

ROLUL GONADOTROPINELOR ÎN ORGANISMUL UMAN ȘI PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI LOR LA PACIENȚI CU PATOLOGIA FICATULUI (Revista literaturii)

Iuliana Lupașco¹ – conf. cercet., dr. șt. med, șef laborator,
Vlada-Tatiana Dumbrava¹ – cercet. șt. pr., prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Elena Berezovskaia – cercet. șt.^{1,2},

¹Laboratorul de gastroenterologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Laboratorul Neurosanocreatologie, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, AȘM

tel. 022 205540, 079438946, 069368162, berezovskaia69@mail.ru

Rezumat

Gonadotropinele reprezintă o subclasă de hormoni care stimulează gonadele pentru sinteza și secreția steroizilor sexuali și derularea gametogenezei. La hormonii adenohipofizei cu rol reproductiv la femei și la bărbați, se referă hormonul foliculostimulant (FSH) și cel luteinizant (LH). Diferențele de structură a subunităților β ale hormonilor gonadotropi determină particularitățile lor funcționale. FSH și LH au acțiune sinergică, participând la funcția reproductivă la femei și la bărbați. La femei, FSH stimulează secreția de estrogeni, care contribuie la creșterea și dezvoltarea foliculelor în ovare. Acest proces se realizează cu participarea obligatorie a LH, sub acțiunea căruia se dezvoltă corpul galben. La bărbați, LH stimulează secreția testosteronului în testicule. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar pentru spermatogeneză. În metabolismul hormonilor gonadotropi, posibil, participă ficatul. La bărbați cu patologii hepatice, scăderea concentrației de testosteron, dependent de GTC corelează cu expresivitatea modificărilor testelor funcționale hepatice. Dereglarea metabolismului gonadotropinei corionice s-a înregistrat la pacienți cu maladii cronice ale ficatului.

Cuvinte-cheie: gonadotropine, hormonul foliculostimulant, hormonul luteinizant, gonadotropina corionică uman

Summary. The role of gonadotropins in the human body and the peculiarities of their metabolism in patients with the liver disease. (Review)

Gonadotropins are a subclass of hormones, which stimulate the synthesis and secretion of steroid hormones and promote gametogenesis by the testes and ovaries. LH are some of the reproductive hormones of the adenohypophysis. The differences in the structure of β -subunits of gonadotropins determine their functional characteristics. FSH and LH show synergy by participating in the reproductive function in women and men. In women, FSH stimulates the secretion of estrogen, which contributes to the growth and development of follicles in the ovary. This process takes place with the obligatory participation of LH, which is developed under the influence of the corpus luteum. In men, LH stimulates the secretion of testosterone in the testicles. FSH does not affect androgen synthesis, but it is necessary for spermatogenesis. Perhaps, liver influences the metabolism of gonadotropic hormones. In men with liver disease the decrease of the testosterone depends on human chorionic gonadotropin (hCG) and correlates with the intensity of changes in liver function tests. Chorionic gonadotropin disorder has been reported in patients with chronic liver diseases.

Key words: gonadotropins, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, human chorionic gonadotropin

Резюме. Роль гонадотропинов в организме человека и особенности их метаболизма у пациентов с патологией печени. (Обзор литературы)

Гонадотропины представляют подкласс гормонов, которые стимулируют синтез и секрецию стероидов

в половых железах и способствуют гаметогенезу. К репродуктивным гормонам аденогипофиза относятся фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ). Различие в структуре β -субъединиц гонадотропинов определяет их функциональные особенности. ФСГ и ЛГ проявляют синергию, участвуя в репродуктивной функции у женщин и мужчин. У женщин ФСГ стимулирует секрецию эстрогенов, которые способствуют росту и развитию фолликулов в яичнике. Этот процесс происходит с обязательным участием ЛГ, под воздействием которого развивается желтое тело. У мужчин ЛГ стимулирует секрецию тестостерона в яичках. ФСГ не влияет на синтез андрогенов, но является необходимым для сперматогенеза. В метаболизме гонадотропных гормонов, возможно, участвует печень. У мужчин с заболеваниями печени снижение тестостерона зависит от хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и коррелирует с интенсивностью изменений функциональных проб печени. При хронических заболеваниях печени было зарегистрировано нарушение метаболизма ХГЧ.

