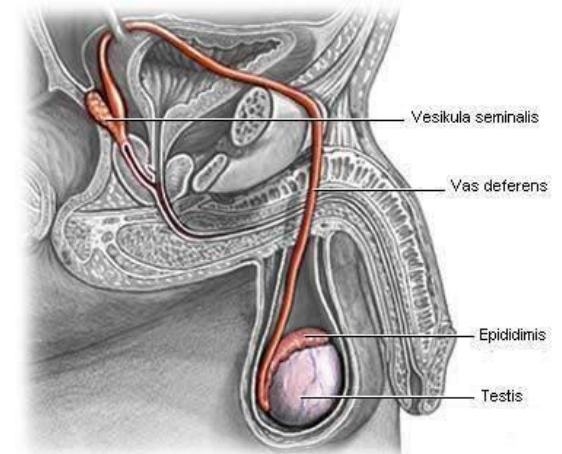


Из книги: Сухих Г.Т., Божедомов В.А. МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ. Практическое руководство для урологов и гинекологов, М.: Эксмо, 2009; 240 с ил. – Медицинская практика.

Информация размещена на сайте с разрешения автора – проф. В.А.Божедомова.

Цитирование возможно только с соблюдением авторских прав!

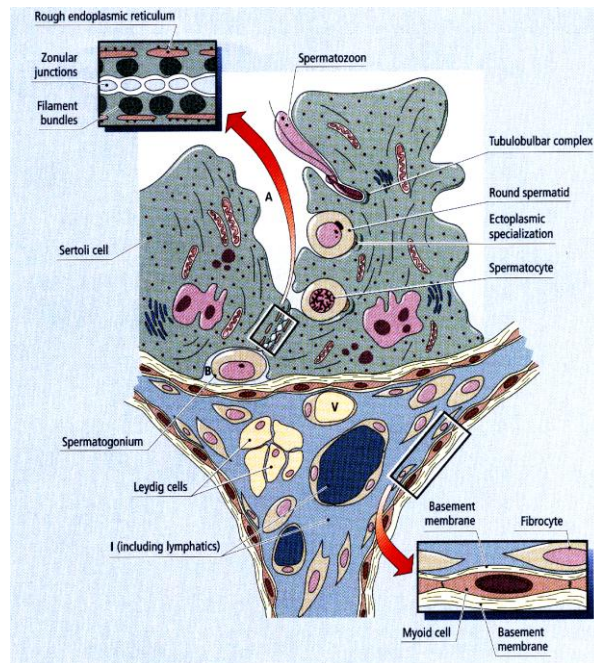


2. Этиология, патогенез и классификация нарушений репродуктивной функции мужчин

2.1. Нормальная анатомия и физиология репродуктивной системы мужчин

Мужские половые железы человека (*яички* – testis или orchis) выполняют две важнейшие функции: в них образуются сперматозоиды и половые гормоны, влияющие на развитие первичных и вторичных половых признаков.

Яички имеют два анатомо-физиологических компартмента - внутри и снаружи семенных канальцев. Каждый из них так же можно разделить на отдельные зоны: межканальцевый компартмент – на внутрисосудистый и интерстициальный; внутриканальцевый – на базальный и адлюминальный (рис.1). Эти компартменты отличаются по функциям, биохимическому и антигенному составу: например, в адлюминальном компартменте семенного канальца по сравнению с интерстицием значительно выше содержание ионов калия и инозитола, но, наоборот, ниже содержание белка и тестостерона.



Сперматозоиды формируются внутри извитых семенных канальцев, собственная оболочка которых выстлана *суспендоцитами* (клетками Сертоли) и зародышевым эпителием, из которого формируются зрелые мужские половые клетки. Клетки Сертоли имеют пирамидальную форму и достигают своей вершиной просвета извитого канальца. На их боковых поверхностях образуются бухтообразные углубления, в которых располагаются сперматогенные клетки. Непосредственно у базальной мембраны канальца расположены *сперматогонии*, выше - более дифференцированные *сперматоциты* и *сперматиды*, на конце обращенном в просвет - непосредственно *сперматозоиды*. Процесс превращения стволовых сперматогоний в зрелые сперматозоиды получил название *сперматогенеза*.

Рис.1. Поперечный срез через яичко, демонстрирующий наличие четырех компартментов: васкулярного (V), интерстициального (I), включающего лимфатические сосуды и содержащего клетки Лейдига, базального (B) и адлюминального (A) семенного канальца (по Johnson, 2007).

Сперматогенез представляет комплексный процесс, который находится под контролем многих генов. Молекулярные механизмы его в настоящее время находятся в стадии активного изучения. Известно, что в регуляции сперматогенеза участвуют около 2000 генов. Большинство из них находятся в аутосомах, около 30 генов – в Y-хромосоме.

