

йодную недостаточность, прерывистый путь введения препарата повышает концентрацию йода в моче, но медиана ренальной экскреции йода остается в диапазоне легкой степени йодной недостаточности. Однако независимо от способа введения препарата (ежедневно или 5 дней в неделю) отмечено снижение числа детей, имеющих увеличение щитовидной железы, примерно в 1,5—2 раза, а также уменьшение объема щитовидной железы у большинства школьников, хотя дети и стали старше за период исследования.

В нашей работе показана высокая эффективность использования йодида калия с целью профилактики и лечения эндемического зоба в районах с легкой и умеренной степенью йодной недостаточности. Однако применение этого метода требует большой ответственности как со стороны родителей, так и со стороны органов здравоохранения, поскольку нерегулярный прием данного препарата снижает качество проводимого лечения.

## Выводы

1. В Павлово-Посадском районе Московской области наблюдается легкая и умеренная степень

йодной недостаточности с колебаниями частоты зоба от 14 до 23%.

2. Ежедневный прием 100 мкг йодида калия в районе с легкой и умеренной степенью йодной недостаточности позволяет поддерживать нормальную экскрецию йода с мочой у детей 10—11 лет.

3. Регулярный прием 100 мкг йодида калия в течение 6 мес снижает частоту увеличения щитовидной железы у детей школьного возраста в 1,5—2 раза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Назаров А. Н., Майорова Н. М., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 4. — С. 11—13.
2. Свириденко Н. Ю., Майорова Н. М., Назаров А. Н. и др. // Там же. — 1995. — № 6. — С. 8—11.
3. Хетцель Б. Повесть о йодной недостаточности. Международные усилия в области питания. — М., 1994.
4. Delange F., Benker G., Caron H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, N 2. — p. 180—187.
5. Hetzel B. // Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern. — New York, 1993. — P. 25—35.
6. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization. WHO. — Geneva, 1994.

Поступила 04.02.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.681-008.64 — 07:616.154:577:175.62

М. В. Корякин, А. С. Акопян, В. И. Васильев

## О ВЗАИМОСВЯЗИ АНДРОГЕНОВ ЯИЧЕК И НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ГИПОГОНАДИЗМЕ

Республиканский центр репродукции человека и планирования семьи (дир. — канд. мед. наук А. С. Акопян) Минздрава РФ, Москва

На основании обследования 14 здоровых взрослых мужчин, включающего определение в периферической крови содержания основных андрогенов надпочечников и яичек, а также их предшественников по синтезу, эстрадиола и гонадотропных гормонов гипофиза, установлено, что показатели основных андрогенов надпочечников и яичек не коррелируют между собой. При изучении гормонального статуса 24 пациентов с гипогонадизмом обнаружено, что дефицит синтеза яичковых андрогенов не компенсируется гиперпродукцией надпочечниковых андрогенов. Установлено также, что продукция тестостерона у пациентов с приобретенным анорхизмом, не получавших ранее заместительной терапии андрогенными препаратами, составляет приблизительно 1/12 от продукции этого гормона у взрослых здоровых мужчин. Из полученных данных авторы делают вывод, что секреция яичковых и надпочечниковых андрогенов не имеет единого механизма регуляции.

Examinations of 14 healthy males, including measurements of the main adrenal and testicular androgens and their precursors, estradiol, and pituitary gonadotropic hormones in the peripheral blood, revealed that the levels of the main adrenal and testicular androgens do not correlate. Assessment of the hormonal status of 24 patients with hypogonadism showed that a deficit in the production of testicular androgens is not compensated for by hyperproduction of adrenal androgens. Testosterone production in patients with acquired anorchism, who were never administered substitute androgen therapy, is about 1/12 of this hormone's production in health. Hence, the secretion of testicular and adrenal androgens is regulated by different mechanisms.

