

Глава 3. Физиология мужских половых желез

Дж. Ф. Вайнбойер (G.F. Weinbauer), Дж. Громолл (J. Gromoll), М. Симони (M. Simoni), Э. Нишлаг (E. Nischlag)

3.1. Функциональная организация яичек

- 3.1.1. Интерстициальный отдел
 - 3.1.1.1. Клетки Лейдига
 - 3.1.1.2. Макрофаги и лимфоциты
- 3.1.2. Канальцевый отдел
 - 3.1.2.1. Околоканальцевые клетки
 - 3.1.2.2. Клетки Сертоли
 - 3.1.2.3. Зародышевые клетки
 - 3.1.2.4. Кинетика сперматогенеза
 - 3.1.2.5. Апоптоз и сперматогенез

3.2. Гормональная регуляция функции яичек

- 3.2.1. Функциональная организация гипоталамо-гипофизарной системы
- 3.2.2. Гонадотропин-рилизинг гормон
 - 3.2.2.1. Структура
 - 3.2.2.2. Секреция ГнРГ
 - 3.2.2.3. Механизм действия ГнРГ
- 3.2.3. Гонадотропины
 - 3.2.3.1. Структура
 - 3.2.3.2. Секреция гонадотропинов
 - 3.2.3.3. Механизм действия гонадотропинов
- 3.2.4. Эндокринная регуляция сперматогенеза: сравнительная роль ЛГ и ФСГ
- 3.2.5. Местная регуляция функции яичек
 - 3.2.5.1. Тестостерон
 - 3.2.5.2. Ростовые факторы
 - 3.2.5.3. Цитокины

3.3. Опущение яичек

3.4. Васкуляризация, температурная регуляция и сперматогенез

3.5. Иммунология яичек

3.6. Тестикулярные андрогены

- 3.6.1. Синтез андрогенов
- 3.6.2. Транспорт тестостерона в крови
- 3.6.3. Метаболизм тестостерона вне яичек
- 3.6.4. Механизм действия андрогенов
- 3.6.5. Биологические эффекты андрогенов
- 3.6.6. Секреция андрогенов в разном возрасте

3.7. Литература

Яички осуществляют две важнейшие функции: в них вырабатываются и созревают сперматозоиды и происходит синтез и секреция половых гормонов.

В данной главе изложены физиологические основы функции яичек. Если специально не указано, речь идет о половых железах человека. Сведения, полученные на экспериментальных животных, приводятся лишь в тех случаях, когда соответствующие данные о человеке неизвестны или не могут быть получены по этическим соображениям. Описание анатомической организации яичек и физиологии созревания зародышевых клеток дано применительно к человеку и должно служить основой понимания эндокринной и паракринной регуляции мужских половых желез. Далее освещается функциональная анатомия гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси — классической эндокринной системы, а также местная регуляция функции яичек, имеющая важное значение для особо "тонкой настройки" процесса созревания зародышевых клеток. Заключительный раздел содержит подробные сведения о синтезе и биологических эффектах андрогенов.

3.1. Функциональная организация яичек

В яичках вырабатываются сперматозоиды и мужские половые гормоны (андрогены). Все процессы, имеющие отношение к продукции гамет, объединяются термином сперматогенез, тогда как совокупность ферментативных реакций синтеза мужских стероидных гормонов называется стероидогенезом. Сперматогенез и стероидогенез протекают в двух морфологически и функционально разных отделах яичек: канальцевом, состоящем из семенных канальцев (*tubuli seminiferi*), и интерстициальном (*interstitium*), занимающим пространство между канальцами (рис. 3.1–3.3). Различаясь анатомически, эти отделы тесно связаны друг с другом. Продукция нормального количества полноценных сперматозоидов возможна лишь при сохранности обоих отделов. Функции яичек и, соответственно, их отделов зависят прежде всего от гипоталамических структур и гипо-

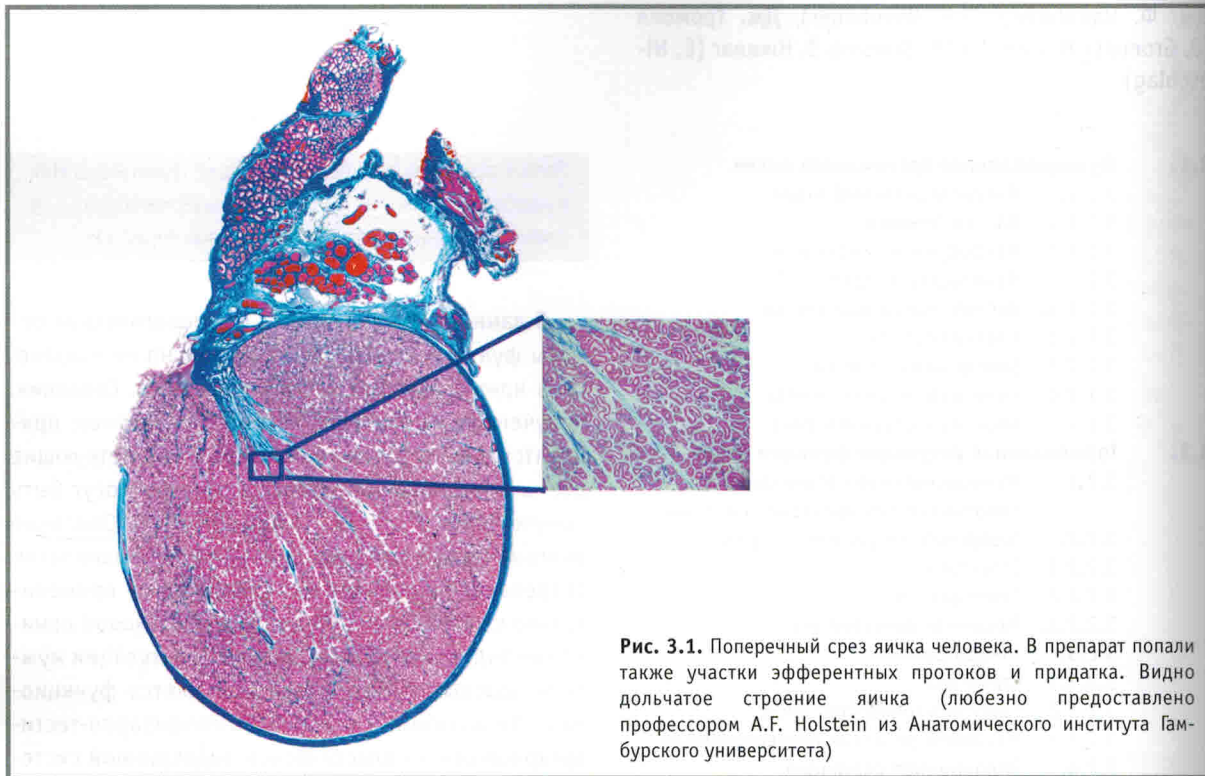


Рис. 3.1. Поперечный срез яичка человека. В препарат попали также участки эфферентных протоков и придатка. Видно дольчатое строение яичка (любезно предоставлено профессором А.Ф. Holstein из Анатомического института гамбургского университета)

физа (эндокринная регуляция), но важную роль играют и местные регуляторные механизмы (паракринные и аутокринные факторы).

3.1.1. Интерстициальный отдел

Самые важные клетки этого отдела — клетки Лейдига. Именно они служат источником тестостерона в яичках. Помимо клеток Лейдига, интерстициальный отдел содержит клетки иммунной системы, кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, фибробласты и рыхлую соединительную ткань. У экспериментальных животных этот отдел занимает примерно 12–15% общего объема яичка, из которых 10–20% приходится на долю клеток Лейдига. В яичках человека присутствует около 200×10^6 клеток Лейдига [Petersen et al., 1996].

