

Л.М. Семенюк

ГІПЕРАНДРОГЕНІЯ ЯК ЧИННИК РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Однією із актуальних проблем сучасної гінекологічної ендокринології є виявлення порушень репродуктивної функції у жінок. Найчастішою (від 10% до 20%) причиною порушень репродуктивної системи у жінок репродуктивного віку є синдром гіперандрогенії (ГА). Частота ГА станів у структурі всіх гінекологічних захворювань складає 1,3-4% [2, 9, 41, 62]. Гіперандрогенія – це симптомокомплекс порушень у сфері специфічних і метаболічних ефектів андрогенів у жіночому організмі, зумовлений порушенням їх біосинтезу, транспорту та метаболізму [2, 9, 23].

Останніми роками різко зріс інтерес лікарів до вивчення гіперандрогенії, що наочно простежується у збільшенні кількості наукових праць, присвячених дослідженню поширення гіперандрогенії в популяції та асоційованих із нею порушень репродуктивної функції [1, 2].

Андрогени є безпосередніми учасниками функціонування жіночого організму. Вони справляють різноманітний вплив на всі ланки репродуктивної системи. До цього часу немає єдиної думки щодо механізмів, які призводять до порушення функціонування та регуляції репродуктивної системи, що є предметом дослідження багатьох науковців [31, 43, 45].

Широкий спектр метаболічної дії андрогенів підтверджується фактом наявності рецепторів до андрогенів у шкірі, головному мозку, нирках, яєчниках і багатьох інших органах. Андрогени беруть участь у синтезі ліпопротеїнів різної щільності, холестерину, ендорфінів, чинників росту, інсуліну, впливають на обмін вуглеводів, підвищуючи чутливість тканин до інсуліну та підсилюючи засвоєння глюкози тканинами [17, 29]; зменшуючи вміст альфа-глобулінів і збільшуючи концентрацією бета-глобулінів, впливають на білкову фракцію крові. Андрогени прискорюють ріст кісток, окостеніння епіфізарних хрящів, тим самим визначаючи "кістковий вік" людини [56, 58], а також стимулюють функцію сальних залоз і волосяних фолікулів. Завдяки здатності впливати на синтез інформаційних РНК андрогени беруть

активну участь у регуляції життєво важливих функцій організму на рівні транскрипції генетичної інформації [7, 61].

Отже, андрогени відіграють важливу роль у життєдіяльності жіночого організму, виконуючи в ньому різноманітні функції, які сьогодні активно вивчаються.

Для забезпечення ефективних заходів діагностики та лікування гіперандрогенних станів у жінок необхідним є розуміння шляхів метаболізму андрогенів у нормі та патології. Поняття "метаболізм андрогенів" включає не лише шляхи їх перетворення, але й характер зв'язування з транспортними білками крові, втілення периферичного ефекту різних андрогенних фракцій в органах-мішенях. Часто невідповідність між клінікою та ступенем секреції андрогенів може пояснюватися зміною балансу між фракціями та різним ступенем чутливості рецепторів в органах-мішенях і різною кількістю цих рецепторів.

Природні андрогени – це стероїдні сполуки з групи андростерону, С-19 стероїди (вуглецевий скелет яких складається з 19 атомів вуглецю) з анаболічною активністю [15, 26, 29, 76]. До них належать дегідроепіандростерон (ДГЕА) та його похідні дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С), андростендіон (А), дельта-4-андростендіон, дельта-5-андростендіол, тестостерон (Т) і 5-альфа-дегідротестостерон (ДГТ) [7, 25, 29, 33]. Вихідною сполукою для біосинтезу андрогенів є холестерин (холестерол), який потрапляє в організм людини з продуктами тваринного походження або синтезується печінкою [27, 33].

Синтез статевих гормонів здійснюється двома шляхами: дельта-5 – відбувається в основному в надниркових залозах (НЗ) і дельта-4 – відбувається в основному в яєчниках [26, 68]. Джерелом андрогенів у жінок є яєчники (клітини оваріальної строми, хілюсні клітини та клітини внутрішньої теки) та НЗ (сітчаста зона), а за вагітності і плацента [72, 80]. Позагонадний синтез андрогенів включає периферичний метабо-

лізм стероїдів у шкірі, печінці, м'язах, адипоцитах [6, 27, 31, 51].

Основними яєчниковими андрогенами є андростендіон і тестостерон, хоча близько 1/4 їх може утворюватися в НЗ або у результаті периферичної конверсації в жировій тканині. Частка яєчникових андрогенів складає близько 20% усієї продукції Т, і ще 20% припадає на частку надниркових залоз. 60% складає периферичний метаболізм прегормонів [61].

Головними андрогенами НЗ є ДГЕА-С, який практично цілком секретується наднирковими залозами, та ДГЕА, 90% якого утворюється в надниркових залозах. Т теж може секретуватися НЗ, але у незначній кількості [16, 26, 67]. Існують повідомлення про секрецію ДГЕА у тека-тканині яєчників, оскільки його концентрація залишається досить високою після адреналектомії [7, 14, 60].