Взаимоотношения между яичками и надпочечниками сложны и относятся к малоизученной области клинической медицины. Анализ связей между андрогенной функцией яичек и надпочечников проводился лишь в единичных исследованиях. Первыми сообщили о наличии прямой корреляционной зависимости между основными андрогенами, синтезируемыми яичками и надпочечниками — тестостероном и дегидроэпиандростероном (ДГЭА-С), в 1981 г. L. Parker и E. Lifrak [4]. В этом же году положительную корреляционную связь между ДГЭА-С, с одной стороны, и общим

тестостероном, индексом свободного тестостерона, андростендионом и 17- $\alpha$ -гидроксипрогестероном, с другой стороны, подтвердили P. Haning и соавт. [3].

Тем не менее недавнее расширенное исследование по определению корреляционной зависимости между яичковыми и надпочечниковыми андрогенами выявило положительную связь только между показателями андростендиона и тестостерона и отсутствие какой-либо зависимости между тестостероном и ДГЭА-С, как и между андростендионом и ДГЭА-С [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение яичково-надпочечниковых взаимоотношений у здоровых взрослых мужчин и мужчин с гипогонадизмом.

## Материалы и методы

Обследовано 14 здоровых мужчин (средний возраст  $35,2 \pm 6,6$  года), 14 пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом (средний возраст  $31,7 \pm 6,6$  года), 10 пациентов с нормогонадотропным гипогонадизмом (средний возраст  $30,0 \pm 5,5$  года) и 6 пациентов с приобретенным анорхизмом, ранее не получавших заместительной терапии андрогенными препаратами (средний возраст  $26,2 \pm 4,8$  года). В число обследованных, за исключением пациентов с анорхизмом, не вошли мужчины, имевшие в анамнезе острые или хронические заболевания яичек и их придатков, перенесшие оперативные вмешательства на органах мошонки, паховых каналах и сосудах яичек. У всех обследованных было исключено варикоцеле: пальпаторно и при ультразвуковой доплерографии.

У всех здоровых мужчин и пациентов с гипогонадизмом после ночного сна в период между 8 ч 30 мин и 9 ч 00 мин натошак в положении сидя исследовали периферическую кровь на содержание фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, тестостерона, эстрадиола, прогестерона, 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона — прямого предшественника в синтезе андростендиона в коре надпочечника, 17- $\alpha$ -гидроксипрегненолона, кортизола, ДГЭА-С. Кроме того, у этих же обследуемых определяли суточную экскрецию ДГЭА-С с мочой. У пациентов с анорхизмом при тех же стандартных условиях исследовали периферическую кровь на содержание тестостерона и ДГЭА-С.

Содержание всех указанных гормонов определяли радиоиммунным методом, реагентами, стандартизованными ВОЗ по программе "Репродукция человека".

У всех здоровых мужчин и пациентов с гипогонадизмом объем яичек определяли методом, предложенным Н. Takihaga и соавт. [5].

## Результаты и их обсуждение

Результаты исследований представлены в таблице.

При статистической обработке данных, полученных в группе здоровых мужчин, обнаружен ряд корреляционных связей, в том числе положительная между объемом яичек и массой тела обследованных мужчин ( $r = 0,72$ ,  $p = 0,004$ ); отрицательная между объемом яичек и показателями ФСГ в периферической крови ( $r = -0,75$ ;  $p = 0,002$ ) (рис. 1); положительная между показателями ЛГ и ФСГ в периферической крови ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,014$ ); отрицательная между возрастом обследуемых и показателями ДГЭА-С в периферической крови ( $r = -0,80$ ;  $p = 0,016$ ); положительная между показателями 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона и ДГЭА-С в периферической крови ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,042$ ) (рис. 2).

