

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Московкина Анжела Владимировна

На правах рукописи

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ
ЯИЧНИКОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

д.м.н. проф. Беженарь В.Ф.

д.м.н. Пузикова О.З.

Ростов-на-Дону
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Современные представления о синдроме гиперандрогении у девочек-подростков.....	13
ГЛАВА 2. Методы исследования.....	42
ГЛАВА 3. Клиническая характеристика групп.....	55
3.1 Возрастная и антропометрическая характеристика пациенток исследуемых групп.....	55
3.2 Структура заболеваемости пациенток	56
3.3 Анализ течения анте- и перинатального периода и факторы риска формирования синдрома гиперандрогении	67
3.4 Анализ стадий полового развития и меноциклограмм	57
3.5 Оценка степени тяжести акне и гирсутизма.....	59
3.6 Эхографическое исследование органов малого таза девочек-подростков клинических групп.....	61
3.7 Исследование гендерных, психоэмоциональных и характерологических особенностей девочек-подростков клинических групп.....	63
Глава 4. Исследование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у девочек-подростков клинических групп.....	73
4.1 Исследование базального и вечернего уровня андрогенов у девочек-подростков клинических групп.....	73
4.1.1 Исследование базального и вечернего уровня регуляторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у девочек – подростков клинических групп	88
4.1.2 Исследование уровня орексина А у девочек-подростков клинических групп.....	93
4.2 Исследование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у девочек-подростков клинических групп.....	95

4.2.1 Исследование уровня гонадолиберина у девочек-подростков клинических групп.....	95
4.2.2 Исследование уровня гонадотропных гормонов гипофиза и периферических стероидов у девочек-подростков клинических групп.....	97
4.2.3 Исследование уровня пролактина у девочек-подростков клинических групп.....	101
4.3 Исследование факторов фолликулогенеза у девочек-подростков клинических групп.....	106
4.4 Взаимосвязь гормонального статуса с моделью гендерного поведения, характерологическими и психоэмоциональными особенностями девочек-подростков с синдромом гиперандрогении.....	111
Глава 5. Обсуждение результатов исследования	117
Заключение.....	148
Выводы	150
Практические рекомендации.....	153
Список литературы.....	155
Приложение.....	181

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия, несмотря на повышение рождаемости и продолжительности жизни, в стране отмечается ухудшение здоровья детей, подростков, женщин фертильного возраста. Поддержка материнства и детства является краеугольным камнем необходимых фундаментальных преобразований общества. Указом Президента Российской Федерации В.В. Путина от 29 мая 2017 года № 240 2018-2027 годы в Российской Федерации объявлены Десятилетием детства. В течение нескольких лет около 11,6 млн. девочек-подростков России вступают в репродуктивный возраст, неся на себе основную нагрузку воспроизводства населения [2, 68]. Первостепенную важность имеет проблема сохранения и поддержания соматического и репродуктивного здоровья девушек, так как именно эта возрастная группа является для мирового сообщества «золотым фондом» нации [69].

Известно, что одной из значимых причин нарушений функции и заболеваний репродуктивной системы являются гиперандрогенные состояния, частота которых, по данным разных авторов, составляет от 4 до 18% [20,72, 108 ,2]. Гиперандрогения – одна из трудно диагностируемых патологий эндокринной системы у женщин репродуктивного возраста [8]. У большинства патология формируется в период полового созревания, однако у ряда пациенток это состояние может отмечаться и в более ранний период. Отсутствие четких границ между нормой и патологией в данном возрастном отрезке вызывает множество споров [172]. Например, диагностика СПКЯ в подростковом периоде вызывает больше вопросов, чем ответов, так как индивидуальные особенности полового созревания на определенном этапе часто совпадают с симптомами заболевания.

Превалирующими и значимыми клиническими симптомами гиперандрогении, возникающим на разных этапах полового развития является гирсутизм и нарушения менструального цикла [191]. Уточнение источника избыточной продукции андрогенов наиболее оправдано при органической гиперандрогении. Во всех иных случаях, в подавляющем большинстве патология обычно имеет смешанный характер [11].

Изучение проблемы овариальной дисфункции на фоне синдрома гиперандрогении сопряжено с определенными трудностями вследствие полиэтиологичности, гетерогенности и полиморфизма заболевания. Поиск молекулярно-генетических особенностей, определяющих выраженность гиперандрогении, дал противоречивые результаты, не определив однозначной связи клинических проявлений овариальной дисфункции на фоне избытка андрогенов с теми или иными мутациями генов [167,166,14]. Наличие однозначно признанного факта синергизма инсулинорезистентности и гиперандрогении [149, 3] обсуждается в рамках нескольких теорий: первичности гиперандрогении [206], первичности гиперинсулинемии [80,179], сочетания и взаимного утяжеления этих состояний [102,209]. При этом уделяется недостаточно внимания изучению всего комплекса изменений, происходящих в организме в условиях гиперпродукции андрогенов – от нейроэндокринных и психохарактерологических дисфункций до особенностей фолликулогенеза в яичниках. Между тем, возможно, именно такой подход, вероятно, позволит разработать наиболее оптимальные подходы к диагностике и коррекции СГА у подростков с учетом степени вовлеченности как центральных, так и периферических регуляторных процессов. В первую очередь проблема формирования гиперандрогенной дисфункции яичников приобретает актуальное значение у подростков, когда продолжается развитие репродуктивной системы и становление ее функции [11].

К настоящему времени не определены диагностические критерии овариальной дисфункции в подростковом и юношеском возрасте, недостаточно изучены особенности нейроэндокринных взаимоотношений и межгормонального взаимодействия при СГА в период становления репродуктивной системы, а также их потенцирующее влияние на формирование нарушений менструального цикла. Не уточнена интерпретация клинических проявлений и особенностей течения СГА в динамике онтогенеза. Не определены факторы, как способствующие, так и предотвращающие развитие и прогрессию избытка андрогенов, а также факторы смягчающие отрицательное влияние СГА на фолликулогенез в яичниках. Не разработаны прогностические критерии формирования дисфункции яичников, равно как

и тактика лечебного воздействия и профилактика СГА с учетом патогенетических аспектов ее формирования.

Высокая медико-социальная значимость синдромов, связанных с гиперпродукцией андрогенов, немногочисленные данные литературы, посвященные изучению синдрома гиперандрогении на фоне становления репродуктивной системы, свидетельствуют об актуальности проблематики исследования. Расширение представлений о механизмах развития синдрома, улучшение результатов диагностики с целью минимизации нарушений репродуктивной сферы в последующем периоде жизни и послужило основанием выбора темы настоящего исследования.

Цель работы

Снизить риск потенциальных нарушений репродуктивной функции у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении на основе разработанной системы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в современных социально-демографических условиях

Задачи исследования

1. Изучить клинические и гормональные характеристики синдрома гиперандрогении у девочек-подростков, определив особенности базальной и вечерней секреции андрогенов.
2. Выявить особенности нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси у девочек-подростков при синдроме гиперандрогении на основании изучения содержания, кортикотропин-рилизинг гормона, адренкортикотропного гормона и орексина А в крови.
3. Выявить особенности нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси у девочек-подростков при синдроме гиперандрогении на основании исследования содержания гонадотропин-рилизинг гормона, пролактина и гонадотропинов в крови.
4. Разработать критерии ранней диагностики и оценки степени тяжести овариальной дисфункции у девочек-подростков на основании исследования показателей фолликулогенеза: антимюллера гормона, ингибина В и фоллистатина.

5. Определить влияние СГА на формирование гендерно-соответствующей модели поведения, психоэмоциональных и характерологических особенностей девочек-подростков.

6. Разработать и обосновать клинико-патогенетическую концепцию развития овариальной дисфункции у девочек-подростков с СГА, систему диагностических и лечебно-профилактических мер у подростков с учетом реализации репродуктивной функции.

Научная новизна работы

На основании многоуровневых исследований девочек-подростков с синдромом гиперандрогении, базирующихся на системном подходе, впервые:

– обосновано, что при СГА у девочек-подростков даже при отсутствии клинических признаков нарушений менструального цикла происходит формирование овариальной дисфункции на субклиническом уровне в виде повышения продукции АМГ и/или фоллистатина;

– показано, что изменения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и орексиновой системы являются маркером формирования овариальной дисфункции при синдроме гиперандрогении, в том числе, на субклинической стадии;

– доказано, что определение коэффициента гиперандрогении $\Delta A4/ДГЭА$ у девочек-подростков с СГА является информативным и объективным критерием (точность заявляемого способа 83,3 %) для определения генеза синдрома (*патент № 2592235*);

– доказано, что гиперпролактинемия более чем в трети случаев сопровождает течение синдрома гиперандрогении и вносит существенный вклад в утяжеление клинического течения гиперандрогенной дисфункции яичников;

– оптимизированы критерии ранней диагностики формирования СПКЯ (точность заявляемого способа достигает 91,6 %) у подростков с СГА, основывающиеся на определении АМГ (*патент № 2535096*), а также разработаны критерии оценки степени тяжести овариальной дисфункции (точность заявляемого способа

достигает 80,6 %) в зависимости от повышения уровня АМГ и/или фоллистатина (*патент № 2690502*);

- получены доказательства зависимости формирования полоролевого поведения девочек-подростков от секреции андрогенов преимущественно адrenaлового происхождения;

- установлены доказательства влияния эмоциональных факторов в виде повышенного уровня личностной тревожности и субклинической депрессии на формирование дисфункции яичников

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в ходе научного исследования, позволяют расширить системные представления о механизмах формирования дисфункции яичников при синдроме гиперандрогении.

Так, в частности, удалось выявить следующие позиции:

- расширены представления о синдроме гиперандрогении, в генезе которого участвует целый комплекс звеньев нейроэндокринной регуляции: рилизинг-гормонов, нейротрансмиттеров, андрогенов, факторов фолликулогенеза;

- доказана недостаточная информативность гормонального исследования, в связи с чем, необходимо дополнить алгоритм ведения подростков с нарушениями менструального цикла исследованиями вечернего содержания андрогенов

- обосновано, что при синдроме гиперандрогении у подростков даже при отсутствии клинических признаков нарушений менструального цикла возможно формирование овариальной дисфункции;

- показано, что изменения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-адrenaловой оси и орексиновой системы являются важным патогенетическим компонентом формирования овариальной дисфункции при синдроме гиперандрогении;

- отмечена зависимость формирования полоролевого поведения девочек-подростков от особенностей секреции андрогенов;

- доказано влияние эмоциональной нестабильности на усиление секреции андрогенов и, как следствие, негативное воздействие на функцию яичников;

- разработаны критерии оценки и классификация на основании определения показателей фолликулогенеза, возможность внедрения которых в клиническую практику, позволяет прогнозировать и оценить степень тяжести овариальной дисфункции.

Положения, выносимые на защиту

1. Общим проявлением СГА независимо от нарушений менструального цикла, является повышение секреции андрогенов в крови различной степени выраженности. Нормальные показатели утренних андрогенов, полученные при стандартном обследовании пациенток с СГА, не исключают возможности повышенной их среднесуточной концентрации, что позволяет рекомендовать измерение вечерних значений андрогенов для уточнения диагноза.

2. Увеличение секреции КРГ, снижение уровня орексина А, снижение секреции ГнРГ у девочек-подростков на фоне СГА являются ключевыми патогенетическими составляющими формирования овариальной дисфункции.

3. У девочек-подростков с СГА даже при регулярном менструальном цикле происходит формирование дисфункции яичников на субклиническом уровне, характеризуется повышением частоты ановуляторных циклов и увеличением содержания АМГ и/или фоллистатина. В зависимости от повышения уровня АМГ и/или фоллистатина определяется степень тяжести овариальной дисфункции у девочек-подростков с гиперандрогенией.

4. На основании изучения полоролевой аутоидентификации девочек-подростков показано влияние гормонального фона на формирование гендерных черт личности. Наличие высокой степени личностной тревожности свидетельствовало о роли эмоциональной нестабильности в формировании овариальной дисфункции при синдроме гиперандрогении.

5. Функциональная гиперпролактинемия более чем в трети случаев сопровождает течение синдрома гиперандрогении и вносит существенный вклад в утяжеление клинического течения овариальной дисфункции. Различная чувствительность овариальной ткани к патологическим сдвигам в гормональной системе организма определяет наличие или отсутствие развития дисфункции яичников, а

также степень ее тяжести: от субклинических форм, выявляющихся только биохимическими маркерами, до клинически тяжелых нарушений менструальной и репродуктивной функции.

Апробация результатов работы

Внедрение результатов исследования.

Данная работа проведена в рамках основных направлений деятельности научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации в период с 2010-2016 гг., стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года, в соответствии с Указом Президента РФ от 07.05.2012 г. №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения»; от 07.05.2012 г. №599 «О мерах по реализации государственной политики в области образования и науки», основанной на Прогнозе развития медицинской науки на период до 2025 года, утвержденном Президиумом Российской академии медицинских наук 31.01.2007 г.

Научное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология» в следующих областях: Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни и внедрение их в клиническую практику. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики гинекологических заболеваний.

Основные положения диссертационной работы обсуждены и доложены: VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (2012, Москва), I региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (2013, Ростов-на-Дону); I научно-практическая конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек» (2013, Москва); II региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (2014, Ростов-на-Дону); II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ, (2014, Москва); 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies – EAPS

(2014, Barcelona, Spain); III региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (2015, Ростов-на-Дону); межрегиональной научно-практической конференции «Гинекологические заболевания как источник проблем с репродукцией» (2016, Ростов-на-Дону); II научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков» (2016, Москва); региональных образовательных школах Российского общества акушеров-гинекологов «Сложные вопросы репродуктивной медицины новые взгляды, новые возможности» (2016, Москва); V межрегиональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (2017, Ростов-на-Дону); III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», (2017, Москва).

Основные результаты проведенных исследований используются в работе центра охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, отделения детской эндокринологии, амбулаторно-консультативного отделения, отделения гинекологии НИИАП ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, в процессе обучения врачей ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные публикации. Основные результаты диссертационной работы изложены в 45 научных статьях, из них 15 – в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 3 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 189 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Диссертационная работа иллюстрирована 36 ри-

сунками и 47 таблицами. В библиографический указатель включены 76 отечественных и 174 иностранных источника литературы.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Подготовка к материнству в условия жизни современной женщины должна начинаться задолго до наступления репродуктивного возраста. Ключевой этап в формировании активности женской половой системы - вопросы полового созревания, которые всегда вызывают неподдельный научный интерес.

Синдром гиперандрогении является одной из значимых и трудно диагностируемых патологий эндокринной системы женщин репродуктивного возраста. Этот синдром широко распространен не только у женщин, но и у девочек-подростков, что объясняет пристальное внимание к данному вопросу [6]. Патологическое состояние, ассоциированное с избыточными эффектами андрогенов на женский организм, называется гиперандрогенией. Совершенно разные по патогенезу заболевания могут стать причиной развития синдрома. Определенные трудности в постановке диагноза и выбора тактики ведения пациенток определяют интерес к изучению этой проблемы. Одной из сложностей диагностики синдрома является полиморфизм заболевания, который определяет существенные различия в интерпретации клинической симптоматики, лабораторной диагностике и выборе тактики лечения [104]. Первые признаки данной патологии у большинства пациентов манифестируют в период полового созревания. В препубертатном периоде к причинам гиперандрогении относится неклассический тип врожденной гиперплазии коры надпочечников (НК - ВГКН), преждевременное адренархе (ПА) и, как последствие, развитие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). [194, 99,231, 164, 75, 211, 143]. СПКЯ на протяжении века является одной из нерешенных медицинских проблем, этиологии и патогенезу которой посвящено множество исследований [208, 96, 53].

Клинические симптомы гиперандрогении в этом возрасте, ввиду отсутствия четких границ между нормой и патологией, могут быть приняты за индивидуальные особенности или за обратимый транзиторный период течения пубертата [147]. Тесное взаимодействие центральных и периферических механизмов ре-

гуляции ведет к тому, что дефект любого участка оказывает влияние на состояние системы в целом, что так же определяет трудности диагностики синдрома [28,133].

В подростковом периоде гирсутизм является ключевым клиническим признаком синдрома и поводом к обращению к специалистам. В отличие от гирсутизма жирная себорея и угревая сыпь чаще являются результатом изменения метаболизма андрогенов в коже, а не их избыточной продукции [4,183,199].

Клинические проявления дермопатии, обусловленной избытком андрогенов, приводят к различным психоэмоциональным расстройствам, таким как, ухудшение качества жизни, тревожность, депрессия [152,241]. Еще более серьезными осложнениями данного состояния являются различные нарушения репродуктивного здоровья женщины [202]. Кроме этого гиперандрогения инициирует риск возникновения сердечно-сосудистой патологии и онкологической настороженности, которые во всех аспектах представляются наиболее актуальными, чем косметические дефекты кожи [101,150]. Своевременная коррекция ановуляции, нарушений метаболизма и восстановление функции репродуктивной системы является приоритетными задачами акушера-гинеколога [45,109,47].

В связи с активизацией оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники симптомы гирсутизма появляется после менархе, и его проявления постепенно нарастают. Начальные признаки гирсутизма у девочек даже при гипоталамическом синдроме в период полового созревания наблюдаются не ранее 14 лет. Следует отметить, на дебютной стадии формирования синдрома, проявления гирсутизма минимальны, напротив кожные симптомы гиперандрогении наиболее выражены [145,184]. Опережение и преждевременное закрытие зон роста, ускорение физического развития являются косвенными, но крайне значимыми признаками избытка андрогенов в организме.

На разных этапах полового развития единственный и основной показатель репродуктивного здоровья девочки - характер менструального цикла [13,16]. Первичная или вторичная олигоменорея, реже - аменорея или аномальные маточные кровотечения являются наиболее частыми нарушениями цикла в пубертатном пе-

риоде. У некоторых девочек-подростков имеет место нормальный менструальный цикл с доминированием гирсутизма. Напротив, для остальных пациенток характерен «период становления» цикла, когда отсутствие клинических симптомов гиперандрогении могут не расцениваться, как патология [35]. Особенности функционирования репродуктивной системы у детей обуславливает своеобразие симптомов гиперандрогении.

Принцип уточнения источника гиперпродукции андрогенов является приоритетным в диагностике функциональной гиперандрогении. Сходство гормонов и ферментивных систем, участвующих в биосинтезе, обусловлено общностью происхождения клеток, формирующих структуры яичников и надпочечников [66,24].



Рис. Схема биосинтеза стероидных гормонов в коре надпочечников

В цепи превращения прогормонов в андрогены и их метаболиты выделено четыре последовательные фракции, обладающие возрастающей андрогенной функцией — дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион, тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ).

