

Гормоны
репродуктивной оси.
Лабораторные методы
оценки.

И.А.Новикова

Репродуктивная система

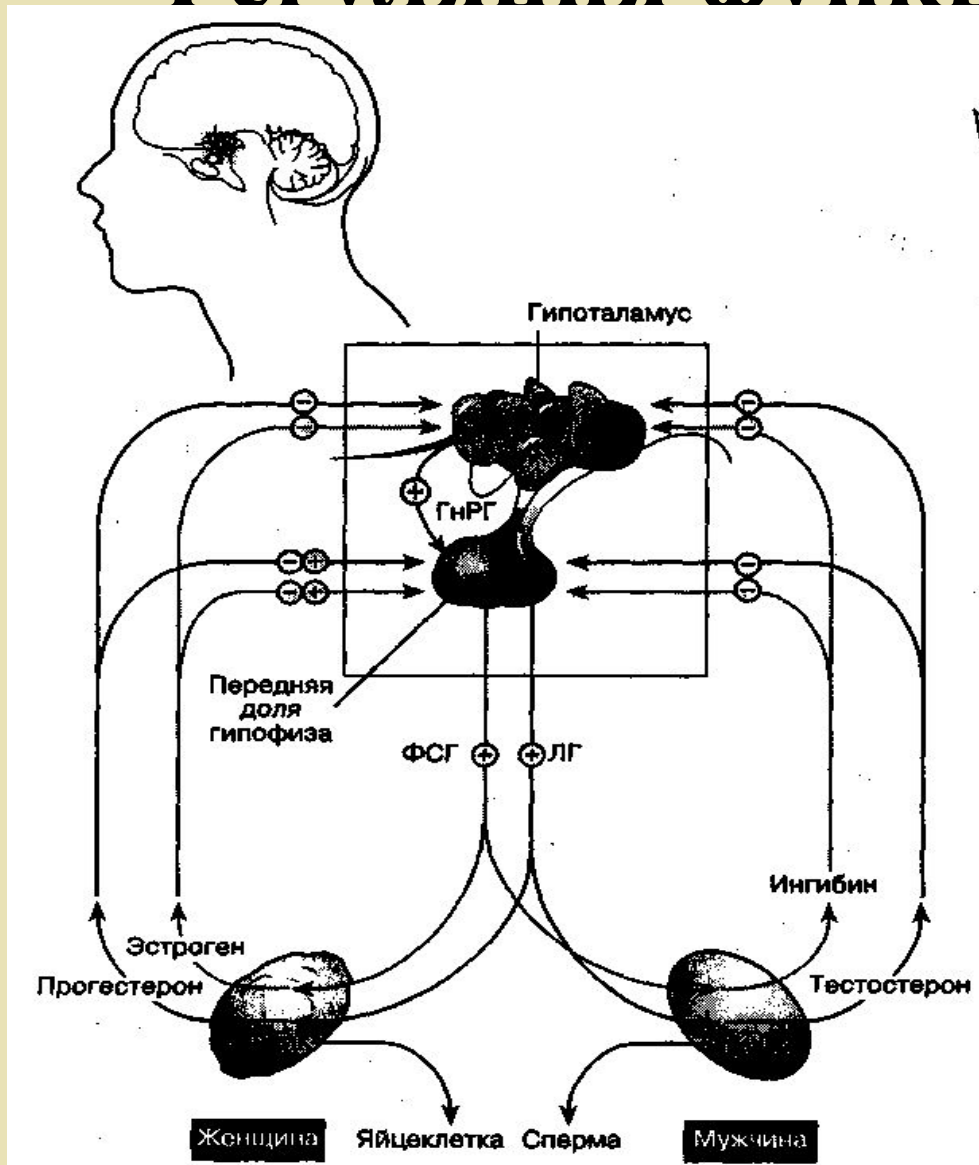
Репродуктивная система - это четырехузловая система, включающая:

- Гипоталамус - ГнРГ
- переднюю долю гипофиза – гонадотропины (ЛГ, ФСГ)
- гонады (андрогены, эстрогены, прогестерон)
- мишеневые ткани

Строение молекул ГнРГ, гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ) и половых стероидных гормонов (андрогены, эстрогены и прогестерон) абсолютно одинаково у обеих полов. Количество стероидных гормонов и механизмы обратной связи, регулирующие функцию гонад – разные.