3.1.1.1. Клетки Лейдига

Эти клетки впервые были описаны в 1850 г. Францем Лейдигом (1821–1908). Они синтезируют и секретируют самый важный мужской половой гормон — тестостерон. Морфологи различают незрелые и зрелые клетки Лейдига [Teerds, 1996].

Зрелые клетки Лейдига богаты гладким эндоплазматическим ретикулулом и митохондриями с трубчатыми кристами. Такое строение типично для всех стероид-продуцирующих клеток, например клеток надпочечников и яичников. Другие существенные элементы цитоплазмы — гранулы липофусцина (конечного продукта эндоцитоза и лизосомной деградации) и липидные капли, в которых протекают начальные стадии синтеза тестостерона. В клетках Лейдига нередко присутствуют особые образования, называемые кристаллами Рейнке, которые представляют собой, вероятно, субъединицы глобулярных белков с неизвестной функцией. Находящаяся под контролем ЛГ скорость пролиферации клеток Лейдига взрослого человека весьма невелика. В зрелых яичках под влиянием ЛГ эти клетки дифференцируются из мезенхимальных и сходных с фибробластами клеток интерстициального пространства [Chemes, 1996]. В яичках плода мезенхимальные клетки превращаются в клетки Лейдига под действием ХГ. Пока неясно, образуются ли клетки Лейдига еще и из макрофагов и нервных клеток яичек [Holstein, 1999].

3.1. Функциональная организация яичек

Рис. 3.2. Гистология семенного канальца человека. Стрелки указывают на дегенерирующие зародышевые клетки. Гибель клеток яичка происходит главным образом путем апоптоза. Срез толщиной 5 мкм фиксирован в жидкости Боуэна, залит в парафин и окрашен гематоксилином. Такие препараты пригодны для гистологической диагностики, а также для иммуноцитохимического анализа и гибридизации *in situ*

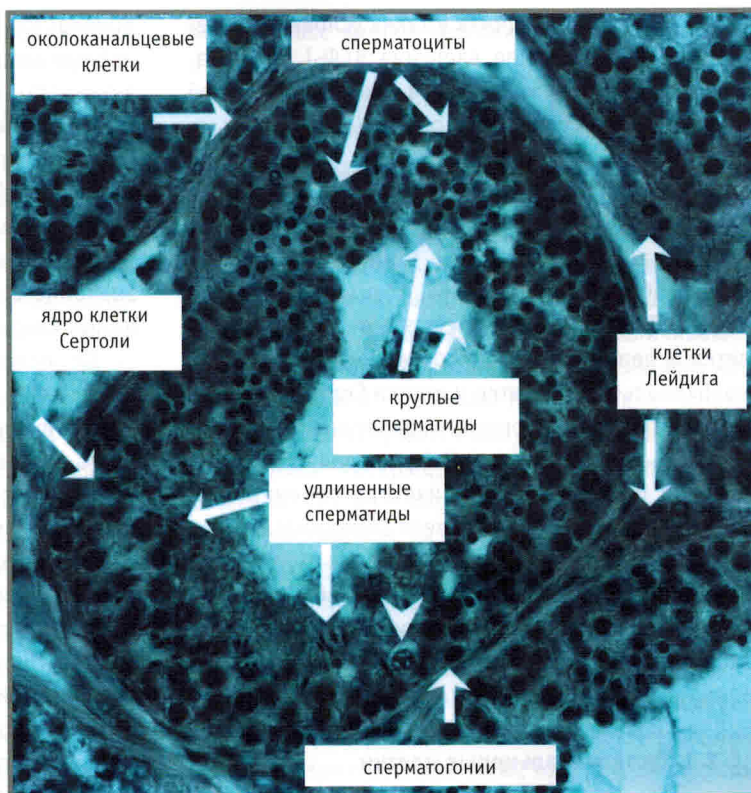
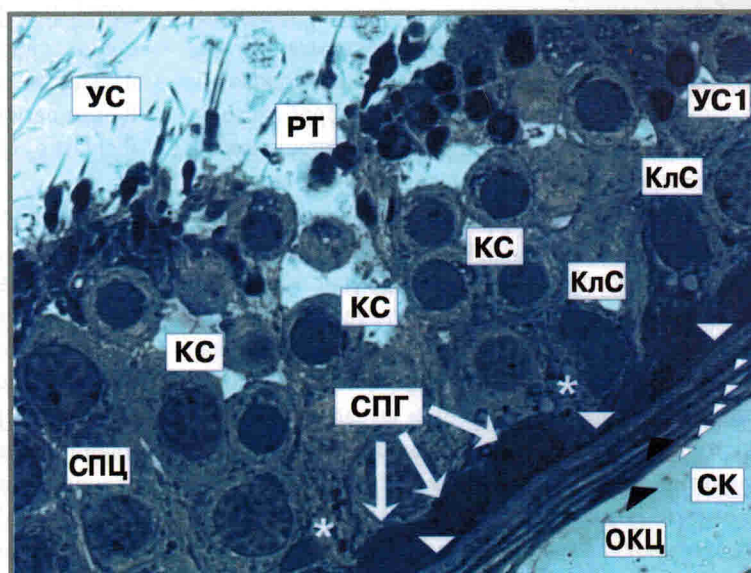


Рис. 3.3. Гистология семенного канальца человека. Полутопкий (1 мкм) срез ткани, фиксирован смесь глутаральдегида с тетраоксидом осмия, залит в эпоксидную смолу и окрашен толуидином. Такие препараты особенно пригодны для детального анализа отдельных клеточных структур. Обратите внимание на стенку канальца (СК), которая состоит из нескольких слоев клеток.

РТ — резидуальное тельце; УС — удлиненные сперматиды; УС1 — удлиняющиеся сперматиды; КС — круглые сперматиды; СПЦ — сперматоциты; СПГ — сперматогонии; КлС — клетки Сертоли; ОКЦ — околоканальцевые клетки. Стрелки указывают на липидные капли и отложения липофусцина в клетках Сертоли; крупные белые треугольники — на слои околоканальцевых клеток, а черные треугольники — на ядра околоканальцевых клеток



3.1.1.2. Макрофаги и лимфоциты

Кроме клеток Лейдига в интерстициальном отделе присутствуют клетки иммунной системы — макрофаги и лимфоциты. На каждые 10–50 клеток Лейдига приходится по одному макрофагу. Макрофаги, секретируя цитокины, могут влиять на пролифера-

цию, дифференцировку и продукцию стероидов клетками Лейдига. Макрофаги секретируют как стимуляторы, так и ингибиторы стероидогенеза [Hutson, 1998]. У мышей, лишенных колониестимулирующего фактора I (КСФ-I), макрофаги отсутствуют [Cohen et

al., 1997]. Резко сниженная в таких условиях секреция тестостерона после введения КСФ-I восстанавливается. Роль макрофагов в иммунологической защите яичек обсуждается в разделе 3.5.

3.1.2. Канальцевый отдел

В канальцевом отделе, занимающем около 60–80% общего объема яичек, происходит сперматогенез. В этом отделе присутствуют зародышевые клетки и два разных вида соматических клеток — околоканальцевые клетки и клетки Сертоли. Соединительнотканые перегородки делят яичко примерно на 250–300 долек (рис. 3.1), каждая из которых содержит от 1 до 3 сильно извитых семенных канальцев. Всего в яичке человека содержится около 600 семенных канальцев. Длина отдельных канальцев колеблется от 30 до 80 см, а их общая протяженность в каждом яичке достигает 360 м. Таким образом, у человека имеется 720 м семенного эпителия.