НК-ВГКН признана наиболее частой причиной адреналовой гиперандрогении и при несвоевременной диагностике оказывает повреждающее действие на женскую репродуктивную систему [176, 59, 62, 58, 122, 32]. Самопроизвольные аборт-

ты отмечаются у 25% женщин до начала лечения, и только адекватная глюкокортикоидная терапия позволяет снизить вероятность выкидышей в 4 и более раза [106,33, 27]. Манифестация НК-ВГКН в равной степени происходит и в репродуктивном, и в пубертатном возрасте, при этом диагностические критерии одинаково правомочны для девочек-подростков и взрослых женщин. В различных литературных источниках отмечено, что общими проявлениями синдрома являются преждевременное половое развитие, акне (33%), гирсутизм (59%), олигоменорея (54%), снижение фертильности, бесплодие, однако, распространены и случаи бессимптомного течения заболевания [64, 95, 82, 107, 114, 130, 245]. Так, при анализе генофенотипической корреляции только у 9 пациентов среди 161 больных с НК ВГКН обнаружены клинические проявления заболевания, что существенно осложняет постановку диагноза [70].

В гинекологической практике наиболее часто встречаются три вида недостаточности ферментов в надпочечниках: дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. На сегодняшний день изучено гораздо большее количество нарушений стероидогенеза надпочечников, влияющих на половое развитие и фертильность. В современной клинической практике выделяют как минимум семь типов ВГКН: 1) дефицит CYP11A1 (P450_{scs}, фермент отщепления боковой цепи; 20, 22-десмолаза); 2) дефицит белка StAR; 3) дефицит HSD3B2 (3 β -HSD, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа/5 \rightarrow 4-изомераза); 4) дефицит CYP11B1 (P450_{c11}, 11 β -гидроксилаза); 5) дефицит CYP21A2 (P450_{c21}, 21-гидроксилаза); 6) дефицит CYP17 (P450_{c17}, 17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза); и 7) дефицит POR (цитохром P450-оксидоредуктаза) [71]. В каждой форме ВГКН можно выделить классический и неклассический (стертый) вариант, так же существуют переходные формы с различными клиническими симптомокомплексами. Все варианты неклассических форм проявляются снижением фертильности в различной степени [58, 175, 73, 192, 171, 76, 77, 71, 67, 214]. Изобилие клинических вариантов и форм создает сложные, и порой не решаемые задачи для практического врача. НК - ВГКН характеризуется частичной потерей активности ферментов, что обуславливает от-

сутствие признаков явной вирилизации гениталий у пациентов, проявления недостаточности глюкокортикоидов, при этом единственным симптомом НК-ВГКН является бесплодие. Например, распространенность женщин с НК-ВГКН с клиническими симптомами гиперандрогении среди пациенток в Турции составляет 2,1%, а в Испании - 2,2% [127, 246, 236]. Научные исследования более ранних годов приводят иную статистику: частота НК-ВГКН 6% [103]. Однако, эти данные весьма относительны. Для окончательного подтверждения диагноза требуется выявление мутации гена CYP21A2 и лишь полное секвенирование гена может служить критерием исключения заболевания [61]. Вариант НК-ВГКН с дефицитом 21 α -гидроксилазы является наиболее распространенным, поэтому, по критериям Роттердамского консенсуса, в протокол постановки диагноза СПКЯ входит исключение этой формы НК-ВГКН. Наиболее сложной задачей является определение НК-ВГКН вследствие дефицита 3 β -ГСД 2-го типа. Основным диагностическим критерием синдрома является увеличение концентрации Δ 5 стероидов — 17-оксипрегненолона и ДГЭА-С. Необходимо отметить, что по данным некоторых исследований у пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями заболевания, не определялись мутации в гене HSD3B2 и только у 14% обследованных, болезнь была подтверждена генетически [189,134].

Аутосомно-рецессивный тип наследования определяет вариабельность клинических проявлений НК-ВГКН, поэтому для клинического проявления заболевания мутация должна присутствовать в обоих аллелях, т.е. быть гомозиготной. Существует термин «компаундная» мутация – мутация, носящая сложный гетерозиготный тип, когда разные аллели включают в себя разные мутации, один — более тяжелую, другой - более легкую. При этом менее поврежденный аллель определяет фенотип [234]. В литературе имеются данные о пациентках с компаундной мутацией, содержащей в одном аллеле «тяжелую» мутацию с выраженными симптомами вирилизации [93,88]. К клиническим проявлениям НК-ВГКН относят постнатальную андрогенизацию различной степени, развивающуюся, чаще всего, в пре- и пубертатном возрасте. К наиболее частому манифестному симптому относят раннее адренархе. У девочек-подростков и взрослых женщин НК-ВГКН

проявляется гирсутизмом. Возможно нарушение менструального цикла и формирование поликистоза яичников. Интересно, что у 50% женщин с НК-ВДКН репродуктивная функция не нарушена [89,78,91].

С этиопатогенетическими механизмами развития синдрома гиперандрогении неразрывно связаны два ключевых периода жизни девочки - адренархе и менархе, на этапе которых последовательно активируется синтез и повышение уровня ДГЭА, ДГЭА-С, с последующим иницированием процессов фолликулогенеза и овуляции в яичниках. Отсутствие клинических симптомов повышения продукции характеризует нормальное течение полового созревания. По данным литературы среди отдаленных последствий преждевременного адренархе у женщин преобладают овуляторная дисфункция, СПКЯ и гирсутизм [197]. При наличии симптомов преждевременного и ускоренного адренархе обязательно проведение клинико-диагностических мероприятий с целью исключения НК-ВДКН. Еще в период внутриутробного развития в надпочечниках начинается синтез ДГЭА-С [119], основного продукта надпочечников плода, выполняющего свои функции, начиная с 6-7 недели беременности. ДГЭА-С - необходимый и единственный субстрат для синтеза плацентарного эстриола [94]. После инволюции единичные участки фетальной зоны дают начало сетчатой зоне надпочечников. Однако, преимущественно синтезом минерало- и глюкокортикоидов ограничена стероидная секреция надпочечников плода. После рождения отмечается снижение секреции ДГЭА- до минимальных значений, затем в возрасте с пяти до восьми лет происходит увеличение сетчатой зоны надпочечников, сопровождающееся гиперпродукцией андрогенов. Уровень кортизола при этом остается постоянным. По данным литературы в период адренархе происходит изменение чувствительности надпочечников к АКТГ [157,205]. Уровень ДГЭА крови начинает повышаться в возрасте 6-8 лет с постепенным нарастанием уровня ДГЭА и максимумом в 18-20 лет [174].

Множество интра- и экстраадреналовых факторов принимают участие в секреции андрогенов [81,177, 99]. Однако ни одному из этих факторов явно не принадлежит ключевая роль. К экстраадреналовым факторам относятся: эстрогены, про-

лактин, простагландины, эпидермальный фактор роста, гормон роста, β -эндорфин, гонадотропины и кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ).

Кортикотропин – рилизинг – гормон – является пептидом, содержащим 41 аминокислотный остаток, синтезирующийся в форме прогормона. В гипоталамусе образуется основной пул КРГ. Под влиянием КРГ в гипофизе синтезируется аденокортикотропный гормон, концентрация которого при стрессорных воздействиях (боль, хирургическое вмешательство, кровотечение, травма) может возрастать в десятки раз [135]. По данным литературы, активация оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники способствует подавлению репродуктивной системы [163]. Нейроны, иннервирующие расположенный в гипоталамусе центр регуляции репродуктивной системы, секретируют КРГ, прямо или опосредованно, снижая его активность [102]. КРГ подавляет Гн-РГ в гипоталамусе, глюкокортикоиды нарушают секрецию ЛГ в гипофизе, эстрогенов и прогестерона в яичниках, снижают чувствительность различных тканей к эстрадиолу [247]. По данным ряда авторов, КРГ мощный стимулятор секреции андрогенов надпочечниками, что приводит к нарушению адреналового стероидогенеза и формированию овариальной дисфункции у девочек-подростков [104, 105, 43]. Так же, повышение уровня КРГ у людей с НК-ВГКН может стать причиной развития различных форм психоэмоциональных нарушений [201, 115].

В пубертатный период организм особенно чувствителен к негативному влиянию стрессорных факторов, таких как синдром хронической усталости, депрессия, последствия чрезмерных спортивных нагрузок, расстройства пищевого поведения [84]. В литературе озвучены результаты исследований в которых введение КРГ вызывало повышенный выброс АКТГ и кортизола у женщин с СПКЯ по сравнению с контролем [200]. Предполагают наличие повышенной чувствительности коры надпочечников к действию АКТГ у пациенток с СПКЯ [173]. Обсуждалось влияние психоэмоциональных особенностей и перенесенного стресса на развитие гиперандрогении: показана повышенная частота депрессии и тревоги у женщин с СПКЯ, у женщин с СГА в ответ на интеллектуальный стресс выброс кортизола достоверно выше, чем в контроле [112, 187]. Исходя из вышеизложен-

ного, представляется актуальным исследование КРГ в качестве диагностического критерия раннего выявления регуляторных нарушений оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у пациенток пубертатного возраста с гиперандрогенией.

В последние десятилетия изучению интраадrenalовых механизмов регуляции уделяется повышенное внимание. Так как в момент адренархе отмечается изменение реактивности надпочечников к воздействию АКТГ, было сделано предположение, что существуют факторы, изменяющие активность ферментов стероидогенеза. Цитохром P450c17a является ферментом, который обладает активностью и 17a-гидроксилазы и 17, 20-лиазы [132]. По данным литературы, это соединение кодируется геном, экспрессия которого происходит как в половых железах, так и в надпочечниках. CYP 17 - ген, который локализуется на десятой хромосоме (q 24 – 25). При возникновении мутации в гене CYP 17 происходит «выключение» активности как 17,20-лиазы, так и 17a-гидроксилазы, что в свою очередь вызывает блокаду синтеза половых стероидов в гонадах и кортизола надпочечниками. P450C17 - качественный регулятор стероидогенеза, который определяет класс синтезируемых стероидов. Степень выраженности ферментов в многообразных стероидпродуцирующих тканях различается, несмотря на то, что активность 17,20-лиазы и 17a-гидроксилазы контролируется одним геном [161]. В гонадах превалирует активность 17,20-лиазы, что сопровождается синтезом половых стероидов, тогда как в пучковой зоне надпочечников доминирует 17a-гидроксилазная активность, приводящая к биосинтезу 21-стероидов [73]. Необходимым этапом в образовании андрогенов является 17-гидроксилирование, уменьшение которого приводит к снижению образования эстрогенов [51,72]. Кроме этого, в различные возрастные промежутки в одних и тех же клеточных структурах может меняться соотношение лиазы к гидроксилазе: в возрасте от одного до восьми лет в ретикулярной зоне превалирует синтез 21-стероидов, с семи лет запускается образование 19-стероидов. Процессы и механизмы, которые приводят к изолированному росту 17,20-лиазной активности в настоящее время остаются не исследованными. Существует точка зрения, что в основе СПКЯ и преждевременного адренархе может лежать чрезмерное фосфорилирование серина цитохрома

P450C17 [115]. Кроме этого, в современной литературе не существует единого мнения по поводу физиологической роли адренархе. Основная дилемма заключается в следующем - является ли преждевременное адренархе ранней формой созревания надпочечников с транзиторными умеренными метаболическими изменениями или все-таки это первый и стойкий признак гиперандрогении [180]. Нынешние доказательства явной связи между ПА и СПКЯ недостаточны и являются клинической проблемой [117].

Высказано предположение, что адренархе играет роль в формировании препубертатного скачка роста [160]. Отмечено, что темпы полового развития могут регулироваться надпочечниковыми андрогенами, так как в препубертатном периоде отмечается снижение уровня ГСПС [25]. Существует предположение, что в запуске пубертата может играть роль повышенный уровень андрогенов в пубертате, однако и эта гипотеза не имеет достаточных доказательств [123]. В ходе научных исследований было доказано, что у крыс с ранним пубертатом, вообще не было продукции ДГЭА и ДГЭА-С. Надпочечники детей от 1 до 6 лет производят, в основном, кортизол, являющийся 21-стероидом, и не производят андрогены, производные 19-стероидов. С 6 лет усиливается секреция ДГЭА и ДГЭА-С. По сравнению с ДГЭА, подверженному колебаниям в течение суток, концентрация ДГЭА-С относительно стабильна. Стоит отметить, что наступление адренархе происходит примерно на два года раньше увеличения уровня гонадотропинов и не имеет связи ни с увеличением частоты и амплитуды ночных выбросов ЛГ, ни с повышением чувствительности к ГнРГ [243].

Изучение синдрома гиперандрогении осложняют существенные различия в клинике заболевания, диагностических подходах, интерпретации результатов исследования и выборе тактики лечения [50]. Кроме этого, имеют место субклинические варианты СГА, требующие более тщательной диагностики источника гиперпродукции андрогенов [45]. Было доказано, что традиционно определяемый в рутинной клинической практике уровень тестостерона, увеличен выше предела референсных значений только у 17% пациенток с СГА [55]. При этом обнаруже-

на ведущая диагностическая роль реже определяемых показателей, таких как ДГЭА, ДГЭА-С, андростендион, дигидротестостерон.

Обеспечение биоритмов секреции гормонов, в том числе, и циркадианных, поддерживаются сложными функциональными системами [23]. Сбой в системе, поддерживающей секрецию гормонов, становится реальным звеном в патогенезе болезни. Нарушенный ритм влечет за собой комплекс гормонально-метаболических изменений, которые и приводят к поражению функциональных систем [207,144]. На этом, однако, не исчерпываются трудности диагностики СГА. Как показывает наш опыт, у части пациенток с СГА все вышеприведенные показатели андрогенов укладываются в границы официальных возрастных референсных значений и, скорее всего, подобные латентные формы синдрома остаются вне поля зрения клинициста.

Принято считать, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система весьма оперативно реагирует на любые стрессовые ситуации. Однако это ситуационная реакция системы, тогда как циркадианная ритмичность системы достаточно устойчива [126]. Содержание андрогенов мало изменяется в течение менструального цикла, хотя и имеется тенденция к повышению их уровня в лютеиновую фазу. Известно, что 17-ОП является, «промежуточным продуктом», неактивным предшественником биосинтеза глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов. Для 17-ОП характерны АКТГ-зависимые суточные колебания (максимальные уровни утром, минимальные - ночью). Суточный ритм активности гипофизарно-надпочечниковой оси может формироваться уже на третьем месяце жизни детей, при этом однократное измерение уровня 17-ОП в сыворотке может быть неинформативным из-за его заметной суточной вариабельности [127]. Известно, что надпочечники производят весь пул ДГЭА-С и 80% ДГЭА. Исследование циркадианных ритмов выявило, что акрофаза (максимальная суточная концентрация гормона в плазме крови) ДГЭА приходится на 7.30-10.00 ч. ДГЭА-С имеет более длительный максимальный характер колебаний-10.00-18.00 ч. с минимальным снижением значений гормонов до 22 ч [128]. Перераспределение продукции андростендиона между яичниками и надпочечниками зависит от времени дня и фазы

овариального цикла. Поскольку андростендион надпочечникового происхождения контролируется АКТГ, его ритм сходен с ритмом кортизола. Таким образом, в утренние часы около 80% гормона продуцируется надпочечниками с существенным понижением вечером. Исследование циркадианных ритмов андростендиона выявило, что акрофазы гормона приходится на преимущественно утренние часы [129]. Так же в исследованиях было показано возрастание значимости овариальной продукции тестостерона при исследовании его суточного биоритма у девочек по мере развития пубертата [83]. Изучение биоритма андрогенов у женщин с нарушениями менструального цикла выявило показательный 24-часовой ритм колебаний андростендиона и свободного тестостерона, при отсутствии существенных циркадных колебаний ДГЭА-С. Именно различиями в суточной вариабельности колебаний андрогенов некоторые исследователи объясняют проявления СГА у части женщин имеющих нормальные их утренние значения [131].

Пубертатный период характеризуется появлением пиков ЛГ в ночные часы, а затем, а затем и в дневное время [132]. Увеличение частоты и амплитуды выбросов ЛГ приводит к возрастанию продукции овариальных андрогенов. В течение пубертата объем яичников прогрессивно увеличивается, имеет место быстрый рост и атрезия фолликулов. Это характеризуется ультразвуковыми признаками поликистоза яичников без увеличения их объема (пубертатный физиологический поликистоз яичников). Ановуляторные циклы характеризуются более высокими показателями ЛГ, Т и андростендиона по сравнению с овуляторными [133]. Таким образом, особенности становления пубертата у девочек: ановуляция, множественная атрезия фолликулов, пики ЛГ приводят к транзиторным симптомам пубертатной гиперандрогении.

Период пубертата сопровождается более выраженным физиологическим снижением чувствительности к инсулину. При исследовании девочек препубертатного и пубертатного возраста отмечено, что по мере увеличения ДГЭА-С отмечалось снижение чувствительности к инсулину и увеличение уровня ИФР-1 [134]. Предположили, что важную роль в регуляции надпочечникового стероидогенеза и «включении» адренархе могут играть система гормон роста/ИФР-1 и инсулин

[135]. Как следствие, повышение уровня инсулина крови, снижение продукции глобулин связывающего полового стероида (ГСПС) повышение уровня ИФР-1, снижение чувствительности к инсулину играет роль в развитии клинического симптомокомплекса гиперандрогении в пубертатном периоде [239].

Необходимо отметить, что если пубертат дебютирует в физиологические сроки, то последовательность возникновения вторичных половых признаков не анализируют. Общеизвестны два варианта развития сценария: к первому относят телархе – эстрогенную манифестацию, которая встречается наиболее часто (90-95% случаев); второй вариант – пубархе – андроген-обусловленный дебют, который регистрируется у 5-10% девочек [136]. По мнению ряда ученых, парадоксальный тип инвертированного пубертата (ИП) не всегда можно отнести к варианту физиологической “нормы”, в детском возрасте ранние признаки андрогенизации женского организма являются своеобразным “детский” эквивалентом гирсутизма. Некоторые авторы считают, что трансформация изолированного пубархе в СПКЯ происходит более чем у 86 % девочек. Изолированное пубархе, как предикторный признак СПКЯ на доклиническом этапе его формирования, обладает высокой клинико-диагностической значимостью и прогностической ролью, этиопатогенетической специфичностью в виду повышенной частоты синдромообразующих признаков метаболического синдрома. При гиперандрогении у девочек-подростков в 38% случаев регистрируются инсулинорезистентность, преждевременное адренархе и компенсаторная гиперинсулинемия [118,42].

В ряде научных исследований у женщин с СПКЯ отмечается повышенный ответ 17-ОП в ответ на стимуляцию агонистом ГнРГ. Было предположено, что такая реакция является следствием повышенной 17 α -гидроксилазной и 17, 20-лиазной активности цитохрома P450c17 тека-клеток [168]. Повышенная активность цитохрома P450c17 кодируется одним и тем же геном приводит к гиперсекреции андрогенов, что объясняет связь преждевременного адренархе, пубертатной гиперандрогении и СПКЯ. [24,139]. Таким образом, исследования последних лет показали, что к факторам риска возникновения СГА могут быть отнесены: тяжелая андрогензависимая дермопатия; стремительная прибавка массы тела во время менар-

хе; родственники первой линии с клинической симптоматикой синдрома гиперандрогении.