Ключевые слова: гонадотропины, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин человека

Introducere. Gonadotropinele reprezintă un grup de hormoni care stimulează gonadele (ovare, testicule) pentru sinteza și secreția steroizilor sexuali și derularea gametogenezei. Hipofiza, produce *hormonul foliculostimulant* (FSH) și cel *luteinizant* (LH), dar *gonadotropina corionică* (GTC) este hormonul placental special [22].

GTC, FSH și LH sunt hormoni de natură glicoproteică, fiecare din ei sunt heterodimeri și compuși din 2 lanțuri polipeptidice (subunități) intens glicozilate – alfa (α) și beta (β). Subunitățile α sunt identice pentru toți cei trei hormoni și conțin câte 92 de aminoacizi, dispuși în consecutivitate similară. Subunitățile β sunt specific pentru fiecare hormon menționat. Astfel, la GTC subunitățile β sunt compuse din 145 de aminoacizi, dar la FSH și LH din 115 de aminoacizi cu diferențe structurale pentru fiecare. Subunitățile α și β sunt codificate de gene separate, localizate pe cromosomi diferiți (6 și 9 respectiv) [7; 22; 26]. După ce au fost sintetizate, subunitățile α -și β se unesc prin legături necovalente pentru a forma hormonul, care ulterior va fi eliberat în circulație [8].

Rolul gonadotropinei corionice în organismul uman. GTC este o glicoproteină compusă din 237 de aminoacizi și are o masă de 36,7 kDa. Trofoblastele mature și imature sunt sursele principale de GTC, dar aceasta mai poate fi produsă și de hipofiză, testicule, ficat, intestine, de tumori neasociate cu hiperfuncția trofoblastelor. [2; 4; 5; 25]. Tipul II al genei gonadotropinei corelează puternic cu funcția reproductivă la bărbați [17].

Funcția reproductivă și a prostatei la bărbați este reglată de hormonii hipotalamo-hipofizari, inclusiv de gonadotropina corionică. Nivelul acestui hormon la bărbații sănătoși variază în limitele maxime de până la 0,8 UI/l. GTC, similar androgenilor, posedă factori regulatori endocrini și locali. GTC, inclusiv subunitățile sale α , și β , se produce în organele-țintă, amplificând acolo acțiunea modulatorilor auto- și paracrini ai fertilității [1].

La femeile cu vârsta reproductivă conținutul nor-

mal de GTC nu depășește 2,3 IU/l, iar în menopauză poate avea valori de până la 7,3 IU/l [9; 10; 15; 22]. În timpul sarcinii concentrația de GTC crește esențial, acesta este motivul pentru a fi aplicat ca test sensibil de apreciere a sarcinii în termeni precoce, până a putea fi diagnosticată prin ecografie [24].

Rolul hormonului foliculostimulant și hormonului luteinizant în organismul uman. Hormonii FSH și LH sunt produși de celulele gonadotrope ale adenohipofizei. Diferențele de structură determină specificitatea funcțională a FSH și LH asupra organelor-țintă [26]. Masa moleculară a LH este de 29,4, iar a FSH – de 32,6 kDa.

Sinteza și secreția FSH și LH este controlată de hormonii hipotalamusului (gonadotropin-releasing hormon sau gonadoliberină), care nimereste în hipofiză prin sistemul sanguin portal al hipofizei, ce face conexiunea între adenohipofiză și hipotalamus. Secreția hormonilor hipotalamusului și al hipofizei este dependentă de mecanismele legăturii inverse a hormonului, a secreției căruia în organul periferic sunt responsabili. Receptorii pentru LH sunt prezenți pe membranele externe ale stratului granular al foliculilor și pe suprafața celulelor interstițiale. Receptorii pentru FSH au fost depistați doar pe suprafața celulelor Sertoli.

