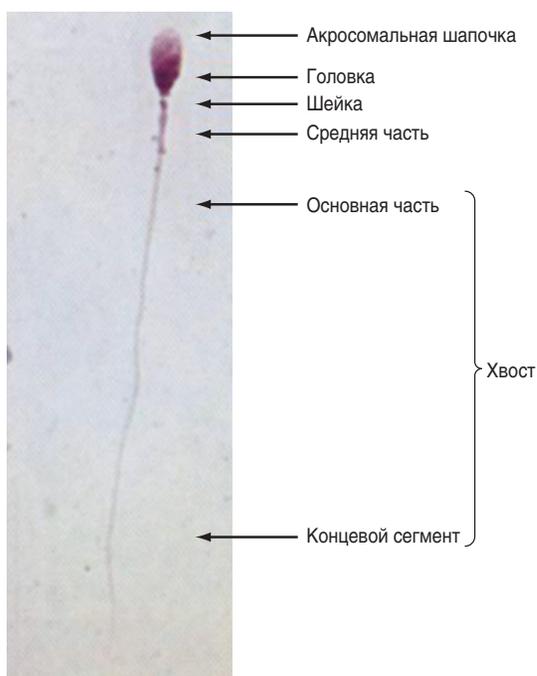


Рис. 3.4. Световая микроскопия сперматозоида человека, полученного после эякуляции, который состоит из головки, шейки, средней части и хвоста (основная часть и концевой сегмент). [Из Matsumoto A.M. Spermatogenesis // Adashi E.Y., Rock J.A., Rosenwaks Z. (eds). Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. 1996. P. 359–384]

У людей нормальная концентрация сперматозоидов в эякуляте составляет более 15 млн/мл, из которых 4% и выше имеют нормальные морфологические характеристики по строгим критериям ($\geq 30\%$ по предыдущим критериям) и 40% и более имеют общую подвижность, согласно последним рекомендациям ВОЗ [29, 30]. При бесплодии могут определяться морфологические изменения головки сперматозоидов (сигарообразные, аморфные или с удвоенной головкой), хвоста (свернутая форма) и снижение/отсутствие подвижности. Изменения структурных или функциональных компонентов аксонемы (например, отсутствие динеиновых ручек) приводят к нарушению подвижности, а дефицит динеин аденозинтрифосфатазы (АТФаза) — к первичной цилиарной дискинезии или синдрому неподвижных ресничек [31].

ИНТЕРСТИЦИЙ

Интерстициальный отдел содержит группы клеток Лейдига — основных клеток, вырабатывающих половые гормоны в яичке. Он составляет всего около 5% объема яичка (см. рис. 3.1) [23, 32]. Клетки Лейдига вырабатывают тестостерон, который действует в качестве паракринного регулятора в семенных канальцах на расположенные рядом клетки Сертоли, стимулируя сперматогенез. Тестостерон выделяется в прилежащие капилляры яичка, а затем попадает в системный кровоток, воздействуя в качестве эндокринного сигнала на ткани-мишени андрогенов по всему организму. Клетки Лейдига также вырабатывают *инсулиноподобный фактор роста-3 (INSL3)*, пептидный гормон семейства релаксин-инсулина, который играет важную роль в первой фазе опущения яичка из брюшной полости в мошонку во время внутриутробного развития [33]. Кроме того, этот фактор может быть важным аутокринным регулятором клеток Лейдига и прямым паракринным регулятором зародышевых клеток [34].

Перитубулярные миоидные клетки, которые окружают семенные канальцы, представляют собой гладкие клетки, обладающие способностью к сокращению, и называют миоциты. Они обеспечивают прогрессивное движение сперматозоидов и тестикулярной жидкости в просвете канальца, создают структурную целостность, секретируют компоненты внеклеточного матрикса и возможные регуляторные факторы, включая факторы роста, которые участвуют в метаболизме тестостерона [23, 35]. Эти клетки имеют рецепторы к андрогенам и, как считается, обуславливают ряд паракринных эффектов тестостерона на клетки Сертоли в семенных канальцах, хотя их точная роль в физиологии яичек остается неизученной.

Интерстициальный отдел также содержит макрофаги, которые могут регулировать стероидогенез путем секреции цитокинов и играть роль в фагоцитозе дегенерирующих клеток и некротического детрита. Интерстиций содержит артериолы и богатую сеть капилляров, обеспечивающих секрецию тестостерона и других продуктов в кровоток и поступление основных эндокринных регуляторов функции яичка, гонадотропинов ЛГ и ФСГ.

РАЗВИТИЕ ЯИЧЕК

Внутриутробное развитие

Во время эмбриогенеза Y-хромосома определяет развитие яичка из недифференцированного зачатка половых желез, который обладает потенциалом к развитию в яичко или яичник [36]. Ген *SRY* (участок Y-хромосомы, определяющий пол), расположенный в псевдоаутосомальной области Y-хромосомы, кодирует фактор транскрипции, которая повышает экспрессию *SRY*-box 9 (*SOX9*), который, в свою очередь, способствует формированию клеток Сертоли и дифференциации яичка.

Экспрессия гена *SRY* активируется различными факторами, включая стероидогенный фактор-1 (SF-1) и связывающий белок GATA-4 [37]. *SRY*-независимая экспрессия *SOX9* происходит также под контролем SF1. *SOX9* обуславливает экспрессию других генов, которые необходимы для дифференциации яичка, включая фактор роста фибробластов 9 (*FGF9*) и *AMH*, и подавления яичниковой дифференциации, например *WNT4* и *DAX1* (в настоящее время называется *NROB1*). При отсутствии действия гена *SRY* или его действия *SOX9* подавляется различными факторами, включая β -катенин, в результате чего происходит развитие фолликулярных клеток и яичников.

