

СОСТОЯНИЕ ПОЛОВЫХ И СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЯИЧЕК ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПОГОНАДИЗМЕ У МУЖЧИН

Кафедра терапии усовершенствования врачей (нач. — проф. С. Б. Шустов) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Рассмотрено течение первичного гипогонадизма у мужчин во взаимосвязи гаметогенной и гормональной функций яичек. О состоянии гаметогенеза судили по результатам цитоморфологического исследования эякулята. Диагностика состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла включала в себя определение содержания в крови ФСГ, ЛГ, тестостерона и пролактина. Обследовано 320 мужчин, в том числе 291 с нарушениями сперматогенеза. На основании изменений гормональных параметров, сопутствующих изменениям гаметогенеза, пришли к следующим выводам: 1. Нарушения гаметогенеза при первичной тестикулярной недостаточности предваряют изменения в состоянии нейроэндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла. 2. Недостаточность гаметогенеза через нарушение эндокринной функции клеток Сертоли приводит к закономерной гиперсекреции ФСГ. 3. Декомпенсация эндокринной функции клеток Сертоли участвует в формировании гиперсекреции ЛГ. 4. Гиперсекреция ЛГ участвует в декомпенсации стероидогенеза в клетках Лейдига гонад.

The course of male hypogonadism is analyzed in the dynamic functional system including gametogenesis and the endocrine hypothalamo-pituitary-gonadal cycle. Gametogenesis was assessed by the results of cytomorphological analysis of the ejaculate. The hypothalamo-pituitary-gonadal cycle was assessed by measuring FSH, LH, testosterone, and prolactin in the blood. A total of 343 men were examined, 314 of these with spermatogenesis disorders. The continuity of changes in the gametogenesis - hypothalamo-pituitary-gonadal cycle system in the pathogenesis of hypogonadal and primary testicular insufficiency is determined.

Взаимодействие сперматогенной и андрогенной функций гонад обеспечивает формирование мужского фенотипа и поддержание репродуктивной способности организма. Недостаточность этих функций, или гипогонадизм, сопровождается нарушениями полового и соматического развития, бесплодием [4, 5]. На уровне гонад структурную основу сперматогенной функции составляют половые и фолликулярные клетки Сертоли герминативного эпителия семенных канальцев, андрогенной функции — интерстициальные клетки Лейдига.

Являясь неотъемлемой частью герминативного эпителия, клетки Сертоли объединяют половые клетки с нейроэндокринным гипоталамо-гипофизарно-гонадным циклом в единую функциональную систему со всеми свойствами таковой. Изменение состояния любого уровня функциональной системы закономерно приводят к адаптационно-компенсаторным изменениям на других ее уровнях. При этом осуществление прямых и обратных связей гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла опосредуется главным образом нейротрансмиттерами ЦНС, гонадолиберином гипоталамуса, фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ) гормонами гипофиза, половыми гормонами, андрогенсвязывающим белком и ингибином гонад [1—3, 8, 9, 11, 14].

Не вызывает сомнений, что изменения взаимоотношений между половыми клетками и структурами нейроэндокринного цикла играют немаловажную роль в патогенезе первичной тестикулярной недостаточности. Исходя из этих позиций, нами было рассмотрено течение первичного гипогонадизма у мужчин во взаимосвязи гаметогенной и гормональной функций гонад.

Материалы и методы

Работу выполняли по материалам обследования мужчин, состоящих в бездетном браке, проводившегося нами в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. Обследованы 291 мужчина с первичной недостаточностью сперматогенной функции яичек и 29 здоровых мужчин. Возраст обследованных варьировал от 19 до 46 лет (в среднем $30,9 \pm 0,5$ года).

Состояние сперматогенеза определяли цитоморфологическим исследованием эякулята. Нормоспермии соответствовали следующие показатели: объем $\geq 1,0$ мл, концентрация сперматозоидов ≥ 20 млн/мл, количество подвижных сперматозоидов $\geq 40\%$, количество морфологически нормальных сперматозоидов $> 60\%$ [6]. По форме патоспермии у 63 мужчин была азооспермия, у 62 — выраженная олигозооспермия (< 10 млн/мл), у 44 — умеренная олигозооспермия (10—19 млн/мл), у 122 — астенозооспермия ($< 40\%$ подвижных).