Регуляция функции гонад



Женщины

- ◆ ФСГ-стимуляция фолликула, эстроген
- ◆ ЛГ – овуляция, прогестерон

Мужчины

- ◆ ФСГ – сперматогенез
- ◆ ЛГ - тестостерон

Гонадотропинрилизинг-гормон

ГнРГ (люлиберин) — декапептид, секретировается в импульсном режиме. Имеет очень короткий период полусуществования, не обнаруживается в значительном количестве в системном кровотоке. Выделение регулируется нейротрансмиттерами, норадреналином (стимуляция секреции), допамином и эндорфинами (подавление).

Действие: стимулирует секрецию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ).



Гонадотропины

ЛГ и ФСГ – гликопротеины с коротким периодом жизни. Секреция ЛГ постоянно поддерживается пульсирующими выбросами ГнРГ (каждые 90 минут). Секреция ФСГ контролируется и другими гормонами, включая эстроген и ингибин (продуцируется клетками Сертоли), которые угнетают его секрецию.

Выделение – с мочой в неизменном состоянии (в норме концентрация в моче соответствует концентрации в периферической крови).



Андрогены

Основные андрогены — тестостерон, дигидротестостерон (восстановленная дигидроформа тестостерона, биологическая активность выше).

Продуцируются: **в яичках (клетки Лейдига)**

в яичниках,

в жировой и других тканях из слабых андрогенов (ДГЭА, ДГЭА-сульфат и андростендион)

У женщин 1/3 тестостерона производится в яичниках, а оставшаяся часть — результат метаболизма надпочечниковых андрогенов.



Метаболизм и биологическая функция тестостерона

87-98% тестостерона циркулирует в крови в связанном состоянии — сексстероидсвязывающим глобулином и альбумином. Только свободный тестостерон (2% у мужчин, 1% у женщин) биологически активен.

Биологическая функция у мужчин — контролирует сперматогенез, функцию простаты, потенцию. У обоих полов — стимулирует либидо, влияет на рост волос и голос, является природным анаболическим гормоном.

Транспорт тестостерона

- ◆ Свободный тестостерон (1-3%)
- ◆ Связанный с альбумином (~ 40%)
- ◆ Связанный с секссвязывающим глобулином





Физиологическая роль тестостерона

- ◆ Во внутриутробном периоде индуцирует дифференцировку первичных половых клеток в сперматогонии и регулирует развитие половых протоков, необходим для функционального созревания гонадотропных клеток
- ◆ Стимулирует сперматогенез
- ◆ Подавляет секрецию ЛГ по принципу отрицательной обратной связи



Физиологическая роль дигидротестостерона

- ◆ Стимулирует развитие наружных половых органов во внутриутробном периоде и рост и функционирование яичек и полового члена в пубертатном периоде, других вторичных половых признаков
- ◆ Стимулирует сперматогенез
- ◆ Подавляет секрецию ЛГ

Тестостерон и дигидротестостерон связываются с одним и тем же рецептором, но у ДГТ аффинность выше. Маскулинизирующий эффект – только ДГТ.


Схема биосинтеза стероидных гормонов

Схема биосинтеза стероидных гормонов в половых железах и надпочечниках сходны. В коре имеется недостаток ферментов ароматазы и 17-кеторедуктазы. Необходимых для выработки половых гормонов (процесс останавливается на андростендионе). В половых железах имеется недостаток 21-гидроксилазы и 11-гидроксилазы, необходимых для образования ГК и минералкортикоидов.

Эстрогены

Эстрадиол - - вырабатывается в яичниках (в оболочке и гранулезных клетках фолликулов), при беременности – в плаценте, в постменопаузе – в коре надпочечников и периферической жировой ткани (ароматизация андрогенов) в большей части в виде эстрона. Транспорт – в крови 60% в комплексе с альбумином, остальная часть – с ГСПГ, 2-3% - в несвязанной форме.

Эстрон – синтезируется в печени и жировой ткани из андрогенов.