Примордиальные зародышевые клетки образуются в желточном мешке и мигрируют к половым гребням. Вместе с целомическими эпителиальными и мезенхимальными клетками, которые в конечном счете дифференцируют, соответственно, в клетки Сертоли и интерстициальные клетки (клетки Лейдига и перитубулярные миоидные клетки), они формируют к 6-й неделе гестации половую бластему. Примордиальные герминогенные клетки, которые не мигрируют, объясняют локализацию экстрагонадных герминогенных раков у мужчин. Под влиянием генетических продуктов, активированных *SRY*, вокруг примордиальных зародышевых клеток располагаются примитивные клетки Сертоли с образованием семенных канальцев.

Клетки Лейдига начинают формироваться на 8-й неделе гестации. Затем вначале под влиянием материнского ХГЧ и далее ЛГ и ФСГ из гипофиза плода незрелые клетки Лейдига, клетки Сертоли и герминогенные клетки подвергаются дифференцировке, пролиферации и организации. Синтез тестостерона клетками Лейдига плода прогрессивно увеличивается и стимулирует развитие придатка, семьяносящего протока и семенных пузырьков из вольфова или мезонефрального протока. Превращение тестостерона в 5α -ДГТ в мочеполовой системе приводит к формированию предстательной железы из уrogenитального синуса, полового члена из половых бугорков и складок и мошонки из губно-мошоночных складок [38]. При отсутствии синтеза или действия тестостерона развиваются женские внутренние и наружные половые органы. Секретция АМГ клетками Сертоли плода вызывает регрессию мюллера или парамезонефрального протоков и препятствует образованию матки и фаллопиевых труб.

Развитие мужского фенотипа завершается примерно к 15-й неделе гестации, после чего прекращается пролиферация клеток Сертоли или герминогенных клеток, а клетки Лейдига подвергаются инволюции до тех пор, пока в пубертатном возрасте не повышается секреция гонадотропинов.

Опущение яичка

Развивающееся яичко прикреплено к диафрагме краниальной поддерживающей связкой и фиксировано к паховой области каудальной связкой, называемой *тяжол яичка*. Опущение яичка происходит в две фазы [33]. Во время первой, *абдоминальной*, фазы яичко опускается из брюшной полости в паховую область; это происходит с 10-й по 23-ю неделю гестации. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что опущение яичка во время этой фазы зависит от двух процессов:

- регрессии краниосуспензорной связки, вызванной тестостероном, что позволяет яичку опуститься;
- утолщения гунтерова тяжа, которое контролируется INSL3, вырабатываемым клетками Лейдига, и его когнатным рецептором, пептидным рецептором семейства релаксинов 2 [RXFP2, также называемый сопряженным с G-белками рецептором, содержащим богатые лейцином повторы 8 (LGR8) или сопряженный с G-белками рецептор, влияющий на опущение яичка (GREAT)].

Во время *пахово-мошоножной* фазы, которая начинается на 26–28-й неделе гестации, яичко опускается в мошонку; этот процесс во многом контролируется действием тестостерона на укорочение и сокращение гунтерова тяжа. Влияние тестостерона может быть отчасти опосредовано нейротрансмиттером, связанным с геном кальцитонина — пептидом (CGRP), который выделяется бедренно-половым нервом. Важность тестостерона, гонадотропинов и INSL3 в опущении яичек у людей подчеркивается развитием крипторхизма, связанного с дефицитом или устойчивостью к тестостерону, дефицитом гонадотропинов и мутациями INSL3 или RXFP2 во внутриутробном периоде [34].

Опущение яичек, как правило, завершается от 7-го месяца гестации до рождения, и яичко полностью опускается в мошонку. Во время *процесса опущения* вдоль хода гунтерова тяжа образуется выпячивание брюшной полости — влагалищный отросток, который формирует внутреннее кольцо и паховый канал и опускается вместе с яичком в мошонку. С развитием брюшной стенки и мышц паховые кольца закрываются, а влагалищный отросток зарастает с формированием *влагалищной оболочки*, которая покрывает переднюю и латеральную часть яичка. Неполное закрытие паховых колец предрасполагает к развитию *паховой грыжи*, а неполная облитерация влагалищного отростка связана с накоплением серозной жидкости и образованием *гидроцеле*; оба состояния проявляются увеличением мошонки.

Постнатальное развитие

На поздних этапах внутриутробного развития плод мужского пола подвергается действию высоких концентраций эстрогенов из плаценты. В результате снижения уровня эстрогенов после рождения гипоталамо-гипофизарно-яичковая ось выходит из-под контроля механизма отрицательной обратной связи, что приводит к постнатальному повышению уровня гонадотропинов, которые стимулируют выработку яичками тестостерона и ингибина В.

Уровень ЛГ и тестостерона начинает повышаться примерно с 1-й недели жизни, достигая через 1–2 мес пика, который эквивалентен уровню подросткового возраста. Это связано с увеличением количества клеток Лейдига. Примерно к 6-му месяцу уровень гормонов снижается до препубертатных показателей. У грудных детей с полной нечувствительностью к андрогенам вследствие мутации рецептора андрогенов (см. ниже) отсутствует постнатальный подъем уровня гонадотропинов, а постнатальный уровень ЛГ и тестостерона низкий или неопределяемый, что свидетельствует о необходимости экспрессии рецепторов андрогенов для этого роста [39]. В литературе нет данных о том, что у людей постнатальный рост уровня ЛГ и тестостерона оказывает влияние на функцию клеток Лейдига во взрослом возрасте. Однако у грудных детей с гипогонадотропным гипогонадизмом отсутствие роста уровня тестостерона может играть роль в развитии микропениса или крипторхизма, подчеркивая его важность для постнатального развития [40, 41]. У грудных детей с микропенисом анализ уровня гормонов позволяет выявить на ранних этапах и, возможно, скорректировать изолированный гипогонадотропный гипогонадизм или гипопитуитаризм.