3.1.2.1. Околоканальцевые клетки

Стенку семенного канальца образует собственная пластинка (*lamina propria*), состоящая из базальной мембраны, слоя коллагеновых волокон и околоканальцевых клеток (миофибробластов). Миофибробласты — это малодифференцированные миоциты, способные к спонтанным сокращениям. Они располагаются вокруг канальца пластами, образуя до шести концентрических слоев, разделенных прослойками коллагена (рис. 3.3). Это отличает яички человека от тестикул большинства других млекопитающих, у которых семенные канальцы окружены всего 2–4 слоями миофибробластов. Околоканальцевые клетки вырабатывают ряд факторов, участвующих в процессе сокращения: панактин, десмин, гельсолин, гладкомышечный миозин и актин [Holstein et al., 1996]. Они также секретируют внеклеточный матрикс и факторы, типичные для клеток соединительной ткани: виментин и белок фибробластов. Околоканальцевые клетки, как показано на крысах, периодически сокращаются, вызывая перистальтику семенных канальцев [Harris and Nicholson, 1998]. Полагают, что сокращения этих клеток способствует продвижению зрелых сперматозоидов по семенным канальцам к выходу. Регуляторами сокращения миофи-

бробластов могут быть окситоцин, окситоцинподобные вещества, простагландины и андрогены. На активность околоканальцевых клеток экспериментальных животных влияют эндотелиины, эндотелин-превращающие ферменты и эндотелииновые рецепторы [Tripiciano et al., 1998]. У человека на околоканальцевых клетках также присутствуют эндотелииновые рецепторы [Ergun et al., 1998], но значение всех этих факторов для активности миоидных клеток *in vivo* не совсем ясна.

До полового созревания в миофибробластах яичек актин отсутствует [Schlatt et al., 1993]. Тестостерон индуцирует его синтез и тем самым сократимость канальцевых клеток. Таким образом, тестостерон играет важную роль в качестве фактора дифференцировки миофибробластов яичка. При нарушении сперматогенной функции яичек слои коллагеновых волокон и межклеточного вещества утолщаются. В таких случаях развивается фиброз или, судя по гистологической картине, гиалиноз канальцев. Экспериментальный гипогонадизм у низших обезьян сопровождается резким утолщением стенок канальцев, полностью обратимым после прекращения соответствующих воздействий [Weinbauer et al., 1987]. При уменьшении объема яичек складчатость стенок семенных канальцев возрастает, сами канальцы укорачиваются, а их диаметр увеличивается. В этом легко убедиться, вводя в канальцы жидкость [Schlatt et al., 1999].

3.1.2.2. Клетки Сертоли

Соматические клетки Сертоли расположены среди зародышевого эпителия. В зрелом возрасте митозы в них отсутствуют. Эти клетки названы по имени итальянского ученого Энрико Сертоли (1842–1910), впервые описавшего их в 1865 г. Длинные цитоплазматические отростки и разветвления определили и второе их название: "ветвистые клетки". Они покоятся на базальной мембране, выступают в просвет семенных канальцев и могут считаться структурами, во всех отношениях поддерживающими зародышевый эпителий. Все морфологические и физиологические изменения зародышевой клетки в процессе ее дифференцировки и созревания вплоть до образования зрелого сперматозоида происходит вдоль тела клетки Сертоли, тянущейся на всю высоту зародышевого эпителия. Расположение и пространственная ориента-

ция сперматозоидов в ходе их дифференцировки поддерживаются особыми эктоплазматическими выростами. Клетки Сертоли занимают около 35–40% объема зародышевого эпителия. Интактное яичко с полностью завершённым сперматогенезом содержит $800\text{--}1200 \times 10^6$ клеток Сертоли [Peterzen et al., 1996; Zhengwei et al., 1998a].

Эти клетки синтезируют и секретируют множество различных факторов: белки, цитокины, ростовые факторы, опиоиды, стероиды, простагландины, модуляторы клеточного деления и т.д. Морфология клеток Сертоли в полной мере соответствует их разнообразным физиологическим функциям. Цитоплазма содержит как гладкий (синтез стероидов), так и шероховатый эндоплазматический ретикулум (синтез белка), развитый аппарат Гольджи (выработка и транспорт продуктов секреции), лизосомные гранулы (фагоцитоз), а также микротрубочки и небольшие микрофиламенты (адаптация формы к разным фазам созревания зародышевых клеток). Принято считать, что клетки Сертоли организуют процесс сперматогенеза пространственно и функционально. С другой стороны, последние данные указывают на роль зародышевых клеток в регуляции функций клеток Сертоли. Это подтверждается опытами с трансплантацией гетерологичных зародышевых клеток [Clouthier et al., 1996]. Во всяком случае, длительность сперматогенного цикла от клеток Сертоли не зависит. Так, у мышей один цикл сперматогенеза продолжается 8 сут., а у крыс — 12–13. При трансплантации крысиных зародышевых клеток в тестикул мыши они сохраняли длительность своего цикла (12–13 сут.); прежним оставался и цикл клеток хозяина — 8 суток [Franca et al., 1998].

Клетки Сертоли выполняют и другую важную функцию: именно они определяют окончательный объем яичек и продукцию спермы у взрослых. Каждая клетка Сертоли морфологически и функционально связана с определенным числом сперматозоидов. Это число зависит от вида животного. У человека на каждую клетку Сертоли приходится 10 зародышевых клеток или 1,5 сперматозоида [Zhengwei et al., 1998a]. Для сравнения, у макак-резусов каждая клетка Сертоли связана с 22 зародышевыми клетками или 2,7 сперматозоидов [Zhengwei et al., 1997; 1998b]. Это позволяет считать, что в пределах вида большее количество клеток Сертоли обуславливает более высокую продукцию сперматозоидов, если,

конечно, все клетки Сертоли функционируют нормально.

Какие же факторы определяют степень пролиферации клеток Сертоли и тем самым объем яичек у взрослых? У человека до 15-летнего возраста число этих клеток прогрессивно увеличивается. У обезьян ява и резус до полового созревания митотическая активность клеток Сертоли мала, но ее можно резко повысить, вводя андрогены или ФСГ [Schlatt et al., 1995]. Эти гормоны увеличивают и количество клеток Сертоли, и экспрессию ими маркеров клеточного деления. Когда первые зародышевые клетки вступают в фазу мейоза, деление клеток Сертоли прекращается. В этот момент между клетками Сертоли образуются плотные контакты, формирующие так называемый гематотестикулярный барьер (п. 3.5). Нарушения дифференцировки клеток Сертоли в период полового созревания приводят к дефектам сперматогенеза [Steger et al., 1999]. У крыс пролонгация фазы деления этих клеток (сопровождающая, например, экспериментальный гипотиреоз) увеличивает массу тестикул и продукцию сперматозоидов на 80%. С другой стороны, уменьшение количества клеток Сертоли с помощью блокирующего митоз препарата приводит к снижению объема тестикул и продукции сперматозоидов. У больных с карликовостью Ларона, при которой нарушается функция щитовидной железы, яички часто бывают крупнее нормальных [Hoffmann et al., 1991].

Производя и секретируя канальцевую жидкость, клетки Сертоли создают и поддерживают в открытом состоянии просвет канальцев [Griswold and Russell, 1999]. Туда попадает более 90% жидкости, секретируемой этими клетками. Особые структурные элементы гематотестикулярного барьера препятствуют реабсорбции этой жидкости, благодаря давлению которой просвет канальцев остается открытым. Сперматозоиды перемещаются в канальцевой жидкости, состав которой подробно изучен только у крыс [Setchell, 1999]. Он отличается от состава крови большей концентрацией ионов калия и меньшим содержанием ионов натрия. Кроме того, в этой жидкости присутствуют ионы бикарбоната, магния и хлора, инозитол, глюкоза, карнитин, глицерофосфорилхолин, аминокислоты и ряд белков [Cooper et al., 1992]. Таким образом, зародышевые клетки погружены в жидкость особого состава.