Периферична трансформація яєчникових і надниркових гормонів призводить до перетворення низько активних андрогенів на більш активні: з ДГЕА та ДГЕА-С на Т, ДГТ [11, 21, 27, 28].

На залежність секреції андрогенів від фази менструального циклу вказують праці низки авторів [29, 62, 76]. У першу фазу менструального циклу продукція андрогенів НЗ переважає яєчникову. У міру дозрівання фолікулів основним органом продукції андрогенів стають яєчники. Під час овуляції значних відхилень від середніх показників не відзначається. Водночас є дані про зростання ролі яєчників як джерела Т і А у середині менструального циклу, коли виявляється зростання концентрації ДГТ у крові [9, 15].

Основна маса андрогенів міститься в плазмі крові у зв'язаному зі специфічними транспортними білками стані, що зумовлює їх неактивний стан. Близько 30% із них зв'язано зі статевим стероїд-зв'язуючим глобуліном (ССЗГ), 20% – з альбумінами, 50% – із глобулінами. ССЗГ відіграє основну роль у зв'язуванні андрогенів. Лише незначна частина Т (від 1% до 3%) вільно циркулює в крові та і проявляє біологічну активність [26, 59, 68].

Порушення біосинтезу, транспорту та метаболізму андрогенів обумовлюють розмаїття варіантів клінічної симптоматики ГА жіночого організму.

Наразі єдина класифікація гіперандрогенних станів відсутня. Більшість дослідників виділяють

пухлинну та непухлинну (функціональну), яка залежно від генезу захворювання розподіляється на яєчникову, надниркову та змішану форми, а також ГА, обумовлену підвищеною периферичною андрогенною активністю (рецепторна форма) [27, 49]. Розрізняють ГА абсолютну (істинну), за якої відзначається лабораторно підтверджене підвищення рівня андрогенів, та відносну, клінічні прояви якої пов'язано з підвищеною чутливістю тканин-мішеней до андрогенів. Крім цього, може відзначатися порушення зв'язку Т із білками крові, а отже, зростання рівня вільного гормону в крові [26, 37].

Оваріальна ГА – це стан, коли яєчники є джерелом надлишку продукції андрогенів [12, 38]. Зміни в яєчниках, що призводять до ГА, можуть бути пухлинними (андроген-продукуючі пухлини яєчників) і функціональними. Є літературні дані, що гормонально неактивна пухлина може викликати гіперплазію клітин і строми та сприяти посиленню секреції андрогенів [32, 57].

За даними численних дослідників, із непухлинних форм найчастішою причиною ГА яєникового генезу є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [11, 15, 45]. Слід відзначити, що попри давність існування цієї проблеми продовжуються дискусії з питань діагностики та лікування СПКЯ. Це пояснюється змінами клінічних і діагностичних даних, а також відсутністю "золотого стандарту" у діагностиці даної патології [11, 15, 76].

У травні 2003 року у Роттердамі (Нідерланди) на симпозиумі, присвяченому СПКЯ, було прийнято рішення про встановлення діагнозу "СПКЯ" на підставі виявлення двох із трьох критеріїв [36]:

- 1) олігоменорея та/або ановуляція;
- 2) клінічні або біохімічні ознаки ГА;
- 3) ехографічні ознаки полікістозно змінених яєчників.

Структурні зміни яєчників за цієї патології характеризуються двобічним збільшенням розмірів яєчників, гіперплазією строми та тека-клітин із ділянками лютеїнізації, наявністю множинних кістозно атризованих фолікулів діаметром 5-8 мм, розташованих під капсулою у вигляді "намиста", а також потовщеною капсулою яєчників [20, 28, 38, 45, 55, 66].

До нинішнього часу не існує єдиної концепції патогенезу СПКЯ. Дослідники виділяють порушення у чотирьох різних ділянках нейроендокринної системи, кожне з яких, за наявності

інших рівних умов, може претендувати на тригерну роль [38, 44, 54]. Останнім часом вчені віддають перевагу гіпотезі яєчникового ґенезу СПКЯ ("back to ovary"), порушення гонадотропної функції при цьому розглядається як вторинне [47, 52]. На думку деяких вчених, теорія надниркового ґенезу полікістозного змінення яєчників є однією з провідних [32, 35]. Підвищення концентрації ДГЕА-С у сироватці визначається, за даними різних авторів, у 25-60% випадків [2, 28, 30, 76]. Підвищення рівня 17-ОН-прогестерону може бути свідченням на користь теорії надниркового ґенезу. Проте інші автори виявили внесок яєчників у підвищення рівня 17-ОН-прогестерону у пацієнток із СПКЯ [47, 49, 54].

Оцінка реакції оваріальної секреції на майже фізіологічні стимули ЛГ показала, що підвищується секреція 17-ОН-прогестерону, а не А чи Т. Ці зміни відображають ранні порушення стероїдогенезу у яєчниках пацієнток із СПКЯ, найчастіше – у бік підсилення активності ферменту 17-альфа-гідроксилази [46, 80]. За цього захворювання відзначається підсилення дії ферменту 17-альфа-гідроксилази та зниження активності 3-бета-HSD у корі НЗ.