У девочек со скрытыми формами ВГКН, повышение детского скачка роста в шесть – восемь лет до величины пубертатного может быть вызвано избыточным влиянием андрогенных стероидов, главным образом за счет ДГЭА-сульфата, но уже к 10 годам жизни происходит ускоренное закрытие эпифизарных щелей. Также, андрогены поддерживают длительное гипоэстрогенное состояние в органах-мишенях за счет торможения роста и развития фолликулов путем паракринной регуляции [70]. При минимальных ферментных дефектах за счет включения компенсаторных приспособительных механизмов организма возможна нормализация основных характеристик стероидного профиля у девочек. Тем не менее, напряжение стероидогенеза в препубертате и пубертате влечет за собой срыв компенсаторных реакций и, как итог, манифестацию синдрома гиперандрогении. Данные типы ВГКН в зависимости от возраста дебюта, принято обозначать как препубертатная и постпубертатная формы.

Важным направлением в понимании патогенеза СГА является поиск дифференциально-диагностических критериев этого состояния. Множество работ, в том числе посвященных исследованию девочек в подростковом возрасте, было посвящено поиску основного источника гиперпродукции андрогенов. Несмотря на идентичность системы регулирующей стероидогенез, экспрессия ферментов цитохрома P450C происходит различными способами [84]. При стимуляции аналогами ЛГ-РГ и АКТГ установлено, что у 54% девочек- подростков регистрировалась адреналовая форма гиперандрогении, у 40% испытуемых – овариальная и в 6% случаев - сочетанная форма синдрома [121]. Непосредственная взаимосвязь и единый источник трансформации андрогенов в цепи биосинтеза с участием разнообразных ферментов, позволяет сделать вывод о преимущественно смешанном генезе синдрома. Все вышеперечисленные аргументы указывают на разнообразие механизмов развития СГА.

Разногласия в трактовке диагноза объясняются тем, что в периоде полового созревания эхографическая картина мультифолликулярных яичников, нарушения

менструального цикла и умеренная андрогензависимая дермопатия являются вариантами нормы. Определение соотношения уровня гонадотропинов по сравнению с взрослыми женщинами у девочек имеет меньшую диагностическую значимость. Например, соотношение ЛГ/ФСГ у девочек-подростков с неустановленным менструальным циклом увеличено у 59—82% обследованных, не имеющих каких-либо клинические симптомы гиперандрогении [52]. Известно, что лабильная репродуктивная система девочек-подростков крайне восприимчива к воздействию различных негативных факторов. Дополнительным фактором, способствующим формированию СПКЯ, являются колебания циркадианного ритма гонадотропинов, характерные для первой фазы пубертатного периода. Любое неспецифическое воздействие может способствовать переходу физиологической андрогении в гиперандрогению и, как итог - возникновение СПКЯ [142]. Развитие и манифестация клинических проявлений СПКЯ начинаются чаще в подростковом периоде. В настоящее время оценка распространенности СПКЯ у девочек подросткового периода является затруднительной. У 44,8% женщин с СПКЯ в диагностируется бесплодие (2012г., данные консенсуса Европейской ассоциации эндокринологов (ESHRE). В структуре эндокринного бесплодия частота СПКЯ достигает 62% [116,144, 145].

Несмотря на сходную с женщинами репродуктивного периода клиническую симптоматику, критерии постановки диагноза СПКЯ могут применяться у девочек, начиная с возраста 18 лет, и врачи сталкиваются с рядом особенностей, обусловленных функционированием репродуктивной системы в период пубертата. Диагноз СПКЯ необходимо ставить на основе клинических и биохимических признаков гиперандрогении, после исключения других ее причин и при наличии постоянной олигоменореи.

Синдром поликистозных яичников включает в себя целый симптомокомплекс, терминальную стадию хронической ановуляции различного происхождения. Многообразными звеньями этого сложного механизма могут быть такие различные по происхождению компоненты, первичность которых определить не представляется возможным [40, 145]. Изменение обмена опиоидов и нейромедиато-

ров, снижение их ингибирующего воздействия на секрецию ГнРГ рассматриваются среди факторов риска [9].

Известно, что конверсия андрогенов в эстрогены на периферии происходит в жировой ткани. Висцеральное ожирение - один из существенных факторов риска развития синдрома поликистозных яичников в период адренархе. В связи с метаболической активностью жировой ткани, в ходе процессов липолиза происходит высвобождение жирных кислот, которые провоцируют развитие инсулинорезистентности [147]. Избыток циркулирующих жирных кислот за счет фосфорилирования цитохрома P450c17 приводит к повышению концентрации андрогенов. Это в свою очередь активирует 17,70-лиазу, и синтез андрогенов запускается по пути чрезмерной выработки тестостерона, дегидроэпиандростендиона и андростендиона, что необходимо учитывать при исследовании девочек с СПКЯ [145]. Инсулинорезистентность на фоне гиперинсулинемии играет немаловажную роль в патогенезе синдрома. Известен факт, что тяжесть инсулинорезистентности усугубляется избыточной массой тела [125]. На фоне повышения уровня инсулина гиперандрогения формируется возникает как за счет снижения синтеза ГСПС, физиологически уменьшающего концентрацию биологически-активных андрогенов крови, так и за счет повышения продукции андрогенов в яичниках. Биологические эффекты инсулина потенцируют работу ЛГ, а инсулинорезистентность и повышенное содержание андрогенов в крови напрямую зависят друг от друга [149]. Функцию агониста рецепторов к инсулиноподобному фактору роста (ИФР) может выполнять инсулин, что приводит к повышению чувствительности тека-ткани яичников к действию инсулина. Дефект активации сигнальных реакций инсулина, когда происходит фосфорилирование серина вместо тирозина, может быть вызван избытком свободных жирных кислот, что лежит в основе инсулинорезистентности.

Ряд многочисленных научных трудов, направленных на поиск специфических маркеров синдрома поликистозных яичников, не увенчался успехом. В ходе исследований обнаружено, только у части пациентов с клинической картиной СПКЯ регистрируется гиперандрогемия, то есть корреляция между повышен-

ным уровнем гормонов и выраженностью симптоматики заболевания абсолютно отсутствует [224]. Это явление можно объяснить следующими причинами: методы определения андрогенов несовершенны и обладают низкой чувствительностью в диапазонах низких значений; состояния, сопровождающиеся лабораторной гиперандрогенией и объединенные диагнозом «синдром поликистозных яичников» - гетерогенны [158,19,212]. К примеру, достоверные корреляции между концентрацией андрогенов крови и АМГ не выявлены, что говорит в пользу АМГ как независимого маркера нарушения процессов фолликулогенеза [10]. Так же, данные, полученные в результате других исследований, изучающих зависимость уровня различных стероидов с АМГ, не согласуются между собой, что, возможно, связано со спецификой различных методов формирования клинических групп [188,113]. Обращает внимание, что выборки, сформированные во всех научных работах, были достаточно маленькими для экстраполяции полученных результатов на популяцию в целом [154].

Многие специалисты, склоняются к мнению, что постановка диагноза СПКЯ возможна только по достижению 18 летнего возраста, а до - уместно применять термин «формирующийся» синдром поликистозных яичников [146]. К несчастью, нет общего мнения о том, как диагностировать СПКЯ у подростков. До 85% менструальных циклов в этом периоде являются ановуляторными в первые годы менархе, тогда как до 59% еще остаются ановуляторными на 3й год после дебюта менструального цикла. Данный факт, отражающий специфику становления репродуктивной системы девочки, не является отклонением от нормы, если его рассматривать вне совокупности с другими критериями.

В соответствии с Амстердамской третьей Согласительной Рабочей группой по СПКЯ (ESHRE/ASRM, 2012), данные факты сформировали предложение о том, что у подростков постановка диагноза СПКЯ должна базироваться на присутствии всех трех элементов Роттердамских критериев: клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, аменорея или олигоменорея минимум в течение двух лет после менархе (или первичная аменорея у девочки в 16 лет), ультразвуковые параметры - превышение объема яичника более 10 см^3 .

Различные варианты андрогензависимой дермопатии являются основными клиническими проявлениями гиперандрогении при СПКЯ. Юношеские угри распространены достаточно широко и зачастую являются транзиторным событием. Гирсутизм является более весомым клиническим симптомом. Специалисты зачастую сталкиваются с трудностями биохимической диагностики гиперандрогении. Лабораторный анализ изолированно общего тестостерона без определения уровня свободного тестостерона и/или ГСПС, малоинформативен, в виду того, что происходит конвертация тестостерона в дигидротестостерон. Раньше во врачебной практике изменение соотношения ЛГ/ФСГ считалось одним из важнейших критериев постановки диагноза СПКЯ. При этом данное лабораторное исследование не включено ни в Роттердамский консенсус, ни в алгоритмы американского Национального института здравоохранения. Маркером СПКЯ, обладающим высокой информативной ценностью, может явиться уровень биологически активных типов ЛГ, а соотношение ЛГ/ФСГ [145].

Информативными эхографическими критериями СПКЯ являются: объем яичников более 10 см^3 , и присутствие множества фолликулов (более 10-12) диаметром от двух до десяти миллиметров. При этом, на сегодняшний день, пороговое значение числа антральных фолликулов варьирует в широких пределах и его нельзя считать специфичным. Данный эхографический критерий необходимо дифференцировать с мультифолликулярными яичниками (МФЯ), которые чаще встречаются в возрасте пубертата. Для МФЯ характерно соответствующий возрасту объем яичников, небольшое количество фолликулов диаметром 4-8 мм, которые расположены равномерно по всей ткани яичника [39]. Мультифолликулярные яичники - широко распространенное явление, которое является вариантом нормы для девочек в пубертатном возрасте. Клинический анализ имеющихся симптомов как признаков СПКЯ у девочек-подростков приводит к гипердиагностике заболевания. Каждый отдельно взятый критерий должен быть оценен в совокупности со сроками пубертатного периода.

Таким образом, переоценка приоритетов и важность диагностических критериев у девушек-подростков необходимо осуществлять следующим образом: поста-

новка диагноза СГА должна проводиться не раньше, чем через два-три года после начала менструаций. Наиболее важным диагностическим значением обладают нарушения менструального цикла и лабораторная гиперандрогения.

Гиперпродукция ЛГ является ключевым механизмом овариальной гиперандрогении и на основании фундаментальных представлений, возможно определить 2 взаимно отягощающих основания, приводящих к увеличению содержания ЛГ. Первая - нарушение обмена нейромедиаторов (повышение серотонина и эндорфинов, снижение дофамина). Рост концентрации эндогенных опиоидов непосредственно влияет на биосинтез АКТГ и андрогенов. Другая, не менее существенная, состоит в увеличении амплитуды и частоты импульсов ГнРГ, сенсibilизации гипофиза к ГнРГ, происходящая под влиянием эстрогена, чрезмерное количество которого синтезируется при нарушениях периферической конверсии андрогенов в эстрогены [142,221]. Во всех случаях повышение ЛГ приводит к гиперплазии тека-клеток в интерстициальных клетках стромы и фолликулах и, как следствие, увеличение синтеза тестостерона и андростендиона [141]. При СПКЯ может возникать увеличение продукции ингибина, который избирательно тормозит секрецию ФСГ. Относительный дефицит ФСГ ведет к снижению активности фермента ароматаза в клетках гранулезы, что приводит к нарушению процессов конверсии андрогенов в эстрогены [137].

Рецепторная активность стероидов в ЦНС представляет собой сложный феномен. Стероиды изменяют синтез гормонов гипоталамуса, прежде всего – КРГ и ГнРГ, изменяют активность синтеза и катаболизма некоторых нейромедиаторов, например, серотонина, норадреналина, дофамина, изменяют характер их рецепторных взаимодействий [31]. Кроме этого стероидные гормоны определяют организацию полового поведения, половую специфичность дифференцировки ряда структур головного мозга, а также играют ключевую роль в формировании когнитивных функций и настроения. Собственная стероидогенная активность мозга не менее важный аспект влияния стероидов в ЦНС. Например, андрогены, широко известные предшественники тестостерона, ДГЭА, ДГЭА-С и андростендион в нейронах легко превращаются в тестостерон [163]. Аналогичным образом тесто-

стерон в ЦНС превращается в еще более активный дигидротестостерон и, с другой стороны, может превращаться в эстрадиол [155,240,166,210].

Ни АКТГ, ни гонадотропины не контролируют превращение стероидов в ЦНС, оно зависит исключительно от количества поступающего субстрата. Даже незначительное повышение уровня стероидов в крови может приводить к неожиданным и существенным эффектам. Это имеет важное значение в определенные этапы онтогенеза, когда происходит формирование анатомических структур ЦНС, или функциональное становление, либо регулировка тонких процессов взаимоконтроля нейроэндокринных функций: внутриутробное развитие, менархе, адренархе. Являясь органом-мишенью для половых стероидов, эстрогены, прогестины и андрогены инициируют целый спектр своеобразных физиологических реакций в разных отделах мозга. Известно, что специфические рецепторы к половым стероидам обнаружены в гипоталамусе, гипофизе, ядрах экстрапирамидной системы, гиппокампе, мозжечке и коре головного мозга. В гипоталамусе характер распределения рецепторов к половым стероидам единообразен и не зависит от видовых различий [26]. Наибольшее число гипоталамических рецепторов к половым стероидам сосредоточено в области *nucleus arcuatus* и медиобазальных отделах, т. е. отчетливо просматривается структурная организация, позволяющая половым стероидам эффективно влиять на секрецию ГнРГ [169,110]. Несмотря на большое число биорегуляторов синтеза ГнРГ (опиоиды, норадреналин, ацетилхолин, дофамин, серотонин, нейропептид Y и т. д.), периферические яичниковые стероиды являются ключевыми компонентами системы отрицательной обратной связи, наиболее четко модулируя воздействия других регуляторов на секрецию ГнРГ [112].

Кроме непосредственного влияния на процессы фолликулогенеза, ФСГ является первостепенным биорегулятором сенситивности клеток фолликулов к ЛГ, что необходимо для физиологической овуляции. Неполноценный фолликул впоследствии формирует неполноценное желтое тело. Повышая активность как минимум двух ферментов в гранулезных клетках фолликулов, ФСГ обеспечивает быструю конверсию яичниковых андрогенов (андростендиона, тестостерона) в 17β -эстра-

диол [172]. Кроме этого, ФСГ потенцирует биосинтез стероидов под действием ЛГ, то есть ФСГ активирует и тека и гранулезоклеточную фазы стероидогенеза [173]. Взаимоотношения ФСГ и ЛГ в процессе фолликулогенеза - интересный и вместе с тем важный вопрос, поскольку дисгонадотропизм – часто встречающийся лабораторный феномен. Бытует представление о доминирующей роли ЛГ в обеспечении фертильности, но непосредственно ФСГ определяет сенситивность клеток фолликулов к ЛГ и окончательное равновесие эстрогенов и андрогенов в фолликуле. ЛГ, повышая биосинтез андрогенов в тека-клетках, также участвует в индукции атрезии фолликулов [203]. Андрогены как раз и являются существенным фактором атрезии [85,123]. Вероятнее всего ЛГ предотвращает созревание сразу нескольких фолликулов до стадии овуляции. Кроме этого ЛГ подавляет активность 5 α -редуктазы - фермента, конвертирующего тестостерон в наиболее активную форму – дигидротестостерон [77]. В результате пул андрогенов, способных действовать на железы кожи и волосяные фолликулы, уменьшается, то есть ЛГ является фактором, препятствующим возникновению андрогензависимой дерматопатии. Специфические рецепторы ЛГ в ЦНС обеспечивают синтез ГнРГ в гипоталамусе, индуцируя поведенческие преобразования, участвуя в моделировании активности гиппокампа.

Главным агентом, обеспечивающим сложный пульсирующий циркадный и цирхоральный ритм гонадотропинов, является ГнРГ [178]. При повреждении аркуатного ядра в портальную систему гипофиза происходит регулярное постыпление ГнРГ, нарушается обратная связь яичников на действие гонадотропинов, так как при поддержании или повышении их средних базальных уровней отсутствует адекватная импульсная секреция [179]. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) является гипоталамическим декапептидом, также называется ЛГ-РГ, имеет важное значение в процессах регуляции репродуктивной функции [169]. Стабильная частота секреции физиологического уровня ГнРГ достаточно для поддержания обеспечения нормального выделения гонадотропинов. Нарушение ритма секреции ГнРГ приводит к изменению не только уровня ФСГ и ЛГ, выбрасываемых гипофизом, а так же их соотношения [235]. Прогестерон и эстрадиол выступают в

роли регуляторов высвобождения ГнРГ: прогестерон снижает частоту импульсов ГнРГ, а эстрадиол уменьшает их амплитуду [182]. Именно частотой пульсации ГнРГ определяется, преимущественно какой из гормонов - ФСГ или ЛГ - будут секретироваться. Синтез и секреция ФСГ повышаются при низкой частоте пульсаций ГнРГ, но не ЛГ, при этом происходит нарушение развития преантральных фолликулов [183,181].

Необходимо подчеркнуть, что ациклическая секреция гонадотропинов, на первоначальном этапе являются физиологической нормой, так у 55% - 90% девочек в первые годы цикл носит ановуляторный характер [41]. Преимущественно у 70-80% подростков спустя два года менструальный цикл сопровождается овуляцией. В этот временной промежуток происходит установление цирхорального ритма секреции релизинг-гормона ЛГ, что является признаком физиологической гонадотропной работы аденогипофиза. При воздействии стрессорных факторов, тяжелых соматических, психогенных заболеваниях выявляют нарушения секреции ГнРГ [1,126]. В период полового созревания, гиперсекреция андрогенов является одной значимых причин дискординации деятельности гипоталамо-гипофизарной оси. Изменения, происходящие в организме девочки в этот период, а именно «всеобщая перестройка организма», делают ее более восприимчивой к действию различных патогенных факторов [146].

Важными предпосылками для обеспечения физиологического фолликулогенеза в нормальных циклах является адекватная гормональная регуляция овуляторной функции и сохранное состояние овариального резерва [189]. Известно, что об овариальном резерве яичников более достоверно, чем ФСГ, свидетельствуют Вингибин и антимюллеров гормон (АМГ) - ранние маркеры фолликулогенеза и овариальной дисфункции, снижение уровня которых является свидетельством малого количества развивающихся в яичнике фолликулов [190]. При синдроме поликистозных яичников имеет место повышение уровня АМГ [91,218]. По мнению ряда исследователей, повышение андрогенов яичникового генеза в наибольшей степени вызывают нарушения в процессах фолликулогенеза у девушек с СПКЯ [47]. Повышенные уровни андрогенов в свою очередь на разных стадиях ингиби-

руют созревание фолликулов, что является причиной формирования характерных увеличенных яичников. В яичниках девочки данный фактор определяется начиная уже с 32-й недели гестации, он синтезируется в клетках антральных и преантральных фолликулов в течение всего репродуктивного периода женщин и принимает участие в фолликулогенезе.