Ж. Бере (H.M. Behre), И. Нишлаг (E. Nieschlag),
Д. Мешедде (D. Meschede)

Инфекции семявыводящих путей

- 9.1.1. Этиология и патогенез
- 9.1.2. Клиническая картина и диагностика
- 9.1.3. Лечение

Обструкция семявыводящих путей

- 9.2.1. Этиология и патогенез
- 9.2.2. Клиническая картина
- 9.2.3. Диагностика
- 9.2.4. Лечение

Муковисцидоз

- 9.3.1. Этиология и патогенез
- 9.3.2. Клиническая картина и диагностика
- 9.3.3. Лечение

Врожденное отсутствие семявыносящего протока

- 9.4.1. Этиология и патогенез
- 9.4.2. Клиническая картина и диагностика
- 9.4.3. Лечение
- 9.4.4. Одностороннее отсутствие семявыносящего протока
- 9.4.5. Двусторонняя обструкция эякуляторных каналов

Синдром Юнга

- 9.5.1. Этиология и патогенез
- 9.5.2. Клиническая картина и диагностика
- 9.5.3. Лечение

Дефекты разжижения спермы

Иммунологическое бесплодие

- 9.7.1. Этиология и патогенез
- 9.7.2. Клиническая картина
- 9.7.3. Диагностика
- 9.7.4. Лечение

Литература

9.1. Инфекции семявыводящих путей

9.1.1. Этиология и патогенез

Инфекции семенных путей могут тем или иным образом приводить к мужскому бесплодию. Микроорганизмы или продукты их секреции повреждают эти пути непосредственно, тогда как увеличение числа активированных лейкоцитов и повышенная секреция лимфокинов и монокинов вызывает их вторичное воспаление. Кроме того, усиленное образование свободных радикалов кислорода может снижать оплодотворяющую способность сперматозоидов [De Geyter et al., 1994; Comhaire et al., 1999; Weidner et al., 1999]. Инфекции могут приводить также к одно- или двусторонней обструкции семявыносящих путей, появлению антител к сперматозоидам и нарушению эякуляторной функции [Purvis and Christiansen, 1993; BO3, 1999; Paschke et al., 1994 a]. Наконец, острый эпидидимит может стать причиной инфекционного поражения тестикул (орхоэпидидимит).

Раньше — до широкого использования антибиотиков — распространенной среди европейцев причиной обструктивной азооспермии, приводящей к мужскому бесплодию, были классические венерические заболевания, такие, как гонорея. В настоящее время же инфекции семенных путей чаще всего вызываются такими микроорганизмами, как *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.* и особенно *Ureaplasma urealyticum*, а также грамотрицательной флорой, типичной для инфекций мочеполового тракта [Pavonen and Eggert-Kruze, 1999; Weidner et al., 1999]. Инфекции распространяются по семявыносящим путям (см. главу 4, рис. 4.1) и проявляются уретритом, простатитом, везикулитом или эпидидимитом, хотя нередко протекают и бессимптомно. Влияние баланита на фертильность неизвестно. Орхит описан в разделе 8.5.

9.1.2. Клиническая картина и диагностика

Острый эпидидимит характеризуется болями в мошонке, местным отеком и болезненностью; он может сопровождаться повышением температуры тела и общим недомоганием. Ультразвуковое исследование содержимого мошонки позволяет прямо визуализировать тестикулы, которые при воспалении увеличиваются и становятся гипоэхогенными. Вовлечение в процесс яичек приводит к орхоэпидидимиту. Вид патогенной флоры зависит от возраста пациентов. У молодых мужчин инфекция обычно вызывается *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [Weidner et al., 1999]; у пожилых чаще обнаруживают *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и типичные для мочевого тракта бактерии. Хронический эпидидимит с инфильтрациями, встречающийся примерно у 15% больных, может в конце концов вызвать рубцевание протоков и тем самым их обструкцию. В таких случаях необходима расширенная диагностика инфекционного процесса, урофлоуметрия и УЗИ. При выявлении патологических отклонений диагностические мероприятия можно дополнить цистоскопией, цистоуретрографией после мочеиспускания и манометрией.

Национальный институт здоровья США [NIH; Nickel, 1998] предлагает следующую классификацию простатита:

- **Острый бактериальный простатит** (категория I: лейкоциты и уропатогенные бактерии в простатическом соке после массажа предстательной железы).
- **Хронический бактериальный простатит** (категория II: лейкоциты и уропатогенные бактерии в простатическом соке после массажа предстательной железы; хронические или рецидивирующие инфекции).
- **Хронический абактериальный простатит** (категория IIIA: лейкоциты в простатическом соке после массажа предстательной железы или в эякуляте, отсутствие уропатогенных бактерий; категория IIIB: отсутствие лейкоцитов или уропатогенных бактерий в простатическом соке после массажа предстательной железы или в эякуляте).

- **Бессимптомный воспалительный простатит**

(категория IV: лейкоциты в простатическом соке после массажа предстательной железы или в эякуляте, отсутствие клинических симптомов).

Число лейкоцитов следует считать значимым, если после массажа предстательной железы в простатическом соке оно превышает 10–15 в поле зрения при большом увеличении ($\times 1000$), а в моче в тех же условиях — 3 [Weidner et al., 1999]. Дальнейший диагностический тест с четырьмя порциями мочи для выяснения локализации бактериальной инфекции следует применять лишь при наличии гноя в простатическом секрете.

Острый простатит можно диагностировать по симптомам острой лихорадки и при выявлении ответствующих возбудителей. Для абсцесса предстательной железы характерны типичные данные ректальной пальпации, положительные результаты посева мочи и обнаружение полости при трансректальном УЗИ (см. п. 6.3.4). Диагностировать хронический простатит бывает трудно из-за нечетких результатов ректальной пальпации. Главным указанием служит присутствие лейкоцитов в моче, "надавленном" простатическом секрете или эякуляте. Диагноз хронического бактериального простатита вероятен в том случае, если количество бактерий в моче после массажа предстательной железы в 10 раз превышает их число до этой процедуры [Nickel, 1998]. Чаще всего при бактериальном простатите обнаруживают *Escherichia coli* [Weidner et al., 1999].

Воспаление семенных пузырьков (везикулит) — не самостоятельное заболевание, а состояние, клинически проявляющееся как мужской аднекрит или простатовезикулит. Его симптомы колеблются от неспецифических неприятных ощущений в промежности до острой клинической картины с высокой температурой, гнойным бактериальным воспалением и абсцессами. Ректальная пальпация может вызвать болезненность при надавливании и тестообразную консистенцию предстательной и семенных желез. Характерный симптом — гематоспермия [Muller et al., 1997; Furuya et al., 1999]. У больных с простатовезикулитом часто обнаруживают кальцификаты, неомогенность предстательной железы или кистозней и в эякуляторных каналах, а также увеличен-

асимметрию, дефекты опустошения и кисты семенных пузырьков. Помимо клинических симптомов, типичным диагностическим признаком простатитов является повышенное количество лейкоцитов или патогенных бактерий в эякуляте до или после массажа предстательной железы.

Больные с манифестным уретритом жалуются на эякуляцию и выделения из уретры, зуд или боль. Характерна краснота головки полового члена и наружного отверстия уретры. Инфекционный уретрит часто вызывается *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* [Schiefer, 1998]. В отсутствие выделений из уретры патогномичным признаком является наличие гранулоцитов (< 15 в поле зрения микроскопа при 400-кратном увеличении) в осадке 3 мл первой порции порционной мочи.

У мужчин, страдающих бесплодием, воспаление семенных протоков часто протекает без клинических проявлений. Иногда у таких больных ранее имелись инфекционные поражения мочевого тракта или заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП).