При статистической обработке данных, полученных в группе мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом, выявлен ряд корреляционных связей: отрицательная между объемом яичек и показателя-

Результаты обследования здоровых мужчин, пациентов с гипергонадотропным и нормогонадотропным гипогонадизмом ( $M \pm m$ )

Группа обследуемых	Рост, см	Масса тела, кг	Объем правого яичка, см <sup>3</sup>	Объем левого яичка, см <sup>3</sup>	Суммарный объем яичек, см <sup>3</sup>	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	Пролактин, мЕД/л	Тестостерон, нмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	17- $\alpha$ -гидроксипрогестерон, нмоль/л	17- $\alpha$ -гидроксипрегненолон, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	ДГЭА-С, нмоль/л	Экскреция ДГЭА-С с мочой, нмоль на 1 г креатинина
Здоровые мужчины (n = 14)	181,0 ± 6,9	81,8 ± 10,7	17,0 ± 4,4	17,0 ± 4,4	34,0 ± 7,4	5,7 ± 3,0	2,3 ± 1,6	246,5 ± 133,3	20,0 ± 4,8	161,3 ± 32,5	1,6 ± 1,0	6,9 ± 4,5	7,2 ± 0,9	505,6 ± 263,1	1758,4 ± 528,0	1288,4 ± 649,8
Пациенты с гипергонадотропным гипогонадизмом (n = 14)	176,8 ± 9,1	82,9 ± 15,1	3,7 ± 2,5	2,2 ± 2,1	5,9 ± 3,9	28,4 ± 14,5	31,3 ± 14,6	502,3 ± 208,8	7,6 ± 4,0	251,3 ± 116,6	2,2 ± 1,7	6,6 ± 2,4	7,0 ± 1,1	377 ± 115,0	899,0 ± 485,1	1495,7 ± 695,0
Пациенты с нормогонадотропным гипогонадизмом (n = 10)	181,0 ± 7,1	84,0 ± 19,5	6,7 ± 5,7	6,8 ± 4,1	12,3 ± 10,6	5,4 ± 5,1	4,0 ± 3,1	274,0 ± 203,5	7,6 ± 5,5	196,0 ± 142,9	2,0 ± 0,5	6,6 ± 0,3	6,9 ± 0,7	433,4 ± 94,2	1583,2 ± 1234,1	1539,4 ± 955,6

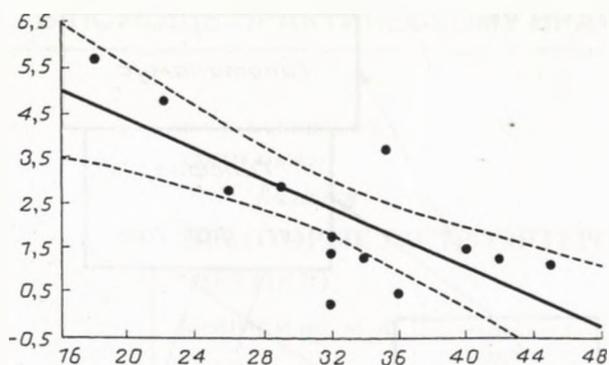


Рис. 1. Обратная корреляционная зависимость между уровнем ФСГ в периферической крови и суммарным объемом яичек у здоровых мужчин ( $r = -0,75$ ).

По оси ординат — уровень ФСГ в периферической крови (в ЕД/л); по оси абсцисс — суммарный объем яичек (в см<sup>3</sup>).

ми ЛГ в периферической крови ( $r = -0,78$ ;  $p = 0,001$ ); отрицательные между уровнем эстрадиола и ЛГ в периферической крови ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,031$ ), между уровнем эстрадиола и ФСГ ( $r = -0,86$ ;  $p = 0,007$ ), между уровнем эстрадиола и пролактина ( $r = -0,76$ ,  $p = 0,002$ ); положительные между уровнем тестостерона и прогестерона в периферической крови ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,001$ ), между уровнем тестостерона и 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона ( $r = 0,89$ ,  $p = 0,001$ ); положительная между уровнем ФСГ и пролактина в периферической крови ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,016$ ).

