

Взаємозв'язок між андрогенною недостатністю та тривожними розладами у жінок пізнього репродуктивного віку



**І. Ю. Романенко, Л. М. Семенюк,
Л. В. Дем'яненко, Л. С. Чернуха**

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

Достатній рівень андрогенів вважають однією з основних передумов здоров'я жінки [1]. Дефіцит андрогенів може призвести до симптомів сексуальної дисфункції, таких як зниження лібідо, втрата сексуальної сприйнятливості або зниження сексуального збудження. Іншими клінічними виявами є погіршення самопочуття, дисфоричний настрій, когнітивна дисфункція і постійна, а також безпричинна втрата енергії [2—4].

У консенсусній Принстонській заяві про визначення, класифікацію та оцінку андрогенної недостатності у жінок проаналізовано проблеми, пов'язані з недостатністю тестостерону в жінок, синдром андрогенної недостатності визначено як порушення самопочуття та лібідо у жінок з адекватною естрогенізацією та низьким рівнем загального сироваткового тестостерону [5].

До дефіциту андрогенів можуть призводити гіпотітизаризм, недостатність надниркових залоз і яєчників, терапія препаратами глюкокортикоїдів, використання оральних контрацептивів. Клініцистам важливо пам'ятати, що у здорових жінок рівень андрогенів може почати знижуватися після 20 років, а отже, вікова андрогенна недостатність може траплятися у жінок віком 30—40 років, а не лише в постменопаузі [6].

Андрогени необхідні не лише для розвитку репродуктивної функції та гормонального гомеостазу у

жінок, вони є попередниками в біосинтезі естрогенів. Отже, дисбаланс у біосинтезі або метаболізмі андрогенів у жінок може негативно впливати на будь-який або на всі ці домени. Рецептори до андрогенів є в центральній нервовій системі, гіпоталамусі та лімбічній ділянці, а також на периферії — в кістках, скелетних м'язах, жировій тканині, статевих органах. Тестостерон може діяти безпосередньо в мозку через центральні андрогенні рецептори. Андрогени впливають на сексуальне бажання, щільність кісток, м'язову масу і силу, розподіл жирової тканини, настрою, енергію та психологічне благополуччя. Клінічні вияви андрогенної недостатності досить мінливі, часто неспецифічні та можуть бути пов'язані з великою кількістю потенційних причин або етіологічних чинників [2, 6].

Розуміння детермінант здорового старіння жінок має важливе значення для громадської охорони здоров'я. За даними деяких авторів, у здорових жінок прогностична цінність ендокринних маркерів є вторинною, тому вказується на важливу роль психобіологічних показників [7]. За даними L. Mernone і співавт., сексуальне функціонування залежить від психосоціальних аспектів. Особистісні якості, зокрема оптимізм, та міжособистісні аспекти, такі як емоційна підтримка і задоволеність стосунками, є важливими предикторами сексуального функціонування [8].

Тестостерон може впливати на деякі функції мозку, що пояснює деякі поведінкові статеві відмінності [9]. Ефекти тестостерону інтенсивно досліджували, особливо на моделях тривоги. Встановлено, що деякі метаболіти тестостерону можуть модулювати γ -аміномасляну кислоту та серотонінергічну нейротрансмісію. Ефект статевих гормонів, який призводить до анкіогенезу або анкіолізу, залежить від чинників, котрі впливають на гормональний статус, зокрема від віку [10]. На думку E. Domonkos і співавт., ефекти тривалого дефіциту андрогенів вивчено недостатньо [12].

Мета роботи — вивчити особливості взаємозв'язку між андрогенним дефіцитом і тривожними розладами у жінок пізнього репродуктивного віку для вдосконалення лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконано в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України в рамках науково-дослідної роботи відділу репродуктивної медицини та хірургії «Стан репродуктивного здоров'я та сексуальна дисфункція у жінок різного віку із дефіцитом андрогенів. Розробка критеріїв діагностики», номер державної реєстрації 0119U001422.

У дослідження було залучено 22 пацієнтки пізнього репродуктивного віку, які звернулися до відділу репродуктивної медицини та хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України зі скаргами на сексуальну дисфункцію, дисфорічний настрій, постійну нез'ясовану втому, зниження якості життя (група I), а також 20 здорових фертильних жінок на прегравідарному етапі (група II).

До початку обстеження всі жінки підписали інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та обробку персональних даних. Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол дослідження схвалений Локальним етичним комітетом для всіх учасників.