Отже, найбільш імовірно, що має місце генетично детермінована дисрегуляція цитохрому P450 C17 [173]. Останніми роками ця гіпотеза знайшла підтвердження у численних дослідженнях [38, 59, 60].

На початку 80-х років минулого сторіччя для пояснення патогенезу яєчкової ГА було сформульовано гіпотезу про інсулінорезистентність (ІР) і гіперінсулінемію (ГІ). ІР спостерігається у 100% хворих з ожирінням та у 26-41% осіб із нормальною масою тіла. Останнім часом ця теорія активно вивчається та доопрацьовується [8, 17, 38].

Відомо, що надниркова ГА може бути зумовленою гіперплазією або пухлиною кори НЗ. Найчастіше патологія НЗ проявляється у вигляді вродженої гіперплазії кори НЗ або адреногенітального синдрому (АГС), який трапляється, за літературними даними, у 30-50% жінок із ГА [36, 68]. Частота носійства цього гена в популяції, за спостереженнями фахівців, складає від 1 на 3500-5000 до 1 на 10000-15000 новонароджених [42, 47].

Залежно від біохімічного дефекту, що спричинив недостатній синтез кортизолу, виділяють 6 варіантів ВГКН [6, 16, 35, 62]. Найчастіше, у

90% випадків, захворювання пов'язано з недостатністю 21-гідроксилази (СУР21, P450C21), а клініку обумовлено повнотою блокування ферментних систем. Блокується синтез кортизолу на рівні 17-альфа-ОН-прогестерону, а надлишок останнього призводить до збільшення кількості андрогенів. У свою чергу, надлишок андрогенів призупиняє виділення гонадотропінів і порушує циклічні процеси в яєчниках [16, 37, 54].

Разом із тим, виявлення джерела ГА є досить складним, що зумовлено схожістю клінічної картини та передбачає виявлення не класичних форм ВГКН, які часто маскуються під СПКЯ. З цією метою деякі автори рекомендують визначення не лише базальних, але й АКТГ-стимульованих рівнів андрогенів у крові [46, 57]. Та все ж безпосереднього підтвердження цієї рекомендації у доступній літературі ми не знайшли.

Слід зауважити, що у клінічній практиці ізолювані порушення функції яєчників або НЗ трапляються зрідка, зазвичай має місце поєднане порушення функцій ендокринних залоз [32, 45, 54, 62].

Отже, результати досліджень є досить суперечливими, відсутня спільна точка зору на критерії диференційної діагностики ГА, тому ця проблема вимагає подальшого вивчення.

Праці низки авторів показали важливу роль відносної ГА, до якої можна віднести рецепторну ГА, що формується на тлі порушення периферичного метаболізму андрогенів [32, 45, 54, 62]. У нормі прямий або опосередкований ефект Т залежить від тканини-мішені. Так, у м'язах він безпосередньо взаємодіє з рецепторами андрогенів, зумовлюючи ростовий та анаболічний ефекти. У тканинах-мішенях статевої сфери для проявлення андрогенних властивостей Т потрібно попереднє перетворення його на ДГТ під дією 5-альфа-редуктази; відновна реакція йде також у таких тканинах, як волосяні фолікули, сальні залози, шкіра [26, 34].

Можна припустити, що формування синдрому ГА за відсутності підвищення рівня основних андрогенів у плазмі крові та на тлі нормальної зв'язувальної здатності ССЗГ пов'язано з підвищеною чутливістю тканин-мішеней до андрогенів. Наразі доведено, що за "ідіопатичного" гірсутизму в шкірі дійсно підвищено активність 5-альфа-редуктази. Питання про збільшення числа андрогенних рецепторів залишається відкритим [27, 61, 72].

Транспортна ГА може формуватися внаслідок збільшення концентрації вільного біологічно активного Т за рахунок зменшення утворення ССЗГ, рівень якого залежить від багатьох чинників: його концентрація підвищується під дією естрогенів і знижується під впливом Т. Останнім часом виявлено, що низький рівень ССЗГ може мати місце на тлі порушення функції печінки, введення прогестинів, надлишку глюкокортикоїдів і гормону росту, дефіциту тиреоїдних гормонів, а також ГА [26, 32, 43, 74].

Багато авторів вказують на ГА за системних захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи. ГА може зумовлюватися й такими патологічними станами, як хвороба Іценка-Кушинга, гіперпролактинемія, ожиріння, травми голови, нейроінфекції, а також вагітністю, пологами, стресами тощо [4, 26].

За даними багатьох дослідників, ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки викликає порушення регуляції всієї ланки біосинтезу, секреції та метаболізму гормонів, у тому числі зміну цирхорального ритму виділення гонадоліберину та гонадотропінів, що призводить до підвищення базального рівня ЛГ і зниження рівня ФСГ. Підвищена продукція гіпоталамусом кортиколіберину спричиняє гіперплазію та гіпертрофію кори НЗ і надмірне утворення глюкокортикоїдів та андрогенів. Гіперпролактинемія підвищує чутливість клітин кори НЗ до АКТГ, посилює андрогенстимулювальну дію АКТГ. Крім цього, підвищення вмісту пролактину пригнічує синтез ССЗГ печінкою, збільшує активність 5-альфа-редуктази, безпосередньо стимулює бета-клітини підшлункової залози, а також стимулює ліпогенез, спричиняючи ожиріння [9, 23, 44, 78].