Уровень ФСГ и ингибина В начинает увеличиваться к 1-й неделе жизни, что сопровождается повышением пролиферации клеток Сертоли. Пик концентрации достигается к 3 мес, а затем уровень ФСГ снижается до препубертатных показателей и достигает плато примерно в 15 мес, что, вероятно, отражает продолжающуюся пролиферацию клеток Сертоли. Поскольку количество клеток Сертоли определяет сперматогенный потенциал, постнатальный рост уровня гонадотропинов может иметь особое значение для сперматогенеза у взрослых. Он также повышает образование сперматогоний типа А темные (резервные стволовые клетки) из гоноцитов в течение первых 3 мес и уве-

личивает размер яичек и длину семенных канальцев в течение 1 года жизни, что также свидетельствует о влиянии уровня гонадотропинов на последующий сперматогенез и, возможно, на фертильность. У мужчин с дефицитом гонадотропинов неадекватная стимуляция в постнатальном периоде приводит к образованию недостаточного количества клеток Сертоли и сперматогоний, и это может обуславливать неэффективность терапии гонадотропинами для количественной стимуляции сперматогенеза у пациентов с синдромом Каллмана, которым проводится лечение во взрослом возрасте.

Пубертатное развитие

После начала пубертатного периода реактивация секреции гипоталамусом ГнРГ стимулирует секрецию ЛГ гипофизом и тестостерона клетками Лейдига яичек вначале только в вечернее время (рис. 3.5), а затем на протяжении всего дня с повышением секреции ФСГ [42, 43]. Прогрессивное увеличение уровня тестостерона в пубертатном периоде вызывает развитие вторичных половых признаков и вместе с повышением уровня ФСГ стимулирует клетки Сертоли для индукции первой волны сперматогенеза. Размер яичек постепенно увеличивается с возрастанием количества зародышевых

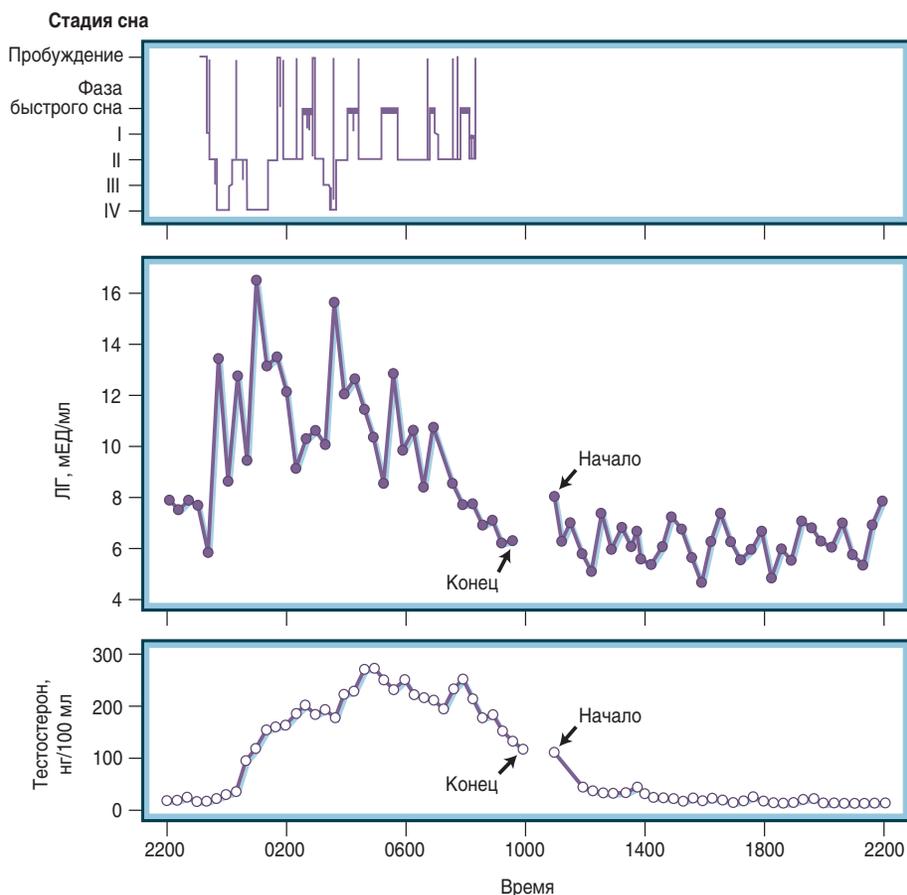


Рис. 3.5. Секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ; посередине) и тестостерона (внизу), связанная с фазами сна (сверху) у мальчиков препубертатного возраста, входящих в пубертатный период. [Из Boyar R.M., Rosenfeld R.S., Kapen S. et al. Human puberty: simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep // J. Clin. Invest. 1974. Vol. 54. P. 609–618]

клеток и ростом семенных канальцев. Это является первым клиническим признаком пубертатного периода. Также с выделением зрелых сперматозоидов в просвет семенных канальцев и их транспортом в мочеполовой системе они начинают появляться в моче (*спермархе*) в раннем пубертатном периоде (обычно в 12–15 лет) [44].

ФИЗИОЛОГИЯ ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН

Гипоталамо-гипофизарно-яичковая ось

Функция яичек контролируется классическим механизмом положительной и отрицательной обратной связи (рис. 3.6). Основные положительные регуляторы функции яичка включают гонадотропины ЛГ и ФСГ, которые синтезируются и секретируются из переднего отдела гипофиза. Секреция ЛГ и в меньшей степени ФСГ носит пульсовой характер и определяется преимущественно эпизодическим выбросом ГнРГ из нейронов гипоталамуса [45]. ГнРГ стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ гонадотропин-продуцирующими клетками переднего гипофиза (гонадотропами).

ЛГ действует на клетки Лейдига яичек и стимулирует выработку тестостерона, основного полового гормона у мужчин. Вместе с ФСГ тестостерон действует локально на клетки Сертоли в семенных канальцах яичек для индукции и поддержания сперматогенеза. Тестостерон, секретируемый в кровоток, действует в качестве медиатора и опосредует действие андрогенов практически на все ткани организма, включая ингибирование секреции ЛГ и ФСГ по механизму отрицательной обратной связи (преимущественно путем конверсии в эстрадиол) и подавление продукции ГнРГ гипоталамусом. ФСГ также стимулирует клетки Сертоли, которые вырабатывают ингибин В, пептидный гормон, угнетающий по механизму отрицательной обратной связи секрецию ФСГ передним гипофизом.