Подозрение на инфекцию семенных протоков необходимо подтвердить микробиологическими исследованиями. Микроорганизмы можно обнаружить непосредственно в эякуляте, простатическом соке или уретральном мазке. Диагностическое значение имеет концентрация колониеобразующих единиц *Ureaplasma urealyticum* или граммотрицательных бактерий, типичных для мочеполювых инфекций, достигающая 1000/мл эякулята [Ludwig et al., 1994; Weidner, 1999]. Следует подчеркнуть, что присутствие в семенной жидкости цитотоксических факторов затрудняет обнаружение *Clamidia trachomatis* путем посева. Поэтому в клинике широко используют косвенные доказательства инфекции, определяя в семенной жидкости антихламидиевые антитела класса IgA или IgG. Вместе с тем прямые определения ДНК хламидий с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) не обнаружили непосредственной связи между антителами и реальным присутствием микроорганизмов в эякуляте [Dieterle et al., 1995]. Следовательно, определение с помощью ПЦР можно считать более надежным доказательством наличия хламидийной инфекции [Raavonen and Eggert-Kruse, 1999].

Когда присутствие микроорганизмов прямо доказать невозможно, указанием на инфекцию часто

служит повышенное количество лейкоцитов 1 млн (> 1 млн/мл эякулята). В большинстве случаев достаточно обнаружить гранулоциты путем пероксидазного окрашивания (см. п. 6.5.2) [Wang et al., 1994], хотя точная характеристика субпопуляций лейкоцитов и их активности возможна лишь с помощью иммуноцитологического исследования [Wolff, 1995]. Следует отметить, что лейкоцито-спермия не всегда ассоциируется с бактериальной или вирусной инфекцией [Trum et al., 1998]. Помимо выявления лейкоцитов, для доказательства инфекции семенных протоков определяют биохимические маркеры воспаления (эластазу гранулоцитов, фактор комплемента С3, церулоплазмин). На наличие инфекции указывает повышенная концентрация гранулоцитарной эластазы (> 600 нг/мл эякулята) [Ludwig et al., 1998].

Инфекции семявыносящих протоков могут приводить и к увеличению вязкости эякулята, уменьшению его объема, повышению pH и снижению уровня маркеров функции аксессуарных желез (например, α -глюкозидазы для придатка яичка, фруктозы для семенных пузырьков, цинка для предстательной железы, см. п. 6.5.3) [Comhaire et al., 1989; Cooper et al., 1990; B03, 1999].

В отдельных случаях инфекцию семенных путей диагностировать трудно, так как ни нормальная концентрация лейкоцитов в эякуляте, ни невозможность обнаружения в нем микроорганизмов не гарантируют ее отсутствия. Поэтому на практике необходимым условием диагноза инфекции семенных путей является либо сочетание значительного количества микроорганизмов с повышенной концентрацией лейкоцитов в эякуляте, либо лишь один из этих показателей при наличии клинических симптомов [B03, 1993].

9.1.3. Лечение

Лечение инфекционных заболеваний семенных путей зависит от природы возбудителя и результатов резистогрфии [Krieger, 1995; Seligson et al., 1998]. Средством выбора при заражении *Chlamydia trachomatis* являются тетрациклины (например, доксицилин по 100 мг внутрь дважды в сутки в течение 7–10 сут.). При заболеваниях, вызванных *Ureaplasma urealyticum*, можно применять как тетрациклины (в вышеуказанной дозировке), так и эритромицин (по 2 г в сут. внутрь в течение 7–10

дней). Гонорею из-за частого сочетания с *Chlamydia trachomatis* лечат офлоксацином (400 мг внутрь однократно) в комбинации с тетрациклинами. При неосложненном эпидидимите следует использовать цефтриаксон (250 мг в одной дозе в/м) в комбинации с доксициклином (по 100 мг дважды в сутки внутрь на протяжении 10 дней). Инфекции, вызванные *Gardnerella vaginalis* или *Trichomonas vaginalis*, лечат тинидазолом (2 г в одной дозе внутрь).

При остром бактериальном простатите применяют фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в течение 14 дней и во многих случаях дополнительно дренируют мочу с помощью надлобкового катетера. Хронический бактериальный простатит лечат фторхинолонами в течение 4 нед. При неэффективности такого лечения больного следует переводить на длительную терапию триметопримом или нитрофурантоином (по 50 мг в сут. на протяжении 3–6 мес.). Этиотропная терапия абактериального простатита невозможна.

Через 4–8 нед. после завершения курса антибиотикотерапии необходимо оценить эффективность лечения. Следует помнить, что антибиотики могут временно ухудшать параметры эякулята и снижать способность к оплодотворению [De Geyter et al., 1994] вследствие прямого отрицательного влияния на сперматогенез и функцию сперматозоидов [Schlegel et al., 1991].

Для эффективной терапии инфекций семенных протоков крайне важно одновременно обследовать и лечить сексуального партнера. Иначе возможно заражение партнеров по принципу "пинг-понга" (см. главу 14). Эффективным способом профилактики инфекций семявыносящих протоков, как и ВИЧ-инфекции, может служить обрезание крайней плоти.

9.2. Обструкция семявыводящих путей

9.2.1. Этиология и патогенез

Проподимость семенных протоков может быть нарушена на уровне придатков яичек, а также семявыносящих и эякуляторных каналов (см. рис. 4.1). Кроме врожденной аплазии семявыносящего протока и бактериальной обструкции эякуляторных каналов (отдельно описанных в разделах 9.3 и 9.4) и редко встречающегося синдрома Юнга (см. п. 9.5), к обструкции могут приводить острый или хронический

эпидидимит, равно как и воспалительные изменения семенных пузырьков и предстательной железы (см. п. 9.1, табл. 9.1). Грыжесечение (особенно у детей), оперативные вмешательства в области эякуляторных каналов и вазография семенных путей с использованием раздражающих контрастных сред могут осложняться ятрогенной обструкцией этих протоков. Ятрогенной обструкции чаще всего приводит к обструкции спермы из придатка яичка (чрескожная аспирация спермы; реже — микрохирургическая аспирация) и также небрежно выполненные разрезы или биопсия придатка. Приобретенной обструкцией семявыводящих протоков может считаться и двусторонняя вазиэктомия.

Недавние исследования показали, что патология в области эякуляторных каналов сопровождается обструкцией семенных путей чаще, чем считалось ранее. Примерами являются кисты маточки или зеновой предстательной железы, при которых обструкция эякуляторных каналов обусловлена внешним давлением (см. рис. 9.1) или их внутренним стенозом кистозным расширением проксимальных отделов [Pryor and Hendry, 1991; Meacham et al., 1993] (см. п. 9.4.5).

9.2.2. Клиническая картина

Полная двусторонняя обструкция семенных протоков приводит к азооспермии и, следовательно, бесплодию. Односторонняя обструкция в случае интактности яичка и семенных протоков с другой стороны может быть полностью компенсированной и поэтому оставаться бессимптомной. Частичная обструкция с обеих сторон в зависимости от ее степени может существенно ухудшать параметры эякулята и сопровождаться олиго(азио)зооспермией.

Если участок обструкции расположен проксимальнее эякуляторного канала, объем эякулята обычно остается нормальным, поскольку основное количество семенной плазмы образуется в семенных пузырьках и предстательной железе. Однако дистальная обструкция приводит к парвисемени (объем эякулята < 2 мл).