У літературі також описано випадки ятрогенної ГА, пов'язаної з прийманням медикаментозних засобів, які мають андрогенні властивості: анаболічних стероїдів, допінгових препаратів, гестагенів – похідних 19-стероїдів, антигонадних препаратів, глюкокортикоїдів, транквілізаторів і протиепілептичних препаратів, циклоспоринів, інтерферону тощо [33, 80].

Однією із актуальних проблем сучасної гінекологічної ендокринології є вчасне виявлення порушень репродуктивної функції у жінок фертильного віку. Гіперандрогенія викликає порушення функціонування репродуктивної системи. Велику роль у розвитку фолікулів відіграють саме андрогени: гранульозні клітини містять рецептори андрогенів – субстрат для ФСГ-опосеред-

кованої ароматизації андрогенів до естрогенів [23, 65]. У низьких концентраціях андрогени підсилюють процес ароматизації. За збільшення рівня андрогенів в організмі преантральні гранульозні клітини починають не процес ароматизації андрогенів до естрогенів, а простіший процес перетворення на андрогени через 5-альфа-редуктазу, у якому утворюються андрогени, що не конвертуються в естрогени. Пригнічуються ароматазна активність, дія ФСГ та утворення рецепторів до ЛГ, процес розвитку фолікулів призупиняється [44, 54]. Фолікул із високим рівнем андрогенів зазнає атрезії.

Отже, домінування андрогенів порушує хід яєчникового фолікулогенезу. Залежно від форми гіперандрогенії формується або ановуляція, або неповноцінна лютеїнова фаза (НЛФ), яка є безпосередньою причиною переривання вагітності. За НЛФ в ендометрії порушуються процеси секреторної трансформації: недорозвинення залоз, стромы, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, чинників росту, надлишок прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватного розвитку плідного яйця та викидня.

Зі стертих форм надниркової форми гіперандрогенії частіше спостерігається 2-фазний менструальний цикл із недостатністю лютеїнової фази. В анамнезі – нетривалі періоди неплідності, антенатальна загибель плода, самовільні викидні наприкінці першого та у 2-3-му триместрах вагітності. Є декілька гіпотез про причини та механізми переривання вагітності за стертих форм надниркової ГА. Відповідно до першої, надлишок андрогенів призводить до гіпоестрогенії, на тлі якої формується неповноцінний фолікул та яйцеклітина. Ембріон за такого стану не має достатніх можливостей росту, і вагітність переривається. Для запобігання такій ситуації необхідно призначення глюкокортикоїдів, які сприятимуть зниженню рівня андрогенів, зростанню рівня естрогенів і формуванню та розвитку повноцінного фолікула та яйцеклітини. Друга гіпотеза припускає, що за гіперандрогенії надниркового ґенезу формується НЛФ, але відзначається одночасне підвищення рівня прогестерону в крові. Цей стан, можливо, призводить до ураження рецепторного апарату ендометрія, коли прогестерон не сприймається ендометрієм, і формується НЛФ. Згідно з третім припущенням, домінування андрогенів

призводить до склеротичних процесів в ендокринній системі, а також хоріоні, та, як наслідок, до розриву судин із крововиливами у децидуальну оболонку, утворення гематоми, відшарування хоріона та переривання вагітності. Можливо також поєднання цих механізмів [28, 79]. Обтяжуючим чинником у цій ситуації є наявність функціональної істміко-цервікальної недостатності у кожній третій пацієнтки та приєднання інфекційного агента впливу на ендометрій і формування плацентарної недостатності, яке вимагає додаткової терапії [29, 48].

Гіперандрогенія яєчникового ґенезу – СПКЯ. Підвищений рівень естрогенів порушує співвідношення ЛГ/ФСГ, що стимулює яєчники до синтезу андрогенів. Для пацієнток характерними є гірсутизм, високий індекс маси тіла, пізній менархе, порушення менструального циклу (олігоменорея, первинна або вторинна аменорея), монофазна ректальна температура, часто поєднання з гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю. Вагітність настає зрідка, характерними є тривалі періоди неплідності. Репродуктивні втрати за цієї форми гіперандрогенії в 1,5-2 рази перевищують такі в популяції. Ускладненнями гестаційного процесу є гіпертензія, гестаційний діабет, внутрішньоутробна загибель плода, плацентарна недостатність. Прогноз прогресування вагітності за СПКЯ з ожирінням набагато гірший, ніж без нього [7, 8].

За гіперандрогенії змішаного ґенезу прогноз настання та прогресування вагітності залежить від вираженості порушень метаболізму гормонів у яєчниках і НЗ. У пацієнток зі змішаною формою гіперандрогенії відзначаються високий інфекційний індекс, більш виражені порушення менструальної функції, нерідко спостерігається галакторея [7, 8]. Характерними ознаками гіперандрогенії змішаного ґенезу є збільшення рівня ДЕА, відсутність вірогідного підвищення 17-ОП та рівня екскреції 17-КС, помірне збільшення ЛГ за нормальних рівнів ФСГ, а у третини жінок вміст ДЕА знижено.

