



Гормоны  
репродуктивной оси.  
Лабораторные методы  
оценки.

**И.А.Новикова**

# Репродуктивная система

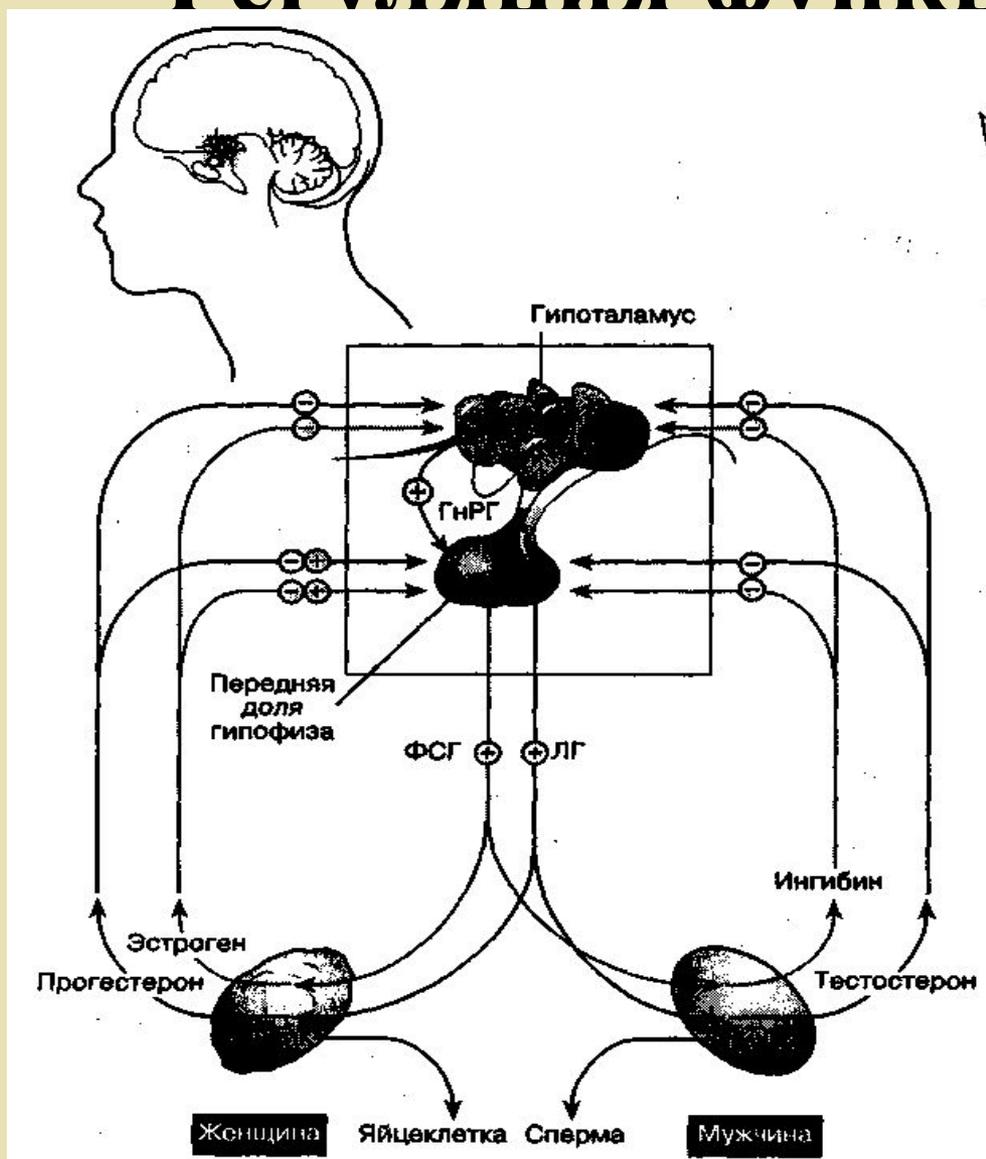
**Репродуктивная система** - это четырехузловая система, включающая:

- 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, секретруется 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