Биологическая функция эстрогенов:

**созревание влагалища, матки, фаллопиевых
труб**

**стимуляция роста эндометрия, секреции слизи
влагалища и шейки матки,**

развитие протоков и стромы молочных желез

распределение жира по женскому типу

**закрытие эпифизов и прекращение
линейного роста (у обоих полов!)**

**участие в метаболизме липидов, кальция,
процессе свертывания крови**

**стимуляция синтеза транспортных белков (ТСГ,
транскортина, ГСПГ)**

Прогестерон

Секреция:

- Яичники (желтое тело)
- Кора надпочечников (промежуточный продукт синтеза стероидных гормонов)
- Плацента

Транспорт: 1-2% - в свободном состоянии, остальное количество – в комплексе с альбумином, транскортином, тироксин связывающим глобулином (меньше).

Метаболизируется в печени, выводится с мочой в виде сульфата или глюкуронида прегнадиола.

Физиологическая функция прогестерона

Максимальный синтез – за 7 дней до начала менструации. Биологическая роль – подготовка стимулированного эстрогенами эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, ↑ развитие железистой ткани молочной железы. Пирогенный эффект – повышение базальной температуры тела (на $0,2-0,5^{\circ}$) при овуляции.

Если произошло оплодотворение, синтез прогестерона продолжается желтым телом беременности до появления плаценты на 8-ой неделе развития плода → начинается синтез прогестерона плацентой. Функция – снижение сократительной способности матки для сохранения беременности.

Эстрадиол у мужчин

Определяется в плазме здоровых мужчин в небольших концентрациях: $1/3$ секретируется яичками, а остальная часть образуется в результате метаболизма тестостерона в жировой ткани и печени.



Гонадная ось у эмбрионов

У эмбриона, вне зависимости от генетического пола, имеются анатомические предпосылки для развития внутренних проводящих структур и наружных гениталий любого пола.



Эмбриональное развитие мужской особи

Эмбриональное развитие мужской особи - фетальные яички под действием ХГТ, ЛГ и ФСГ продуцируют тестостерон и ТМС. Тестостерон способствует преобразованию вольфова протока во внутренние половые протоки мужчины, а ТМС способствует редукции мюллера протока и предотвращает запрограммированное развитие женских половых протоков. В течение около 6 месяцев после рождения яички продолжают секретировать тестостерон под влиянием ГнРГ, а затем содержание гонадотропинов и тестостерона падает до очень низких значений, которые сохраняются до полового созревания.

Эмбриональное развитие женской особи

Эмбриональное развитие женской особи – при отсутствии ингибирующего влияния тормозной мюллеровой субстанции яичек происходит развитие женских половых протоков, то есть специального стимулирующего гормонального сигнала не требуется. Содержание гонадотропинов очень низкое вплоть до полового созревания.



Гонадная ось в период полового созревания

В пубертатном периоде гонадная ось возобновляет свою функцию.

Ранний период:

1. **Первым измеряемым параметром начала полового созревания** как у мальчиков, так и у девочек, является **повышение содержания ДГЭА-сульфата** → появляются подмышечные и лобковые волосы.
2. Несколько позже большую роль начинают играть андрогены гонад, особенно у мальчиков → у обоих полов усиленное апокриновое потоотделение в подмышечных областях и повышенная функция сальных желез.
3. Эстрогены (образуются на этом этапе за счет ароматизации андрогенов).

Гонадная ось в период полового созревания (продолжение)

Поздний период:

У девочек - начинается синтез эстрогена в яичниках → завершение полового созревания.

У мальчиков - увеличение яичек → синтез тестостерона → выработка спермы.

Н.В! 1. У мальчиков в позднем пубертатном возрасте часто наблюдается гинекомастия (механизм: высокое содержание тестостерона → повышение концентрации эстрогена), однако она исчезает через несколько месяцев.

2. В пубертатный период отмечается скачок роста (за счет стимуляции половыми гормонами ИФР-1 (инсулиноподобного фактора роста)).