Отже, для успішної імплантації плідного яйця та прогресування вагітності необхідні наявність генетично повноцінного ембріона, адекватний розвиток ендометрію, готового до рецепції бластоцисти, та створення в організмі матері локальної імуносупресії. Невизначення основних детермінант репродуктивного неблагополуччя ставить перед дослідниками низку перспективних,

життєво важливих для людства питань, без вирішення яких подальший прогрес перинатальної медицини неможливий.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Айдинлик С.* Длительное лечение явлений андрогенизации комбинацией антиандроген-эстроген (Диане-35) / С. Айдинлик, Дж. Кауфманн, У. Лахнит-Фиксон, Дж. Ленерт // Планирование семьи. – 1997. – №2. – С. 29-33.
2. *Андреева Е.Н.* Опыт применения нового комбинированного орального контрацептива "Жанин" в коррекции андрогензависимых дерматий при синдроме поликистозных яичников / Е.Н. Андреева, Е.А. Карпова, А.А. Пищулин [и др.] // Гинекология. – 2002. – Том 4, №4. – С. 172-174.
3. *Аншина М.Б., Григорян О.Р., Чернова Т.О.* Принципы гормональной диагностики в лечении бесплодия: показания, интерпритация результатов, ошибки (клиническая лекция) / М.Б. Аншина, О.Р. Григорян, Т.О. Чернова // Пробл. репрод. – 2004. – №3. – С. 6-12.
4. *Асецкая И.Л.* Место Диане-35 и других оральных контрацептивов в лечении акне и себореи у женщин / И.Л. Асецкая, Ю.Б. Белоусов // Фарматека. – 2001. – №6. – С. 22-24.
5. *Боткина Т.В.* Комплексная оценка состояния репродуктивной системы у женщин с гиперандрогенией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 2001 / Т.В. Боткина – Новосибирск, 2001. – С. 1-26.
6. *Бурлев В.А.* Инсулинорезистентность у пациенток с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) / Бурлев В.А., Аванесян Н.С, Гаспаров А.С. [и др.] // Проблемы репродукции. – 2000. – №2. – С. 5-9.
7. *Вовк И.Б.* Новый оральный контрацептив с антиминералокортикоидными и антиандрогенными свойствами: эффективность и переносимость (результаты многоцентрового 6- месячного наблюдения на Украине) / И.Б. Вовк, Л.Н. Новик, О.В. Трохимович [и др.] // Гинекология. – 2005. – Том 7, №1. – С. 44-48.
8. *Гаспаров А.С.* Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.01. – 1996 / А.С. Гаспаров – Москва, 1996. – 40 с.
9. *Геворкян М.А.* Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.01. – 2001 / М.А. Геворкян – Москва, 2001. – 48 с.
10. *Глазкова О.И.* Оптимизация диагностики и лечения бесплодия у пациенток с хронической