Усім пацієнткам проведено комплексне обстеження, яке, окрім клініко-гінекологічного дослідження, передбачало заповнення пацієнткою спеціально розробленої карти комплексного обстеження. Проводили загальноклінічні дослідження, імуноферментним методом визначали концентрацію естрадіолу (E_2 , пг/мл), загального тестостерону (нмоль/л), дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С, мкг/мл), глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ, нмоль/л). Проби крові для дослідження забирали в ранкові години натще під час венепункції ліктьової вени на 5—7-й день менструального циклу.

Тест Спілбергера у модифікації Ханіна застосовували для оцінки рівня реактивної та особистісної тривожності. Опитувальник містить 40 тверджень, перші 20 з яких спрямовані на виявлення ступеня реактивної тривожності (РТ), решта — на виявлення ступеня особистісної тривожності. Результат < 30 балів відповідає низькому рівню тривожності, 31—44 бала — середньому рівню, > 45 балів — високому рівню.

Для статистичної обробки даних використовували програму SPSS Statistics v17 (IBM, США). Нормальність розподілу даних кількісного типу визначали за допомогою критерію Шапіро—Уїлкі. Проводили оцінку статистично значущих відмінностей за допомогою непараметричного тесту Манна—Уїтні для незалежних вибірок і аналіз рангових кореляцій з використанням критерію Спірмена. Дані наведено у вигляді Me (Q1-Q3), де Me — медіана, Q1 — 25-й квантиль, Q3 — 75-й квантиль. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез — 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок групи I становив 42,00 (38,75—45,0) років, групи II — 30,00 (28,00—34,00) років ($p_{1-2} = 0,001$). Індекс маси тіла (ІМТ) — 24,92 (21,01—29,61) і 21,72 (19,61—28,87) кг/м² відповідно ($p_{1-2} = 0,351$).

Медіана віку менархе в обох групах становила 13,00 (12,00—14,00) років. Тривалість менструального циклу в групі I — 28,00 (25,00—31,00) днів, у групі II — 28,00 (26,50—29,00) днів, тривалість місячних — 5,50 (4,50—6,00) і 5,00 (4,00—5,00) днів відповідно.

При аналізі гормонального фону встановлено, що в групі I концентрація ДГЕА-С була статистично значущо нижчою порівняно з групою II, за показниками

Таблиця 1

Показники гормонального гомеостазу у жінок досліджуваних груп (Me (Q1—Q3))

Показник	Група I (n = 22)	Група II (n = 20)	p
Естрадіол, пг/мл	68,51 (48,29—72,13)	75,05 (53,75—83,08)	0,051
Загальний тестостерон, нмоль/л	0,88 (0,63—1,04)	0,96 (0,72—1,62)	0,087
Дегідроепіандростерону сульфат, мкг/мл	0,56 (0,50—0,88)	0,72 (0,64—1,31)	0,025
Глобулін, який зв'язує статеві гормони, нмоль/л	61,00 (48,75—74,00)	67,50 (50,25—85,00)	0,290

Таблиця 2

Психометричний профіль обстежених пацієнток (Me (Q1—Q3))

Показник	Група I (n = 22)	Група II (n = 20)	p
Реактивна тривожність, бали	39,50 (30,00—45,00)	30,00 (28,00—31,50)	0,010
Особистісна тривожність, бали	32,50 (26,00—38,25)	29,00 (26,00—30,00)	0,065