Таблица 9.1. Причины закупорки семявыносящих путей

Придаток яичка	Острый или хронический эпидидимит (в анамнезе или текущий) Порез (случайный) или биопсия придатка яичка Чрескожная аспирация спермы из придатка яичка Микрохирургическая аспирация спермы из придатка яичка Синдром Юнга
Семявыносящий проток	Аплазия/гипоплазия семявыносящего протока и дистального отдела придатка яичка Вазэктомия Вазография с использованием раздражающих контрастных сред Грыжесечение со случайной перевязкой семявыносящего протока
Эякуляторный канал предстательной железы	Врожденные кисты (кисты маточки), кисты семенных пузырьков Инфекция Травма Оперативное вмешательство

9.2.3. Диагностика

При наличии азооспермии на фоне нормально-го объема яичек и нормального уровня ФСГ первое, о чем следует подумать, это обструктивная азооспермия (рис. 6.9). Утолщение и индукцию придатков яичек, как и аплазию или гипоплазию семявыносящих протоков можно определить пальпаторно. УЗИ содержимого мошонки позволяет получить изображение придатков яичек (см. п. 6.3.1), а трансректальная эхография выявляет изменения в области предстательной железы и семенных пузырьков (инфекционные повреждения, аномалии, кисты в районе эякуляторных каналов) (см. рис. 9.1, п. 6.3.4).

Наиболее информативным показателем при дифференциальной диагностике обструкции является содержание маркерных веществ для придатка яичка (α -глюкозидаза), семенных пузырьков (фруктоза) и предстательной железы (цинк) в семенной плазме (см. п. 6.5.3). Если у больного имеется двусторонняя обструкция, маркерные вещества, секретлируемые выше непроходимого участка, в эякуляте не определяются, тогда как содержание маркеров, секретлируемых органами, расположенными дистальнее этого участка, остается нормальным. В случае односторонней или лишь частичной обструкции дифференциальная диагностика может оказаться затруднительной. До всякого лечебного вмешательства рекомендуется двусторонняя биопсия яичек, чтобы оценить сперматогенез. Это позволит идентифицировать такие со-

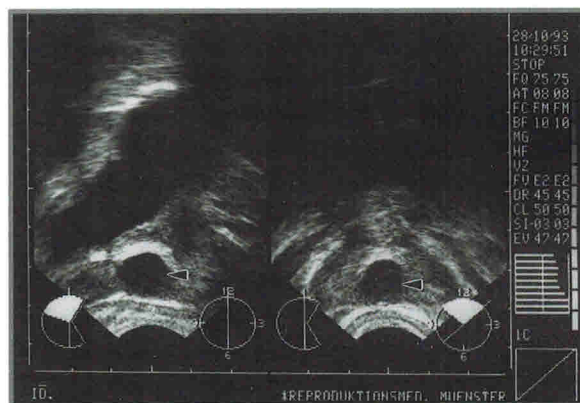


Рис. 9.1. Крупная киста маточки (\blacktriangleleft) и вторичная обструкция эякуляторных каналов, видимые на трансректальной эхограмме

стояния, как блокада сперматогенеза (которые могут иметь место на фоне нормального объема яичек и нормального уровня ФСГ) и избежать бесполезной в этих случаях микрохирургической операции по созданию анастомоза.

9.2.4. Лечение

У больных с закупоркой семенных протоков и нормальным (по крайней мере количественно) сперматогенезом, подтвержденным гистологически, можно произвести вазоэпидидимостомию (при обструкции на уровне придатка яичка) или вазовазостомию (например, после вазэктомии, см. п. 20.2). Успех операции по восстановлению проходимости семен-

ных путей зависит от первичной причины обструкции, ее продолжительности и хирургической техники [Belker et al., 1991]. Микрохирургическая операция при обструктивной азооспермии — с учетом отдаленных перспектив зачатия и затрат — предпочтительнее, чем искусственное оплодотворение, и именно этот метод следует применять первым [Kolettis and Thomas, 1997]. Однако больных необходимо предупреждать, что из-за присутствия антител к сперматозоидам фертильность может остаться сниженной даже при восстановлении проходимости семенных путей (см. п. 9.7) и что не исключена возможность вторичной обструкции.

В принципе, для эпидидимо- и вазовазостомии следует использовать микрохирургические методы, поскольку восстановление проходимости при этом наблюдается чаще. Такие операции лучше проводить в специализированных центрах, так как частота успешных исходов пропорциональна числу микрохирургических операций, выполняемых одной и той же бригадой за год [Schlegel and Goldstein, 1993].

Если проходимость семенных протоков невосстановима или микрохирургическая операция противопоказана из-за анатомических особенностей, супружеским парам можно предложить прямую микрохирургическую аспирацию сперматозоидов из придатка яичка или экстракцию сперматозоидов из самого яичка в сочетании с искусственным оплодотворением [ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов)] (см. п. 17.5.2). При этом часть сперматозоидов, аспирированных из придатка яичка, следует заморозить (криоконсервация), чтобы обеспечить возможность второй ИКСИ, если в будущем планируется еще одна беременность (см. главу 18). Из-за variability анатомических структур, высокой травматичности и низкой эффективности тонкоигольная биопсия или прямая аспирация сперматозоидов из яичек или их придатков с целью восстановления спермы не показана [Ezeh et al., 1998; Sperling, 1999; Tournaye, 1999].

9.3. Муковисцидоз

9.3.1. Этиология и патогенез

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний белой расы; оно поражает примерно одного из 2500 детей. До недавнего времени с МВ сталкивались только педиатры. Совершенствование терапии позволило увеличить число больных, доживающих до зрелого возраста. Сегодня ожидаемая средняя продолжительность жизни больных МВ в Европе достигла 30 лет и продолжает увеличиваться. Если раньше фертильность таких больных и возможность вступления в брак можно было не принимать во внимание, то теперь это приобрело важное клиническое значение.

Основной причиной муковисцидоза является мутация гена CFTR. Сокращение CFTR расшифровывается как "cystic fibrosis transmembrane regulator" (трансмембранный регулятор муковисцидоза). Это название указывает на функционирование белка CFTR в качестве связанного с клеточной мембраной ионного канала. Крупный ген CFTR состоит из 27 экзон и занимает более 230 тыс. пар нуклеотидов. Со времени его клонирования в 1989 г. охарактеризовано уже более 800 различных мутаций. У больных центрально-европейского происхождения почти все генетические варианты МВ доля аллеля $\Delta F508$ составляет 70%. Дефект заключается в делеции трех пар оснований, приводящей к потере остатка фенилаланина в белке. Еще за 10–15% генетических вариантов МВ ответственны около 10 других мутаций. Остальные мутации встречаются крайне редко. Из-за большого размера гена и широкого спектра различных мутаций обычный анализ позволил охарактеризовать только 85% аллелей МВ. Между клиническим фенотипом и характером мутации существует лишь ограниченная корреляция [Kerem and Kerem, 1996]. Вероятно, другие мутации способны модифицировать эффекты мутаций CFTR. Этим могли бы объясняться значительные клинические различия у больных с идентичным генотипом CFTR [Zielenski et al., 1999].

Глава 21. Стареющий мужчина

К. Рольф (C. Rolf), Э. Нишлаг (E. Nieschlag)

21.1. Физиология старения

21.2. Теории старения

21.3. Эндокринные изменения в старости

21.4. Половые функции у пожилых мужчин

- 21.4.1. Половые гормоны у пожилых мужчин
- 21.4.2. Морфология яичек в пожилом возрасте
- 21.4.3. Параметры спермы у пожилых мужчин
- 21.4.4. Мужская фертильность в пожилом возрасте

21.5. Хромосомные аномалии и пожилой возраст отца

21.6. Сексуальность в старости

21.7. Андрологические заболевания пожилого возраста

- 21.7.1. Доброкачественная гипертрофия предстательной железы
- 21.7.2. Рак предстательной железы
- 21.7.3. Старческая гинекомастия
- 21.7.4. Андрогенная алоpecia

21.8. Заместительная гормональная терапия в пожилом возрасте

- 21.8.1. Заместительное введение тестостерона
- 21.8.2. Заместительное введение других гормонов
- 21.8.3. Резюме

21.9. Литература

21.1. Физиология старения

Результаты демографических исследований свидетельствуют об увеличении доли пожилых людей среди населения развитых стран. В Германии, например, за последние 100 лет средняя ожидаемая продолжительность жизни почти удвоилась (рис. 21.1). Это связано в основном с улучшением гигиенических мероприятий, снижением смертности новорожденных и повышением эффективности терапии и профилактики острых заболеваний у взрослых лиц. С увеличением числа людей, достигающих пожилого возраста, их медицинские, социальные и психологические проблемы начинают занимать все большее место в клинических и иных исследованиях.