- ановуляцией и гиперандрогенией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – 1999 / О.И. Глазкова. – М, 1999. – 24 с.
11. *Гончаров Н.П.* Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение / Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова. – Москва: Адамант, 2002. – 180 с.
 12. *Гус А.И.* Современные принципы ультразвуковой, клинической и лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / А.И. Гус, В.Н. Серов, Т.А. Назаренко [и др.] // Гинекология. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 12-16.
 13. *Двуреченская О.В.* Использование КОК для коррекции гиперандрогении у женщин фертильного возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – 2003 / О.В. Двуреченская – Краснодар, 2003. – 40 с.
 14. *Двуреченская О.В.* Сравнительное изучение антиандрогенных эффектов современных контрацептивов / О.В. Двуреченская // Тез. докл. V Росс. форума "Мать и дитя", 2003 г. – Москва, 2003. – С. 329-330.
 15. *Дегтярь В.Г.* Метод количественного определения андрогенов при изучении их метаболизма / В.Г. Дегтярь, Ю.В. Милосердов, Н.Е. Кушлинский // Вопр. мед. химии. – 1997. – С. 25.
 16. *Дедов И.И.* Синдром гиперандрогении у женщин: Методическое пособие для врачей / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева, А.А. Пищулин и др. – Москва, 2006. – С. 3-40.
 17. *Дедов И.И.* Болезни органов эндокринной системы / И.И. Дедов. – Москва: Медицина, 2000. – 205 с.
 18. *Демидов В.Н.* Особенности эхографической диагностики СПКЯ / В.Н. Демидов, Э.А. Алиева, А.Н. Струков // Акушерство и гинекология. – 2005. – №4. – С. 28-32.
 19. *Джеффкоут С.Л.* Андрогены и антиандрогенная терапия / С.Л. Джеффкоут. – Москва: Медицина, 1985. – С. 34-95.
 20. *Дубосарская З.М.* Теория и практика эндокринной гинекологии / З.М. Дубосарская. – Днепропетровск: ЛИРА, 2010, – 459 с.
 21. *Дубосарская З.М.* Репродуктивная гинекология: перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты / З.М. Дубосарская, Ю.А. Дубосарская. – Днепропетровск.: Лира, 2008. – С. 229-261.
 22. *Дуринян Э.Р.* Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении / Э.Р. Дуринян, Г.В. Байбарина // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 62-64.
 23. *Зиневич Я.Л.* Ведение пациенток с бесплодием на фоне гиперандрогении: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: (шифр специальности). – 2002 / Я.Л. Зиневич. – Москва, 2002. – 24 с.
 24. *Калинина Н.А.* Дифференцированный подход к лечению угревой болезни и гирсутизма у женщин с гиперандрогенией / Н.А. Калинина, И.М. Канаузова, О.В. Медведева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – №3. – С. 30-32.
 25. *Комаров Е.К.* Нарушение регуляции функции надпочечников и яичников у женщин с гиперандрогенией (патогенез, диагностика, лечение): автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.01. – 1993 / Е.К. Комаров. – СПб., 1993. – 45 с.
 26. *Комаров Е.К.* Особенности функции коры надпочечников у больных с гиперандрогенией различного генеза / Е.К. Комаров // Акушерство и гинекология. – 2001. – №12. – С. 41-44.
 27. *Комаров Е.К.* Формы надпочечниковой гиперандрогении и значение корригирующей терапии в восстановлении нарушений репродуктивной функции у женщин / Е.К. Комаров, Т.П. Беспалова // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2003. – №3. – С. 106-109.
 28. *Краснопольский В.И.* Синдром поликистозных яичников: Методическое пособие / В.И. Краснопольский и др. – Москва, 2005. – С. 3-40.
 29. *Кузнецова И.В.* Новый оральный контрацептив – один из многих или препарат с уникальными свойствами? / И.В. Кузнецова, Н.М. Побединский // Гинекология. – 2004. – Т. 6, №4. – С. 195-197.
 30. *Ляшко Е.С.* Влияние гиперандрогении на репродуктивную функцию женщины / Е.С. Ляшко, М.Г. Сонич, С.А. Тимофеев // Медицинская помощь. – 2000. – №4. – С. 22-25.
 31. *Манухин И.Б.* Восстановление репродуктивного здоровья у больных с синдромом поликистозных яичников / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, О.Б. Кухаркина // Акушерство и гинекология. – 2002. – №2. – С. 18-21.
 32. *Манухин И.Б.* Синдром поликистозных яичников / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Н.Е. Кушлинский. – Москва: МИА, 2004. – 192 с.
 33. *Манухин И.Б.* Синдром поликистозных яичников / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян // Проблемы репродукции. – 2002. – №3. – С. 21-24.
 34. *Манухин И.Б.* Ановуляция и инсулинорезистентность: Руководство для врачей / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Н.Б. Чагай. – Москва: Гэотар-Медиа, 2006. – 368 с.
 35. *Манухин И.Б.* Клинические лекции по эндокринной гинекологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – Москва: МИА, 2006. – С. 24-32.
 36. *Назаренко Т.А.* Женское бесплодие, обусловленное нарушением процессов овуляции (клиника, диагностика, лечение): автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.01. – 1998 / Т.А. Назаренко. – Москва, 1998. – С. 1-38.

37. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников / Т.А. Назаренко. – Москва: МЕДпресс-информ, 2005 – С. 1-184.
38. Никитин С.В. Влияние различных прогестагенов на антиандрогенное действие современных комбинированных оральных контрацептивов / С.В. Никитин // Русский медицинский журнал. – 2002. – Том 10. – № 18. – С. 82-87.
39. Овсянникова Т.В. Синдром поликистозных яичников как причина нарушения репродуктивной функции / Т.В. Овсянникова // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 7. – С. 456-461.
40. Овсянникова Т.В. Особенности лечения бесплодия при гиперандрогении / Т.В. Овсянникова, О.И. Глазкова // Гинекология. – 2003. – Том 3. – № 2. – С. 54-57.
41. Овсянникова Т.В. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия (обзор литературы) / Т.В. Овсянникова, И.Ю. Демидова, О.И. Глазкова // Проблемы репродукции. – 2004. – № 6. – С. 5-8.
42. Овсянникова Т.В. Андрогены в физиологии и патофизиологии женского организма / Т.В. Овсянникова, Н.В. Сперанская, О.И. Глазкова // Гинекология. – 2003. – Том 2. – № 2. – С. 42-46.
43. Овсянникова Т.В. Особенности функции коры надпочечников у больных с хронической ановуляцией и гиперандрогенией / Т.В. Овсянникова, Н.Д. Фанченко, Н.В. Сперанская и др. // Проблемы репродукции. – 2004. – Том 7. – № 1. – С. 30-35.
44. Пищулин А.А. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза / А.А. Пищулин, А.В. Бутов, О.В. Удовиченко // Проблемы репродукции. – 2004. – № 3. – С. 6-15.
45. Пищулин А.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром / А.А. Пищулин, Е.А. Карпова // Русский медицинский журнал. – 2003. – Том 9. – № 2. – С. 93-97.
46. Подтетенев А.Д. Стероидные гормоны и их роль в течение беременности и родов / А.Д. Подтетенев, Т.В. Братчикова, Е.Н. Орлов. – Москва, 2000. – С. 1-214.
47. Рагимова З.Э. Современные подходы к лечению клинических проявлений гиперандрогении: автореф. дисс... канд. мед. наук: 14.00.01. – 2008 / З.Э. Рагимова. – Москва, 2009. – 24 с.
48. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
49. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – Москва: ММИА, 2010. – 534 с.
50. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – Москва: Медпресс-информ, 2004. – 528 с.
51. Соловьева Е.П. Коррекция менструальной и репродуктивной функций у женщин с гиперандрогенией / Е.П. Соловьева, Ф.Е. Магдеева, Е.В. Беляева [и др.] // Тез. докл. V Росс. форума "Мать и дитя", 2003. – Москва: – 2003. – С. 463-464.
52. Сотникова Е.И. Синдром поликистозных яичников: Вопросы патогенеза / Е.И. Сотникова, Э.Р. Дуриян, Т.А. Назаренко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – №1. – С. 36-40.
53. Телунц А.В. Гиперандрогения у девочек-подростков / А.В. Телунц // Акушерство и гинекология. – 2004. – №1. – С. 8-10.
54. Тихомиров А.Л. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Фарматека. – 2003. – №11. – С. 8-19.
55. Тихомиров А.Л. Предменструальный синдром / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Трудный пациент. – 2004. – Т. 2, №2. – С. 38-42.
56. Хейфец С.Н. Диагностика гиперандрогенных состояний у женщин / С.Н. Хейфец, Е.Г. Иванов // Акушерство и гинекология. – 2003. – №1. – С. 12-14.
57. Чагай Н.Б. Метаболический гомеостаз и его коррекция у пациенток с различными формами ановуляции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – 2003 / Н.Б. Чагай. – Москва, 2003. – С. 1-22.
58. Чернуха Г.Е. Метаболические эффекты стероидных антиандрогенов при лечении больных с СПКЯ / Г.Е. Чернуха, Л.Г. Валуева, В.П. Сметник // Проблемы репродукции. – 2004. – №1. – С. 19-24.
59. Чернуха Г.Е. Гиперандрогении и принципы их терапии у женщин репродуктивного возраста / Г.Е. Чернуха // Качество жизни. Медицина. – 2004. – Т. 3, №6. – С. 17-20.
60. Шаргородская А.В. СПКЯ в возрастном аспекте (обзор литературы) / А.В. Шаргородская, А.А. Пищулин, Г.А. Мельниченко // Проблемы репродукции. – 2003. – №1. – С. 28-32.
61. Adami S. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women / S. Adami, N. Zamberlan, R. Castello [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2001. – Vol. 48, №2. – P. 169-173.
62. Aguirre V. Dysregulation of IRS-proteins causes insulin resistance and diabetes / V. Aguirre, M.F. White // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. – 2000. – Vol. 7. – P. 1-7.
63. Andreyko J.L. Treatment of hirsutism with a gonadotropin – realizing hormone agonist / J.L. Andreyko, S.E. Monroe, R.B. Jaffe // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 63. – P. 854-859.
64. Apparo K.B. Elevated androgens in women with