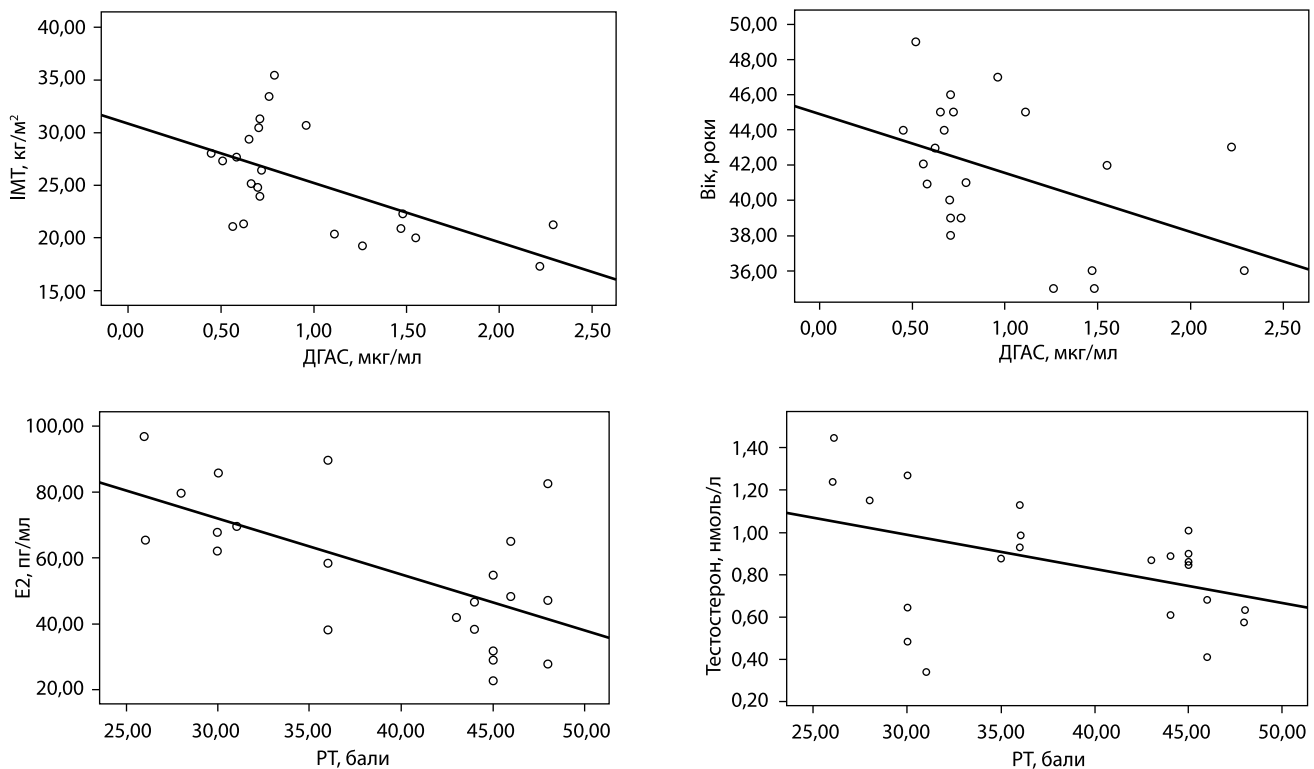


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між досліджуваними параметрами в групі I

Е2, тестостерону і ГЗСГ статистично значущої різниці не виявлено (табл. 1).

Пацієнтки групи I характеризувалися статистично значущо вищими показниками РТ порівняно з жінками групи II, що можна розцінювати як вияв емоційної реакції на стресову ситуацію (табл. 2).

У групі I встановлено статистично значущі обернено пропорційні зв'язки між концентрацією ДГЕА-С та ІМТ ($r = -0,424$, $p = 0,049$) і віком ($r = -0,437$,

$p = 0,042$), між рівнем тестостерону і показником РТ ($r = -0,490$, $p = 0,021$), між вмістом Е2 та показником РТ ($r = -0,539$, $p = 0,010$), (рис. 1).

У групі II обернено пропорційні зв'язки виявлено між вмістом ДГЕА-С і віком ($r = -0,460$, $p = 0,0419$), між концентраціями тестостерону та ГЗСГ ($r = -0,454$, $p = 0,044$).

В обох групах встановлено статистично значущий прямо пропорційний зв'язок між концентрацією Е2