Специфических возрастных заболеваний не существует. У пожилых людей любые болезни встречаются чаще, чем у молодых. Возрастающее количество заболеваний предъявляет повышенные требования к лечению отдельных болезней. Из-за увеличения противопоказаний к хирургическому лечению и применению лекарственных средств общая возможность оказания медицинской помощи пожилым людям уменьшается. В какой степени нормальные процессы старения влияют на возникновение и течение

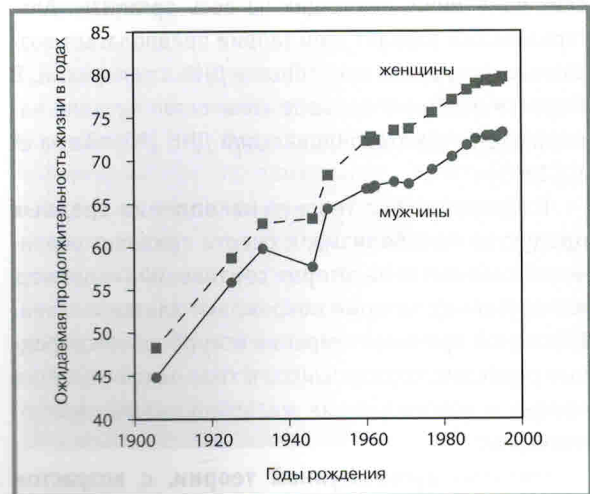


Рис. 21.1. Динамика средней ожидаемой продолжительности жизни мужчин и женщин в Германии с 1901 по 1992 г. [Statistisches Jahrbuch, 1989, 1994 и 1998; Statistisches Bundesamt Wiesbaden)

болезней, и наоборот, в какой степени патологические сдвиги ускоряют процесс физиологического старения — точно определить невозможно [DeNicola, 1989].

Старение — это нормальный физиологический процесс. При старении в организме происходят морфологические и функциональные изменения всех органов и тканей с общей тенденцией к их атрофии и снижению функциональных резервов [DeNicola, 1989].

21.2. Теории старения

Причины и механизмы старения полностью не установлены. Обсуждается ряд теорий.

Согласно теории **запрограммированности**, процесс старения зафиксирован в генах, и смерть — своего рода предопределенное самоубийство.

На конце каждой хромосомы присутствует несколько тысяч копий определенных последовательностей ДНК, содержащих по шесть пар оснований и образующих вместе так называемую **теломеру**. При каждом делении соматической клетки хромосомы теряют около 200 пар оснований. По теломерной теории, продолжительность жизни соматических клеток и тем самым всего организма ограничена длиной теломеры [Finkel, 1998].

Мутационная теория исходит из того, что к старости накапливаются спонтанные мутации, ведущие к возникновению функциональных и морфологических изменений, влияющих на весь организм. Альтернативный вариант этой теории предполагает возрастное нарушение способности ДНК к репарации. В старости особенно большое количество мутаций накапливается в митохондриальной ДНК [Michikawa et al., 1999].

В соответствии с теорией **накопления вредных продуктов метаболизма**, к смерти приводит увеличение количества некоторых соединений (например, липофусцина), которые повреждают клетки и ткани. Еще одной причиной старения могут быть кислородные радикалы, образующиеся в ходе окислительного обмена и повреждающие жизненно важные макромолекулы.

Согласно **аутоиммунной теории**, с возрастом продуцируются аномальные вещества, которые распознаются иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами, плазматическими и тучными клетками) как чужеродные. В результате образуются специфиче-

ские антитела, вызывающие необратимые повреждения клеток.

В качестве возможной причины старения обсуждаются и **физиологические сдвиги** в эндокринных органах.

21.3. Эндокринные изменения в старости

Снижение общей работоспособности в пожилом возрасте необязательно связано с возрастом как таковым и не должно рассматриваться как явление, не требующее диагностики и лечения. Одной из причин такого снижения могут быть эндокринные сдвиги. Поскольку пожилой человек нередко страдает многими заболеваниями, а симптомы гормональной недостаточности в этом возрасте не столь отчетливы, эндокринные причины нарушения общего тонуса организма часто остаются нераспознанными.

Хорошо известно, что с возрастом снижается продукция соматотропного гормона роста (СТГ). Достигая максимума в пубертатном возрасте, суточная секреция СТГ затем прогрессивно падает. Уменьшается как частота его импульсной секреции, так и ответ на стимуляцию соматолиберинем (ГнРГ). В результате снижения уровня СТГ в крови ослабляется общий тонус организма, падает сила мышц и нарастают отложения жира (увеличивается индекс массы тела). Среди лиц с явным дефицитом СТГ особенно высока смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [Vance and Mauras, 1999].

У мальчиков допубертатного возраста и у мужчин с гипогонадизмом введение тестостерона или СТГ повышает средний уровень гормона роста, амплитуду его импульсной секреции и содержание ИФР-I в сыворотке. Именно падение уровней ИФР-I и гормона роста может быть причиной снижения содержания тестостерона с развитием относительного гипогонадизма. Эта возможность изучена недостаточно [Swerdlow and Wang, 1993].

Концентрация кортизола в сыворотке с возрастом не меняется. Не обнаружено существенных изменений уровня кортизола и при хронических заболеваниях, алкоголизме или ожирении, а также при гиперплазии предстательной железы [Gray et al., 1991]. У пожилых лиц с относительно высоким уровнем кортизола плотность костной ткани уменьшается и чаще возникают переломы [Dennison et al., 1999; Greendale et al., 1999].

Предшественниками тестостерона в коре надпочечников служат дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), обладающие слабыми андрогенными свойствами. Наибольшей концентрации в плазме эти соединения достигают к 20–25 годам. Затем их уровень прогрессивно снижается и к 60-летнему возрасту падает на 2/3 или больше [Herbert, 1995].

У больных с ишемической болезнью сердца содержание ДГЭА-С в плазме гораздо ниже, чем здоровых лиц того же возраста. Аналогичное снижение уровня ДГЭА-С находят при сахарном диабете типа II, ревматоидном артрите, некоторых онкологических заболеваниях и нарушенном распределении жира в организме. Являются ли хронические заболевания причиной или следствием снижения уровня этого соединения в плазме — неизвестно.

Шишковидная железа секретирует мелатонин, который определяет суточную ритмику функционирования организма. В старости концентрация мелатонина в сыворотке снижается. Кроме того, у страдающих бессонницей пожилых мужчин уровень мелатонина в сыворотке оказывается меньшим, чем у лиц без нарушений сна [Garfinkel et al., 1995]. О каких-либо последствиях заместительного введения мелатонина пожилым мужчинам пока не сообщалось. Предстоит выяснить, влияет ли этот гормон на другие эндокринные функции и способен ли он замедлять старение, ликвидируя избыток окислительных радикалов, как это показано *in vitro* и в опытах на животных [Garfinkel and Berner, 1998].

С возрастом увеличивается частота тиреоидной патологии. Типичные симптомы часто оказываются стертыми и могут быть отнесены на счет других заболеваний или незамечены вовсе. Возрастная тенденция к снижению уровней ТТГ, Т3 и Т4 в плазме признается не всеми авторами [Cooper, 1990]. При гипертиреозе содержание тестостерона и ГСПГ (глобулина, связывающие половые гормоны) в сыворотке возрастает, но концентрация свободного биологически активного тестостерона не меняется [Ford et al., 1992]. Как гипер-, так и гипотиреоз могут сопровождаться снижением мужской фертильности [Abalovich et al., 1999; Jaya Kumar et al., 1990].