Ингибирующее вещество Мюллера или антимюллеров гормон (АМГ) определяется в организме девочки с 32 недели гестации. От рождения и до наступления менопаузы АМГ вырабатывается гранулёзными клетками яичников. Уровень АМГ в сыворотке крови относительно низкий вплоть до наступления пубертата. Концентрация АМГ у женщин коррелирует с числом антральных фолликулов, с возрастом, лучше всего отражает снижение репродуктивной функции у здоровых женщин с доказанной фертильностью. Физиологическая функция АМГ в фолликулогенезе заключается в ингибировании ряда процессов: подавление активности ароматазы в клетках гранулезы; ингибирование роста примордиальных фолликулов; препятствие выбору и развитию доминантного фолликула; подавление чувствительности антральных фолликулов к ФСГ [193]. Наиболее вероятной причиной повышенного вовлечения примордиальных фолликулов в стадию роста является избыток андрогенов в ткани яичника. Ряд научных исследований был направлен на изучение взаимосвязи АМГ с другими гормонами. Результаты, полученные в ходе большинства работ, носят противоречивый характер, но можно определить наиболее часто встречающиеся тенденции: выявлена положительная корреляция АМГ с уровнем андростендиона, индексом свободных андрогенов и содержанием тестостерона [44, 195]. Целым рядом авторов были обнаружены корреляции уровня АМГ и андрогенов у девочек- подростков [186, 244]. Увеличение содержания АМГ происходит в результате возрастания количества примордиальных фолликулов на фоне подъема уровня андрогенов в тека клетках яичников, из чего следует, что этот параметр ярко отражает степень нарушения фолликулогенеза в яичниках.

По мнению некоторых авторов, уровень АМГ является информативным, сурrogатным маркером СПКЯ. Тяжесть СПКЯ традиционно определяется его двумя

основными элементами: ановуляцией и гиперандрогенией [89]. Некоторые исследователи отмечают, что АМГ выше при СПКЯ с аменореей у женщин по сравнению с олигоменореей, что может указывать на роль АМГ в патогенезе ановуляции, связанной с СПКЯ и уровень АМГ выше у инсулинорезистентных пациентов с СПКЯ, чем у пациентов с нормальной инсулиновой чувствительностью [199].

В литературе имеются противоречивые данные о верхнем пределе уровня АМГ в качестве диагностического и прогностического маркера СПКЯ. С различной степенью специфичности и достоверности в литературе отражены показатели – 3,15 ng/ml, - 4,45 ng/ml, - 6,72 ng/mL, - 8,4 ng/ml [90, 86, 232]. При различных вариантах течения СПКЯ отмечено, что самые высокие уровни АМГ обнаружены в случаях, когда присутствовали все три основных диагностических критерия синдрома [203]. Действительно, наличие ультразвуковой морфологии, характерной для СПКЯ, у подростков с регулярным менструальным циклом, сопровождалось повышением АМГ более 8 нг/мл [204]. Так же в качестве критерия СПКЯ в подростковом возрасте был предложен cut-off АМГ 7,25 ng/ml [216]. В зарубежных исследованиях доказано, что определение концентрации АМГ эквивалентно подсчету числа фолликулов при ультразвуковом мониторинге [88]. Наряду с АМГ, ингибин В, продуцируемый клетками гранулезы в яичнике, и отражающий фолликулогенез представляет собой гликопротеин, подавляющий секрецию фолликулостимулирующего гормона, при этом максимум его продукции достигается в 3 фазе пубертатного периода.

Однако некоторые авторы утверждают, что непосредственно для дифференциальной диагностики не может применяться ни один из критериев СГА. Большая внутригрупповая вариация значений АМГ при статистически достоверных межгрупповых различиях не позволяет обозначить конкретные пороги значений, характерные для того или иного типа гиперандрогении. Зарегистрированные у пациенток различия в значениях АМГ только доказывают полиэтиологичность процессов, которые приводят к общей клинической картине. Ряд авторов отмечает, что для валидации АМГ как диагностического критерия СПКЯ необходимо проведение исследований на более многочисленных выборках [154].

Одним из значимых факторов, принимающих участие в фолликулогенезе, является фоллистатин. Данный пептид определяется в фолликулярной жидкости и реализует часть эффектов подавлением влияния белка активина на ФСГ [185]. Существуют данные, что генетически обусловленные дефекты синтеза фоллистатина могут иметь ключевое значение в нарушении фолликулогенеза у женщин с синдромом гиперандрогении [225]. Изучение 37 генов СПКЯ позволило авторам сделать вывод, что наиболее мощную взаимосвязь с гетерогенными проявлениями заболевания имеет полиморфизм гена фоллистатина [237]. Определение концентрации фоллистатина - полипептида, синтезирующегося в фолликулах и косвенно регулирующего синтез и высвобождение ФСГ, проводились у женщин с нормальной и избыточной массой тела и СПКЯ. Повышение концентрации фоллистатина и снижение активина А у пациенток с СПКЯ позволило сделать вывод, что высокое соотношение фоллистатин/активин отражает патофизиологию СПКЯ [228].

Репродуктивная система динамична и меняется в течение всей жизни, что, естественно, сказывается на функционировании механизмов, обеспечивающих комплекс реакций организма в ответ на стрессорные воздействия [34, 60]. Первоначальные важные изменения начинаются в пубертатном периоде, то есть, во время постепенного созревания и становления работы половых желез. Исследования последних лет показали, что центральная нервная система детей и подростков более восприимчива к любому виду стресса, чем у взрослых [213]. Некоторые исследователи отмечают, что девочки, подвергшиеся воздействию психоэмоционального стресса, имеют высокую частоту задержки сроков менархе и различные нарушения менструального цикла [57]. У человека во всех нейроэндокринных реакциях на стресс участвует катехоламинергическая система. Дофамин является одним из важнейших гормонов этой системы, он вырабатывается в мозговом веществе надпочечников и других тканях [223].

Существует мнение, что физиологические и патофизиологические проявления реакции на стресс значительно различаются у мужчин и женщин [139]. И ключевую роль в этом процессе играют КРГ и эстрогены. Одним из значимых последст-

вий стресса является ограничение репродуктивного потенциала организма. Реакция в ответ на стрессорное воздействие имеет гендерные особенности. Согласно данным статистики, стрессовые расстройства у женщин регистрируются в 2,5-3 раза чаще, чем у представителей противоположного пола [46, 193].

У мужчин острый стресс вызывает снижение гонадотропинов и тестостерона, хронический — подавление оплодотворяющей способности семенной жидкости и качественные изменения сперматозоидов. Женский организм реагирует нарушением циклических процессов в оси «гипоталамус — гипофиз — яичники», блокадой овуляции, нарушениями менструального цикла. Ключевое место в этих нарушениях принадлежит гипоталамусу и структурам миндалевидного комплекса [56]. Система репродукции не принимает прямого участия в адаптации к различным стрессовым факторам. Тем не менее, принимая пассивную сторону, система компенсаторно замедляет или притормаживает свою функцию, перенаправляя, таким образом, гемодинамику и энергию системам организма, занимающихся обеспечением выживания в стрессорных условиях. Этот механизм эволюционно сформирован. К сожалению, в условиях современного общества и всеобщей урбанизации, когда психоэмоциональные факторы являются частью повседневного быта и человеческого существования, эти слепые приспособительные механизмы приводят к возникновению патологии, ухудшающей качество жизни и снижающей фертильность. В фазе дистресса репродуктивная система, как и весь организм, подвергаются системным повреждающим процессам. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, обеспечивающая развитие стресс-реакции, может на самых разных уровнях угнетать функцию женской репродуктивной системы.

Лимбическая система, ответственная за формирование эмоций, объединяет миндалевидное тело, гиппокамп, средний мозг и гипоталамус. Таким образом, функция гипоталамуса неразрывно связана с работой нейронов, входящих в лимбический круг. Данный факт доказывает анатомическую общность структур, которые регулируют и репродуктивную, и эмоциональную функции организма [220].

Нейроны, секретирующие КРГ, участвуют в иннервации расположенного рядом центра регуляции половой системы, прямо или косвенно подавляя его активность

[94]. Глюкокортикоиды оказывают множество эффектов: подавляют секрецию ГТРГ в гипоталамусе, лютеинизирующего гормона в гипофизе и эстрадиола в яичниках, снижают индуцирующее действие эстрадиола на увеличение миометрия [222]. Косвенно данные изменения происходят при снижении содержания эстрогеновых рецепторов внутр клеток, однако, наиболее вероятно, что основное значение здесь имеет ингибирование фактора транскрипции c-fos/c-jun. Данный фактор транскрипции принимает участие в биорегуляции работы большого количества факторов роста, а эстрогены оказывают на него как не прямое, так и прямое стимулирующее действие.

Необходимо отметить, что изменения функционирования репродуктивной системы длительно сохраняются даже после прекращения взаимодействия со стрессорными агентами. Так, по данным литературы у приматов, подвергавшихся краткосрочному стрессу, менструальные циклы носили овуляторный характер, однако отмечалось снижение концентрации прогестерона и пиковые подъемы ЛГ. Так же нарушения менструального цикла сохранялись в течение 3-4 циклов после окончания стрессового воздействия, что было связано с персистенцией повышенного уровня кортизола [140].

Интересен так же тот факт, что нарушение секреции и метаболизма андрогенов выявляют у 32–40% женщин с повышенным уровнем пролактина, а функциональная гиперпролактинемия отмечается примерно у трети женщин с СПКЯ [48]. Причины происхождения гиперандрогении и взаимосвязи ее с гиперпролактинемией до настоящего времени не уточнены. В последнее время достигнуты значительные успехи в исследовании этиологии, патогенеза, диагностике и лечении заболеваний, сопровождающихся нарушением секреции пролактина [65,138]. Гиперпролактинемия - следствие ослабления дофаминергических влияний (дофамин - мощный эндогенный ингибитор выделения пролактина из передней доли гипофиза). Гиперпролактинемия приводит к подавлению цирхорального ритма ГнРГ, торможению стероидогенеза в яичниках при этом нарушение фолликулогенеза, подавление овуляции, кистозная атрезия фолликулов – следствие этих процессов. Реализация воздействия избытка пролактина происходит по средствам следую-

щих механизмов: при повышении концентрации пролактина активируется дофаминергическая система, непосредственно ассоциированная с ним, и компенсаторно понижается содержание ГнРГ. В изучении генеза ановуляции очень важное значение имеет определение лабораторного или клинического повышения уровня пролактина [233].

В некоторых источниках указано, что уровни ДГЕА-С и андростендиона в крови могут быть повышены при нормальном уровне яичниковых андрогенов и снижаются до нормы при лечении агонистами дофамина [230]. Показано, что у пациенток с СПКЯ может иметь место снижение продукции дофамина, что может иметь отношение к неадекватной секреции пролактина и ЛГ у данной категории больных [227]. Предполагают стимулирующее влияние ДГЕА на секрецию пролактина, возможно, за счет непосредственного воздействия на лактотрофы гипофиза и м-РНК [196]. Гетерогенность синдрома гиперпролактинемии приводит к не всегда оправданной терапии, отсутствию адекватного фармакологического эффекта даже после нормализации уровня гормона [18]. Недостаточно изучено значение пролактина в возникновении патологии в детском и подростковом возрасте. Много нерешенных вопросов, которые связаны с провоцирующими факторами развития гиперпролактинемии, остаются нерешенными, несмотря на многолетнее изучение синдрома [232]. Лишь роль повышенного уровня гормона при пролактинсекретирующах аденомах гипофиза широко озвучена в литературе. В практическом и теоретическом отношении значительные сложности представляет функциональная форма гиперпролактинемии. Согласно данным некоторых исследователей, эта форма ГП наиболее часто становится причиной синдрома, при этом её патогенез и этиология изучены недостаточно [162, 234]. Существует гипотеза, нарушение механизмов, контролирующих продукция гормона на гипоталамическом уровне, является главным этиологическим фактором [170]. В ряде научных работ подчеркивается значение эмоционально неблагоприятных воздействий в возникновении ГП, предполагая, что отрицательные эмоции, могут вызвать стрессиндуцированную гиперпролактинемию и ановуляцию [186]. Согласно результатам исследовани, повышение уровня пролактина сопряжено с более выраженной

инсулинорезистентностью [204, 148, 111] и тяжелыми симптомами дисфункции яичников и гирсутизма [248, 213].

В конце XX века сделано значительное открытие - обнаружена орексиновая система мозга. Эта система имеет ключевое значение в регуляции эмоциональных реакциях, пищевого поведения и запуске парадоксальной фазы сна. Орексины А и В являются гипоталамическими пептидами. В ядрах гипоталамуса происходит экспрессия орексина, а его рецепторов ОХ 1 и ОХ 2 – в мозговом и корковом веществе надпочечников, кортикотропной зоне гипофиза. Орексины стимулируют выработку глюкокортикоидов через увеличение выработки КРГ и через непосредственную активацию ОХ1-Rs коры надпочечников [182]. Орексины регулируют поведенческую, психофизическую, пищевую, гормонально-репродуктивную и стрессорную активность [242]. Сведения о роли орексина А в реализации пищевого поведения, стрессов и тревожности свидетельствуют о том, что нарушения орексинергической системы в настоящее время рассматривается как один из механизмов проявлений гипоталамической дисфункции [243]. Например, установлена связь между активацией орексиновой системы при возникновении осложнений сахарного диабета в центральной нервной системе [54]. Так же зарегистрировано воздействие орексина на секрецию пролактина, ГнРГ и ЛГ [249, 215]. Многими учеными отмечен тот факт, что уровень орексина повышен в периоды максимально активного энергетического метаболизма, то есть в крови у подростков и новорожденных [247]. Рядом исследований доказано, что нарушения функционирования орексиновой системы - важное патогенетическое звено таких состояний, как панические атаки, депрессия, тревога [153]. Изучается роль орексина при возникновении энцефалопатии, поражениях гипоталамуса, травмах головного мозга [97, 244]. К сожалению, исследования орексиновой системы у человека малочисленны. Орексин играет важную роль в регуляции работы гормональной и репродуктивной систем, это определяет большой интерес его изучения у девочек в пубертатном периоде.

Синдром гиперандрогении, таким образом, является важной клинической проблемой не только в репродуктивном, но и пубертатном периоде. Этот факт отра-

жает значение определения единой лечебной тактики и адаптации клинико-лабораторных диагностических критериев и в отношении юных пациентов. К сожалению, симптомы гиперандрогении, персистирующие и эволюционирующие в течение всей жизни - от пубертата до менопаузы – причина пониженной самооценки и снижения качества жизни. Разработка диагностических критериев овариальной дисфункции связана с определенными трудностями вследствие многогранности процесса, а также лимитирована дефицитом фундаментальных знаний в отношении особенностей нейроэндокринных взаимоотношений при гиперандрогении, исследования маркеров репродукции у девочек-подростков и влияния различных факторов на активацию и функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Высокая медико-социальная значимость синдромов, связанных с овариальной гиперпродукцией андрогенов, немногочисленные данные литературы, посвященных изучению гиперандрогенных состояний и на фоне становления репродуктивной системы, делают научные исследования в этом направлении актуальными.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом нашего исследования являлись 265 девочек-подростков, обратившихся в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России) по поводу клинических проявлений синдрома гиперандрогении и/или нарушений ритма менструаций – первичной или вторичной олигоменореи и вторичной аменореи (N91.3, N91.4 и N91.1 по МКБ-10). Эти пациентки были включены в основные группы согласно разработанным критериям включения.

Критерии включения в основную группу:

- клинические признаки избытка андрогенов (акне, гирсутизм);
- нарушение ритма менструаций: первичная (N91.3), вторичная олигоменореи (N91.4), вторичная аменореи (N91.1);
- возраст – до 17 лет 11 месяцев; гинекологический возраст (от менархе) - не менее 2 лет;
- Индекс массы тела в пределах 18,6 - 24,9 кг/м²;

Критерии исключения:

- Возраст - старше 18 лет; гинекологический возраст (от менархе) - менее 2 лет;
- наличие половых контактов;
- наличие острого или обострения хронического воспалительного заболевания органов малого таза;
- хромосомная патология;
- онкологическая и тяжелая соматическая патология;
- доброкачественные образования яичников;
- отказ от участия в исследовании;
- наличие заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, гиперкортицизм, гиперпролактинемия органического генеза, гипотиреоз;

- прием препаратов, побочным эффектом которых являются гиперандрогения и нарушения менструального цикла (вальпроевая кислота и др.).

В группу контроля вошли 40 девочек-подростков, обратившихся в консультативную поликлинику РНИИАП с целью прохождения профилактического осмотра. Базой для проведения научно-исследовательской работы являлось ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России в период с 2011 по 2016 гг.

Критерии включения в группу контроля:

- Возраст - от 14 до 17 лет 11 месяцев 29 дней включительно;
- регулярный менструальный цикл не менее 10 циклов в год;
- отсутствие клинических проявлений гиперандрогении;
- индекс массы тела 18,6 - 24,9 кг/м²;
- отсутствие половых контактов;

Критериям отбора соответствовали 40 человек.

Пациентки и их родители были информированы об участии в исследовании и методах его проведения, о чем дали письменное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России.

Для реализации поставленных задач исследования 265 обследуемых были разделены на клинические группы.

В I группу вошли 127 девочек-подростков с клиническими признаками СГА (гирсутизм, акне) и нормальным менструальным циклом.

II группу составили 138 девочек-подростков с клиническими признаками СГА (гирсутизм, акне) и нарушением ритма менструаций по типу олиго или аменореи

I группа
127 пациенток

II группа
138 пациенток

III группа
(контрольная)
40 здоровых девочек-подростков

Клиническое обследование пациенток

Сбор анамнеза включал уточнение жалоб, сведения о перенесенных, наследственных и семейных заболеваниях, выяснение ante - и перинатального анамнеза: особенностей течения беременности и родов, состояния пациенток при рождении, особенностей питания, времени возникновения и характера перенесенных острых инфекционных и хронических экстрагенитальных заболеваний, травм, оперативных вмешательств наличия физических и эмоциональных нагрузок. Уточнялся возраст и последовательность появления вторичных половых признаков, характер менструальной функции (возраст менархе, период становления, регулярность и длительность менструаций, болезненность и объем).

Осмотр пациенток включал оценку общего состояния, осмотр кожных покровов (окраску, пигментацию, наличие стрий, угревой сыпи, характера и степени оволосения), осмотр молочных желез с определением патологического отделяемого из сосков. Антропометрическое исследование включало определение веса и роста, на основании которого рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$). Проводилась оценка полового развития, которую определяли по градациям Дж.Таннера [63].

Гинекологическое исследование. Включало осмотр наружных половых органов, оценку характера лобкового оволосения, состояние больших и малых половых губ, характер и объем выделений из половых органов. Проводился забор влагалищного отделяемого для бактериоскопического исследования. Проводилось бимануальное ректоабдоминальное исследование внутренних половых органов, оценивался размер, положение, подвижность матки, состояние области придатков.