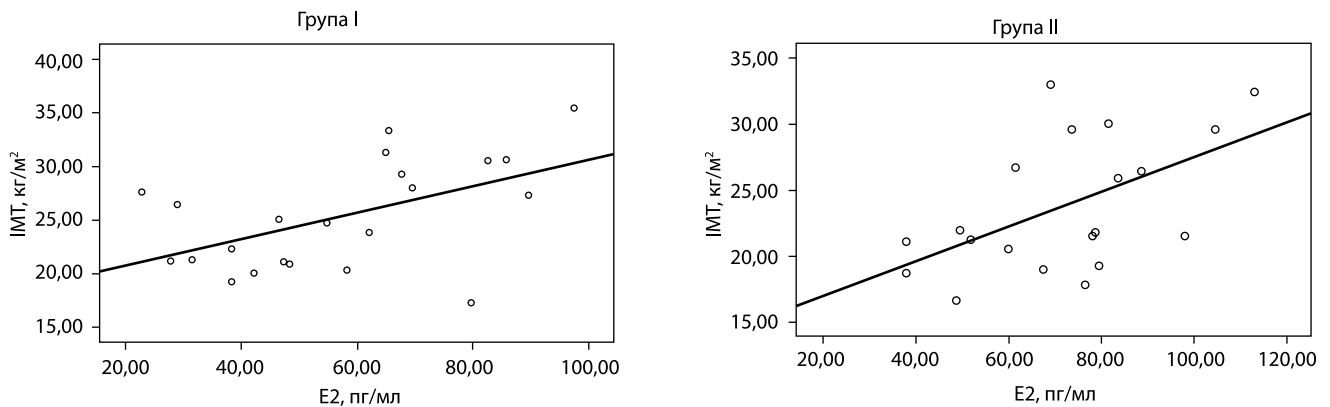


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між концентрацією E2 та індексом маси тіла в досліджуваних групах

та IMT (рис. 2): $r = +0,487$, $p = 0,021$ — у групі I та $r = +0,528$, $p = 0,017$ — у групі II.

Хоча середній вміст досліджуваних гормонів був у межах референтних значень, у групі I порівняно з групою II виявлено статистично значущий відносний дефіцит ДГЕА-С, а також обернено пропорційний зв'язок між концентрацією ДГЕА-С і віком, що може свідчити про наявність вікової андрогенної недостатності та пояснює скарги жінок на сексуальну дисфункцію, дисфоричний настрій, постійну нез'ясовну втому. Отримані нами результати узгоджуються з даними G. Bachmann зі співавт. та H. G. Burger і M. A. Papalia [5, 6]. Виявлено тенденцію до зниження концентрації тестостерону в групі I, що суперечить даним M. S. Rothman зі співавт. та B. G. Reed зі співавт. [13, 14].

За нашими даними, пацієнтки групи I характеризувалися статистично значущо вищими показниками РТ порівняно з жінками групи II, що можна розцінити як психічні вияви стресового стану. Обернено пропорційний зв'язок між концентрацією тестостерону і показником РТ підтверджує анксиолітичну дію тестостерону. Отримані нами результати узгоджуються з даними J. McHenry зі співавт., R. Puralewski зі співавт. [15, 16]. Анксиолітичний ефект тестостерону пов'язаний з його перетворенням на естрадіол. Наші дані підтверджують наявність обернено пропорційного зв'язку між концентрацією E2 та показником РТ.

Високі показники тривожності в поєднанні з андрогенною недостатністю свідчать про складні патогенетичні механізми поведінкових особливостей і сексуального функціонування в пізньому репродуктивному віці та підтверджують думку про важливість психосоціальних чинників. Можна при-

пустити, що сексуальна дисфункція внаслідок андрогенної недостатності негативно впливає на психоемоційний стан жінки і є значущим стресорним чинником, тоді як тривожні розлади, ймовірно, впливають на клінічну картину та знижують якість життя жінки. Виявлені кореляційні зв'язки між показником РТ і концентраціями тестостерону та E2 у дослідженого контингенту жінок свідчать про наявність взаємозв'язаних патогенетичних механізмів розвитку вікової андрогенної недостатності та тривожних розладів.

ВИСНОВКИ

У жінок групи I виявлено статистично значущий відносний дефіцит ДГЕА-С, а також встановлено обернено пропорційний зв'язок між концентрацією ДГЕА-С і віком та IMT.

Показник РТ у групі I статистично значущо перевищував такий у групі II. Установлено статистично значущий обернено пропорційний зв'язок між показником РТ і концентраціями тестостерону та E2.

Вивчення показників тривожності, рівня андрогенних гормонів та естрадіолу у жінок із симптомами сексуальної дисфункції дасть змогу індивідуалізувати підхід до ведення та в разі потреби вчасно вжити коригувальних та реабілітаційних заходів.