Продолжительность сперматогенеза у человека составляет 62 ± 8 дней.

Сперматогенез делится на три фазы. Он включает ряд последовательных митотических делений (пролиферация), редукционное деление *мейоз* и морфологический и биохимический метаморфоз клеток (*спермиогенез*). В результате последовательных митотических делений из стволовых сперматогоний, через морфологические стадии дифференцировки клеток, названные сперматогония А светлая, А темная и В, формируются сперматоциты I порядка. Они вступают в мейоз. В профазе мейоза I в этих клетках происходит *кроссинговер* - обмен участками гомологичных хромосом, т.е. «перемешивание» наследственной информации, полученной от отца и матери. Клетки, образовавшиеся после первого редукционного деления, получили название сперматоцитов II порядка. Они содержат гаплоидный, т.е. половинный набор двунитчатых хромосом (23 D-хромосомы). После второго мейотического деления, образуются клетки *сперматиды*, содержащие по 23 одонитчатые хромосомы (23 S-хромосомы). Генетически сперматиды не отличаются от зрелых сперматозоидов, но хроматин в них еще недостаточно компактно упакован, и отсутствуют специфические органеллы, необходимые для оплодотворения. В дальнейшем в процессе спермиогенеза сперматиды формируют *акросому*, происходит конденсация гетерохроматина, в средней части располагаются центриоли и митохондрии, формируется жгутик. Излишки цитоплазмы образуют резидуальные тельца. При конденсации хроматина происходит замена гистонов переходными белками и другими протаминами, в результате компактность ДНК увеличивается более чем в 20 раз по сравнению с соматическими клетками. В результате образования гетерохроматина на стадии продолговатых сперматид и сперматозоидов прекращается транскрипционная активность большинства генов.

Сперматогенез начинается периодически в разных местах яичка, что обеспечивает непрерывный, а не пульсирующий, как у женщин, характер продукции гамет. Все сперматозоиды, образующиеся из одной сперматогонии в процессе сперматогенеза, остаются связанными цитоплазматическими мостиками, т.е. образуют синцитий. Развивающиеся сперматогенные клетки образуют устойчивые и сменяющие друг друга популяции клеток, находящихся на разных этапах дифференцировки. Последовательная смена таких фаз вдоль семенного канальца получила название *волны сперматогенеза*. Организующим фактором сперматогенеза являются клетки Сертоли, которые сами изменяются в соответствии с циклом. Когда сперматогенез завершен, цитоплазматические мостики между зреющими гаметами разрушаются, сперматозоиды поступают в просвет канальца и пассивно переносятся с током жидкости. Жидкость, находящаяся в семенных канальцах, является продуктом клеток Сертоли. Сперматозоиды, находящиеся в извитых семенных канальцах, еще не способны к самостоятельному движению. Не все развивающиеся сперматозоиды остаются живыми, по меньшей мере, половина подвергается апоптозу и последующему фагоцитозу еще в яичках. В этом принимает участие цитокин tumour necrosis factor- α . Фагоцитирование их так же осуществляют клетки Сертоли.

Клетки Сертоли выполняют еще одну функцию – образуют *гемато-тестикулярный барьер (ГТБ)*, который разделяет базальный и адлюминальный компартменты внутри семенных канальцев. Такой барьер препятствует попаданию в кровоток антигенов развивающихся сперматогенных клеток, прошедших стадию мейоза. Необходимость такой защиты обусловлена тем, что элементы синаптомембранного комплекса, протамины, рецепторы и ферменты акросомы, другие антигены дифференцировки сперматозоидов впервые появляются только в пубертатный период. Поэтому по отношению к ним отсутствует *толерантность* – иммунологическая неответаемость, которая в норме имеет

место против аутоантигенов, презентруемых незрелым Т- и В-клеткам в первичных иммунных органах (костный мозг и тимус) в пренатальный и ранний постнатальный периоды. Главным элементом ГТБ являются три уровня плотных контактов между соседними клетками Сертоли, через которые, как через шлюзы, перемещаются в адлюминальном направлении зреющие гаметы. Кроме изолирующей функции клетки Сертоли осуществляют активную иммуносупрессию, облигатно секретируя особое вещество - Fas-лиганд, вызывающее апоптоз Т- и НК-клеток, проникших с яйцко. Иммуносупрессивный эффект оказывает также синтезируемый клетками transforming growth factor- β 3.