При статистической обработке данных, полученных в группе мужчин с нормогонадотропным гипогонадизмом, обнаружен ряд корреляционных связей, в том числе положительная между уровнем тестостерона и ДГЭА-С в периферической крови ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,029$ ); положительная между уровнем эстрадиола и ДГЭА-С в периферической крови ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,014$ ); отрицательная между уровнем экскреции ДГЭА-С с мочой и уровнем ЛГ в периферической крови ( $r = -0,71$ ;  $p = 0,023$ ); отрицательная между уровнем эстрадиола и ФСГ в периферической крови ( $r = -0,86$ ;  $p = 0,001$ ); положительные между суммарным объемом яичек обследованных мужчин и уровнем ЛГ в периферической крови ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,014$ ), между суммарным объемом яичек обследованных мужчин и уровнем тестостерона в

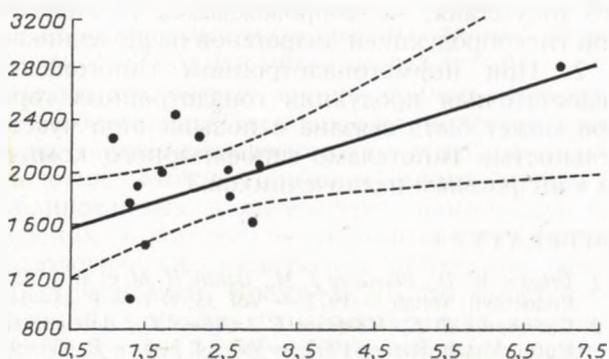


Рис. 2. Прямая корреляционная зависимость между уровнем 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона и ДГЭА-С в периферической крови у здоровых мужчин ( $r = 0,72$ ).

По оси ординат — уровень ДГЭА-С в периферической крови у здоровых мужчин (в нмоль/л). По оси абсцисс — уровень 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона в периферической крови (в нмоль/л).

периферической крови ( $r = 0,94$ ,  $p = 0,001$ ); между суммарным объемом яичек обследованных мужчин и уровнем пролактина в периферической крови ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,013$ ); положительные между уровнем пролактина и ДГЭА-С в периферической крови ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,001$ ) и между уровнем пролактина и тестостерона в периферической крови ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,001$ ).

Средний объем яичек (как правых и левых, так и суммарный) у мужчин с гипогонадизмом оказался достоверно меньше, чем у здоровых ( $p = 0,001$ ).

Из всех гормональных параметров у пациентов с нормогонадотропным гипогонадизмом в отличие от пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом только уровень тестостерона в периферической крови существенно ( $p = 0,001$ ) отличался от такового у здоровых мужчин.

У пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом по сравнению со здоровыми мужчинами повышенными оказались не только уровни ФСГ ( $p = 0,001$ ), ЛГ ( $p = 0,001$ ), но и уровень пролактина ( $p = 0,001$ ) при достоверно более низких уровнях тестостерона ( $p = 0,001$ ) и более высоком уровне эстрадиола ( $p = 0,011$ ). Различий в содержании прогестерона, 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона, 17- $\alpha$ -гидроксипрегненолона, ДГЭА-С в периферической крови и экскреции ДГЭА-С с мочой у пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом и у здоровых мужчин не выявлено.

Содержание андрогенов, вырабатываемых надпочечниками и яичками, а также других стероидных гормонов надпочечников в периферической крови и уровень экскреции ДГЭА-С с мочой у пациентов с двумя формами гипогонадизма оказались практически одинаковыми.

Уровень тестостерона в периферической крови у пациентов с анорхизмом составил  $1,5 \pm 0,3$  нмоль/л, ДГЭА-С —  $867,3 \pm 312,1$  нмоль/л.