Знание функции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси необходимо для понимания причин, классификации, дифференциальной диагностики, клинических последствий и лечения заболеваний яичка.

Регуляция секреции гонадотропин-рилизинг-гормона центральной нервной системой

Головной мозг играет важную роль в регуляции функции яичка и репродуктивной функции посредством выработки декапептида, ГнРГ, относительно небольшим числом нейронов, располагающихся преимущественно в дугообразном ядре медиобазального гипоталамуса. ГнРГ эпизодически выделяется из аксонных окончаний в медиальной возвышенности в капилляры гипоталамо-гипофизарной портальной системы, через которую он попадает в передний гипофиз, где стимулирует синтез ЛГ и ФСГ. Поскольку в портальной системе присутствует небольшое количество ГнРГ, его концентрация в периферической крови очень низкая, и ее нельзя измерить достоверно в клинических целях (для диагностики дефицита ГнРГ). Точный механизм синхронного эпизодического выделения ГнРГ из группы отдельных ГнРГ-нейронов в портальную систему гипофиза для поддержания пульсовой стимуляции гонадотропов гипофиза не изучен. Получены данные о том, что генерация импульсов является прямым следствием периодичности, присущей ГнРГ- или другим нейронам, которые имеют синаптические связи с ГнРГ-нейронами в медиобазальном гипоталамусе, например кисспептин-содержащие нейроны или возбуждающие или ингибиторные нейротрансмиттеры.

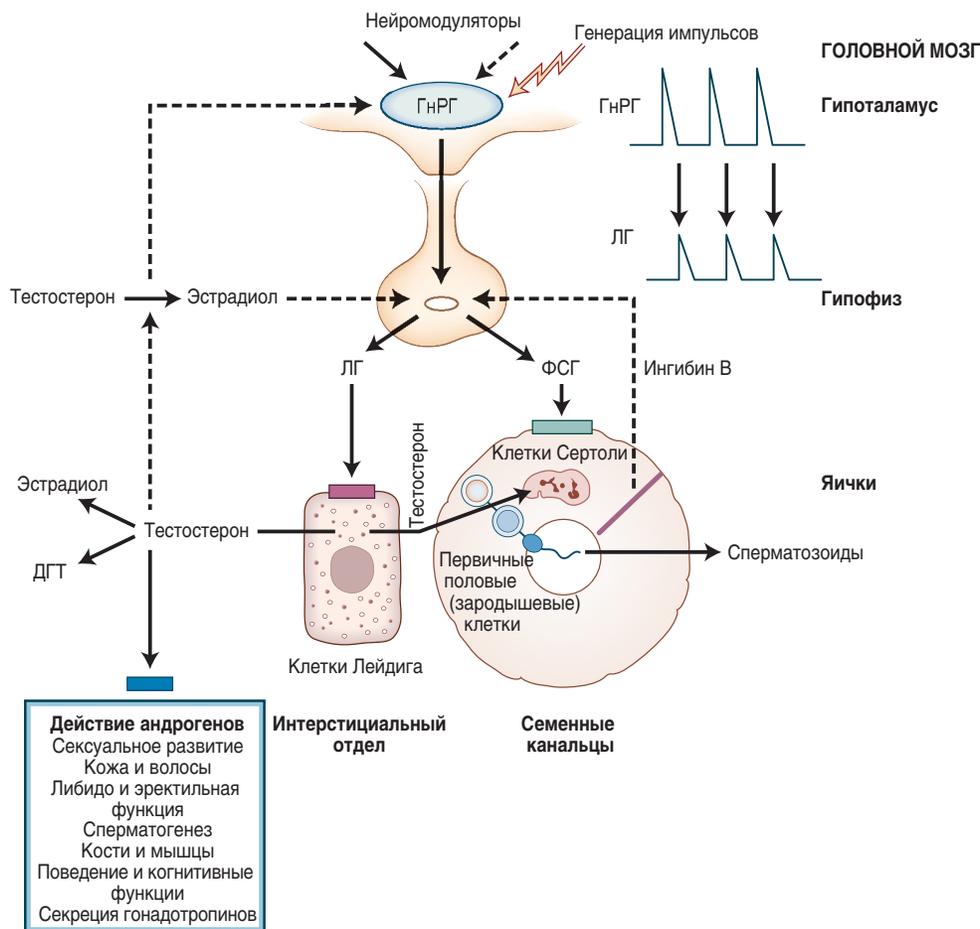


Рис. 3.6. Схематическое изображение гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) стимулирует выработку лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона в гипофизе. Лютеинизирующий гормон стимулирует образование тестостерона в клетках Лейдига, который активно метаболизируется в эстрадиол и дигидротестостерон (ДГТ), что приводит к различным прямым и косвенным эффектам андрогенов. Фолликулостимулирующий гормон стимулирует клетки Сертоли в яичках, которые вместе с стимулированным лютеинизирующим гормоном тестостероном повышают сперматогенез. Стимулированный лютеинизирующим гормоном тестостерон и эстрадиол подавляют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона в гипофизе по механизму отрицательной обратной связи, а стимулированный фолликулостимулирующим гормоном ингибин В также по механизму отрицательной обратной связи снижает секрецию фолликулостимулирующего гормона в гипофизе. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

Частота пульсовой секреции ГнРГ по времени сопряжена с эпизодической секрецией ЛГ, свободной α -субъединицы (выделяется с интактными гонадотропинами) и ФСГ [46]. Поскольку период полураспада ЛГ и свободной α -субъединицы в крови меньше, чем у ФСГ, уровень ЛГ и α -субъединицы имеет дискретный характер пульсации, о чем свидетельствуют частые заборы крови (каждые 10 мин в течение 10–12 ч), в то время как пульсовой характер секреции ФСГ не доказан. Частота пульсовой секреции ЛГ или свободной α -субъединицы отражает частоту секреции ГнРГ и служит