Ультразвуковой метод

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось в гинекологическом отделении РНИИАП при помощи УЗ аппарата "Combison" 320-5 (Австрия) трансабдоминальным датчиком частотой 3,5-5,0 МГц с заполненным мочевым пузырем. Метод ультразвукового сканирования основан на принципе эхолокации – приеме сигналов посланных, а затем отраженных от поверхностей раздела ткане-

вых сред, обладающих различными акустическими свойствами [251,49]. УЗИ проводили у менструирующих девушек в I фазу цикла – на 5-7 день, у девушек с задержкой менструации – спонтанно. Оценивали соответствие размеров матки и яичников обследуемых девушек 1 и 2 групп с девушками контрольной группы. Эхографическое исследование проводилось трансабдоминальным доступом, с наполненным мочевым пузырем. Определяли положение матки в полости малого таза, оценивали форму, структуру миометрия, величину матки, яичников, толщину эндометрия, структуру яичников, размеры и расположение фолликулов – диффузное или периферическое по отношению к строме. Объем яичников вычисляли по формуле: $V \text{ (см}^3\text{)} = D \times T \times Ш \times 0,5$, где D – длина, T – толщина, $Ш$ – ширина яичника (в см, 0,5 – коэффициент). Заключение о поликистозной трансформации яичников основывалось на следующих критериях: симметричному увеличению объема яичников; неоднородности структуры с эхонегативными включениями >10 мм в диаметре, наличию $> 10-12$ фолликулов в срезе, расположенными по периферии и в центральных участках паренхимы; увеличению объема гиперэхогенной центральной стромы, занимающей более 25 % поперечного сечения яичника [25,238].

Гормональное исследование (метод иммуноферментного анализа)

С целью оценки гормонального статуса проведено определение гипофизарных гормонов - лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), аденокортикотропного (АКТГ), пролактина (Прл), периферических стероидных гормонов - эстрадиола (E_2), тестостерона (Т), свободного тестостерона ($T_{св}$), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), дигидротестостерона (ДГТ), дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), андростендиона ($\Delta A4$), кортизола. Полученные результаты сопоставлялись с референсными показателями лаборатории ИФА ФГБУ "РНИИАП" Минздрава России (таблица 1).

Таблица 1 - Нормативы гормональных показателей при исследовании методом ИФА (по данным лабораторного отдела РНИИАП)

Гормоны	Единицы измерения	1 фаза цикла
Лютеинизирующий (ЛГ)	мМЕ/л	1,1 – 8,7
Фолликулостимулирующий (ФСГ)	мМЕ/л	1,8 – 11,3
Пролактин (Прл)	мМЕ/л	67 -540
Адренокортикотропный (АКТГ)	пг/мл	8,3 – 57,8
Эстрадиол (Э ₂)	пг/мл	30 – 120
Тестостерон (Т)	нмоль/л	0,1 – 4,2
Свободный тестостерон (Т _{св})	пг/мл	0,04-4,2
17 гидроксипрогестерон (17- ОП)	нг/мл	0,4 – 1,02
Адренокортикотропный (АКТГ)	пг/мл	8,3 – 57,8
Кортизол	нмоль/л	150 – 660
Глобулин, связывающий половой стероид (ГСПС)	нмоль/л	14,1-129
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)	нг/мл	1,3-9,8
Дегидроэпиандростерон- сульфат (ДГЭА-С)	мкг/мл	0,8-3,9
Дигидротестостерон (ДГТ)	пг/мл	24-368
Андростендион (ΔА4)	нг/мл	0,39-2,77

Вышеперечисленные соединения определяли методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям к соответствующим тест-системам.

ДГЭА в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора DRG ELISA DHEA EIA-1562 (Германия).

Стандартные растворы, растворы конъюгатов, промывочный буфер готовили согласно инструкции к набору. Закрепляли необходимое количество полосок с подготовленными лунками в держателе и вносили по 25 мкл стандартов, контролей и проб в соответствующие лунки, после чего добавляли 200 мкл иммунофер-

ментного конъюгата в каждую лунку. В течение 10 секунд тщательно смешивали реагенты в панели, добиваясь полного смешивания. Далее, не закрывая панель, инкубировали в течение 60 минут. Затем в каждую лунку вносили 100 мкл субстрата и инкубировали 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 50 мкл стоп-реагента в каждую лунку, используя полуавтоматический диспенсер, и измеряли оптическую плотность ячеек при $450 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$. Измерение оптической плотности микропланшета было выполнено в течение 10 минут после добавления стоп-реагента раствора. Уровень ДГЭА выражался в нг/мл (в норме 1-12 нг/мл).

ДГЭА-С в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора EIA-1562 DRG (США).

Закрепляли необходимое количество микротитровальных полосок в держателе. Вносилось 25 мкл DHEA-S стандартов, контролей и образцов, используя новые наконечники, в соответствующие лунки планшета. Далее добавляли 200 мкл ферментного конъюгата в каждую лунку планшета и тщательно перемешивали на протяжении 10 сек. Затем инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре (не накрывая планшет). Вытряхивали содержимое лунок и промывали разведенным промывочным раствором 3 раза (400 мкл на лунку). Резко встряхивали планшетку над фильтровальной бумагой и промокали остатки влаги. Добавляли 100 мкл раствора субстрата в каждую лунку и инкубировали 15 минут при комнатной температуре. После этого добавляли 50 мкл стоп реагента в каждую лунку. 10 ± 9 и измеряли оптическую плотность каждой лунки при 450 нм в течении 10 минут после добавления стоп раствора. Уровень ДГЭА-С выражался мкг/мл (в норме 0,8-3,9 мкг/мл).

Дигидротестостерон в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора CAN-DHT-280, Diagnostics Biochem, Canada inc., (Канада).

Готовили рабочие растворы конъюгата DHT-HRP и промывочного буфера. Отделили требуемое количество микролуночных полосок. Добавляли по 50 мкл калибратора, контроля и образца в дублях в помеченные ячейки. Добавляли 100

мкл конъюгата рабочего раствора в каждую лунку. Аккуратно встряхивали планшет в течение 10 секунд и инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре (без встряхивания). Промывали лунки 3 раза с 300 мкл разбавленного промывочного раствора на каждую лунку и стучали микропланшетом по фильтровальной бумаге, чтобы убедиться, что он сухой. Затем добавляли 150 мкл субстрата ТМБ в каждую лунку с одинаковой скоростью. Аккуратно встряхивали планшет в течение 10 секунд и инкубировали в течение 10-15 минут при комнатной температуре (без встряхивания). Уровень ДГТ выражался пг/мл (в норме 24-368 пг/мл).

Уровень андростендиона в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора DRG Androstendion EIA-3265 DRG (США).

Стандартные растворы, растворы конъюгатов, промывочный буфер готовили согласно инструкции к набору. Закрепляли желаемое количество полосок с подготовленными лунками в держателе и вносили по 20 мкл стандартов, контролей и проб в соответствующие лунки, после чего добавляли 200 мкл иммуноферментного конъюгата в каждую лунку. В течение 10 секунд тщательно смешивали реагенты в панели, добиваясь полного смешивания. Далее, не закрывая панель, инкубировали в течение 60 минут. Затем освобождали лунки от содержимого и четырежды промывали их раствором для промывки (по 400 мкл в лунку), тщательно оставляя остатки жидкости на фильтрованной бумаге. В каждую лунку с равными временными интервалами вносили 200 мкл энзим-субстрата и инкубировали 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 100 мкл стоп-реагента в каждую лунку, используя полуавтоматический диспенсер, и измеряли оптическую плотность ячеек при $450 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$. Измерение оптической плотности микропланшета быть выполнено в течение 10 минут после добавления стоп-реагента раствора. Уровень андростендиона выражался в нг/мл (в норме 0,39-2,77 нг/мл).

Помимо исследования гормональных показателей методом ИФА в крови определялось содержание гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ), кортикотропин ри-

лизинг гормона (КРГ), ингибина В, ингибирующего вещества Мюллера (АМГ), фоллистатина, орексина А (таблица 2).

Таблица 2 - Используемые тест-системы в проводимых исследованиях методом ИФА

Исследуемые показатели	Название тест-систем, Производитель
ГнРГ (сыворотка крови, нг/мл)	Peninsula Laboratories, LLC A Member of the Bachem Group (USA)
КРГ (сыворотка крови, нг/мл)	Peninsula Laboratories, LLC A Member of the Bachem Group (USA)
Ингибин В(сыворотка крови, пг/мл)	Beckman Coulter (USA)
Ингибирующее вещество Мюллера (АМГ) (сыворотка крови, нг/мл)	Beckman Coulter (USA)
Фоллистатин, (сыворотка крови, пг/мл)	R&D Systems (USA)
Орексин А (сыворотка крови, нг/мл)	Peninsula Laboratories, LLC A Member of the Bachem Group (USA)

Забор исследуемого материала производили следующим образом: из локтевой вены пациентки натощак брали 5,0 мл крови в пробирку. Затем центрифугировали кровь в течение 15 минут при 1500 оборотов/мин. Сыворотки или плазму крови отбирали в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл и хранили при -20°C .

Вышеперечисленные соединения определяли методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям к соответствующим тест-системам.

Уровень ингибирующего вещества Мюллера (АМГ) и ингибина В определяли тест-системой Beckman Coulter (USA), уровень гонадотропин-рилизинг гормона, кортикотропин-рилизинг гормона, орексина А определяли тест-системами Peninsula Laboratories, LLC A Member of the Bachem Group (USA). Уровень фоллистатина определяли тест-системами R&D Systems (USA).

Аналитическая чувствительность методов составляла:

гонадотропин релизинг гормон-0,14 нг/мл;

кортикотропин релизинг гормон-1,4 нг/мл;

ингибин В-2,6 пг/мл;

ингибирующее вещество Мюллера- 0,08 нг/мл;

фоллистатин-29 пг/мл;

орексин А- 0,5 нг/мл.

О высокой воспроизводимости методов свидетельствовали следующие коэффициенты вариации внутри серии и между сериями соответственно:

гонадотропин релизинг гормон - не указаны;

кортикотропин релизинг гормон - не указаны;

ингибин В-3,82% и 5,64%;

ингибирующее вещество Мюллера- 5,4% и 5,6%;

фоллистатин-2,7% и 16,3%;

орексин А- не указаны.

Метод определения АМГ, ингибина В, фоллистатина основан на технологии двухстадийного «сэндвич-анализа». В лунку предварительно наносятся моноклональные антитела к определяемому показателю. На начальном этапе в лунку вносятся стандартные образцы проб. Образцы реагируют и определяемое вещество, связываясь с соответствующими антителами, остается в лунке. На следующем этапе после промывания и удаления всех несвязавшихся веществ вносится конъюгат моноклональных антител, меченных ферментом пероксидазой хрена. Он количественно связывается с соответствующим анализом, а фермент в его составе вступает в цветную реакцию с субстратом тетраметилбензидином, что позволяет определить уровень искомого анализа в соответствии с величиной оптической плотности в каждой лунке.

Уровень ГнРГ, КРГ, орексина А определяли методом конкурентного ИФА. Лунки планшета были покрыты специфическими антителами к мышинным иммуноглобулинам G. Анализ, присутствующий в пробах сыворотки, конкурировал за место связывания с биотинилированными антителами, одновременно с образцами, внесенными в лунку. После промывания несвязавшихся компонентов в лунки вносили стрептавидиновый конъюгат, меченный пероксидазой хрена, который связывался с биотинилированными комплексами, находящимися в лунке, и вступал в цветную реакцию с тетраметилбензидином. Корреляция оптической плотно-

сти и содержания искомого вещества в образцах носила обратно пропорциональный характер.

В связи с отсутствием референсных значений для некоторых показателей за норму были приняты показатели группы контроля.

Для проведения ИФА использовали следующее оборудование:

1. Инкубацию планшетов проводили в термошейкере ST (Латвия). Условия инкубации устанавливали в соответствии с инструкцией к тест-системе.

2. Промывали планшеты на устройстве для промывки HYDROFLEX TECAN (Австрия).

3. Измерение оптической плотности при 450 нм и обсчет результатов проводили на фотометре SUNRISE TECAN (Австрия). В компьютерное обеспечение прибора вводили численные значения концентрации измеряемого аналита в стандартных растворах и получали после измерения концентрацию данного вещества в опытных пробах. Полученные результаты, если это обусловлено инструкцией, умножали на фактор разведения и выражали уровень вещества в исследуемом образце пациента в соответствующих единицах измерения.

По единому протоколу исследовалась базальная (в 7 ч), вечерняя (в 20 ч) и стимулированная (в 8-9 ч) секреция изучаемых показателей в сыворотке или плазме крови. С целью оценки влияния эмоционального фактора применялся стандартизированный лабораторный тест («счёт в уме»), вызывающий измеряемые физиологические изменения [255]. Длительность теста составляла 3 минуты, в течение которых испытуемая выполняла арифметические действия. Для удобства и исключения дополнительного эмоционального фактора, связанного с взятием крови пациенткам в локтевую вену был установлен кубитальный катетер.

Молекулярно-генетическое исследование гена 21-гидроксилазы

В работе использованы препараты геномной ДНК, выделенной из клеток периферической крови пациентов.

1. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови

Проводили набором DIAtom™ DNA Prep100 по рекомендации фирмы производителя («Центр Молекулярной генетики» Россия). Для этого использовали сле-

дующее оборудование: Ротамикс RM-1(Intelli-mixer), центрифуга Biofuge (Heraeus), микроцентрифуга/встряхиватель Teta-2 (Biokom), сухой термостат Termo 24-15 (Biokom). Полученное ДНК хранили в морозильной камере при температуре -20 °С

2. Проведение полимеразной цепной реакции для определения 12 наиболее частых точечных мутаций гена 21 гидроксилазы CYP21A2

Полимеразную цепную реакцию для каждого пациента проводили в четырех пробирках: 1-ген, 2-псевдоген, 3-химера 1 типа (псевдоген/ген), 4-химера 2 типа (ген/псевдоген) используя набор Expand Long Template PCR System (Roche), PCR Nucleotide Mix (Applied Biosystems) и праймеры (Applied Biosystems) по программе согласно статье¹ на амплификаторе Dyad Bio-Rad.

Амплификаты разгоняли на 6% 39:1 акриламидном геле, визуализировали при помощи трансиллюминатора. Полученные амплификаты анализировали по методике SNaPshot на 12 наиболее частых точечных мутаций (P30L, In2G, G110 8nt, I172N, I235N, V236E, M238K, V28IL, F306+1nt, Q318X, R356W, P453S) на генетическом анализаторе 3130 Applied Biosystems.

Психологическое исследование

Ключевым этапом в формировании полоролевой аутоидентификации (ПА) является период полового созревания. Дифференцируют четыре типа полоролевого поведения: маскулинный, фемининный, андрогинный, недифференцированный [5, 61]. Одним из факторов формирования девиантного поведения, различных психоматических и невротических расстройств является дисбаланс полоролевой аутоидентификации [2].

Для оценки ПА пациенток использовались полоролевой опросник С. Бем (1993) и шкала «Маскулинность-фемининность», определяющая степень доминирования черт фемининности, маскулинности и андрогинности [98]. Количество полученных баллов сравнивалось с ключом и с помощью формулы $IS = (F - M) \times 2,322$, где М -сумма баллов по шкале маскулинности, а F- сумма баллов по шкале фемининности, вычислялся основной индекс, в соответствии с которым девочки-подростки были отнесены к одной из 5 категорий: IS меньше -2,025 – выражен-

ная маскулинность; IS меньше -1 маскулинность; IS от -1 до +1 – андрогинность; IS больше +1 – фемининность; IS больше +2,025 – выраженная фемининность.

Нами проводилось оценка показателей ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ) с помощью шкалы, разработанной Ч.Д.Спилбергером и Ю.Л.Ханиным. При анализе результатов учитывалось, что общий итоговый показатель может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. Чем выше показатель, тем больше уровень тревожности (ситуативной или личностной). При оценке показателей использовались следующие ориентировочные показатели тревожности: до 30 баллов – низкая, 31 – 44 балла - умеренная; 45 и более высокая.

Для диагностики депрессивных (и близких к депрессии) состояний анализировалась частота встречаемости субклинической депрессии при помощи шкалы, разработанной в НИИ психоневрологии им. Бехтерева с вычислением уровня депрессии (УД) по соответствующей формуле. $УД = А + В$, где А - сумма цифр по номерам утверждений 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19; В - сумма цифр, "обратных" выбранным, по номерам утверждений 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20. Если УД не более 50 баллов депрессия отсутствует. Если УД более 50 баллов и менее 59 имеет место легкая депрессия. При показателе от 60 до 69 баллов диагностируется маскированная депрессия. УД более 70 баллов диагностируется истинное депрессивное состояние.

Оценка характерологических особенностей личности проводилась при помощи характерологического теста Шмишека и патохарактерологического опросника для подростков А.Е.Личко [37,38]. Согласно теории «акцентуированных личностей» существуют черты, которые сами по себе не являются патологическими, однако при определенных условиях могут развиваться в положительном или отрицательном направлении. Черты эти являются как бы заострением некоторых присущих каждому человеку индивидуальных свойств. Согласно классификации К. Леонгарда выделяют десять основных типов акцентуации [36].

- Гипертимные, со склонностью к повышенному настроению.
- Застревающие, со склонностью к «застреванию аффекта» и бредовым реакциям.

- Эмотивные, со склонностью к лабильности.
- Педантичные, с преобладанием черт ригидности, педантизма.
- Тревожные.
- Циклотимные, со склонностью к депрессивному реагированию.
- Демонстративные, с истерическими чертами характера.
- Возбудимые, со склонностью к повышенной, импульсивной реактивности в сфере влечений.
- Дистимичные, с наклонностью к расстройствам настроения.
- Экзальтированные, склонные к аффективной экзальтации.

Признаком акцентуации является показатель свыше 18 баллов.

Математические и статистические методы

В исследовании использовалась описательная статистика, с помощью которой оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Сравнение межгрупповых различий осуществлялось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Уровень значимости был равен 0,05. При помощи пакета SPSS рассчитывались доверительные интервалы для медиан и проводился корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена. Межгрупповые различия определялись с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Статистическая обработка полученных эмпирических данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

3.1 Возрастная и антропометрическая характеристика групп

Возраст пациенток I группы в среднем составил 15,8 лет, II группе -16,1 лет, контрольной группе – 16,4 года. Индекс массы тела в I группе составил 22,5 (20,5; 24,5), во II группе – 23,2 (21,6; 24,8), в группе контроля – 21,4 (19,7; 23,1) (таблица 3).