Межканальцевый компартмент яичка содержит *интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига)*, которые синтезируют большую часть циркулирующих в организме *андрогенов (~95%)*, а так же кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, макрофаги. Синтезированный тестостерон поступает в кровь, лимфу и оказывает системное влияние на многие типы клеток, имеющих к нему рецепторы: мышцы, кожу, кости, нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, кавернозную ткань пениса и др. Одновременно тестостерон оказывает эффекты в самом яичке, влияя на сперматогенез. В семенной каналец тестостерон поступает связанным со специальным белком – androgen-binding protein (ABP), который синтезируют клетки Сертоли. Мишенью для тестостерона внутри семенных канальцев являются клетки Сертоли. Под действием фермента 5-альфа-редуктазы тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ), который обладает в два раза большим сродством к андрогеновому рецептору и поэтому большим биологическим эффектом. Взаимодействие тестостерона и ДГТ с андрогеновыми рецепторами необходимо для выполнения клетками Сертоли своих функций. В отсутствии андрогенов сперматогенез нарушается на стадии мейоза. Постмейотические сперматогенные клетки сами по себе лишены таких рецепторов, поэтому действие тестостерона на зреющие гаметы обусловлено только паракринным влиянием клеток Сертоли.

Кроме андрогенов клетки Лейдига продуцируют некоторое количество эстрогенов, которые образуются из андрогенов под действием *ароматазы, окситоцин*, который стимулирует сокращение семявыносящих протоков и обеспечивает движение сперматозоидов по придатку, и цитокин insulin-like growth factor 3 (InsI3), функция которого в яичке пока не ясна.

Сперматогенная и андрогенпродуцирующая функция яичек находятся под контролем центральной нервной системы (ЦНС), осуществляющей интеграцию факторов внешней среды и психического состояния, взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем (рис.2).

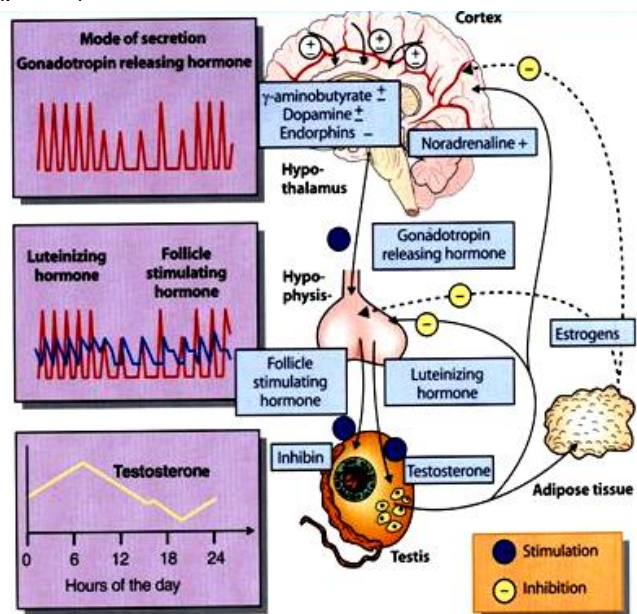


Рис.2. Центральная регуляция функции яичек. Показаны паттерны выработки ГтРГ гипоталамусом, ЛГ и ФСГ – гипофизом, циркадные ритмы продукции тестостерона (по Jockenhovel, 2004).

Ключевая роль в этом принадлежит *гипоталамусу* - небольшому образованию (1/150 массы мозга), расположенному в промежуточном мозге и связанному нервными волокнами со многими структурами, в первую очередь с ядрами *таламуса (зрительный бугор)* и *лимбической системой (гипокамп и поясная извилина)*, которые играют ключевую роль в формировании эмоций. Гипоталамус вырабатывает специальные гормоны, регулирующие функции эндокринных органов, т.н. рилизинг-гормоны. Гормоном, влияющим на половую систему, является единый *гонадотропный рилизинг-гормон (ГТ-РГ)*. Он представляет собой декапептид, который поступает в переднюю долю *гипофиза (аденогипофиза)*, и, воздействуя на его специфические клетки, стимулирует выработку *гонадотропных*

гипофизарных гормонов. Репродуктивную функцию регулируют три гормона гипофиза: *фолликулостимулирующий (ФСГ)*, *лютеинизирующий (ЛГ)* и *пролактин (Прл)*. ФСГ стимулирует развитие герминативных (собственно половых) клеток в гонадах, ЛГ действует на выработку стероидных гормонов в половых железах, Прл потенцирует действие двух описанных гормонов на клетки-мишени. Синтез ЛГ и ФСГ зависит от частоты и амплитуды пульсоподобных выбросов ГТ-РГ в гипоталамусе. В норме, пики ГТ-РГ наблюдаются с интервалом 90-120 мин. При увеличении частоты синтезируется преимущественно ЛГ, при уменьшении - ФСГ. Когда пики следуют с интервалом меньше 20 мин, или наблюдается секреция в постоянном режиме, происходит угнетение функции гонад в результате истощения секретирующих клеток гипофиза. Пульсовая секреция ЛГ полностью повторяет пульсацию ГТ-РГ, однако выбросы ФСГ происходят с большим периодом. Это связано с различной "продолжительностью жизни" гормонов: период полувыведения ЛГ в сыворотке крови составляет 50 мин, а ФСГ - 180-200 мин.