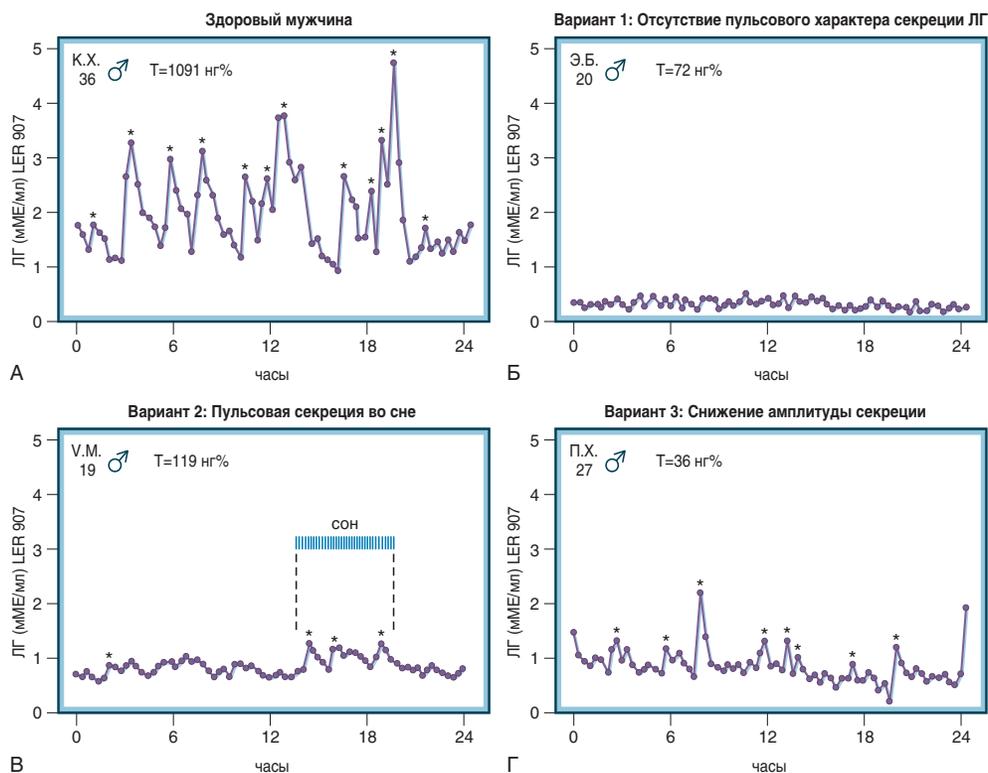


Рис. 3.7. Эндогенная пульсовая секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) у здоровых мужчин (А) и у пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом (Б–Г), оцениваемая по анализам крови каждые 20 мин в течение 24 ч. У здоровых мужчин (А) дискретные импульсы (*) лютеинизирующего гормона происходят примерно каждые 2 ч, что свидетельствует о пульсовой секреции гонадотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса и стимулирует нормальный уровень тестостерона для взрослых (Т). У большинства пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом (Б) не определяется импульсов лютеинизирующего гормона, и уровень тестостерона у них находится в препубертатных пределах. У других во сне появляются импульсы лютеинизирующего гормона со сниженной амплитудой, без значимой пульсовой секреции во время бодрствования (В) или импульсы лютеинизирующего гормона со сниженной амплитудой на протяжении сна и бодрствования (Г) с уровнем тестостерона в пубертатных или препубертатных пределах соответственно. [Из Santoro N., Filicori M., Crowley W.F. Jr. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone // *Endocr. Rev.* 1986. Vol. 7. P. 11–23]

индикатором синхронной активности ГнРГ-нейронов (генерация импульса) в головном мозге. Амплитуда секреции ЛГ и свободной α -субъединицы показывает амплитуду импульсов ГнРГ и восприимчивость гонадотропов к стимуляции ГнРГ. У здоровых мужчин в течение 24 ч происходит от 12 до 16 импульсов ЛГ различной амплитуды (рис. 3.7). У мужчин с дефицитом ГнРГ (ИГГ или синдром Каллмана) отсутствует пульсовая секреция ЛГ (чаще всего) или она меняет свой характер [47].

Лечение мужчин с дефицитом ГнРГ низкими дозами пульсирующей терапии ГнРГ позволяет нормализовать секрецию ЛГ и ФСГ и функцию яичка. Напротив, непрерывная терапия низкими дозами ГнРГ в таких случаях не стимулирует нормальную секрецию гонадотропинов [48]. Мощные агонисты рецепторов ГнРГ вначале обеспечивают непрерывную высокодозную стимуляцию гипофиза ГнРГ, а затем снижают регуляцию и значительно подавляют секрецию гонадотропинов и тестостерона. Этот

эффект стал основой их использования для медикаментозной кастрации (андрогенная депривация) у пациентов с распространенным раком предстательной железы. Эти данные подчеркивают критическое значение для репродуктивной функции у мужчин пульсового контроля ГнРГ.

ГнРГ-нейроны получают различные стимулирующие и ингибирующие импульсы из других областей головного мозга (например, от кисспептин-нейронов), а также сигналы по механизму обратной связи от яичек и другие эндокринные сигналы из крови. По этой причине нейрональная система ГнРГ играет важную интегрирующую роль в регуляции репродуктивной функции и функции яичка. Большой и сложный ансамбль нейрорегуляторов опосредует секрецию ГнРГ, действуя напрямую на ГнРГ-нейроны или косвенно на другие нейроны, которые, в свою очередь, регулируют ГнРГ-нейроны и стимулируют или подавляют секрецию ГнРГ. Эти системы нейромодуляторов ЦНС вместе с другими эндокринными регуляторами являются механизмом, через который на секрецию ГнРГ и функцию яичка могут влиять факторы окружающей среды, включая стресс (через кортикотропин-рилизинг-гормон, глюкокортикоиды), нарушения питания (через лептин) и препараты (опиаты).