Таблица 3 - Состав исследуемых групп

Группы	Возраст	ИМТ (кг/м ²)
I группа (n=127)	15,8 (14,9;16,7)	22,5 (20,5; 24,5)
II группа (n=138)	16,1 (15,4; 17,2)	23,2 (21,6; 24,8)
Контрольная группа (n=40)	16,4 (15,2; 17,7)	21,4 (19,7;23,1)

3.2 Структура заболеваемости

Структура заболеваемости обследуемых пациенток представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Структура заболеваемости девочек-подростков исследуемых групп

Заболевания	I группа (n=127)		II группа (n=138)		Контрольная группа (n=40)	
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%
Заболевания эндокринной системы	57	44,8	75	54,3	-	-
Заболевания ЦНС	48	37,7	64	46,3	3	7,5
Заболевания дыхательной системы	29	22,8	44	31,8	6	15,0
Заболевания пищеварительной системы	17	13,3	18	13,0	8	20,0
Заболевания костно-мышечной системы	31	24,4	37	26,8	18	45,0
Заболевания мочевыделительной системы	7	5,5	9	6,5	-	-
Заболевания глаза и придаточного аппарата	14	11,0	19	13,7	16	40,0

Частота и структура перенесенных детских инфекций (ветряная оспа, краснуха, корь) в группах были практически одинаковы. У обследованных I и II групп обращает на себя внимание высокая частота патологии щитовидной железы (44,8% и 54,3%, соответственно) представленной диффузным нетоксическим зобом, преимущественно 0-I степени, и патологии ЦНС (37,7% и 46,3%, соответственно), представленной синдромом вегетативной дистонии и астено-невротическим синдромом. Болезни органов дыхания, представленные, в основном, хроническим тонзиллитом (22,8% и 31,8%, соответственно), занимали третье место в структуре заболеваемости пациенток, что является неблагоприятным фактором для нейро-эндокринной системы. В структуре заболеваемости девочек-подростков контрольной группы первое место разделили болезни костно-мышечной системы – нарушения осанки различной степени выраженности (45,0%), и аномалии рефракции, преимущественно миопия (40,0%). На втором месте – болезни органов пищеварения, такие как хронический гастрит и дискинезия желчевыводящих путей (20,0%). Анализ, полученных данных, продемонстрировал более высокий уровень заболеваемости у пациенток II группы, что косвенно оказало негативное влияние на менструальную функцию.

3.3 Анализ течения ante- и перинатального периода, факторы риска развития синдрома гиперандрогении у пациенток исследуемых групп

Среди факторов, приводящих к эндокринной патологии, в том числе гиперандрогении различного генеза, нельзя недооценить роль различных ante- и перинатальных факторов. Так, при анализе анамнестических данных было выявлено, что 25,1% обследуемых I клинической группы и 39,1% девочек-подростков II группы ($p=0,05$) были рождены от матерей, страдающих теми или иными проявлениями синдрома гиперандрогении (гирсутизм, олигоменорея, ановуляция, первичное бесплодие). Одной из особенностей клинического проявления гиперандрогении является наличие так называемых "стертых форм". Клинические проявления в этом случае отсутствуют или крайне незначительны.

В нашем исследовании у 18,1% матерей девочек I группы и 24,6% матерей обследуемых II группы диагноз «синдром гиперандрогении» поставлен до беременности. Нарушения менструального цикла с менархе отмечали 10,2% матерей девочек-подростков I группы и 23,1% матерей II группы ($p=0,001$). Остальные женщины имели регулярный менструальный цикл. При анализе осложнений периода гестации 32,4% матерей обследуемых пациенток с синдромом гиперандрогении были подвержены тем или иным длительным стрессорным воздействиям (различные виды эмоционального и физического стресса). В I клинической группе на перенесенный стресс указывали 16,5% женщин, во II группе – 28,9% матерей обследуемых девочек-подростков ($p=0,01$). Кроме того патологическое течение беременности и родов, чаще всего, угроза прерывания, было отмечено у 30,7% матерей обследуемых девочек I группы и 48,5% женщин II группы ($p=0,04$).

Следует отметить, что анализ течения препубертатного периода у обследуемых пациенток тоже имел свои особенности. Появление оволосения на лобке, половых губах, рост волос в подмышечных впадинах, то есть преждевременное (до 7 лет) и/или ускоренное адренархе (до 8 лет) у обследуемых I группы было отмечено в 13,3% случаев, во II группе – у 26,1% пациенток, что вероятно, явилось ранним признаком андрогенизации в детском возрасте ($p=0,05$). Инверсия вторичных половых признаков отмечалась у 14,9% обследуемых I группы и 28,2% девочек II клинической группы ($p=0,001$).

3.4 Анализ полового развития и меноциклограмм пациенток исследуемых групп

Критериями оценки менструальной функции явились: возраст менархе, продолжительность цикла, длительность менструаций, объем кровопотери, наличие болевого синдрома и степени его выраженности от 3-10 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (таблица 5).

Таблица 5 - Средний возраст менархе у девочек-подростков исследуемых групп

Группы	Возраст менархе
I группа (n=127)	13,1 (11,7;14,6)
II группа (n=138)	14,3 (12,9;15,7)
Контрольная группа (n=40)	12,8 (11,7;13,9)

Учитывая приведенные данные необходимо отметить, что у пациенток II группы отмечается больший процент позднего менархе, чем у обследованных I группы и группы контроля ($p=0,001$), что является косвенным предиктором нарушений менструального цикла в дальнейшем (таблица 6).

Таблица - 6 - Возраст наступления менархе девочек-подростков исследуемых групп

Возраст (лет)	Клинические группы					
	I группа (n=127)		II группа (n=138)		Контрольная группа (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
до 11	24	18,9	21	15,2	6	15,0
11-15	95	74,8	83	60,1	33	82,5
>15	8	6,30	34	24,6	1	2,5

У обследуемых I группы менструации установились через $1,9\pm 0,2$ мес, средняя продолжительность цикла составила $25,2\pm 3$ дня, продолжительность менструаций – $5,7\pm 2$ дня, протекали умеренно, в 32,2% случаев с незначительными болями, с оценкой по ВАШ 3-4 балла. У пациенток II группы отмечались задержки менструаций более 2-х месяцев, продолжались от 2 до 6 дней, умеренном или скудном

количестве, в 34,8% случаев сопровождались умеренными болями с оценкой по ВАШ 5-6 баллов.

У девочек группы контроля менструальный цикл имел длительность $27,6 \pm 3$ дня, продолжительность составила $5,9 \pm 2,8$ дня, менструации протекали умеренно, безболезненно.

Оценка полового развития осуществлялась по критериям Дж. Таннера с учетом развития молочных желез, особенностей интенсивности лобкового и аксиллярного оволосения[63]. У 59,1% девочек-подростков I группы - развитие соответствовало V стадии по Таннеру, у 40,9% вторичные половые признаки соответствовали IV стадии. Напротив, во II клинической группе в 41,3% случаев половое развитие соответствовало V стадии, у 58,7% девочек-подростков – IV стадии. В контрольной группе у 85,0% пациенток выявлялась V и у 15,0% – IV стадия полового развития. Анализируя данные, мы видим, что случаи более позднего менархе отмечались во II группе по сравнению с группой контроля ($p=0,003$).

3.5 Оценка степени тяжести акне и гирсутизма пациенток исследуемых групп

Существует мнение, что клинические симптомы гиперандрогении развиваются в непосредственной зависимости от степени нарушений метаболизма андрогенов. При этом необходимо отметить, что проявления андрогензависимой дерматопатии связаны с состояниями и заболеваниями, не всегда отражающими избыток продукции андрогенов в организме женщины.

При осмотре девочек-подростков у 26,8 % I клинической группы и у 30,8% обследуемых II группы выявлены акне различной степени тяжести.

При оценке степени тяжести акне применялась наиболее часто используемая классификация Американской академии дерматологии: I степень характеризуется наличием комедонов и до 10 папул; II степень – комедоны, папулы, до 10 пустул; III степень – комедоны, папулы, пустулы, до 5 узлов; IV степень отличается выраженной воспалительной реакцией в глубоких слоях с формированием болезненных узлов и кист.

Исходя из принятой классификации, у девочек-подростков I группы в 26,5% случаев отмечалась I степень тяжести акне, в 52,9% - II и у 20,6% - III степень. У подавляющего большинства обследуемых II клинической группы в 46,6% случаев выявлена I, у 25,6% пациенток отмечена II степень тяжести акне. III и IV (наиболее тяжелая) степень была зарегистрирована в 11,6% и 16,2% случаев, соответственно у девочек-подростков II группы. Несмотря на отсутствие четкой взаимосвязи между степенью выраженности акне и наличием биохимических маркеров гиперандрогении, необходимо отметить, что у обследуемых с регулярным менструальным циклом, наиболее часто отмечались II и III степень тяжести угревой болезни ($p=0,001$). В контрольной группе случаев угревой сыпи в соответствии с принятой классификацией отмечено не было.

Наиболее значимым симптомом в диагностике гиперандрогении является гирсутизм. Напротив, угревая сыпь или себорея чаще является результатом изменения метаболизма андрогенов. В связи этим, у всех пациенток определялось гирсутное число по сумме индифферентного (степень оволосения предплечий и голеней) и гормонального чисел (степень оволосения остальных 9 областей тела), используя классическую 4-бальную шкалу Ферримана-Голлвея D.Ferriman и J.Gallwey [131].

Суммарное количество баллов (гирсутное число) от 1 до 7 характеризует нормальное оволосение, от 8 до 11 баллов – пограничное, более 12 баллов – гирсутизм. Оволосение считают избыточным при величине гирсутного числа более 12 баллов. В группе контроля гирсутизм не выявлялся ни в одном случае. В I клинической группе гирсутное число более 12 баллов по шкале Ферримана-Голлвея выявлено у 32,2 %, в 52,7% случаев - гирсутное число находилось в пределах пограничной зоны от 8 до 11 баллов (таблица 7).

Таблица 7 - Оценка степени гирсутизма у девочек-подростков исследуемых групп

Группы	Степень гирсутизма					
	0-7баллов		8-11 баллов		>12 баллов	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I группа (n=127)	19	15,1	67	52,7	41	32,2
II группа (n=138)	31	22,5	55	39,9	52	37,6
Контрольная группа (n=40)	38	95,0	2	5,0	-	-

Во II клинической группе гирсутное число более 12 баллов отмечалось у 37,6 % девочек-подростков, от 8 до 11 баллов имело место у 39,9 % обследованных. 22,7% пациенток с нарушениями менструального цикла не имели признаки гирсутизма. Гирсутное число более 12 баллов в 32,2% случаев зарегистрировано у пациенток с гиперандрогенией не имеющих нарушений менструального цикла. Незначительное возрастание секреции андрогенов в крови может сопровождаться выраженным гирсутизмом, и напротив, биохимическая гиперандрогения не приводит к развитию тяжелого гирсутизма. Индивидуальная восприимчивость волосяных фолликулов к воздействию гормонов отражает несоответствие между уровнем андрогенов и степенью избыточного роста волос [47].

3.6 Результаты ультразвукового исследования органов малого таза пациенток исследуемых групп

В группе контроля все исследуемые параметры соответствовали нормам [71]. У обследуемых II группы, имеющих нарушения менструального цикла, выявлено уменьшение толщины М-эхо в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$), что наряду с уменьшением объема матки относительно показателей группы контроля ($p=0,01$), являлось косвенным проявлением «относительной гипострогении» (таблица 8).

Таблица 8 - Результаты ультразвукового исследования матки пациенток исследуемых групп

Группы	Объем матки ¹	Толщина М-эхо ²
I группа (n=127)	28,7 (25,4; 29,1)	0,4 (0,3; 0,5)
II группа (n=138)	17,4 (27,4; 14,5)*/**	0,3 (0,2; 0,4)*
Контрольная группа (n=40)	30,0 (27,1; 31,5)	0,5 (0,4; 0,6)

Примечание: * – статистические различия между контрольной группой; ** – между группами
¹ объем матки определялся по формуле для измерения объема овоидных предметов (длина x ширина x высота) x 0,457 (Brunn J. et al., 1981). Размеры приведены в см³
² Размеры приведены в см.

Характерными ультразвуковыми особенностями яичников обследуемых I группы являлся объем менее 10 см³ и небольшое число фолликулов, расположенных по всей строме. Объем яичников составлял в среднем, 8,5 см³ (таблица 9).

Таблица 9 - Результаты ультразвукового исследования яичников у пациенток исследуемых групп

Группы	Объем правого яичника	Объем левого яичника	Размеры фолликулов	Число фолликулов
I группа (n=127)	8,1 (6,7;10,2)	8,2 (7,9;12,4)	0,5 (0,3;0,7)	7 (5;8)
II группа (n=138)	15,6 */** (12,4;20,1)	14,9*/** (9,1;19,6)	0,9*/** (0,6; 1,1)	13*/** (9; 17)
Контрольная группа (n=40)	7,1 (5,1;8,6)	6,97 (4,9;8,2)	0,5 (0,4;0,8)	6 (4;7)

¹ Размеры приведены в см.

Примечание: *-статистические различия между контрольной группой, **-статистические различия между группами

Анализ объема и структуры яичников показал, что объем яичников у пациенток II группы превышал таковой у подростков группы контроля и у обследуемых с клинической гиперандрогенией, не имеющих нарушений менструального цикла,

в 2,2 раза и в 1,9 раза ($p=0,001$, $p=0,04$, соответственно). Кроме этого у 18,7% пациенток II группы структура яичников характеризовалась утолщением капсулы и наличием субкапсулярных включений до 10-12 мм в диаметре. Средний диаметр фолликула во II группе превышал показатели I и контрольной группы в 1,5 раза ($p=0,05$). При оценке числа фолликулов отмечалась аналогичная закономерность, так среднее число фолликулов в яичниках у пациенток II группы было в 1,8 и 2 раза больше, чем в I группе и в группе контроля ($p=0,04$; $p=0,003$ соответственно). Увеличение числа незрелых фолликулов в эхографических срезах во II группе можно расценить как проявление дисфункции яичников, встречающееся при любой этиологии развития.

Таким образом, во II клинической группе у пациенток с нарушениями менструального цикла, результаты ультразвукового исследования органов малого таза в большинстве свидетельствовали о наличии поликистозной трансформации яичников.

3.7 Исследование гендерных, психоэмоциональных и характерологических особенностей пациенток исследуемых групп

Полоролевые черты являются одной из базовых структур личности и потому играют важную роль в процессах адаптации и саморегуляции. В качестве методики оценки гендерной идентичности пациенток использовались полоролевой опросник С.Бем и шкала «Маскулинность-фемининность».

Девочек с маскулинным типом полоролевого поведения не выявлено ни в основной группе, ни в группе контроля (таблица 10, рисунок 1). У 81,5% пациенток основной индекс (IS) находился в пределах от -1 до +1, что свидетельствовало о преобладании андрогинного типа у пациенток с СГА. У девочек-подростков без признаков гиперандрогении данный тип полоролевой ориентации отмечен у 47,5% ($p=0,01$). Лишь в 18,5% случаев у пациенток с СГА IS превышал +1, что подтверждало преобладание у них фемининных полоролевых качеств личности, тогда как в группе контроля фемининный тип гендерной идентичности отмечался у 52,5% обследованных ($p=0,02$).

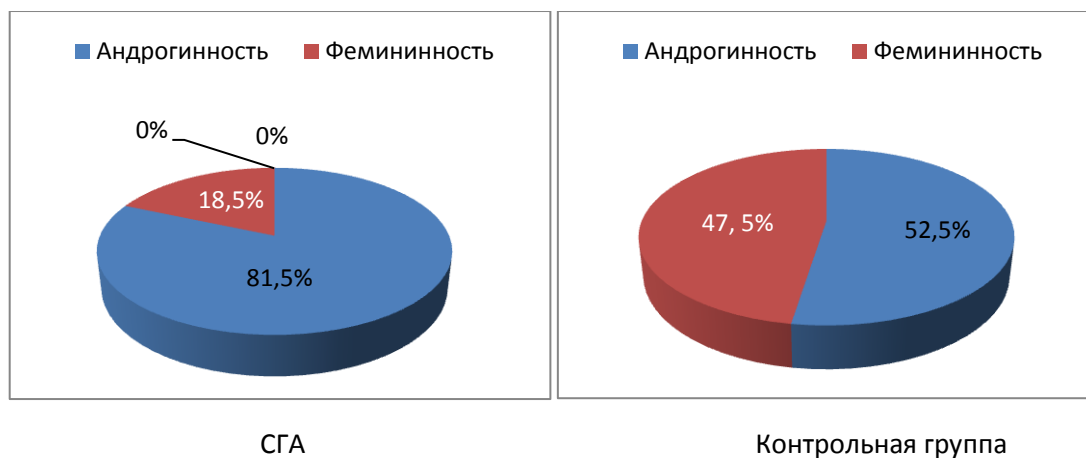


Рисунок 1- Распределение показателей полоролевой ориентации у обследуемых девочек-подростков.

Таблица 10 - Показатели полоролевой ориентации у обследуемых девочек-подростков по данным шкалы «Маскулинность-фемининность»

Данные анкети рования Группы	Андрогинные значения		Фемининные значения	
	Количество па- циентов (абс./%)	Баллы (медиана; квар- тили)	Количество па- циентов (абс./%)	Баллы (медиана; квар- тили)
СГА (n=265)	<u>216*</u> 81,5	0,62 (0,45;0,75)	<u>49*</u> 18,5	0,72 (0,65;0,80)
Контрольная группа (n=40)	<u>19</u> 47,5	0,57 (0,40;0,75)	<u>21</u> 52,5	0,67 (0,40;0,75)

Примечание: * – достоверность различий между группами

У 28,1% девочек-подростков имеющих андрогинный тип личности гирсутное число по шкале Ферримана-Голлвея превышало 12 баллов, тогда как у обследованных, имеющих фемининный тип, гирсутизм более 12 баллов отмечен только в 4,1 % случаев, что доказывало преобладание маскулинных черт личности при усилении тяжести гирсутизма ($p=0,009$). Данный факт нашел подтверждение в обратной корреляции гирсутного числа с количеством баллов по шкале фемининности ($R=-0,30$; $p=0,02$) и с индексом маскулинность-фемининность ($R=-0,27$;

$p=0,04$). Установлена отрицательная корреляция возраста менархе с индексом маскулинность-фемининность ($R=-0,84$; $p=0,05$), что указывало на тенденцию к позднему менархе у пациенток с превалированием баллов по шкале маскулинности (таблица 11).

Таблица 11 - Результаты корреляционной связи некоторых клинических характеристик с показателями шкалы Бем

Данные анкетирования \ показатели	Возраст менархе		Гирсутное число	
	R	p	R	p
Маскулинность	0,02	0,87	0,79	0,02
Фемининность	-0,02	0,84	-0,30	0,02
Индекс M-F(IS)	-0,84	0,05	-0,27	0,04

Отмечена прямая корреляция между нарастанием маскулинных характеристик, проявлениями андрогензависимой дерматии и дисфункцией яичников. Таким образом у девочек при гиперандрогении имеет место наличие выраженных маскулинных качеств в поведении и на подсознательном уровне.

Для исследования психоэмоциональной сферы у подростков анализировалась встречаемость субклинической депрессии при помощи шкалы депрессии. Истинное депрессивное состояние с УД более 70 баллов не было выявлено ни в основной, ни в контрольной группе. Признаки легкой депрессии (от 50 до 59 баллов) были зарегистрированы у 23,6 % пациенток I группы и у 31,1% II группы, в то время как среди пациенток контрольной группы – только у 7,5% ($p=0,03$ и $p=0,001$, соответственно). При данном варианте нарушений эмоциональной сферы могут проявляться лишь отдельные симптомы — утомляемость, астенизация, нарушение сна, нарушения аппетита.

Для оценки показателей реактивной (ситуационной) и личностной тревожности у обследуемых девочек-подростков использовался опросник Ч. Спилбергера, адаптированный Ханиным Ю.Л. (таблица 12). Данный тест является информативным для оценки тревожности как состояния и характеристики человека.