Показатель тестостерона в периферической крови у пациентов с анорхизмом оказался достоверно более низким, чем у здоровых мужчин ( $p = 0,001$ ) и пациентов с гипогонадизмом ( $p = 0,009$ ), а уровень ДГЭА-С существенно не отличался от такового ни у пациентов с гипогонадизмом, ни у здоровых мужчин.

Обобщая полученные результаты, мы можем утверждать следующее.

У взрослых здоровых мужчин отсутствует какая-либо корреляционная связь между основными андрогенами, вырабатываемыми яичками и надпочечниками: тестостероном и ДГЭА-С.

Наличие положительной корреляционной связи, обнаруженной между 17- $\alpha$ -гидроксипрогестероном и ДГЭА-С в периферической крови, вполне объяснимо, поскольку 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерон и ДГЭА-С способны к взаимопревращению в один и тот же андрогенный стероид — андростендион и соответственно в процессе своих метаболических превращений могут находиться в положительной корреляционной зависимости.

Второе заключение данного исследования вытекает из результатов обследования пациентов с гипогонадизмом и анорхизмом. Дефицит яичковых андрогенов не приводит к компенсаторному увеличению секреции андрогенов надпочечниками. Показатели надпочечниковых стероидов, включая андрогены, у пациентов с гипогонадизмом существенно не отличались от таковых у здоро-

вых мужчин. Это соответствует данным других авторов, проводивших аналогичные исследования [1].

Из этих 2 результатов следует еще 1: секреция надпочечниковых и яичковых андрогенов не имеет единого механизма регуляции.

Участие надпочечников в продукции тестостерона за счет прямой секреции и конверсии других надпочечниковых стероидов в тестостерон составляет в среднем 1/12,3 от продукции тестостерона яичками. Именно таково соотношение среднего уровня тестостерона в периферической крови у пациентов с анорхизмом к среднему уровню тестостерона в периферической крови у здоровых взрослых мужчин.

Что касается секреции андрогенов у пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом, то кажущаяся противестественность положительной корреляционной зависимости между уровнем тестостерона в периферической крови, с одной стороны, и уровнем прогестерона и 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона, с другой, закономерна, поскольку она указывает как на нарушение синтеза тестостерона в клетках Лейдига при гипогонадизме, так и на прямое превращение надпочечниковых стероидов в тестостерон. При этом чем меньше объем яичек и соответственно количество клеток Лейдига, тем больше дефицит тестостерона и тем выше уровень ЛГ. Это подтверждает прямая корреляционная зависимость между суммарным объемом яичек и показателями ЛГ в периферической крови ( $r = 0,78$ ). Наличие отрицательной корреляционной связи между гонадотропными гормонами гипофиза и уровнем эстрадиола в периферической крови еще раз подтверждает значение эстрадиола в механизме обратной связи регуляции секреции ЛГ, ФСГ и пролактина.

Неожиданные и, на наш взгляд, самые интересные результаты получены у пациентов с нормогонадотропным гипогонадизмом. Секреция андрогенов у этих пациентов представляет собой тот редкий случай, когда существует положительная корреляционная связь между андрогенами надпочечников и яичек. Только у этих пациентов получена положительная корреляционная связь между уровнем тестостерона и эстрадиола, с одной стороны, и ДГЭА-С в периферической крови, с другой, при наличии положительной корреляционной зависимости между уровнем тестостерона в периферической крови и суммарным объемом яичек, между уровнем тестостерона и ЛГ и отрицательной связью между уровнями ЛГ и экскреции ДГЭА-С с мочой.

Анализируя эту сложную комбинацию, можно предположить, что причиной гипогонадизма у данных пациентов является повышенная чувствительность эндокринных нейронов гипоталамуса и гонадотрофов гипофиза, секретирующих ЛГ, не к тестостерону, а к ДГЭА-С (рис. 3).