Во время эмбриогенеза ГнРГ и обонятельные нейроны образуются за пределами ЦНС в обонятельной плакоде и мигрируют вместе вдоль обонятельных аксонов через решетчатую пластинку решетчатой кости к обонятельной луковице, где ГнРГ-нейроны отклоняются и продолжают миграцию в медиобазальный гипоталамус [49]. Нарушения развития обонятельной луковицы и миграции этих нейронов объясняют связь между ИГГ вследствие дефицита ГнРГ и снижением или отсутствием обоняния (гипосмия и anosmia соответственно), которые наблюдаются у пациентов с синдромом Каллмана. Мутации, приводящие к потере функции, происходят в генах, которые играют важную роль в миграции и эмбриологическом развитии ГнРГ-нейронов, включая гены синдрома Каллмана 1 (*KAL1*), *KAL2* [в настоящее время называется «рецептор фактора роста фибробластов 1» (*FGFR1*)], рецептора прокинетицина 2 (*PROKR2*) и его лиганда, прокинетицина 2 (*PROK2*). Аналогично гены, которые имеют важное значение в регуляции нейронов ГнРГ, могут подвергаться мутациям, приводящим к потере функции. К примерам относят гены рецептора кисспептина 1 [*KISS1R* (предыдущее название *GPR54*)] и его лиганда, кисспептина 1 (*KISS1*), также называемого метастинном; рецептора нейрокина В (тахикинина 3) (*TACR3*) и его лиганда (*TAC3*); и рецептора ГнРГ (*GNRHR*) и его лиганда (*GNRH*). Эти мутации вызывают изолированный дефицит ГнРГ и нарушение пубертатного развития, часто в сочетании с отсутствием или снижением обоняния или другими морфологическими дефектами [50].

Регуляция секреции гонадотропинов гонадотропин-рилизинг-гормоном

ГнРГ выделяется гипоталамусом в портальную систему гипофиза, связывается с рецепторами ГнРГ на гонадотропах гипофиза, сопряженными с G-белками [51]. У людей рецепторы ГнРГ связаны преимущественно с протеинами Gq/11, которые активируют фосфолипазу С- β и синтез 1,2-диацилглицерола и инозитола 1,4,5-трифосфата. 1,2-Диацилглицерол активирует протеинкиназу С, а инозитол 1,4,5-трифосфат мобилизует внутриклеточный кальций, который связывается с кальций-связывающим белком — кальмодулином. Протеинкиназа С и кальций фосфорилируют и активируют различные факторы транскрипции, что приводит к повышению синтеза β -субъединиц гонадотропинов ЛГ и ФСГ и общей α -субъединицы и выделению в кровоток интактного ЛГ и ФСГ и свободной α -субъединицы. Рецептор ГнРГ может быть

также связан с протеином Gs, который активирует протеинкиназу A, что приводит к синтезу и выделению гонадотропинов.

ЛГ и ФСГ вместе с другим гормоном передней доли гипофиза — ТТГ и плацентарным гормоном ХГЧ являются членами группы гликопротеиновых гормонов. Они представляют собой гетеродимеры, у которых имеются две общие α -субъединицы, каждая из которых связана с уникальной β -субъединицей; эта структура обеспечивает их биологическую активность и способность связываться со своими когнатными рецепторами. В гонадотрофах гипофиза общая α -субъединица и β -субъединица ЛГ и ФСГ являются продуктами различных генов, которые дифференцированно синтезируются и регулируются [52]. После синтеза α -субъединица нековалентно связывается с β -субъединицами ЛГ и ФСГ. После трансляции гетеродимер в различной степени подвергается гликозилированию, при котором олигосахаридные цепи (гликаны) ковалентно связываются со специфическими аминокислотами, в результате чего образуются молекулы ЛГ и ФСГ с высокой степенью микрогетерогенности (большое количество изоформ ЛГ и ФСГ, характеризующихся различным характером гликозилирования). α -Субъединица вырабатывается с избытком по отношению к β -субъединице ЛГ и ФСГ; она тоже гликозилируется. Свободная α -субъединица выделяется в кровоток вместе с ЛГ и ФСГ. Многие нефункционирующие и гонадотропин-секретирующие аденомы гипофиза секретируют избыточное количество свободной α -субъединицы в кровоток [53].

Степень гликозилирования гонадотропинов и других гликопротеиновых гормонов влияет на их клиренс из крови и сигналы, которые передаются после связывания с рецепторами, тем самым определяя их биологическую активность *in vivo*. Период полураспада гонадотропинов возрастает с более высокой степенью гликозилирования: ХГЧ > ФСГ > ЛГ > свободная α -субъединица. У людей первый период полураспада ЛГ составляет около 40 мин, а второй — 120 мин; для ФСГ эти показатели равны примерно 4 и 70 ч соответственно [54, 55]. Вариации гликозилирования ЛГ и ФСГ приводят к значительной микрогетерогенности изоформ циркулирующих гонадотропинов, которые имеют разный период полураспада и биологическую активность. Она может подвергаться влиянию различных физиологических событий, включая пубертатный период, старение и андрогенную депривацию.

Клинически уровень ЛГ и ФСГ измеряют с помощью быстрого, нерадиоактивного, высокочувствительного иммуноферментного анализа, в котором используют моноклональные антитела, распознающие два отдельных эпитопа на молекуле гонадотропинов. Оценка уровня гонадотропинов имеет большое значение у мужчин с гипогонадизмом для дифференциации первичного поражения яичка (первичный гипогонадизм; уровень гонадотропинов повышен) и вторичного к патологии гипоталамуса или гипофиза (вторичный гипогонадизм; уровень гонадотропинов нормальный или снижен).

Для диагностики и мониторинга пациентов с нефункционирующими и гонадотропин-секретирующими аденомами гипофиза проводят специфический иммуноферментный анализ на свободную α -субъединицу.