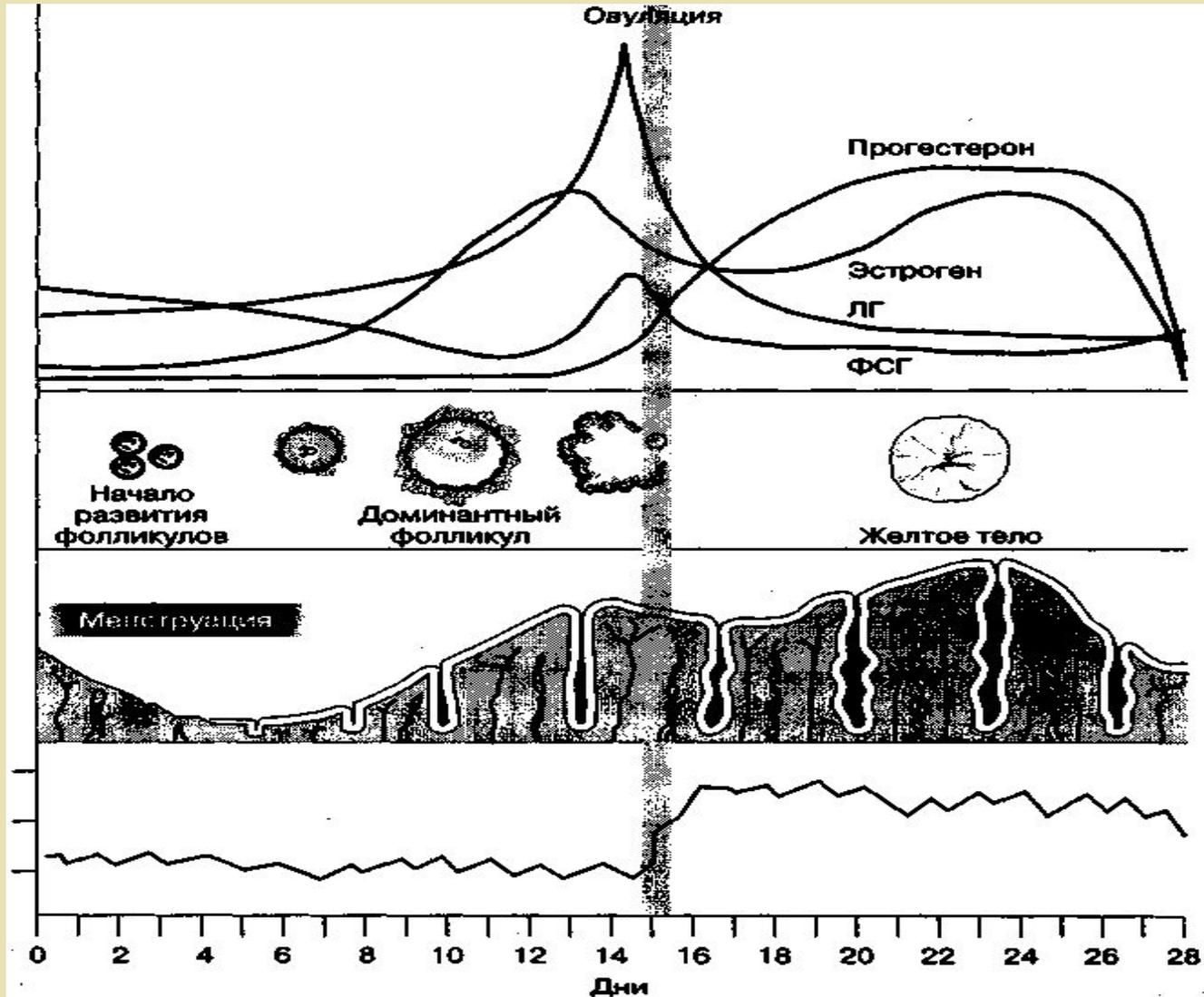
В первой половине менструального цикла – фолликулярной фазе, стимуляция яичников ЛГ и ФСГ приводит к развитию доминантного фолликула. Растущий фолликул продуцирует повышающиеся количества эстрогенов, что подавляет секрецию гонадотропина гипофизом по механизму отрицательной обратной связи. В конце фолликулярной 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