Acțiunea gonadotropinelor începe prin formarea complexului hormon-receptor și cuplarea hormonului cu proteinele. Procesul este reversibil și nu necesită participarea enzimelor. Capacitatea de legare a receptorului cu hormonul este limitată, fapt ce împiedică pătrunderea excesivă a lor în celulă. FSH și LH interacționează cu adenilatciclaza localizată pe membrana celulelor din țesutul-țintă. Această enzimă este cuplată cu receptorii gonadotropin-specifici și contribuie la formarea adenozinmonofosfatului ciclic (AMPc) din ATP în citoplasmă, pe suprafața internă a membranei celulare. AMPc împreună cu complexul receptor stimulează fosforilarea enzimelor: kinaza fosforilaza B, lipaza B și a altor enzime implicate în degradarea glicogenului și sinteza proteinelor în polisome. Ast-

fel, acțiunea gonadotropinelor se realizează cu participarea a două tipuri de proteine receptori: receptorii membranari ai hormonilor și receptorii AMPc. AMPc are rolul de mediator intracelular, care transmite acțiunea hormonului sistemelor enzimatică. Ambii hormoni gonadotropi manifestă acțiune sinergică și efectele lor biologice, în mare parte, se realizează cu condiția secreției lor concomitente.

FSH acționează la etapa când ovula reprezintă un oocit de dimensiuni mari, înconjurat de câteva straturi celulelor de granuloasă. Sub acțiunea FSH, celulele de granuloasă proliferază și are loc secreția lichidului folicular.

LH stimulează secreția progesteronului, contribuie la ovulație și la transformarea foliculului în corpul galben. Astfel, hormonii gonadotropi, implicarea lor în funcționalitatea ovarelor, formează ciclul hipofizar-ovarian, care determină reglarea ciclului menstrual. Creșterea și dezvoltarea foliculelor și secreția estrogenilor sunt stimulate de FSH, însă pentru producerea lor adecvată este necesar LH. Creșterea nivelului de estrogeni în timpul ovulației inhibă FSH și stimulează LH, care participă la formarea corpului galben. La rândul său, progesteronul format, inhibă secreția LH. Menstruația survine atunci, când nivelul FSH și LH scade.

Secreția FSH și LH depinde nu doar de faza ciclului menstrual, dar și de vârsta femeii. În menopauză are loc creșterea de 5 ori și mai mult a secreției gonadotropinelor în hipofiză, deoarece lipsește componenta periferică (steroidă) inhibitorie. În testicule LH stimulează secreția testosteronului. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar procesului de spermatogeneză.

Particularitățile metabolismului gonadotropinelor la pacienți cu patologia ficatului.

Determinarea gonadotropinei corionice se folosește pe larg în practica ginecologică pentru diagnosticarea tumorilor gestaționale trofoblastice [9; 16; 21]. În tumorile de diversă localizare (testicule, stomac), cancer hepatic primar s-a determinat creșterea secreției ectopice de GTC [13; 20; 23]. Cercetarea GTC la bărbați cu patologia ficatului a indicat prezența disfuncției testiculare, scăderea concentrației de testosteron, dependent de GTC. Aceste schimbări au corelat cu expresivitatea modificărilor testelor funcționale hepatice [12]. În bolile cronice ale ficatului și în insuficiența renală, s-a înregistrat dereglarea metabolismului gonadotropinei corionice, introduse din exterior [18]. Însă, la femeile cu hepatită cronică virală B, indiferent de prezența sau absența HBsAg, boala hepatică nu a influențat caracterul fertilizării sub acțiunea GTC exogene [6].

În opinia unor cercetători, persistența de durată a

concentrațiilor scăzute de GTC necesită monitorizare în dinamică, deoarece aceasta poate fi expresia unor boli trofoblastice gestaționale [11]. Cele menționate anterior, subliniază rolul important al GTC în reglarea funcțiilor reproductive atât la femei, cât și la bărbați, la diagnosticarea tumorilor organelor reproductive și cu altă localizare. De asemenea, este semnificativ rolul GTC și al dereglărilor metabolismului acestui hormon la bolnavii cu patologie hepatică și renală.

Actualmente, metabolismul hormonilor gonadotropi FSH și LH este studiat insuficient. A fost stabilit, că ambii hormoni circulă în sânge timp îndelungat și se distribuie în ser neuniform: FSH se concentrează în fracțiile a_1 și b_2 globulinice, iar LH - în fracțiile albuminei și b_2 globulinelor.

Toate gonadotropinele produse în organism se elimină cu urina, iar concentrația lor în sânge este mare. Probabil că hormonii menționați se inactivează în ficat. În cazurile de acțiune toxică a pesticidelor asupra ficatului a fost demonstrată scăderea semnificației nivelului FSH [3; 14; 19].