Контроль функции яичка гонадотропинами

РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОК ЛЕЙДИГА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА

Циркулирующий ЛГ связывается с сопряженным с G-белками рецептором ЛГ и ХГЧ (носит название *LHCGR*) на поверхности клеток Лейдига, что приводит к агрегации и конформационным изменениям рецептора, активирующим Gs протеин. Он, в свою очередь, участвует преимущественно в активации цАМФ-зависимой протеинкиназы A [56]. Активированная протеинкиназа A повышает выработку протеинов, регу-

лирующих стероидогенез и биосинтез тестостерона (рис. 3.8). Основные протеины, регулируемые ЛГ-стимулированной протеинкиназой А, включают следующие.

- *Стероидогенный острый регуляторный белок (StAR)*, транспортный белок, который регулирует перенос холестерина с наружной на внутреннюю мембрану митохондрий — стадия, определяющая скорость биосинтеза стероидов.
- *Изофермент цитохрома P450 11a1 (CYP11A1)*, также называемый ферментом, расщепляющим боковую цепь холестерина, располагается на внутренней мембране митохондрий и катализирует превращение холестерина, доставленного белком StAR, в прегненолон — первая и определяющая скорость биосинтеза стероидов стадия.
- *CYP17A1*, также называемый 17 α -гидроксилазой, катализирует превращение прегненолона в 17 α -гидроксипрегненолон — второй ферментативный этап биосинтеза тестостерона [57].

В клетках Лейдига у людей холестерин образуется из ацетата под действием фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы или захватывается из ЛПНП крови.

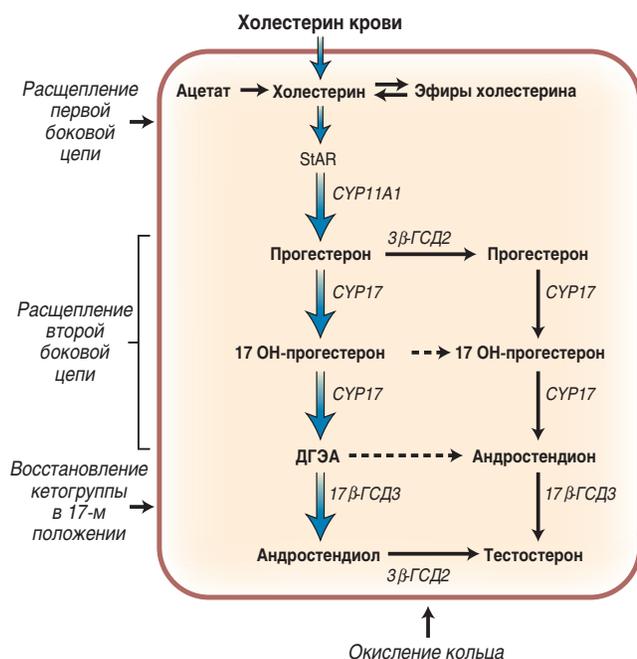


Рис. 3.8. Пути биосинтеза тестостерона в клетках Лейдига яичек человека. В клетках Лейдига холестерин может синтезироваться *de novo* из ацетата, образовываться путем гидролиза эфиров холестерина или захватываться из циркулирующего холестерина. Холестерин переносится на внутреннюю мембрану митохондрий стероидогенным острым регуляторным белком (StAR); здесь он превращается в прегненолон под действием фермента, расщепляющего боковую цепь (*CYP11A1*). Биосинтез тестостерона в яичках человека происходит преимущественно по пути Δ^5 , при котором прегненолон превращается в 17-гидроксипрегненолон, а затем в дегидроэпиандростерон под действием 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы (*CYP17*), а он, в свою очередь, переходит в андростендиол под действием 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (17 β -ГСД3 или HSD17B3), а затем в тестостерон с участием фермента 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (3 β -ГСД2 или HSD3B2). В пути Δ^4 прегненолон последовательно превращается в 17-гидроксипрогестерон, андростендион и тестостерон. ДГЭА — дегидроэпиандростерон. [Из Bhasin S. Testicular disorders // Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. et al (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. P. 645–698]

Клинически, редкие инактивирующие мутации LHCGR вызывают гипоплазию клеток Лейдига, что приводит к нарушению развития мужских половых органов и половой дифференцировки 46,XY (предыдущее название «мужской псевдогермафродитизм»), вследствие недостаточной выработки тестостерона во внутриутробном возрасте [58]. Редкие мутации β -субъединицы ЛГ проявляются нарушением пубертатного развития у мальчиков с нормальным развитием половых органов при рождении, свидетельствуя о том, что для дифференциации мужских половых органов во внутриутробном периоде не требуется нормальная эндогенная секреция ЛГ, а основным стимулом для выработки тестостерона клетками Лейдига плода является ХГЧ [59]. У мальчиков с семейным вариантом раннего пубертата описаны активирующие мутации LHCGR (тестотоксикоз) [60]. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А-редуктазы (статины), которые используют для лечения гиперхолестеринемии, не влияют на уровень тестостерона.

ПРОДУКЦИЯ ТЕСТОСТЕРОНА И ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-3 КЛЕТКАМИ ЛЕЙДИГА

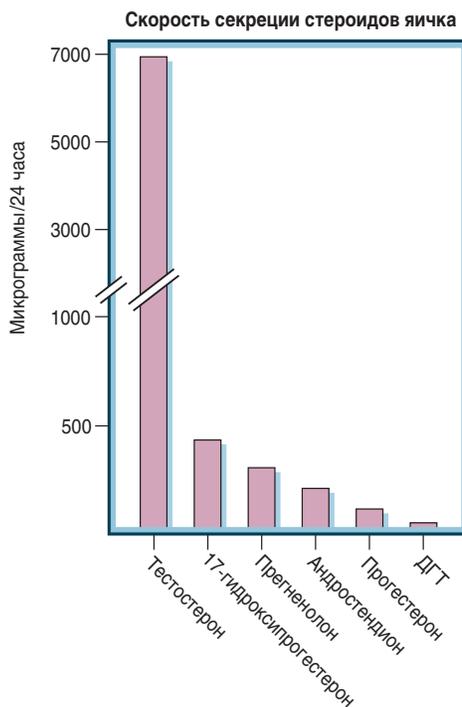
В яичках у человека после ЛГ-стимулированного транспорта холестерина на внутреннюю мембрану митохондрий происходит его превращение в прегненолон под действием фермента CYP11A1, а он образует 17α -гидроксипрегненолон под влиянием фермента CYP17A1. Затем посредством ряда ферментативных шагов происходит биосинтез тестостерона, вначале по пути биосинтеза Δ^5 -стероидов (см. рис. 3.8) [57, 61].