Гонадная ось у женщин детородного возраста

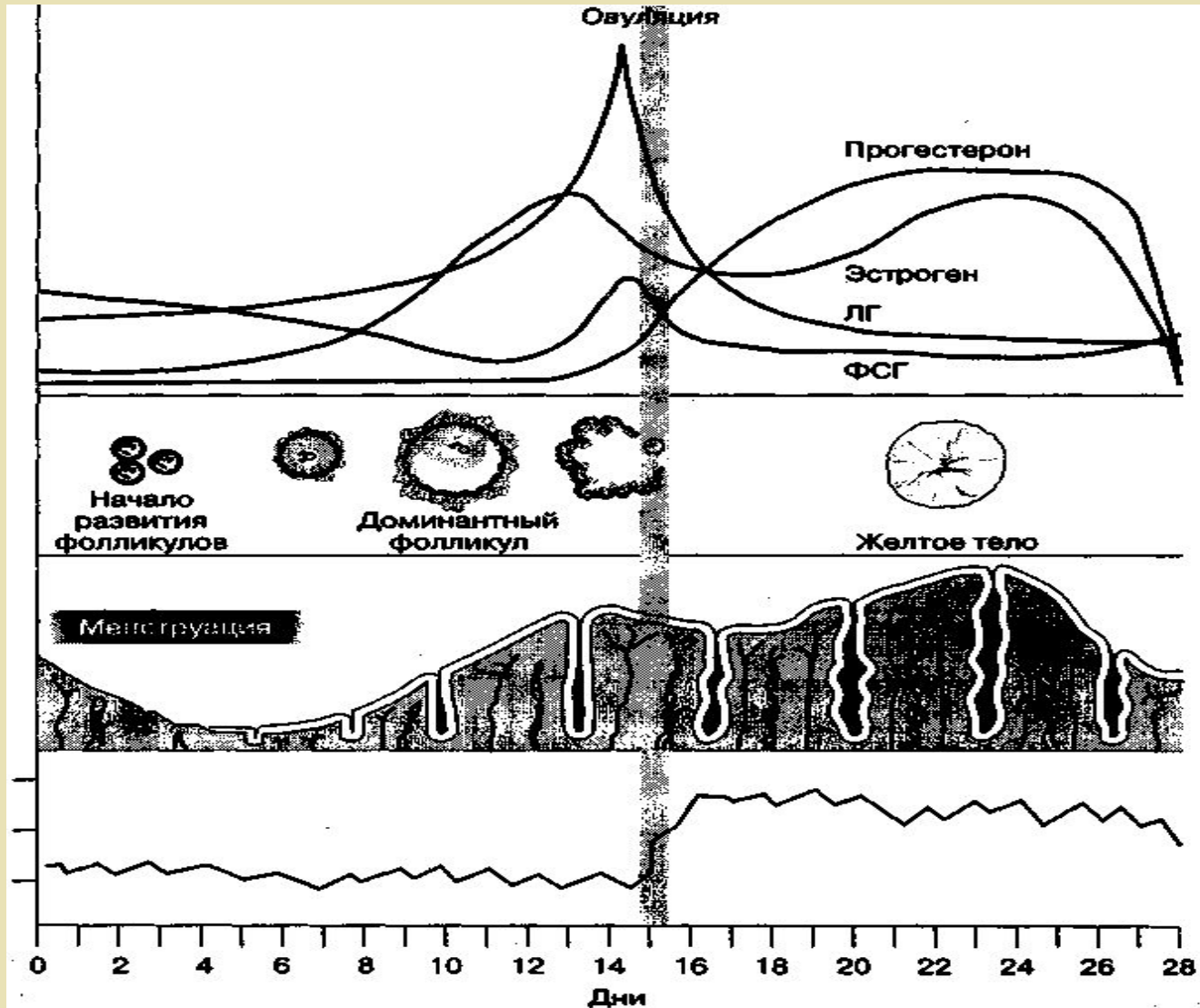
В первой половине менструального цикла – фолликулярной фазе, стимуляция яичников ЛГ и ФСГ приводит к развитию доминантного фолликула. Растущий фолликул продуцирует повышающиеся количества эстрогенов, что подавляет секрецию гонадотропина гипофизом по механизму отрицательной обратной связи. В конце фолликулярной фазы (непосредственно перед овуляцией) происходит быстрый рост концентрации эстрогенов, секреция ЛГ и ФСГ ↑↑↑ (положительная обратная связь). После овуляции (разрыв фолликула, превращение его в желтое тело) уровень ЛГ,ФСГ и эстрогенов падает на фоне повышающегося уровня прогестерона. В середине лютеиновой фазы наблюдается максимум прогестерона и параллельно поднимаются эстрогены – ингибция гонадотропинов. К концу цикла содержание эстрогена и прогестерона падает ниже уровня, необходимого для поддержания функционирования эндометрия → менструация → отмена ингибции секреции гонадотропинов → новый цикл.