Участь авторів: аналіз, інтерпретація даних, статистичне опрацювання, написання — І. Ю. Романенко; дизайн дослідження, редагування статті — Л. М. Семенюк; пошук літератури — Л. В. Дем'яненко, збір даних — Л. С. Чернуха.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Martin-Du Pan R. Déficit en androgènes chez la femme: indications et risques d'un traitement par la testostérone ou la DHEA [Androgen deficiency in women: indication and risks of testosterone or DHEA treatment]. *Rev Med Suisse*. 2007;3(104):792-796. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-104/32157>.
2. Semeniuk L, Likhachov V, Yuzvenko T et al. Risk markers of reproductive loss in women with hyperandrogenism. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018; LXXI (8): 1550-1553.
3. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Аналіз факторів, які сприяють формуванню сексуальної дисфункції у жінок різного репродуктивного віку. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2019; 3(67):55-59.
4. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС та ін. Склад цервікального слизу як показник фертильності жінок із зниженою лубрикацією та недостатністю андрогенів. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2020; 1(69):14-21.
5. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril*. 2002;77(4):660-5. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02969-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02969-2).
6. Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency-testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sex Health*. 2006;3(2):73-78. doi:10.1071/sh05055.
7. Bachmann G, Oza D. Female androgen insufficiency. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006;33(4):589-598. doi:10.1016/j.ogc.2006.09.001.
8. Fiacco S, Mernone L, Ehlert U. Psychobiological indicators of the subjectively experienced health status - findings from the Women 40+ Healthy Aging Study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):16. doi:10.1186/s12905-020-0888-x.
9. Mernone L, Fiacco S, Ehlert U. Psychobiological Factors of Sexual Functioning in Aging Women - Findings From the Women 40+ Healthy Aging Study. *Front Psychol*. 2019;10:546. doi:10.3389/fpsyg.2019.00546.
10. Bekker MH, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gend Med*. 2007;4(Suppl B):S178-193. [https://doi.org/10.1016/S1550-8579\(07\)80057-X](https://doi.org/10.1016/S1550-8579(07)80057-X).
11. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593-602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593.
12. Domonkos E, Hodosy J, Ostatníková D, Celec P. On the Role of Testosterone in Anxiety-Like Behavior Across Life in Experimental Rodents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:441. doi:10.3389/fendo.2018.00441.
13. Rothman MS, Carlson NE, Xu M et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids*. 2011;76(1-2):177-182. doi:10.1016/j.steroids.2010.10.010.
14. Reed BG, Bou Nemer L, Carr BR. Has testosterone passed the test in premenopausal women with low libido? A systematic review. *Int J Womens Health*. 2016;8:599-607. doi:10.2147/IJWH.S116212.
15. McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Jan;35(1):42-57. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.001.
16. Puralewski R, Vasilakis G, Seney ML. Sex-related factors influence expression of mood-related genes in the basolateral amygdala differentially depending on age and stress exposure. *Biol Sex Differ*. 2016;7:50. doi:10.1186/s13293-016-0106-6.

РЕЗЮМЕ

Взаємозв'язок андрогенної недостатності та тривожних розладів у жінок пізнього репродуктивного віку

І. Ю. Романенко, Л. М. Семенюк, Л. В. Дем'яненко, Л. С. Чернуха

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

Мета роботи — вивчити особливості взаємозв'язку між андрогенним дефіцитом і тривожними розладами у жінок пізнього репродуктивного віку для вдосконалення лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Обстежено 22 пацієнтки пізнього репродуктивного віку, які скаржилися на сексуальну дисфункцію, дисфоричний настрій, постійну нез'ясовну втому, зниження якості життя (група I), а також 20 здорових фертильних жінок на прегравідарному етапі (група II). Визначали концентрацію естрадіолу (E2), загального тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату, глобуліну, який

зв'язує статеві гормони. Для оцінки рівня тривожності використовували тест Спілбергера-Ханіна.

Результати та обговорення. У пацієнок групи I концентрація дегідроепіандростерону сульфату була статистично значущо нижчою порівняно з групою II. Показники реактивної тривожності були статистично значущо вище в групі I. У групі I виявлено статистично значущі обернено пропорційні зв'язки між концентрацією дегідроепіандростерону сульфату та індексом маси тіла ($r = -0,424$, $p = 0,049$) і віком ($r = -0,437$, $p = 0,042$), між концентрацією тестостерону і показником реактивної тривожності ($r = -0,490$, $p = 0,021$); між концентрацією E2 і показником реактивної тривожності ($r = -0,539$, $p = 0,010$) та прямо пропорційний — між вмістом E2 та індексом маси тіла ($r = +0,487$, $p = 0,021$).

Висновки. Вивчення показників тривожності, рівня андрогенних гормонів та естрадіолу в жінок із симптомами сексуальної дисфункції дасть змогу індивідуалізувати підхід до ведення та в разі потреби вчасно вжити коригувальних та реабілітаційних заходів.

Ключові слова: андрогенна недостатність, тривога, пізній репродуктивний вік, естрадіол, тестостерон, дегідроепіандростерону сульфат, глобулін, який зв'язує статеві гормони.