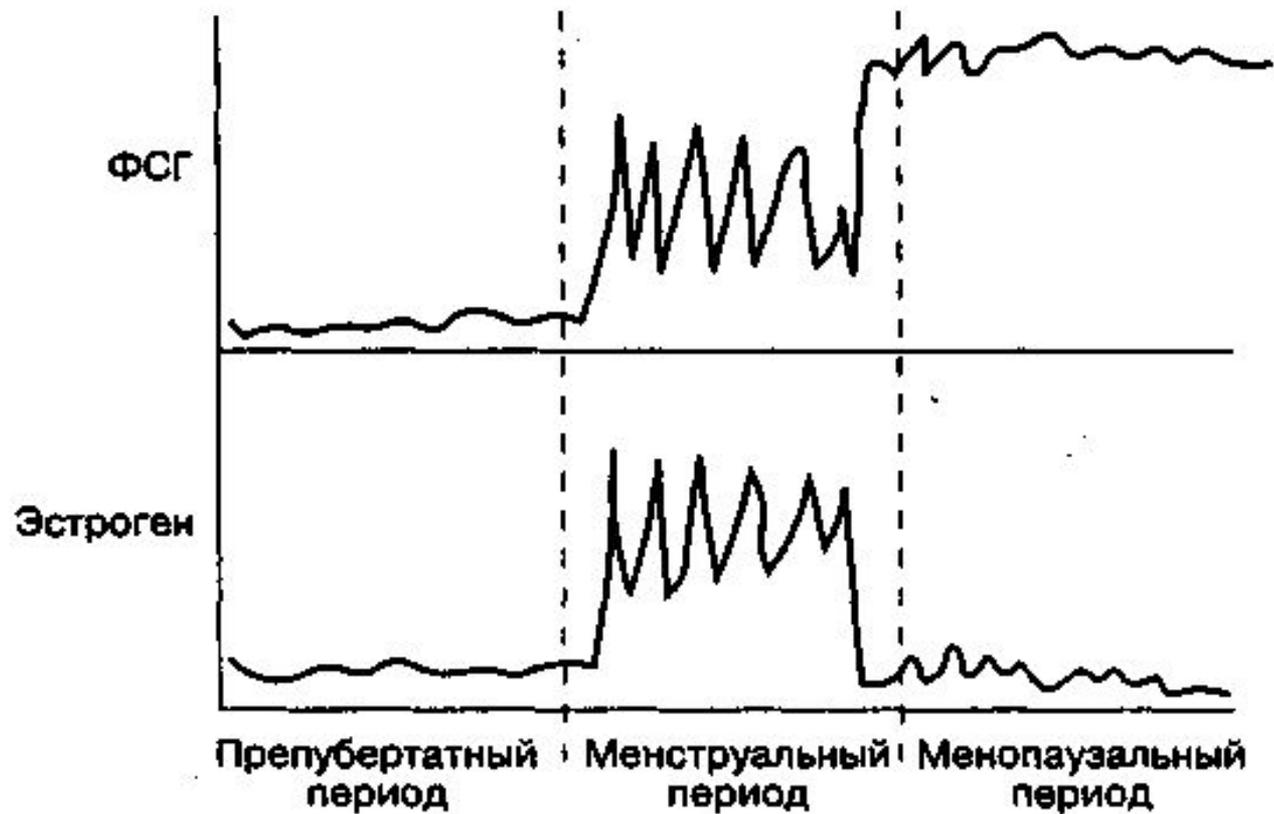


# Гонадная ось у женщин в менопаузе

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 гипофункция 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)
<b>Мужчины (20-70 лет)</b>		0,13-1,26	0,4-4,0
<b>Женщины</b>	<b>Фолликулярная фаза</b>	0,06-1,26	0,2-4,0
	<b>Овуляторный пик</b>	0,08-1,2	0,25-3,8
	<b>Лютеиновая фаза</b>	2,5-25	8-78
	<b>Менопауза</b>	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 !!!