Т.о. эстроген является преобладающим половым гормоном в течение первой фазы цикла, а во второй фазе эстроген и прогестерон обнаруживаются в значительных количествах

Динамика половых гормонов в процессе менструального цикла

Фолликулярная фаза

Фаза желтого тела

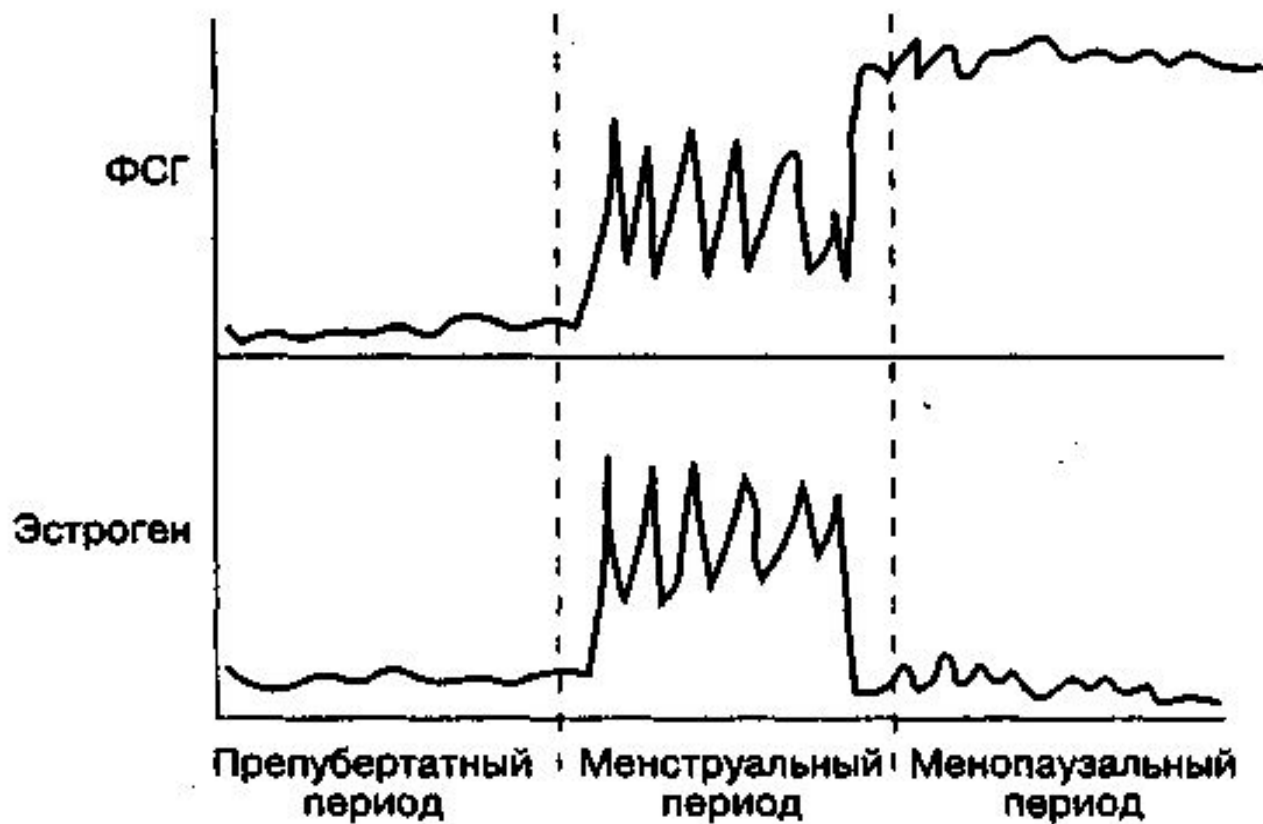


Гонадная ось у женщин в менопаузе

Этапы:

- 1. Выработка эстрогенов сохранена, но снижается частота овуляции (ановуляторные циклы) → хаотичная секреция прогестерона → различные нарушения менструального цикла.**
- 2. Содержание эстрогена падает → развиваются определенные сдвиги, связанные с недостатком эстрогена – атрофия слизистой оболочки влагалища (как следствие - учащение инфекций мочевыводящих путей), изменения нервно-психической сфере и др.**
- 3. Менопауза - возникает после исчерпания лимита фолликулов. Вследствие отмены благотворного влияния эстрогенов - развитие остеопороза (в течение 5 лет после менопаузы), исчезновение защиты от атеросклероза.**

Секреция половых гормонов в различные периоды жизни женщины





Нарушения функций гонадной оси

Первичные – вследствие нарушений нормального развития.

Вторичные – дисфункции, возникающие после стабилизации репродуктивной оси.

Гиперфункция гонадной оси – относительно редкая патология. Причины: гиперфункцией яичников или яичек → раннее половое созревание. Крайне редко – избыточная секреция гипофизарного гонадотропина.

Гипофункция гонадной оси встречается значительно чаще.

Причины: 1. Нарушения на уровне гипофиза – гиперпролактинемия (наиболее частая)
2. Нарушения на уровне гонад - в результате травмы, инфекций, химиотерапии и т.д.

Лабораторные тесты оценки

репродуктивной функции

Хромосомный анализ или подсчет телец Барра.

Это инактивированный половой хроматин, который определяют в соскобе слизистой щеки или влагалища. Норма у женщин – более 50%, у мужчин – менее 20%.

Цитологическое исследование влагалища – исследование мазка по Папаниколау.

Определение уровня гормонов: пролактин, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, ДГЭА-сульфат, тестостерон.

Определение 17-КС в суточной моче (в большей степени характеризует общую активность коры надпочечников, чем нарушения в гонадной оси).

Исследование уровня пролактина

Показания: у женщин – нарушения менструального цикла, бесплодие;

у мужчин - снижение либидо, импотенция, бесплодие.

Тест необходимо ставить на раннем этапе обследования.

При повышении – КТ или ЯМР, а также оценка функции передней доли гипофиза.





Аналитическая процедура определения пролактина

Материал: сыворотка или
гепаринизированная плазма

Взятие материала – утром, не менее чем
через 3 часа после пробуждения
(максимальный выброс гормона во
время ночного сна).

Лекарственная интерференция:
стимулируют секрецию пролактина
антидепрессанты, метилдофа, резерпин
и др.

Уровень пролактина в норме и патологии

Дети до 10 лет – 91-526 мМЕ/л

Женщины - 61-512 мМЕ/л

Беременность:

12 нед – 200-2000 мМЕ/л

12-28 нед - 2000-6000 мМЕ/л

29-40 нед - 4000-10000 мМЕ/л

Мужчины - 58-475 мМЕ/л

↑ - во время сна, физических упражнений, гипогликемии, стрессе.

Патология: ↑ - опухоли гипофиза, гипофункция щитовидной железы, почечная недостаточность, травма.

Определение ФСГ и ЛГ у женщин

Преимущества – доступность тестов,

Недостатки – выраженные колебания в течение менструального цикла.

Показания: олиго- или аменорея, бесплодие.

Повышение ФСГ - указывает на недостаточность функции яичников (в этом отношении ФСГ более чувствителен, чем ЛГ).

Повышение ЛГ (но не ФСГ) и пациентка не беременна - наиболее вероятным диагнозом является поликистоз яичников. **Нормальная или пониженная концентрация** ЛГ и ФСГ - нарушение функции гипофиза или гипоталамуса.



Определение ФСГ и ЛГ у мужчин

Показания: азооспермия, олигоспермия, гипофизарная недостаточность.

Повышение ФСГ - при семиномах, кастрации, синдроме Клайнфельтера (дополнительная X-хромосома).

Некоторое увеличение ФСГ может вызываться лекарственными препаратами – кломифен, леводопа.