Таблица 12 - Частота встречаемости личностной и ситуационной тревожности у пациенток клинических групп

Данные анкетирования Группы обследуемых	Личностная тревожность (абс/%)			Ситуационная тревожность (абс/%)		
	Высокая	Умерен	Низкая	Высокая	Умерен	Низкая
СГА (n=265)	$\frac{146^*}{55,1}$	$\frac{96^*}{36,2}$	$\frac{23^*}{8,70}$	$\frac{85}{32,1}$	$\frac{161}{60,7}$	$\frac{19}{7,20}$
Контрольная группа (n=40)	$\frac{3}{7,50}$	$\frac{25}{62,5}$	$\frac{12}{30,0}$	$\frac{14}{35,0}$	$\frac{22}{55,0}$	$\frac{4}{10,0}$

Примечание: *-достоверность различий между контрольной группой

Уровень тревожности до 30 баллов расценивался как низкий, 31-44 баллов - умеренный, при значениях свыше 45 баллов – высокий.

Согласно данным проведенного исследования у пациенток с синдромом гиперандрогении по сравнению с группой контроля (55,1% 7,5%, соответственно) была выявлена высокая личностная тревожность ($p=0,0001$). Низкий уровень личностной тревожности (менее 30 баллов) регистрировался у 8,70% девочек-подростков основной группы, тогда как в группе здоровых девочек низкая тревожность имела место у 30,0% обследуемых ($p=0,04$). Различий в частоте ситуационной тревожности в основной и контрольной группе установлено не было.

При анализе частоты тревожности в обследуемых группах (рисунок 2,3) выявлено увеличение частоты высокой личностной тревожности в 2 раза у пациенток II группы с нарушениями менструального цикла по сравнению с I группой без нарушений цикла ($p=0,007$). Напротив, I группа характеризовалась увеличением встречаемости умеренной степени тревожности в 1,9 раза по сравнению со II группой обследуемых ($p=0,005$). Статистически значимых различий в частоте ситуационной тревожности между группами выявлено не было.

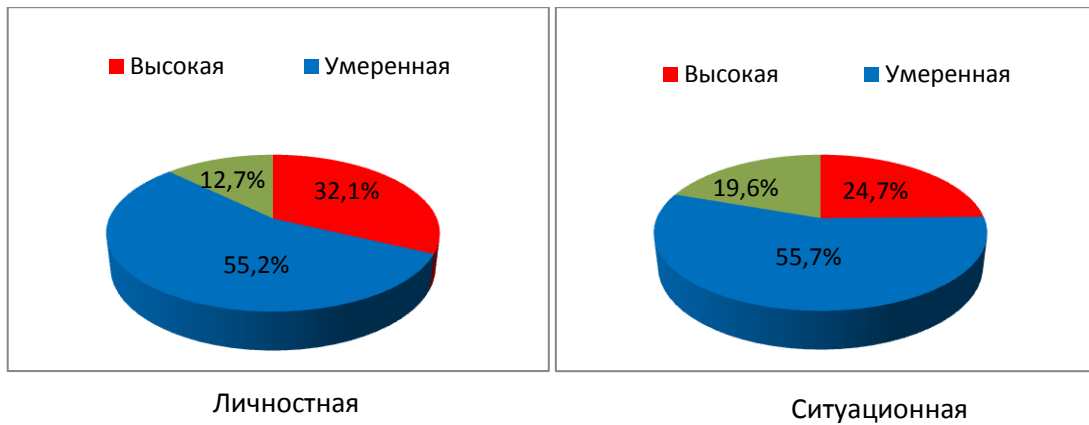


Рисунок 2 - Частота встречаемости личностной и ситуационной тревожности у обследуемых I группы.

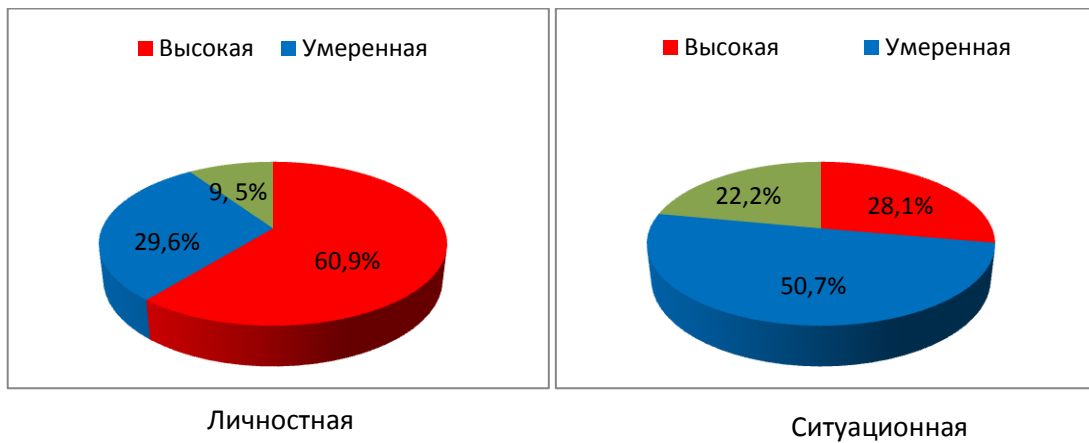


Рисунок 3 - Частота встречаемости личностной и ситуационной тревожности у обследуемых II группы.

Усиление отдельных черт характера, при котором наблюдаются отклонения в психологии и поведении человека, граничащие с патологией, называют акцентуацией характера [37]. Акцентуация выступает как предрасполагающий фактор при реактивных нервно-психических расстройствах и значимый фактор при эндогенных психических заболеваниях. Несмотря на преобладание смешанных форм, выделяют 10 основных типов акцентуаций [38]. В зависимости от степени выраженности выделяют явную и скрытую. Явная акцентуация относится к крайним вариантам нормы и отличается наличием постоянных черт определенного типа характера. Скрытая акцентуация может быть отнесена к обычным вариантам нормы,

будучи не выражена в обыденных условиях, однако ярко проявляясь под влиянием тех или иных ситуаций и психических травм.

Оценка характерологических особенностей личности проводилась при помощи характерологического теста Шмишека и патохарактерологического опросника для подростков А.Е.Личко. По каждому типу акцентуации характера может быть получено от 0 до 24 баллов. Признаком акцентуации считается показатель, превышающий 12 баллов.

Среди подростков с СГА (таблица 13) была выявлена высокая частота явных акцентуаций характера (94,0%), в 1,5-2 раза превышавшая популяционные нормы, (в группе контроля – 64,3%, $p=0,002$).

Чаще всего у пациентов с СГА, встречался возбудимый тип акцентуации характера (53,5%). Напротив, в группе контроля преобладал гипертимный тип акцентуации (личности, обладающие повышенной психической активностью, оптимизмом, инициативностью), также чаще всего сочетающийся с циклотимным, экзальтированным и демонстративным типом. Человек, относящийся к возбудимому типу акцентуации личности, отличается повышенной импульсивностью, плохо контролирует свои влечения и побуждения, часто идет у них на поводу. Этот вариант акцентуации чаще сочетался с циклотимным (47,9%), экзальтированным (44,9%), и демонстративным (42,2%) вариантом акцентуации. Сочетание с эмотивной акцентуацией выявлено у 31,0% пациентов, с явной или скрытой застревающей – в 25,6% и с гипертимной – в 24,8% случаев.

Высокий индекс эмотивной шкалы отмечен у пациентов с СГА в 2,5 раза чаще, чем в контроле ($p=0,005$). Данный вариант характеризуется неустойчивостью эмоциональной сферы, быстрой сменой настроения, порой по незначительному для окружающих поводу.

Таблица 13 - Сравнительная частота явных акцентуаций характера по данным теста Шмишека

Типы акцентуаций	СГА (n=265)	Контрольная группа (n=40)
гипертимная	$\frac{65}{24,8}$	$\frac{7}{17,5}$
тревожная	$\frac{51}{19,2}$	$\frac{9}{22,5}$
дистимическая	$\frac{46}{17,3}$	$\frac{4}{10,0}$
педантическая	$\frac{51}{19,2}$	$\frac{5}{12,5}$
возбудимая	$\frac{142}{53,5^*}$	$\frac{4}{10,0}$
эмотивная	$\frac{82}{31,0^*}$	$\frac{5}{12,5}$
застревающая	$\frac{68}{25,6^*}$	$\frac{3}{7,5}$
демонстративная	$\frac{112}{42,2^*}$	$\frac{8}{20,0}$
циклотимическая	$\frac{127}{47,9^*}$	$\frac{6}{15,0}$
экзальтированная	$\frac{119}{44,9^*}$	$\frac{8}{20,0}$
Отсутствие явных акцентуаций	$\frac{23}{8,67^*}$	$\frac{12}{30,0}$

Примечание: в числителе — абсолютные значения; в знаменателе — относительные значения (в %); * - достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Редко встречающийся у подростков застревающий акцент характера выявлен у 25,6% обследованных, то есть в несколько раз чаще, чем в контроле ($p=0,001$), причем, скрытая акцентуация данного типа выявлена у значительного числа обследованных (30,8%). Для этой формы характерна склонность к "застреванию аффекта", обидам, эмоциональная ригидность, одержимость одной идеей, аффективные вспышки, проявления агрессии, при исходе в психопатологию может развиться паранояльная психопатия.

Среди подростков с СГА чаще, чем в популяции встречались и некоторые другие характерологические акцентуации. Отмечалось достоверное преобладание среди подростков с СГА по сравнению с контролем ($p=0,02$) характерологических акцентуаций демонстративного типа, характеризующихся проявлениями выраженного эгоцентризма, трансформирующегося в психопатию истерического типа.

Выявлено также достоверное преобладание среди подростков с гиперандрогенией характерологических акцентуаций циклотимического типа ($p=0,004$), которые характеризуются наличием резких перепадов настроения. В периоды депрессии такие пациенты ведут себя как тревожные, быстро утомляются, в периоды хорошего настроения проявляют себя как гипертимные.

Кроме того нами выявлено достоверное преобладание среди подростков с гиперандрогенией по сравнению с контролем акцентуаций экзальтированного типа, характеризующихся склонностью к аффективной экзальтации ($p=0,01$).

Акцентуации гипертимного (склонность к повышенной психической активности в сфере влечения, оптимизм), дистимического (склонность к пониженному настроению, пессимизм) и тревожного типа (меланхолическая направленность с очень высоким уровнем конституционной тревожности, неуверенность, застенчивость, робость) встречались среди пациентов с СГА примерно с той же частотой, что и в популяции.

Акцентуации смешанного типа в популяции составляют почти половину случаев явных акцентуаций. У подавляющего большинства пациентов с СГА (86,0%), гораздо чаще, чем в общей популяции определялись акцентуации смешанного типа. Известно, что черты одних типов сочетаются друг с другом довольно часто, а других - практически никогда. Существуют два рода сочетаний – промежуточные и амальгамные. Промежуточные типы обусловлены преимущественно эндогенными закономерностями: конституциональными, генетическими факторами, особенностями развития в раннем детстве. Промежуточные смешанные типы, определялись среди девочек-подростков с гиперандрогенией в 1,5 раза чаще, чем у пациенток контрольной группы ($p=0,05$).

Амальгамные типы акцентуаций формируются как следствие нарастания черт одного типа на эндогенное ядро другого в результате неправильного воспитания или иных действующих психогенных факторов. Возможны лишь некоторые наслоения одного типа на другой. Так, например, гипертимно-неустойчивый и гипертимно-истероидный типы представляют собой присоединение неустойчивых или истероидных черт к гипертимной основе. Типичные амальгамные варианты выявлялись среди больных СГА примерно с такой же частотой, как в контроле.

При анализе частоты явных акцентуаций между клиническими группами (таблица 14) нами выявлено достоверное преобладание возбудимого типа акцентуации характера во II клинической группе, по сравнению с I группой ($p=0,01$).

Таблица 14 - Частота явных акцентуаций характера по данным теста Шмишека у пациенток исследуемых групп

Типы акцентуаций	I группа (n=127)	II группа (n=138)
гипертимная	$\frac{27}{21,2}$	$\frac{37}{26,8}$
тревожная	$\frac{13}{10,2}$	$\frac{37}{26,8^*}$
дистимическая	$\frac{21}{16,5}$	$\frac{25}{18,1}$
педантическая	$\frac{29}{22,8}$	$\frac{21}{15,2}$
возбудимая	$\frac{41}{32,3}$	$\frac{95}{68,9^*}$
эмотивная	$\frac{25}{19,7}$	$\frac{55}{39,8^*}$
застревающая	$\frac{17}{13,3}$	$\frac{49}{35,5^*}$
демонстративная	$\frac{31}{24,4}$	$\frac{73}{52,8^*}$
циклотимическая	$\frac{38}{29,9}$	$\frac{83}{60,1^*}$
экзальтированная	$\frac{43}{33,8}$	$\frac{81}{58,7^*}$
Отсутствие явных акцентуаций	$\frac{13}{10,2}$	$\frac{11}{7,97}$

Примечание: в числителе — абсолютные значения; в знаменателе — относительные значения (в %); * - достоверность различий между группами

Кроме данного варианта акцентуации во II группе по сравнению с I группой преобладали циклотимный (60,1%), экзальтированный (58,7%), и демонстративный (52,8%) варианты ($p=0,03$). Аналогичная тенденция прослеживалась и в I группе, однако в ней преобладали экзальтированный тип акцентуации (33,8%) по сравнению с остальными типами. Исходя из вышеизложенного у пациенток с гиперандрогенией, имеющих нарушения менструального цикла, преобладали явные акцентуации характера, характеризующиеся возбудимостью, циклотимностью, экзальтированностью и демонстративностью. Таким образом, у пациенток с синдромом гиперандрогении выявлена более высокая частота явных акцентуаций характера по сравнению с условно здоровыми подростками.

Следует отметить, что исследование эмоционального состояния девочек-подростков, страдающих гинекологической патологией, должно основываться на изучении взаимодействия различных факторов, что позволит усовершенствовать и повысить эффективность оказания медицинской и психологической помощи.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

4.1. Исследование базального и вечернего уровня андрогенов у девочек-подростков клинических групп

Анализ частоты повышения уровня андрогенов у пациенток обследуемых групп выявил следующие особенности.

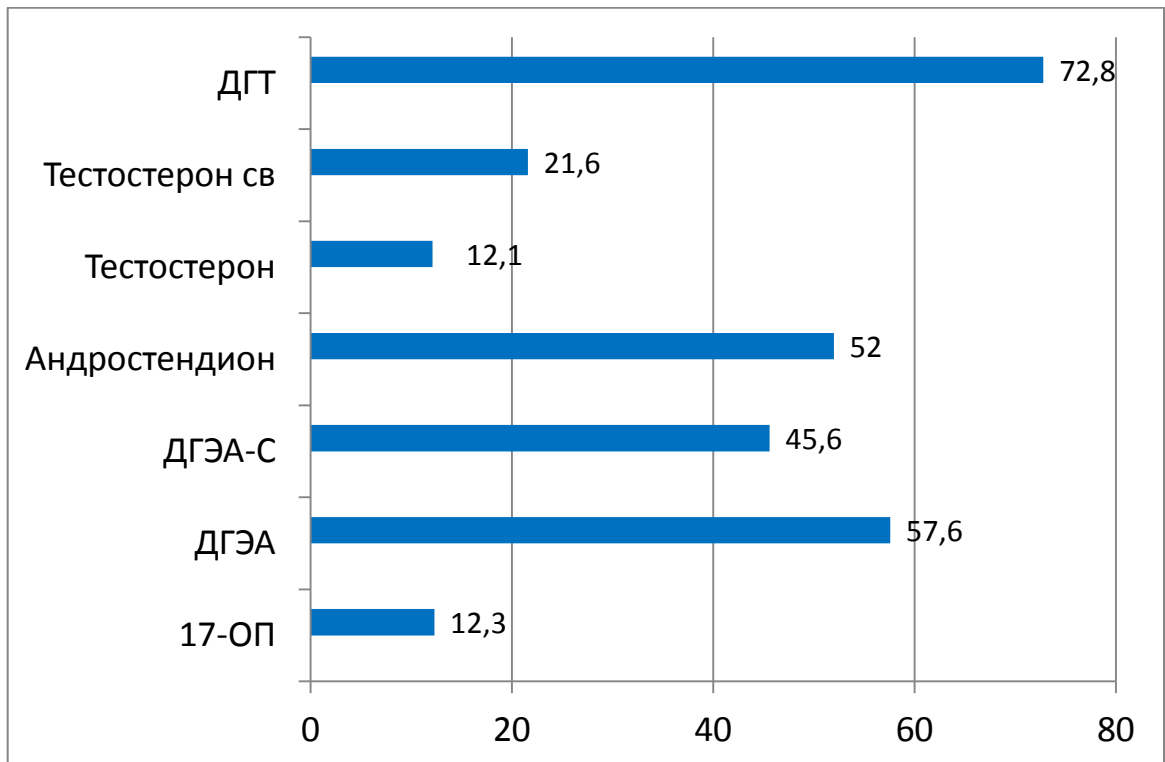


Рисунок 4 - Частота повышения уровня андрогенов (%) у пациенток исследуемых групп.

Наиболее часто (рисунок 4) у пациенток с гиперандрогенией обних групп встречался повышенный уровень ДГТ – 72,8%. Повышение уровня андростендиона было отмечено у 52 % девочек. Уровень ДГЭА был выше нормативных пределов 57,6% случаев, сульфатированная форма ДГЭА была повышена у 45,6% обследуемых. Отмечено, что повышение уровня ДГЭА и его сульфатной конъюгаты не всегда сочеталось у одной и той же пациентки, поэтому общее число девочек с гиперандрогенией, имеющих повышение уровня какого-либо из этих показателей, достигало 62,4%. Увеличение содержания 17-ОП было выявлено у 12,3%, а повышенный уровень общего и свободного тестостерона определялся среди

всех обследуемых с гиперандрогенией значительно реже (в 12,1% и в 21,6% случаев, соответственно),

У 11,2% пациенток, при наличии нормального уровня ДГТ отмечено повышение хотя бы одного из других исследуемых андрогенов. Изолированного повышения андростендиона и общего тестостерона у обследуемых пациенток зарегистрировано не было. Существенных межгрупповых различий в частоте превышения референсных значений ни по одному из показателей зафиксировано не было.

Во II клинической группе (рисунок 5) сочетание повышения 2 и более изучаемых андрогенов встречалось в 2,5 раза чаще ($p=0,0001$). Напротив, в группе без нарушений менструального цикла в подавляющем большинстве случаев – 72,1% отмечалось повышение показателей, какого либо одного андрогена, а повышение двух и более изучаемых показателей – в 27,9% ($p=0,0003$).