РЕЗЮМЕ

Взаимосвязь андрогенной недостаточности и тревожных расстройств у женщин позднего репродуктивного возраста

*И. Ю. Романенко, Л. М. Семенюк,
Л. В. Демьяненко, Л. С. Чернуха*

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

Цель работы — изучить особенности взаимосвязи андрогенного дефицита и тревожных расстройств у женщин позднего репродуктивного возраста для совершенствования лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Обследованы 22 пациентки позднего репродуктивного возраста, которые жаловались на сексуальную дисфункцию, дисфорическое настроение, постоянную необъяснимую усталость, снижение качества жизни (группа I), а также 20 здоровых фертильных женщин на преграavidарном этапе (группа II). Определяли концентрацию эстрадиола (E2), общего тестостерона,

дегидроэпиандростерона сульфата, глобулина, связывающего половые гормоны. Для оценки уровня тревожности использовали тест Спилбергера-Ханина.

Результаты и обсуждение. У пациенток группы I концентрация дегидроэпиандростерона сульфата была статистически значимо ниже по сравнению с группой II. Показатели реактивной тревожности были статистически значимо выше в группе I. В группе I выявлены статистически значимые обратно пропорциональные связи между концентрацией дегидроэпиандростерона сульфата и индексом массы тела ($r = -0,424$, $p = 0,049$) и возрастом ($r = -0,437$, $p = 0,042$), между концентрацией тестостерона и показателем реактивной тревожности ($r = -0,490$, $p = 0,021$) между концентрацией E2 и показателем реактивной тревожности ($r = -0,539$, $p = 0,010$) и прямо пропорциональная — между содержанием E2 и индексом массы тела ($r = +0,487$, $p = 0,021$).

Выводы. Изучение показателей тревожности, уровня андрогенных гормонов и эстрадиола у женщин с симптомами сексуальной дисфункции позволит индивидуализировать подход к ведению и в случае необходимости вовремя применить корригирующие и реабилитационные средства.

Ключевые слова: андрогенная недостаточность, тревога, поздний репродуктивный возраст, эстрадиол, тестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат, глобулин, связывающий половые гормоны.

SUMMARY

The relationship of androgen deficiency and anxiety disorders in women of late reproductive age

*I. Y. Romanenko, L. M. Semenyuk,
L. V. Demyanenko, L. S. Chernukha*

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

A sufficient level of androgens is considered one of the main prerequisites for women's health. Androgen deficiency can lead to symptoms of sexual dysfunction, such as decreased libido, loss of sexual sensitivity, or decreased sexual arousal. Other clinical manifestations are impaired well-being, dysphoric mood, cognitive dysfunction, and permanent, unexplained loss of energy. Androgen deficiency syndrome is defined as an impairment of well-being and libido in women with adequate estrogenization and low levels of total serum

testosterone. Androgens affect sexual desire, bone density, muscle mass and strength, adipose tissue distribution, mood, energy and psychological well-being. Testosterone may affect some brain functions, leading to anxiogenesis or anxiolysis.

The purpose of this research was to study the features of the relationship between androgen deficiency and anxiety disorders in women of late reproductive age to improve therapeutic and preventive measures.

Material and methods. The study included 22 women of late reproductive age who complained of sexual dysfunction, dysphoric mood, constant unexplained fatigue, decreased quality of life (group I) and 20 healthy fertile women at the pregravid stage (group II). The concentrations of estradiol (E2), total testosterone (T), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), sex hormone binding globulin (SHBG) were measured. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory was used to assess the level of anxiety.

Results and discussion. In patients of group I, the concentration of DHAS was statistically significantly lower compared with group II. Patients of group I had significantly higher levels of state anxiety (SA). In group I, there were a statistically significant negative correlations between the concentration of DHEA-S and BMI ($r = -0.424$, $p = 0.049$) and age ($r = -0.437$, $p = 0.042$), between the concentration of T and the SA index ($r = -0.490$, $p = 0.021$); between the concentration of E2 and the SA index ($r = -0.539$, $p = 0.010$), and positive correlation between E2 and BMI ($r = 0.487$, $p = 0.021$).

Conclusions. The assessment of anxiety indicators, androgens and estradiol concentrations in women with symptoms of sexual dysfunction will allow to individualize the approach to management and if needed to timely develop corrective and rehabilitating measures.

Key words: androgen deficiency, anxiety, late reproductive age, estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, sex hormone binding globulin.

Дата надходження до редакції 11.08.2020 р.