Секретированные в гипофизе гонадотропины разносятся с кровью по всему организму, и действуют на клетки, у которых есть чувствительные к ним рецепторы. ФСГ связывается с рецепторами клеток Сертоли и стимулирует их работу: в отсутствие ФСГ происходит существенное подавление сперматогенеза и уменьшение размеров ячеек. ЛГ связывается с рецепторами клеток Лейдига и нужен для синтеза андрогенов: в отсутствие ЛГ нарушается продукция тестостерона и сперматогенез также прекращается. Внутриклеточные механизмы действия гонадотропинов на сперматогенез до конца не ясны. Имеются данные, что они предотвращают спонтанный апоптоз сперматогенных клеток. ФСГ и ЛГ действуют синергически, в частности, ФСГ стимулирует синтез рецепторов андрогенов в клетках Сертоли, а андрогены, в свою очередь, стимулируют рецепторы к ФСГ. Одновременно, половые стероиды действуют на секретирующие клетки гипоталамуса и гипофиза, и таким образом, регулируют пульсовую секрецию ГТ-РГ, ЛГ и ФСГ по принципу обратной связи. В формировании обратной связи, кроме того, участвуют *факторы роста ингибин В* и *активин А* - продукты клеток Сертоли. Клетки Сертоли, кроме того, продолжают продуцировать некоторое количество Mullerian inhibiting hormone (MIH), игравшего ведущую роль в формировании мужской половой системы в эмбриональный и фетальный период. Пролактин и ингибин подавляют стимулированную ЛГ продукцию андрогенов.

В регуляцию репродуктивной функции также включены альфа-адренергические блокаторы, эндорфины, энкефалины и другие нейромедиаторы, обеспечивающие контроль, а точнее коррекцию работы половой системы со стороны центральной нервной системы. Например, показано, что норадреналин и дофамин стимулируют выработку ГТ-РГ и сексуальную активность, а серотонин и эндорфины тормозят.

Придаток яичка/эпидидимис (epididymis) представляет собой систему канальцев, заполненных созревшими сперматозоидами. Здесь они становятся способными к оплодотворению. Кроме биохимического "созревания", в котором важную роль играют глицерин-фосфорилхолин, карнитин и ионы кальция, происходит значительное повышение концентрации сперматозоидов в семенной жидкости за счет всасывания воды. Особая роль принадлежит высокой концентрации дигидротестостерона (ДГТ): если в периферической крови соотношение ДГТ/Т равно 0.1, в тканевой жидкости яичка - 1.0, то в головке придатка уже около 4.0. Полностью сформировавшись морфологически, сперматозоиды в хвосте придатка, тем не менее, остаются неподвижными. Возможно, это связано с наличием в жидкости придатка особых ингибирующих факторов, однако более вероятно, что для инициации подвижности требуются специфические стимулирующие факторы, содержащиеся в секрете дополнительных половых желез.

Семявыносящий проток (ductus deferens) проходит через паховый канал, а далее по боковой стенке таза вниз и назад, направляясь ко дну мочевого пузыря, где оба протока сближаются. В конечном отделе каждого семявыносящего протока его стенка как бы выпячивается, образуя боковые выросты, *семенные пузырьки (vesicula seminalis)*. Их складчатая слизистая оболочка вырабатывает густой желтоватый секрет, который смешивается со спермой и разжижает ее, питает и активизирует сперматозоиды. Заостренный выделительный проток каждого

семенного пузырька соединяется с конечным отделом семявыносящего протока и образует *семявыбрасывающий проток* длиной около двух см, который прободает предстательную железу и открывается в предстательную часть мужского мочеиспускательного канала узким отверстием, расположенным у основания семенного холмика.

Предстательная железа (prostata/glandula prostatica) состоит из 30-60 простатических железок, эпителий которых вырабатывает жидкий беловатый секрет – компонент спермы. Сокращение мышечного аппарата в момент семяизвержения (эякуляции) способствует выбрасыванию секрета из простатических железок в мочеиспускательный канал.

Бульбоуретральные железы (Куперовы) (glandula bulbourethralis) открываются в просвет мочеиспускательного канала, вырабатывают вязкий секрет, который предохраняет слизистую оболочку мочеиспускательного канала от раздражающего действия мочи.

Вещества, секретиромые предстательной железой, Куперовыми железами, и семенными пузырьками добавляются к сперме во время ее продвижения по семявыбрасывающему протоку и мочеиспускательному каналу, разжижают ее, повышают жизнеспособность сперматозоидов и активизируют их.