Положительная корреляционная зависимость между ЛГ, с одной стороны, и тестостероном и объемом яичек, с другой, а также между ДГЭА-С и тестостероном и между ДГЭА-С и эстрадиолом показывает, что секреция тестостерона у этих пациентов является величиной, зависимой по меньшей мере от 2 факторов: не только от ЛГ, но и от ДГЭА-С за счет регулирующего действия ДГЭА-С на секрецию ЛГ.

В то же время положительная корреляционная связь между пролактином и тестостероном, про-

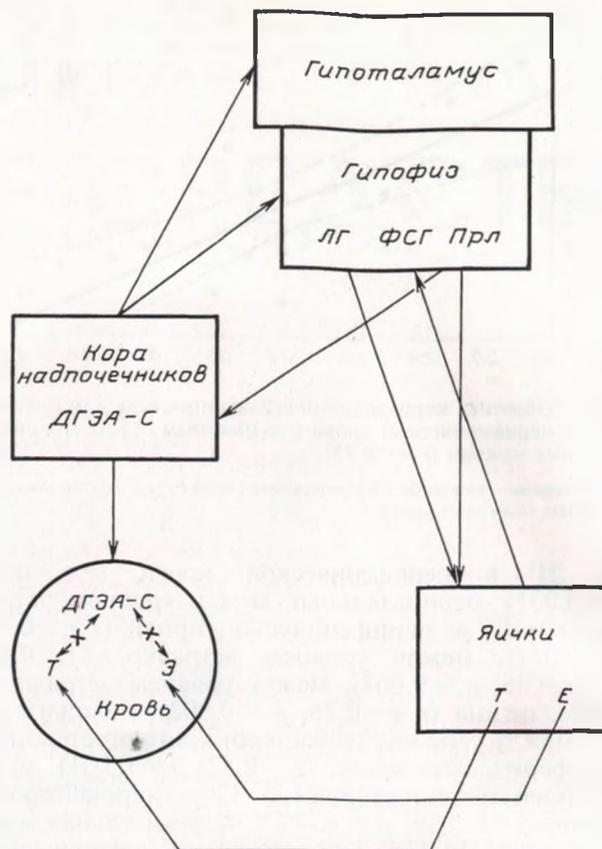


Рис. 3. Схема взаимоотношений между надпочечниками и яичками и регуляции секреторной функции яичек при нормогонадотропном гипогонадизме.

Прл — пролактин; Т — тестостерон; Э — эстрадиол.

лактином и ДГЭА-С указывает на то, что уровень тестостерона, как и ДГЭА-С, у пациентов с нормогонадотропным гипогонадизмом зависит от секреции пролактина.

## Выводы

1. Показатели основных андрогенов, синтезируемых надпочечниками и яичками в норме, в состоянии покоя напрямую не связаны между собой и подчиняются не менее чем 2 независимым системам контроля. При этом нарушении продукции андрогенов, обусловленное поражением яичек в условиях гипергонадотропного гипогонадизма или его отсутствия, не сопровождается компенсаторной гиперпродукцией андрогенов надпочечниками.

2. При нормогонадотропном гипогонадизме недостаточная продукция гонадотропных гормонов может быть связана с повышенной чувствительностью гипоталамо-гипофизарного комплекса к андрогенам надпочечников.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Drucker W. D., Blumberg J. M., Gandy H. M. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1972. — Vol. 35, N 1. — P. 48—54.
2. Georgiadis E. I., Matzoros C., Aliferis C., Bairinos M. // Horm. Metab. Res. — 1992. — Vol. 24, N 3. — P. 488—491.
3. Haning P. V., Carlson I. H., Shapiro S. S., Nollan W. E. // Fertil. Steril. — 1981. — Vol. 36, N 6. — P. 757—765.
4. Parker L. N., Lifrak E. T. // Horm. Metab. Res. — 1981. — Vol. 13, N 11. — P. 653—654.
5. Takihara H., Sakatoku J., Fujii M. et al. // Fertil. Steril. — 1983. — Vol. 39, N 6. — P. 836—840.

Поступила 14.04.97