Диагностика функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадного нейроэндокринного цикла включала определение содержания в крови тестостерона, ФСГ, ЛГ и пролактина стандартными радиоиммунологическими методами. Нормативные уровни этих гормонов в крови здоровых мужчин были в следующих пределах: ФСГ 1,2—5,5 МЕ/л, ЛГ 2,5—8,5 МЕ/л, пролактин 110,0—600,0 мМЕ/л, тестостерон 12—40 нмоль/л.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным программам на ЭВМ с определением $M \pm m$, нормированного отклонения t и уровня значимости p .

Результаты и их обсуждение

Мы рассмотрели содержание тестостерона, ФСГ, ЛГ и пролактина в крови мужчин в зависимости от состояния гаметогенной функции яичек

Обследуемая группа	Тестостерон, нмоль/л	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Пролактин, мМЕ/л
Нормоспермия ($93,4 \pm 7,6$ млн/мл) ($n = 29$)	$17,8 \pm 1,5$	$2,7 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,5$	$219,3 \pm 46,6$
Астенозооспермия ($57,9 \pm 3,1$ млн/мл) ($n = 122$)	$18,2 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,3$	$249,7 \pm 19,8$
Олигозооспермия ($10-19$ млн/мл) ($n = 44$)	$15,2 \pm 1,2$	$5,6 \pm 0,5^*$	$6,9 \pm 0,5$	$338,1 \pm 37,5$
Олигозооспермия (<10 млн/мл) ($n = 62$)	$13,4 \pm 1,0$	$8,7 \pm 0,7^*$	$10,9 \pm 0,9^*$	$350,3 \pm 21,7$
Азооспермия (отсутствие половых клеток) ($n = 63$)	$10,2 \pm 0,9^*$	$15,3 \pm 1,7^*$	$15,0 \pm 1,5^*$	$370,4 \pm 25,1$

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с предыдущей группой обследования.

(см. таблицу). Надо отметить, что, несмотря на достаточно широкие границы нормоспермии в отношении количественной характеристики сперматогенеза (≥ 20 млн/мл), средняя концентрация сперматозоидов в таком случае ($93,4 \pm 7,6$ млн/мл) была существенно выше, чем при астенозооспермии ($57,9 \pm 3,1$ млн/мл; $p < 0,01$).

Обращает на себя внимание тот факт, что с последовательным понижением сперматогенной функции яичек при переходе от нормоспермии к астенозооспермии, умеренной и выраженной олигозооспермии вплоть до азооспермии имело место закономерное понижение содержания тестостерона в крови. Вместе с тем уровень тестостерона, выходящий за рамки нормативного, наблюдали лишь при азооспермии, и даже в этом случае он был близок к нижней границе физиологической нормы.

Возрастающий уровень ФСГ в крови переходил порог нормативного содержания при понижении концентрации сперматозоидов < 20 млн/мл и при азооспермии достигал наиболее высокого значения.

По содержанию ЛГ в крови наблюдали те же тенденции, но с некоторым отставанием относительно повышающегося уровня ФСГ. Так, только при выраженной олигозооспермии уровень ЛГ выходил за рамки нормативного содержания у здоровых мужчин и существенно повышался при азооспермии.

С повышением содержания гонадотропных гормонов в крови закономерно нарастало, оставаясь в пределах нормального, содержание пролактина.

Последовательность нарушений состояния половых и соматических клеток яичек при первичном гипогонадизме у мужчин изучали путем сопоставления показателей, характеризующих гаметогенез, с гормональными параметрами гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла. Состояние гаметогенной функции рассматривали по клиническим параметрам эякулята. О состоянии соматических клеток яичек судили по их гормональной функции, интерпретацию которой строили на основании содержания в крови тестостерона — секреторного продукта клеток Лейдига, а также на основании содержания в крови гонадотропных гормонов, косвенно отражающих гормональное состояние клеток Сертоли и клеток Лейдига. Репрезентативность обследуемой совокупности определялась тем, что в ней были отражены все возможные состояния гаметогенной функции от нормоспермии до азооспермии.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что нарушение гаметогенеза, проявляющееся патологическим снижением двигательной способности половых клеток и повышением количества морфологически аномальных половых клеток при относительном, во всяком случае в пределах физиологической нормы, понижении concentra-