В пожилом возрасте очень часто развивается инсулинонезависимый сахарный диабет типа II. Обычно имеет место гиперинсулинизм, приводящий к периферической инсулинорезистентности. Диабет независимо от своей продолжительности часто сопро-

вождается эректильной дисфункцией и ретроградной эякуляцией. Эти симптомы обусловлены диабетической нейропатией и микроангиопатией. Уровни тестостерона и ГСПГ в сыворотке при диабете несколько ниже, чем у здоровых мужчин соответствующего возраста. Частота диабета среди мужчин со сниженным уровнем тестостерона слегка повышена [Haffner et al., 1996]. При диабете отмечено повышение концентрации сперматозоидов, но уменьшение их подвижности и объема эякулята [Ali et al., 1993]. Маловероятно, чтобы сахарный диабет положительно влиял на сперматогенез. Скорее следует допустить, что причиной увеличения количества сперматозоидов и уменьшения их подвижности служит меньшая частота эякуляций, особенно у больных с полинейропатией.

21.4. Половые функции у пожилых мужчин

21.4.1. Половые гормоны у пожилых мужчин

Эндокринные изменения в период менопаузы и климакса и их влияние на общее самочувствие и здоровье пожилых женщин изучаются много лет. Обычно после менопаузы рекомендуют заместительную терапию половыми гормонами. Что же касается мужчин, то наши знания об изменениях эндокринной и репродуктивной систем при старении гораздо менее полны, а общепринятый взгляд на заместительную гормональную терапию в пожилом возрасте вообще отсутствует.

"Мужского климакса" как острого возрастного изменения функции яичек, аналогичного женской менопаузе, не существует. Внезапной потери фертильности не происходит. Уровень тестостерона и объем яичек у пожилых мужчин без сопутствующих заболеваний практически не отличается от соответствующих показателей у более молодых мужчин. Независимо от состояния здоровья функциональные резервы клеток Лейдига и гипофизарных гонадотрофов при старении снижаются.

Уровень тестостерона в сыворотке при введении ХГ у пожилых мужчин возрастает слабее, чем у молодых. Точно так же у них отмечается более слабая реакция ЛГ на введение ГнРГ [Nieschlag et al.,

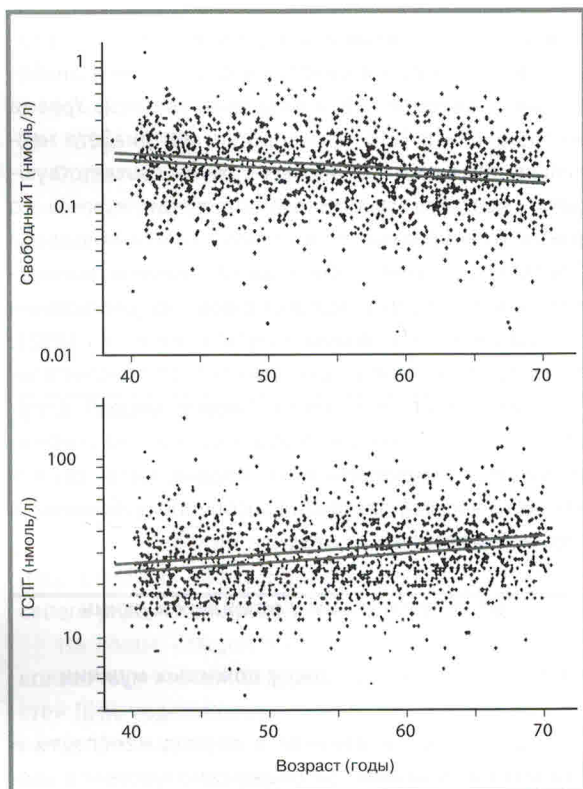


Рис. 21.2. Возрастные изменения уровней тестостерона и ГСПГ. Результаты массачусетского исследования [по: Gray et al., 1991]

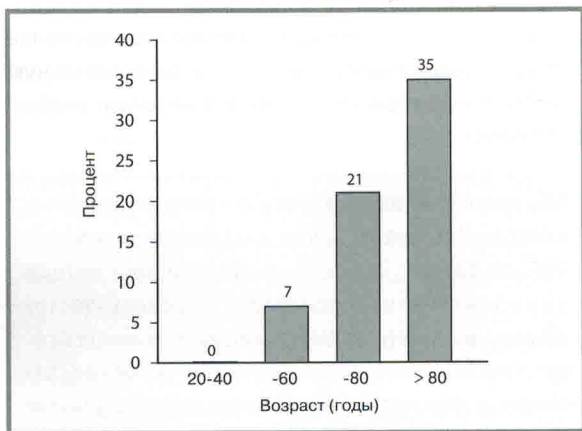


Рис. 21.3. Процент здоровых мужчин с уровнем тестостерона в сыворотке, характерном для гипогонадизма. Всего обследованы 300 мужчин разных возрастных групп [по: Vermeulen and Kaufman, 1995]

1982; Vermeulen, 1993]. Вопрос о фоновой продукции тестостерона долгое время оставался неясным [Vermeulen and Kaufman, 1998]. Противоречивость данных была связана с различием обследуемых групп (выздоровливающие пожилые мужчины, па-

циенты гериатрических клиник, контингент домов престарелых, здоровые добровольцы). В 60-х гг. сообщалось о снижении уровня тестостерона в сыворотке пожилых мужчин, а в 70-х было показано, что у здоровых пожилых мужчин этот уровень не отличается от такового у более молодых лиц. В недавних крупных эпидемиологических исследованиях было обнаружено снижение среднего уровня тестостерона в сыворотке пожилых мужчин, но при значительном разбросе показателя [Gray et al., 1991; Simon et al., 1992; Belanger et al., 1994]. Основная доля тестостерона в сыворотке находится в связанном с белком виде. У пожилых мужчин содержание глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в сыворотке повышено; поэтому доля биологически активного свободного тестостерона оказывается меньшей (рис. 21.2). Кроме того, изменяется циркадный ритм концентрации тестостерона в сыворотке (снижается ее пик в ранние утренние часы) [Vermeulen, 1993]. Доля мужчин с уровнем тестостерона ниже нормального (< 12 нмоль/л) с возрастом увеличивается. Характерные для гипогонадизма концентрации тестостерона в сыворотке обнаруживаются у 20% мужчин 60–80 лет и у 33% мужчин старше 80 лет (рис. 21.3) [Vermeulen and Kaufman, 1995]. Тем не менее превалирует точка зрения, согласно которой продукция тестостерона и его уровень в сыворотке у здоровых пожилых мужчин остаются достаточно высокими, а снижение этих показателей связано со свойственными пожилому возрасту заболеваниями.

Тестостерон действует через андрогенные рецепторы. Первый экзон гена андрогенного рецептора содержит повторные последовательности ДНК с различным числом триплетов CAG. У мужчин с относительно малым числом этих триплетов (15–20) возрастное снижение уровня тестостерона в сыворотке происходит быстрее, чем при большем их числе (25–30) [Krithivas et al., 1999]. Клиническое значение этих генотипических различий (например, для терапии) остается неясным.

Базальные концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке в возрасте от 40 до 70 лет несколько повышаются, но в дальнейшем возрастают довольно резко [Nieschlag et al., 1982]. Одновременно снижается частота секреторных импульсов ЛГ. У пожилых мужчин отмечается легкое уменьшение уровня пролактина. Содержание эстрадиола (E_2) и эстрона (E_1), равно как и эстрона-сульфата не меняется [Gray et al., 1991].