Activitatea secretorie a celulelor producătoare de hormoni depinde de sensibilitatea lor individuală față de peptidele hipotalamice (releasing-factoris), dar și de starea funcțională a ficatului. Selectivitatea înaltă prin care hipofiza secretă hormonilor este determinată de complexitatea semnalelor neuro-umorale și se realizează în condițiile funcționării adecvate a sistemelor enzimatică ale ficatului. Hormonii sintetizați de glandele-țintă endocrine participă la reglarea sintezei hormonilor tropi prin mecanisme feed-back. Această legătură poate avea punct de conexiune, situat în hipofiză sau la nivelul hipotalamusului și poate fi dereglată în patologia hepatică [27, c. 60-71.].

Concluzii:

1. Diferențele de structură a subunităților β ale hormonilor gonadotropi determină particularitățile lor funcționale.

2. Acțiunea hormonilor gonadotropi se realizează cu participarea receptorilor celulari specifici ai organelor-țintă și ale enzimei adenilatciclaza. Complexul AMPc-receptor activează procesele de fosforilare intracelulară.

3. FSH și LH au acțiune sinergică, participând la funcția reproductivă la femei și la bărbați.

4. La femei, FSH stimulează secreția de estrogeni, ce contribuie la creșterea și dezvoltarea foliculelor în ovare. Acest proces se produce cu participarea obligatorie a LH, sub acțiunea căruia se dezvoltă corpul galben.

5. La bărbați, LH stimulează secreția testosteronului în testicule. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar pentru spermatogeneză.

6. La bărbați cu maladii ale ficatului scăderea

concentrației de testosteron, dependentă de GTC și corelează cu expresivitatea modificărilor testelor funcționale hepatice. În bolile cronice ale ficatului s-a înregistrat dereglarea metabolismului gonadotropinei corionice.

7. În metabolismul hormonilor gonadotropi, posibil, participă ficatul.