ции сперматозоидов, протекает на фоне нормальных уровней гормонов, участвующих в гипоталамо-гипофизарно-гонадном цикле. Первым эндокринным сигналом неблагополучия в гонадах явилось статистически значимое повышение содержания ФСГ в крови, что имело место при умеренной олигозооспермии ($10-19$ млн/мл). По мере нарастания олигозооспермии (< 10 млн/мл) наблюдали еще большее повышение уровня ФСГ, которое сопровождалось возрастанием содержания ЛГ в крови, при этом концентрация тестостерона сохранялась в нормальных пределах. Гипоандрогенемия имела место при асперматогенезе и высоком уровне секреции обоих гонадотропных гормонов, достигавшем 15 МЕ/л для каждого.

Из факта, что нарушение гаметогенной функции яичек (ухудшение морфологии и двигательной способности половых клеток, относительное понижение их продукции) до определенных пределов происходит при нормальных показателях эндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла, следует, что повреждение гаметогенеза при первичном гипогонадизме предшествует изменениям эндокринной функции клеток Сертоли и клеток Лейдига.

Усугубление гаметогенных расстройств, прежде всего количественная недостаточность сперматозоидов (< 20 млн/мл), приводит к нарушению гормональной функции клеток Сертоли. Об этом свидетельствует повышение уровня ФСГ в крови, который отражает секреторную активность клеток Сертоли прежде всего в отношении ингибина и андрогенсвязывающего белка. Эти белки, как известно, оказывают тормозящее воздействие на секрецию ФСГ гипофизом [3, 9]. Недостаточность ингибина вызывает повышение секреции ФСГ, которое направлено на компенсацию нарушенной функции клеток Сертоли секретировать продукты обратной связи. В итоге складывается картина гипергонадотропного по ФСГ гипогонадизма, при котором усиленная стимуляция ФСГ не приводит к увеличению секреции ингибина, что свидетельствует о декомпенсации функции клеток Сертоли секретировать его. Формируется порочный круг ингибин—ФСГ.

Дальнейшее понижение продукции сперматозоидов (< 10 млн/мл) сопровождается еще более значительным сокращением гормональной активности клеток Сертоли, о чем свидетельствует рост уровня ФСГ в крови. Этот вторичный порог повышения уровня ФСГ сочетается с патологическим повышением уровня ЛГ в крови. Нормальное содержание тестостерона при этом свидетельствует о достаточном стероидогенезе в клетках Лейдига. Не исключено, что в таком случае нарушение ароматизации андрогенов в клетках Сертоли является ис-

точником повышенной секреции ЛГ [12, 15]. По нашим наблюдениям, эстрадиол (но не тестостерон) отрицательно коррелирует с содержанием ЛГ в крови [7]. Другим источником повышения секреции ЛГ при нормальном уровне тестостерона может быть неадекватная секреция клетками Сертоли андрогенсвязывающего белка, приводящая в таком случае к неадекватному связыванию части андрогенов. Однако в любом случае картина гипергонадотропного по ФСГ и ЛГ гипогонадизма формируется через нарушение функционального состояния клеток Сертоли.

По-видимому, декомпенсированная функция клеток Сертоли секретировать ингибин, наблюдаемая при умеренной олигозооспермии, в условиях дальнейшего понижения гаметогенеза (< 10 млн/мл) нарушается и в отношении взаимосвязей с клетками Лейдига. Поэтому повышение секреции ЛГ на фоне нормального уровня тестостерона в крови, но связанное со вторым порогом повышения секреции ФСГ, свидетельствует, скорее, о наступлении декомпенсации функции клеток Сертоли опосредовать связи с клетками Лейдига, которые пока продолжают обеспечивать достаточный стероидогенез. Возможно, что этот достаточный стероидогенез достигается за счет гиперплазии клеток Лейдига, описываемой в случае нефизиологической стимуляции ЛГ [15].