CYP17A1 также имеют активность *17,20-лиазы (десмолазы)* и катализируют превращение 17α -гидроксипрегненолона в ДГЭА. Он, в свою очередь, переходит в Δ^5 -андростендиол при участии фермента *17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (17 β -ГСДЗ или HSD17B3)*. ДГЭА и Δ^5 -андростендиол превращаются в Δ^4 -стероиды, Δ^4 -андростендион и тестостерон соответственно под действием фермента *3- β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (3 β -ГСД)/ Δ^{5-4} -изомеразы (HSD3B2)*.

Ранние предшественники стероидов — прегненолон и 17α -гидроксипрегненолон — могут также превращаться в прогестерон и 17α -прогестерон соответственно под действием фермента HSD3B1 и затем проходят по пути Δ^4 биосинтеза тестостерона. Однако в яичках человека путь Δ^5 является преобладающим для синтеза ранних стероидов, необходимых для выработки тестостерона. Ферменты *ароматаза (CYP19A1)* и *5 α -редуктаза 1-го типа (SRD5A1)*, основная изоформа в яичках) могут превращать тестостерон в активные метаболиты, эстрадиол и ДГТ соответственно.

Мутации ферментов, участвующих в биосинтезе тестостерона, приводят к нарушению дифференцировки половых органов различной степени 46,XY (мужской псевдогермафродитизм), в зависимости от тяжести андрогенного дефицита [62]. Тестостерон является основным андрогеном, вырабатываемым яичками. У людей средняя скорость секреции тестостерона составляет около 7000 мкг/сут. Яички также секретируют биологически значимые, но количественно небольшие количества 17α -прогестерона, прегненолона, Δ^4 -андростендиона и прогестерона. Кроме того, они вырабатывают совсем немного эстрадиола (около 10 мкг/сут) или ДГТ (около 69 мкг/сут) (рис. 3.9) [9, 63]. В ответ на пульсовую стимуляцию ЛГ тестостерон эпизодически секретируется в семенную вену, а затем попадает в системный кровоток. При этом импульсы тестостерона менее дискретные, имеют относительно небольшую амплитуду и следуют за импульсами ЛГ только после задержки 80–120 мин, что свидетельствует о замедленном ответе клеток Лейдига на стимуляцию ЛГ [45]. Кроме ультрадианных вариаций, уровень тестостерона у молодых мужчин имеет циркадные вариации, характеризующиеся максимальным подъемом на 140 нг/дл, с пиковым уровнем тестостерона примерно в 8 ч утра и надиром в 8 ч вечера [64]. У пожилых мужчин циркадные вариации уровня тестостерона сохранены, но ослаблены, с максимальным подъемом на 60 нг/

Рис. 3.9. Относительная скорость секреции стероидных гормонов в яичках человека. Скорость секреции рассчитывают по разнице уровня тестостерона и других стероидов между яичковой артерией и веной, принимая скорость секреции тестостерона 7000 мкг в течение 24 ч и используя следующую формулу: скорость секреции = принятая скорость секреции тестостерона / разница уровня между артерией и веной × разница для необходимого стероида. Тестостерон представляет собой основной стероидный гормон, секретируемый яичками; кроме того, вырабатываются намного меньшие количества 17-гидроксипрогестерона, прегненолона (Δ^5P), андростендиона (Δ^4A), прогестерона и дигидротестостерона (ДГТ). [Из Hammond G.L., Ruokonen A., Kontturi M. et al. The simultaneous radioimmunoassay of seven steroids in human spermatic and peripheral venous blood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977. Vol. 45. P. 16–24]



дл. Ответ тестостерона на стимуляцию ХГЧ (ЛГ-подобную) более выражен в утренние часы, чем в вечерние, и поэтому дневные вариации восприимчивости клеток Лейдига могут объяснять циркадные вариации уровня тестостерона [65]. Ультраничные и циркадные секреции тестостерона обуславливают различия в уровне тестостерона у одного пациента; в сочетании с вариабельностью анализа это подчеркивает важность повторного измерения при клиническом обследовании пациентов с проявлениями мужского гипогонадизма.

INSL3 представляет собой пептидный гормон семейства релаксин-инсулина, который вырабатывается клетками Лейдига и секретируется в кровь [66]. Уровень INSL3 отражает количество и дифференцировку клеток Лейдига. В пубертатном возрасте ЛГ вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток Лейдига и выработку INSL3. Уровень INSL3 постепенно повышается и достигает взрослых показателей примерно к 18 годам, и остается стабильным до 35–40 лет, после чего стабильно снижается. Больные анорхизмом и после двусторонней орхэктомии, у которых отсутствуют клетки Лейдига, и пациенты с хронической супрессией гонадотропинов, вызванной аналогами ГнРГ или антагонистами андрогенов, имеют неопределяемый или очень низкий уровень INSL3. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом уровень INSL3 не достигает определяемых значений; у этих пациентов стимуляция ХГЧ (ЛГ-подобная) повышает уровень тестостерона в течение 72–96 ч, но не оказывает стимулирующего влияния на уровень INSL3. Однако при длительной терапии ХГЧ, возможно, вследствие индукции дифференцировки клеток Лейдига на фоне постоянной ЛГ-подобной стимуляции, возрастает уровень как тестостерона, так и INSL3 [67]. После односторонней орхэктомии уровень INSL3 занимает промежуточное положение между нормой и показателем у мужчин с двусторонней орхэктомией, но уровень тестостерона находится в пределах нормы и указывает на влияние количества клеток Лейдига на концентрацию циркулирующего INSL3.