- PCOS / K.B. Apparao, L.P. Lovely, Y. Gui [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2005. – Vol. 66. – P. 297-304.
65. *Atmaca H.* Investigation of adrenal functions in patients with idiopathic hyperandrogenemia / H. Atmaca, F. Tanriverdi, K. Unluhizarci [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155, №2. – P. 307-311.
66. *Azziz R.* High level of androgens is a main feature of polycystic ovary syndrome / R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 323-331.
67. *Azziz R.* Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients / R. Azziz, L.A. Sanchez, E.S. Knochenhauer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, №2. – P. 453-462.
68. *Balen A.* Polycystic ovary syndrome and cancer / A. Balen // *Hum. Reprod. Update.* – 2004. – Vol. 7. – P. 522-525.
69. *Barnes B.R.* Diagnosis and therapy of hyperandrogenism / B.R. Barnes // in *Bailliere's: Clinical Obstetrics and Gynecology.* – 2005. – Vol. 11, №2. – P. 89-92.
70. *Baumann E.E.* Polycystic ovary syndrome in adolescence / E.E. Baumann, R.L. Rosenfield // *Endocrinologist.* – 2002. – Vol. 12. – P. 333-348.
71. *Bayram F.* Comparison of high-dose finasteride versus low-dose finasteride in the treatment of hirsutism / F. Bayram, I. Muderris, M. Guven // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 147. – P. 467-471.
72. *Belosi C.* Diagnosis of polycystic ovary syndrome / C. Belosi, M. Giuliani, R. Suriano [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2004. – Vol. 56, №1. – P. 7-13.
73. *Bergler-Czop B.* Hormonal factors in etiology of common acne / B. Bergler-Czop, L. Brzezinska-Wcislo // *Pol-Merkuriusz-Lek.* – 2004. – Vol. 16, №95. – P. 490-492.
74. *Berson D.S.* Current concepts in the treatment of acne: report from a clinical roundtable / D.S. Berson, D.K. Chalker, J.C. Harper [et al.] // *Cutis.* – 2003. – Vol. 72. – P. 5-13.
75. *Bertolini S.* Effects of three low-dose oral contraceptive formulations on lipid metabolism / S. Bertolini, N. Elicio, R. Cordera [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007. – Vol. 66, №4. – P. 327-332.
76. *Beylot C.* Mechanisms and causes of acne / C. Beylot // *Rev. Prat.* – 2002. – Vol. 52, №8. – P. 828-830.
77. *Chronic Hyperandrogenic Anovulation* / ed. by Coelingh Bennik H.J.T. [et al.] // *New Jersey*, 1991. – P. 13-19, 47-54.
78. *Kokaly W.* The risk of functional ovarian hyperandrogenism and PCOS in patients with hyperandrogenism / W. Kokaly, T.J. McKenna // *Clinical Endocrinol.* – 2000. – Vol. 52, №5. – P. 378-382.
79. *Brodie E.L.* Late onset congenital adrenal hyperplasia: a gynecologist perspective / E.L. Brodie, A.C. Wentz // *Fertil. and Steril.* – 2003. – Vol. 48. – P. 37-51.
80. *Eminovic I.* Gene analysis of steroid 5 α -reductase 1 in hyperandrogenic women / I. Eminovic, R. Komel, J. Prezelj [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2005. – Vol. 46, №4. – P. 664-669.
81. *Falsetti L.* Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in PCOS / L. Falsetti, A. Gambera, G. Tisi // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 16, №1. – P. 36-42.
82. *Foidart J.M.* Added benefits of drospirenone for compliance / J.M. Foidart // *The 11th World Congr. of Gynecol. Endocrinol.* – Florence, Italy. – 2006. – P. 10-11.
83. *Gallo M.F.* Combination contraceptives: effects on weight / M.F. Gallo, L.M. Lopez, D.A. Grimes [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 1. – P. 39-45.
84. *Gaspard U.* A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism / U. Gaspard, A. Scheen, J. Endicard [et al.] // *Contraception.* – 2003. – Vol. 67. – P. 423-429.
85. *Haider A.* Treatment of acne vulgaris / A. Haider, J.C. Shaw // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 726-735.
86. *James L.* Acne: the results of the more trial: overview / L. James, J. Campbell, S. Jonathan [et al.] // *Cutis.* – 2006. – Vol. 78, №1. – P. 5-11.
87. *Kirchengast S.* Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with PCOS / S. Kirchengast, J. Huber // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1255-1260.
88. *McCartney C.R.* Regulation of gonadotropin secretion: implications for PCOS / C.R. McCartney, C.A. Eagleson, J.C. Marshall [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2004. – Vol. 20. – P. 317-326.
89. *Morin-Papunen L.C.* Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome / L.C. Morin-Papunen, I. Vauhkonen, R.M. Koivunen [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 15. – P. 1266-1274.
90. *Nestler J.E.* Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? An enthusiastic endorsement / J.E. Nestler // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1950-1953.
91. *O'Connell K.* Pharmacology of hormonal contraceptives and acne / K. O'Connell // *Cutis.* – 2008. – Vol. 81, №1. – P. 8-12.
92. *Pandey A.V.* Protein phosphatase 2A and phosphoprotein SET regulate androgen production by P450c17 / A.V. Pandey, S.H. Mellon, V.L. Miller // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, №5. – P. 2837-2844.

93. *Petterson K.* Role of estrogen receptor beta in estrogen action / K. Petterson, J.A. Gustafsson / *Ann. Rev. Physiol.* – 2004. – Vol. 63. – P. 165-192.
94. *Redmond G.P.* Androgens and women's health / G.P. Redmond // *J. Fertil.* – 1998. – №43. – P. 91-97.
95. *Rosenbaum P.* Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinilestradiol / P. Rosenbaum, W. Shimidt, F.M. Helmerhorst // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2004. – Vol. 5. – P. 16-24.

РЕЗЮМЕ**Гиперандрогения как фактор репродуктивных потерь****Л.М. Семенюк**

В лекции представлены современные данные о физиологической роли андрогенов в организме женщины и патологических состояниях, которые возникают при нарушении гормонального гомеостаза с доминированием андрогенов у женщин репродуктивного возраста. Показана тесная связь между гиперандрогенией и репродуктивными потерями.

Ключевые слова: гиперандрогения, метаболический синдром, метаболизм андрогенов, невынашивание беременности.

SUMMARY**Hyperandrogenism as a factor of reproductive losses****L. Semeniuk**

The lesson presents the current data on the physiological role of androgens in women and pathological conditions that occur in violation of hormonal homeostasis dominated by androgens in women of reproductive AGES. Shows the close relationship between hyperandrogenism and reproductive losses.

Key words: hyperandrogenism, metabolic syndrome, androgen metabolism, miscarriage.

Дата надходження до редакції 23.01.2013 р.