И, наконец, появление гипоандрогенемии, связанное с третьим порогом повышения уровня ФСГ и вторым порогом повышения уровня ЛГ в крови, может быть объяснено наступлением декомпенсации гормональной функции клеток Лейдига. Таким образом, нарушение тестикулярного стероидогенеза является завершающим этапом в патогенезе первичного гипогонадизма.

Мы обследовали только мужчин, состоящих в бездетном браке. Очевидно, что в эту категорию не могли войти пациенты с более значительными поражениями функции гонад — с соматическими проявлениями дефицита андрогенов и нарушениями полового развития. Известно, что у таких больных определяются очень высокие уровни гонадотропных гормонов [4].

Основываясь на совокупности приведенных данных, мы считаем, что повреждение гаметогенеза при первичном гипогонадизме приводит к последующим изменениям состояния эндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла. Последовательность этих изменений в патогенезе первичного гипогонадизма выглядит следующим образом: за нарушениями гаметогенеза следуют повреждения эндокринной функции клеток Сертоли яичек, в ответ на которые включается компенсаторная гиперсекреция ФСГ. Образуется порочный круг во взаимоотношениях клеток Сертоли с гонадотропоцитами аденогипофиза. Расстройство эн-

докринной функции клеток Сертоли далее, через нарушение ароматизации андрогенов или иных связей с клетками Лейдига, участвует в формировании гиперсекреции ЛГ. Нефизиологическая же стимуляция клеток Лейдига приводит к их гиперплазии с относительно компенсированным стероидогенезом [15]. Появление гипоандрогенемии объясняется наступлением декомпенсации эндокринной функции этих клеток.

В зависимости от времени наступления изменений во взаимоотношениях гаметогенеза и соматических клеток гонад в онтогенезе организма формируется картина первичного гипогонадизма с соматическими проявлениями гипоандрогенемии и нарушениями полового развития или без таковых.

Выводы

1. Нарушения гаметогенеза при первичной тестикулярной недостаточности предвещают изменения в состоянии нейроэндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла.
2. Недостаточность гаметогенеза через нарушение эндокринной функции клеток Сертоли приводит к закономерной гиперсекреции ФСГ.
3. Декомпенсация эндокринной функции клеток Сертоли участвует в формировании гиперсекреции ЛГ.
4. Гиперсекреция ЛГ участвует в формировании декомпенсации стероидогенеза в клетках Лейдига гонад.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пушино, 1995.
2. Бабичев В. Н. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 1. — С. 3—12.
3. Гончаров Н. П. // Там же. — 1996. — № 4. — С. 28—31.
4. Козлов Г. И. Клиника, диагностика и лечение гипогонадизма у мужчин: Метод. рекомендации. — М., 1986.
5. Старкова Н. Т. Основы клинической андрологии. — М., 1973.
6. Устишкина Т. И. // Акуш. и гин. — 1982. — № 4. — С. 21—23.
7. Устишкина Т. И. Этиологическая и патогенетическая структура бесплодия в семье: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990.
8. Dufau M. L. // Ann. Rev. Physiol. — 1988. — Vol. 50, N 4. — P. 483—508.
9. Franchimont P. // Ann. Endocr. — 1987. — Vol. 48, N 6. — P. 441—451.
10. Hornstein O. P., Becher H., Hoffmann N., Kleibl H. P. // Dtsch. med. Wschr. — 1974. — Bd. 93. — S. 1907—1914.
11. Kazunari Y., Mitsuhiro K. // Neurosci. Lett. — 1994. — Vol. 169, N 1—2. — P. 5—8.
12. Mills N. C. // Intern. J. Androl. — 1990. — Vol. 13, N 2. — P. 123—134.
13. Paniagua R., Histal M., Bravo M. P. // Hum. Path. — 1994. — Vol. 15, N 2. — P. 181—191.
14. Risbridger G. P., Robertson D. M., de Kretser D. M. // Acta endocr. (Kbh.) — 1990. — Vol. 122, N 6. — P. 673—682.
15. Tsai Pei-San, Hayes Tyrone B., Licht P. // Biol. Reprod. — 1994. — Vol. 50, N 1. — P. 144—151.

Поступила 17.07.98