Bibliografie

- Berger P., Gruschwitz M., Spoettl G., Dirnhof S., Madersbacher S., Gerth R., Merz W.E., Plas E., Sampsona N. *Human chorionic gonadotropin (hCG) in the male reproductive tract*. Molecular and Cellular Endocrinology, 260–262, 2007; p. 190–196.
- Billieux M.H., Petignat P., Anguenot J.L., Campana A., Bischof P. *Early and late half-life of human chorionic gonadotropin as a predictor of persistent trophoblast after laparoscopic conservative surgery for tubal pregnancy*, 2003 Jun; 82(6), p. 550–555.
- Bretveld R.W., Thomas C.M.G., Scheepers P.T.J., Zielhuis G. A., Roeleveld N. *Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted?* Reprod Biol Endocrinol, 2006; 4, p. 30–44. <http://www.rbej.com/content/4/1/30>.
- Buckner CL, Wilson L, Papadea CN. *An unusual cause of elevated serum total beta-hCG*. Ann Clin Lab Sci, 2007, Spring; 37(2), p. 186–191.
- Chakraborty C, Gleeson LM, McKinnon T, Lala PK. *Regulation of human trophoblast migration and invasiveness*. Can J Physiol Pharmacol, 2002; 80, p. 116.
- Chen L, Zhao H, Yang X, Gao JY, Cheng J. *HBsAg-negative hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma*. Discov Med, 2014 Oct; 18(99), p. 189–93.
- Cole L.A. *Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites*. Clin Chem, 1997 Dec; 43(12), p. 2233–2243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9439438>.
- Cole L.A., Butler S.A. *Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and human chorionic gonadotropin free beta-subunit: tumor markers and tumor promoters*. J Reprod Med, 2008 Jul; 53(7), p. 499–512.
- Cole L.A., Khanlian S.A., Muller C.Y. *Normal production of human chorionic gonadotropin in perimenopausal and menopausal women and after oophorectomy*. Int J Gynecol Cancer, 2009, Dec; 19(9), p. 1556–1559. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19994471>.
- Cole L.A., Khanlian S.A., Muller C.Y. *Detection of perimenopause or postmenopause human chorionic gonadotropin: an unnecessary source of alarm*. Am J Obstet Gynecol, 2008, Mar; 198(3), p. 275.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.034. <http://www.ajog.org/article/S0002-9378%2807%2901178-7/pdf>.
- Cole L.A., Khanlian S.A., Sutton J.M. et al. *Hyperglycosylated hCG (invasive trophoblast antigen, ITA) a key antigen for early pregnancy detection*. Clin Biochem, 2003; 36, p. 647–655. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912003001085>
- Derbent A.U., Yanik F.F., Simavli S. et al. *First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum*. Prenat Diagn. 2011 May; 31(5), p. 450–3. doi: 10.1002/pd.2715. Epub 2011 Feb 28.
- Ito H, Tahara E. *Human chorionic gonadotropin in human gastric carcinoma. A retrospective immunohistochemical study*. Acta Pathol Jpn, 1983 Mar; 33(2), p. 287–296.
- Khadiga S. Ibrahim Nagat M. Amer, Eman M. El Tahlawy, Heba M. Abd Allah *Reproductive outcome, hormone levels and liver enzymes in agricultural female workers*. Journal of Advanced Research Volume 2, Issue 2, April 2011; p.185–189.
- Klee G.G. *Interferences in hormone immunoassays*. Clin Lab Med, 2004; 24, p. 1–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157554>.
- Muller C.Y., Cole L.A. *The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology*. Gynecol Oncol. 2009 Mar; 112(3), p. 663–672. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.030. Epub 2008 Nov 12.
- Parrott A.M., Sriram G., Liu Y., Mathews M.B. *Expression of type II chorionic gonadotropin genes supports a role in the male reproductive system*. Mol Cell Biol, 2011 Jan; 31(2), p. 287–299. doi: 10.1128/MCB.00603-10. Epub 2010 Nov 15.
- Pimstone B., Epstein S., Hamilton S.M., LeRoith D., Hendricks S. *Metabolic clearance and plasma half disappearance time of exogenous gonadotropin releasing hormone in normal subjects and in patients with liver disease and chronic renal failure*. J Clin Endocrinol Metab, 1977 Feb; 44(2), p. 356–360.
- Recio R., Ocampo-Gómez G., Morán-Martínez J. et al. *Pesticide exposure alters follicle-stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers*. Environ Health Perspect. 2005 Sep; 113(9), p. 1160–1163. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1280395/>.
- Sano M., Inamoto Y., Nagamine D., et al. *Ovarian and hepatic metastases of gastric carcinoma associated with high serum levels of human chorionic gonadotropin (hCG), alpha-fetoprotein (AFP), and carcinoembryonic antigen (CEA): a case report*. Intern Med, 1992, Feb; 31(2), p. 260–264. PMID: 1376179 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Free Article](#).
- Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. *Gestational trophoblastic disease*. Lancet, 2010; 376, p. 717–729 http://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=sr&user=ElcVlZUAAAAJ&cstart=80&sortBy=pubdate&citation_for_view=ElcVlZUAAAAJ:d1gk-VwhDpl0C.
- Staros E. *Human chorionic gonadotropin (hCG)*. Medscape. 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/2089158-overview>. Accessed 18 March 2014.
- Sturgeon C.M., Duffy M.J., Stenman U.H. et al. *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Clinical Practice: Testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancer*. Clin Chem 2008; 54, p. e11–79 <http://edqas.org/publications/>.
- Sutton-Riley J.M., Khanlian S.A. et al. *A single serum test for measuring early pregnancy outcome with*

high predictive value. Clin Biochem, 2006, Jul; 39(7), p. 682-687.

25. Yoshimoto Y., Wolfsen A.R., Odell W.D. *Human chorionic gonadotropin-like substance in nonendocrine tissues of normal subjects*. Science, 1977, Aug 5; 197(4303), p. 575-577.

26. Карлсон Харолд. Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. Болезни аденогипофиза. В книге Эндокринология под ред. Н.Лавин. М.: 1999;

с. 57-59 <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/endocrinology/Lavin/6.php>.

27. Логинов А.С., Высоцкая Р., Ткаченко Е.В. Некоторые гормональные и метаболические при хронических заболеваниях печени. В книге Болезни гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. (сборник научных трудов ЦНИИГ) под ред. А.С. Логинова, М.: 1984, 126 с.