Снижение концентрации – прием эстрогенов, прогестерона, первичная гиподисфункция гипофиза.


Определение ФСГ и ЛГ у девочек пубертатного возраста

Показания: нарушения полового созревания (преждевременное, замедленное).

При замедлении полового развития — диагностика по схеме диагностики недостаточности яичников.

Преждевременное созревание — повышение концентрации гонадотропинов.





Аналитическая процедура определения гонадотропинов

Материал: сыворотка или плазма крови.
Циркадных ритмов выработки нет, но у
ЛГ - пульсирующее выделение
(необходимы повторные исследования).
Возможно длительное хранение в
замороженном виде.

Методы исследования: ИФА, РИА.

Нормальные значения гонадотропинов в сыворотке

		ФСГ (МЕ /л)	ЛГ (МЕ /л)
Мужчины		1-8	0,6-12
Женщины	Фолликулярная фаза	1,8-10,5	0,5-5
	Овуляторный пик	4,5-18	15-60
	Лютеиновая фаза	1-8	0,5-5
	Менопауза	> 20	8-40
Препубертатные дети		< 1	< 1

Определение эстрадиола

Показание: нарушения менструального цикла, бесплодие.

Позволяет оценить функцию яичников. За 3-5 дней до возникновения пика ЛГ уровень эстрадиола начинает расти и достигает максимальных значений за 12 часов до пика ЛГ.

Биологический материал: сыворотка крови, гепаринизированная плазма.



Средние значения эстрадиола

		Эстрадиол (пг мл)
Мужчины		< 55
Женщины	Середина фолликулярной фазы	300-200
	Преовуляторная фаза	100-450
	Середина лютеиновой фазы	50-250
	Менопауза	< 55
Препубертатные дети старше 5 лет		< 30

Определение прогестерона

Показание: Показание: нарушения менструального цикла, бесплодие.

Цель: подтверждение или исключение овуляции во время менструального цикла.

До момента окончания пика ЛГ концентрация Пг остается крайне низкой. Повышается во второй половине цикла (небольшой пик есть в середине цикла одновременно с пиком ЛГ).

Биологический материал: сыворотка крови, гепаринизированная плазма.



Средние значения прогестерона

		Концентрация (нГ/мл)	Концентрация (нмоль/л)
Мужчины (20-70 лет)		0,13-1,26	0,4-4,0
Женщины	Фолликулярная фаза	0,06-1,26	0,2-4,0
	Овуляторный пик	0,08-1,2	0,25-3,8
	Лютеиновая фаза	2,5-25	8-78
	Менопауза	0,06-1,6	0,2-5

Определение тестостерона

Показания: у женщин - признаки гирсутизма или вирилизации

у мужчин - гипогонадизм, бесплодие, импотенция

пубертатный период – замедленное половое созревание, нарушения надпочечников.

Биологический материал: сыворотка крови, гепаринизированная плазма.



Средние значения тестостерона

	нг/мл
Мужчины	1,3-10,2
Женщины	0-0,9

Примечание: Одновременно необходимо определять ЛГ, т.к. 1) он стимулирует секрецию тестостерона; 2) удастся отличить первичную (яичковую) гипофункцию от вторичной (гипофизарной) или третичной (гипоталамической).

У женщин максимальный уровень ранним утром.

С возрастом уровень тестостерона постепенно снижается.

Определение ДГЭА-сульфата

95% синтезируется в надпочечниках, 5% в яичниках.

Выделяется с мочой (17КС). Понижается у новорожденных в течение первых 3 недель жизни, в дальнейшем повышается с 6 до 13 лет, достигая уровня взрослых. Начиная с момента полового созревания и до 45-50 лет, уровень остается неизменным, а затем постепенно снижается.

Показания: задержка полового созревания (↓ДГЭА-С)

преждевременное половое созревание (↑ДГЭА-С)

Биологический материал: сыворотка крови, гепаринизированная плазма.

Тест используют для дифференцировки происхождения андрогенов. Высокое содержание говорит о надпочечниковом происхождении, а низкое – об их происхождении из семенников.

Определение 17-КС в моче

Это на 85% метаболиты андрогенов, секретлируемых сетчатой зоной коры и половым железами, 15% - предшественники глюкокортикоидов.

Норма дети младше 5 лет – 0-1 мг/сут, 15-16 лет – 1-10 мг/сут, женщины 20-40 лет – 5-14 мг/сут, мужчины 20-40 лет – 9-17 мг /сут.

Показания: оценка общей функциональной активности коры надпочечников (но 17-ОКС лучше)

Нарушения полового созревания (но в настоящее время считается малопоказательным и заменяется на определение ДГЭА-сульфата).

Гипогонадизм у мужчин

I. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

A. Врожденный

Б. Приобретенный

1. Травма или перекрут яичек
2. Кастрация
3. Орхит
4. Хронические заболевания печени и почек (цирроз печени, ХПН)
5. Облучение
6. Противоопухолевые алкилирующие препараты
7. Наркотики, алкоголь
8. Инфекции (эпидемический паротит, ЕСНО-вирусы, вирус лимфоцитарного хориоменингита, арбовирусы серогруппы В

II. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

A. Функциональные нарушения или заболевания гипоталамуса и гипофиза

III. Нарушения действия ЛГ и ФСГ, андрогенов (мужской псевдогермафродитизм)

Лабораторная диагностика ГИПОГОНАДИЗМА у мужчин

Тип гипогонадизма	Уровень гормонов в сыворотке		
	ФСГ	ЛГ	Тестостерон
Первичный	↑	↑	↓
Вторичный	↓	↓	↓
Резистентность к тестостерону	N или ↑	N или ↑	N или ↑

Гинекомастия

Гинекомастия

Физиологическая гинекомастия новорожденных (действие материнских эстрогенов)

В препубертатном периоде

Лекарственные средства (эстрогены, гонадотропные гормоны)

Эстрогенсекретирующие опухоли надпочечников

Идиопатическая

В пубертатном периоде

физиологическая гинекомастия пубертатного периода

Синдром Клайнфельтера

Смешанная дисгенезия гонад

Резистентность к андрогенам


Дефицит тестостерона (нарушения синтеза или секреции)

Истинный гермафродитизм

В постпубертатном периоде

Постклимактерическая гинекомастия





Лабораторная диагностика при гинекомастии

- ◆ **Тестостерон, ЛГ и ФСГ (для подтверждения и дифференциального диагноза гипогонадизма)**
- ◆ **Т4 и ТТГ**
- ◆ **Пролактин (для исключения пролактиномы или гиперпролактинемии другой этиологии)**

Диагностика мужского бесплодия


- ◆ **Антиспермальные антитела**
 - агглютинирующие (спермагглютинирующая активность сыворотки методом микросперагглютинации, ИФА, спермагглютинирующая активность спермы методом микроагглютинации)
 - неагглютинирующие (спермиммобилизирующая активность сыворотки, антитела методом ИФА)
- ◆ **Биохимические исследования**
 - тестостерон, ЛГ, ФСГ
 - фруктоза в сперме



Причины гирсутизма

- ◆ Семейный гирсутизм
- ◆ Конституциональный гирсутизм
- ◆ Заболевания яичников
 - Синдром поликистозных яичников,
 - Опухоли: опухоль из клеток Сертоли и Лейдига, адреноподобная опухоль
- ◆ Заболевания надпочечников
 - Врожденная гиперплазия коры надпочечников
 - Синдром Кушинга
 - Вирилизирующий рак или аденома





Лабораторные исследования при гирсутизме

- ◆ Тестостерон
 - ◆ ДГЭАС
 - ◆ 17-КС?
 - ◆ ЛГ, ФСГ, пролактин
 - ◆ ТТГ
 - ◆ Свободный кортизол мочи или сывороточный кортизол в короткой пробе с дексаметазоном
- ! Если менструальный цикл не нарушен, эндокринная патология может не обнаруживаться.**



Аменорея, олигоменорея — эндокринные причины

Первичная недостаточность функции
яичников

- ◆ Дисгинезия гонад
- ◆ Преждевременная менопауза

Патология гипофиза

Изолированный дефицит гонадотропинов

Опухоли, вызывающие уменьшение
секреции гонадотропинов или гипер



БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ !!!