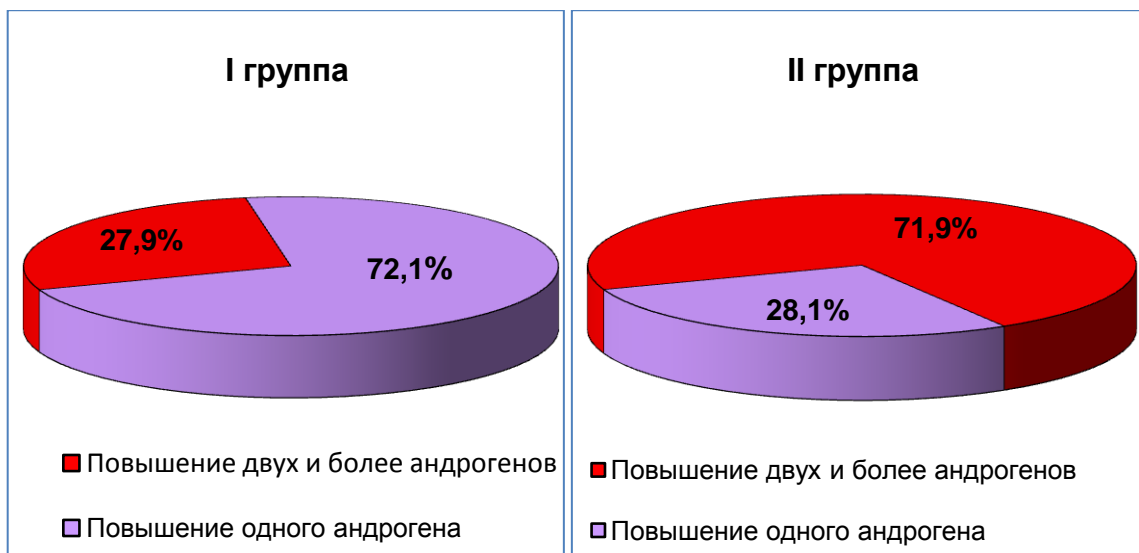


Рисунок 5 - Частота повышения андрогенов у пациенток исследуемых групп.

При исследовании уровня андрогенов и их предшественников (табл. №15) установлено некоторое повышение значений 17-ОП у пациенток с СГА по сравнению с контрольной группой, которое, однако, не достигало степени достоверности ($p=0,1$). При этом во II клинической группе (табл. №16, рис.6) было выявлено статистически значимое повышение уровня 17-ОП по сравнению с группой контроля ($p=0,03$).

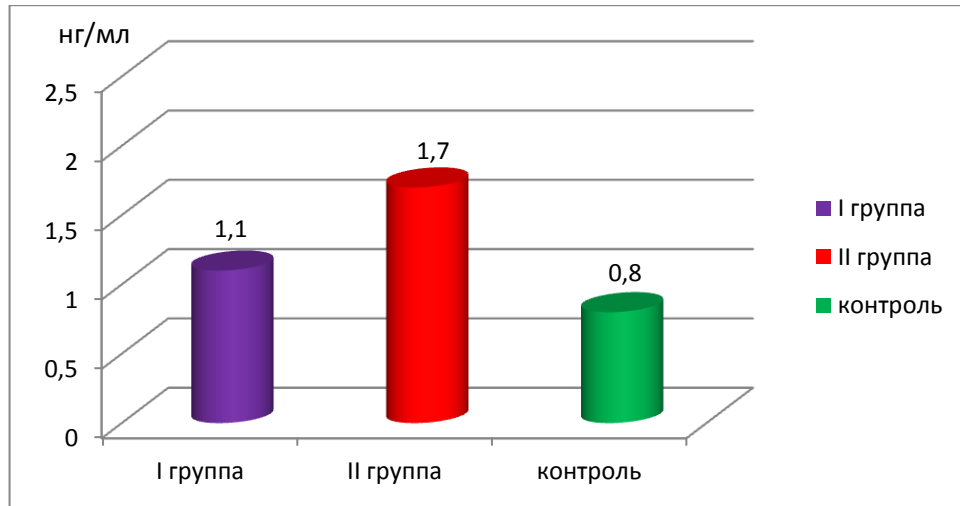


Рисунок 6 - Уровень 17-ОП у пациенток исследуемых групп.

Известно, что 17-ОП является, неактивным предшественником в биосинтезе глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов.

По данным В.А. Петерковой и соавт., 2005, гормональным признаком неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы следует считать повышение базального уровня 17-ОП более 20 нмоль/л (5,76 нг/мл). В случаях повышения уровня 17-ОП более 5,0 нг/мл пациенткам проводилось молекулярно-генетическое исследование на наличие наиболее частых точечных мутаций гена фермента 21-гидроксилазы. Соответствующее подтверждение было получено в 6,4% случаев, что позволило установить диагноз неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН). Все они вошли во II клиническую группу.

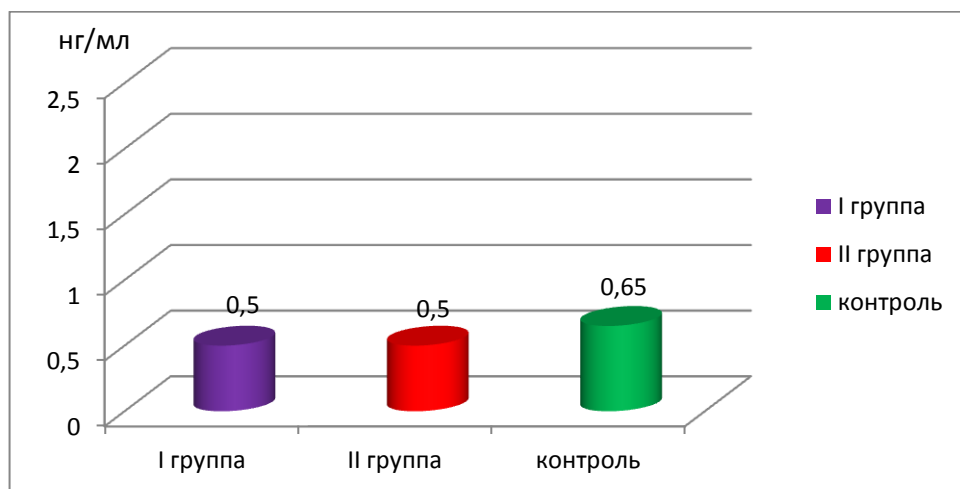


Рисунок 7 - Уровень вечернего 17-ОП у пациенток исследуемых групп.

Для 17-ОП характерны АКТГ-зависимые суточные колебания (аналогично кортизолу, максимальные значения выявляются утром, минимальные вечером).

При анализе показателей вечерней секреции (таблица 17, рисунок 7) содержание 17-ОП в среднем снижалось в 2 и в 3,4 раза по сравнению с базальными показателями I и II группы, соответственно, при отсутствии достоверных отличий между группами.

При этом у 20% пациенток вечерние значения 17-ОП не снижались по сравнению с утренними или даже несколько повышались, что свидетельствовало о нарушениях биоритма его секреции 17-ОП без достоверных различий между группами. Инверсий вечерних показателей гормона ни в одном случае отмечено не было

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его метаболит дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) — андрогены, синтезируемые, преимущественно, корой надпочечников (95%). При анализе показателей ДГЭА в основной группе подростков с гиперандрогенией было выявлено достоверно повышение его уровня по сравнению с группой контроля ($p=0,05$).

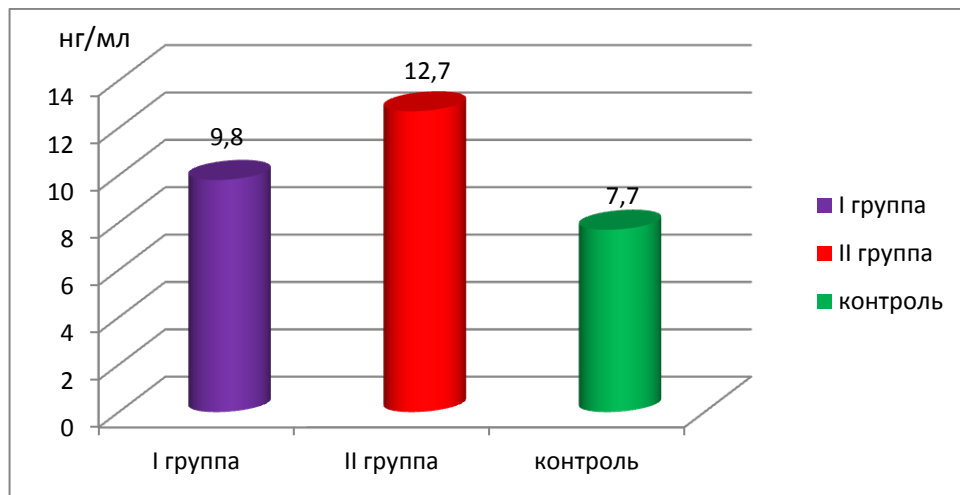


Рисунок 8 - Уровень ДГЭА у пациенток исследуемых групп.

Содержание ДГЭА у девочек I группы (рис.8) было несколько выше, чем в контрольной группе, но не достигало достоверности различий ($p=0,2$). У девочек II клинической группы уровень ДГЭА, как промежуточного продукта в биосинте-

зе андрогенов был выше показателей группы контроля ($p=0,004$), что указывало на значительное усиление продукции данного андрогена у пациенток с овариальной дисфункцией.

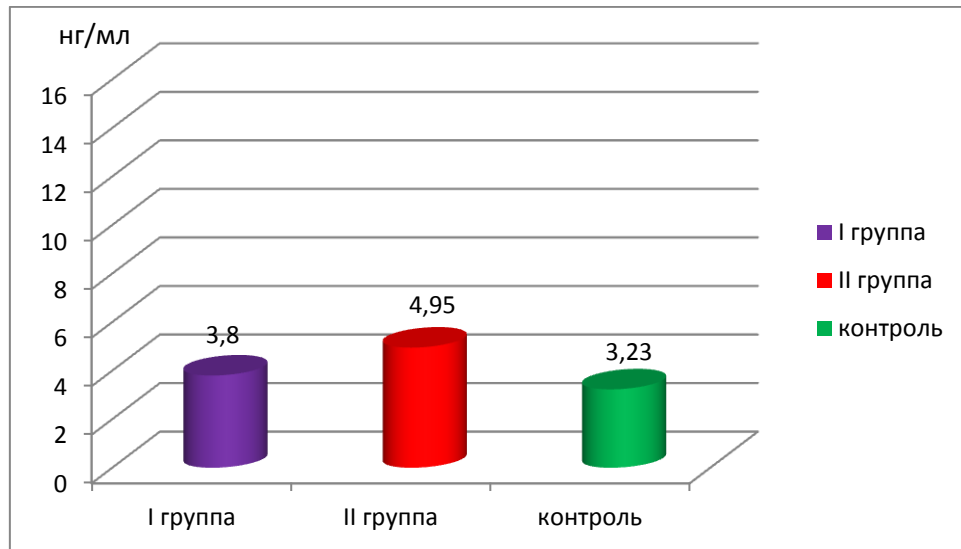


Рисунок 9 - Уровень вечернего ДГЭА у пациенток исследуемых групп.

Медиана вечерних показателей ДГЭА (рисунок 9) снижалась по сравнению с базальными значениями гормона, как в основной, так и в контрольной группе, при этом во II клинической группе показатели гормона были достоверно выше, чем в группе контроля ($p=0,03$). Увеличение показателей гормона в вечернее время ни в одной, ни в другой группе зафиксировано не было.

В нашем исследовании установленное повышение значений ДГЭА-С у всех пациенток с СГА по сравнению с контрольной группой не было достоверным ($p=0,9$). Отмечено повышение медианы гормона в 1,5 раза у пациенток I группы и в 1,8 раза у обследуемых II группы (рисунок 10) по сравнению с группой контроля ($p=0,05$ и $p=0,002$ соответственно).

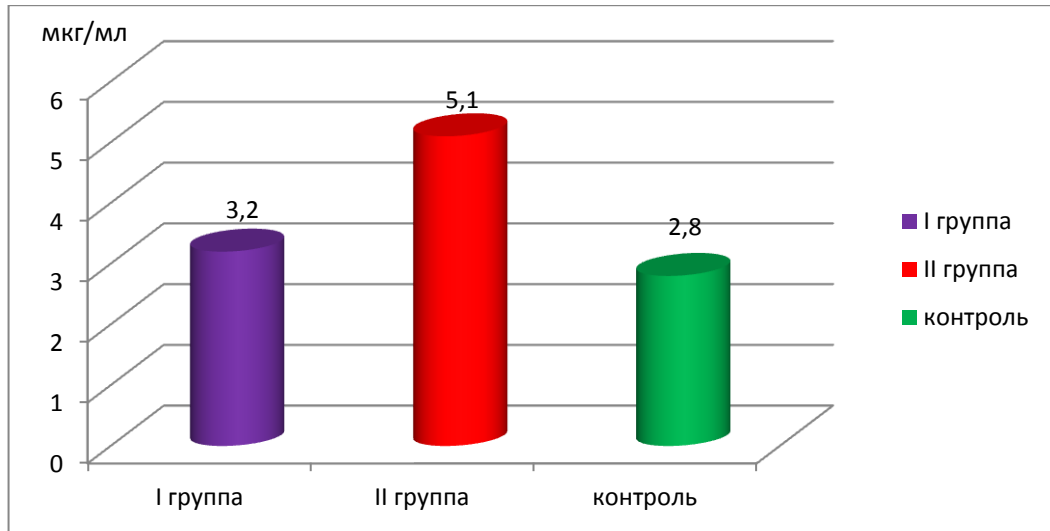


Рисунок 10 - Уровень ДГЭА-С у пациенток исследуемых групп.

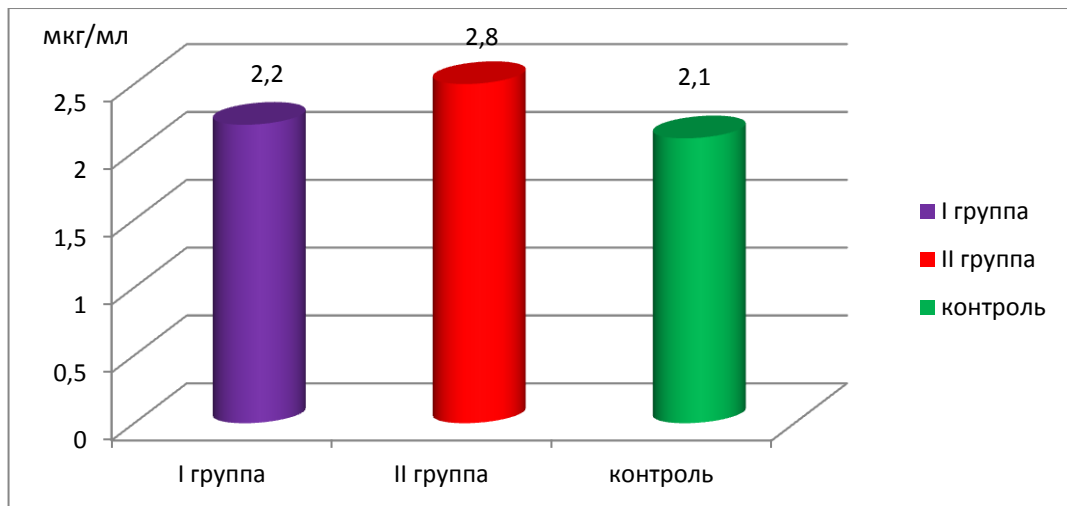


Рисунок 11 -Уровень вечернего ДГЭА-С у пациенток исследуемых групп.

Вечерние показатели ДГЭА-С (рисунок 11) в I и II клинической группе по сравнению с базальными показателями наиболее существенно снижались преимущественно во II клинической группе и достоверных отличий между группами не имели. Во II группе обследуемых значения гормона были несколько выше, однако статистических различий по сравнению с контрольной группой не было.

При анализе показателей ДГЭА-С была выявлена следующая особенность: в 18% случаев в I группе и в 22% - во II группе обследуемых уровень гормона либо повышался только в вечерние часы при нормальных показателях утром, либо оставался повышенным и в вечернее время.

Андростендион – предшественник половых гормонов тестостерона и эстрогена, образующийся в тека-клетках яичников, а также в сетчатой зоне коркового веще-

ства надпочечников. Несмотря на то, что в норме воздействие $\Delta A4$ уступает воздействию других мужских половых гормонов, его значение возрастает при развитии вирильных синдромов. $\Delta A4$ имеет суточные колебания и наиболее высокие уровни наблюдаются утром. Уровень $\Delta A4$ у подростков с гиперандрогенией был достоверно выше, чем у обследуемых группы контроля ($p=0,01$). У девочек-подростков I группы (рисунок 12) содержание гормона было несколько выше, чем в контрольной группе, хотя и не достигало достоверности различий ($p=0,2$). В то же время во II группе уровень данного показателя был достоверно выше, чем в группе контроля ($p=0,04$).

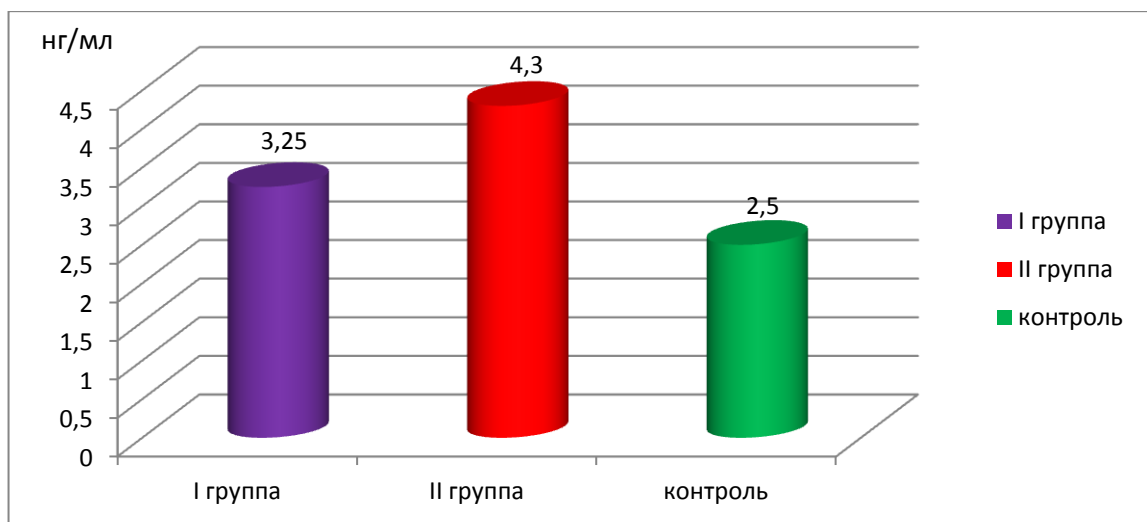


Рисунок 12 - Уровень андростендиона у пациенток исследуемых групп.

Медиана вечерних показателей $\Delta A4$ (рисунок 13) снижалась по сравнению с базальными значениями гормона, как в основной, так и в контрольной группе. Установлено достоверное различие между показателями II группы и контрольной группы ($p=0,008$). Медиана гормона в I группе также превышала показатели группы контроля ($p=0,05$). Статистических различий между клиническими группами выявлено не было.

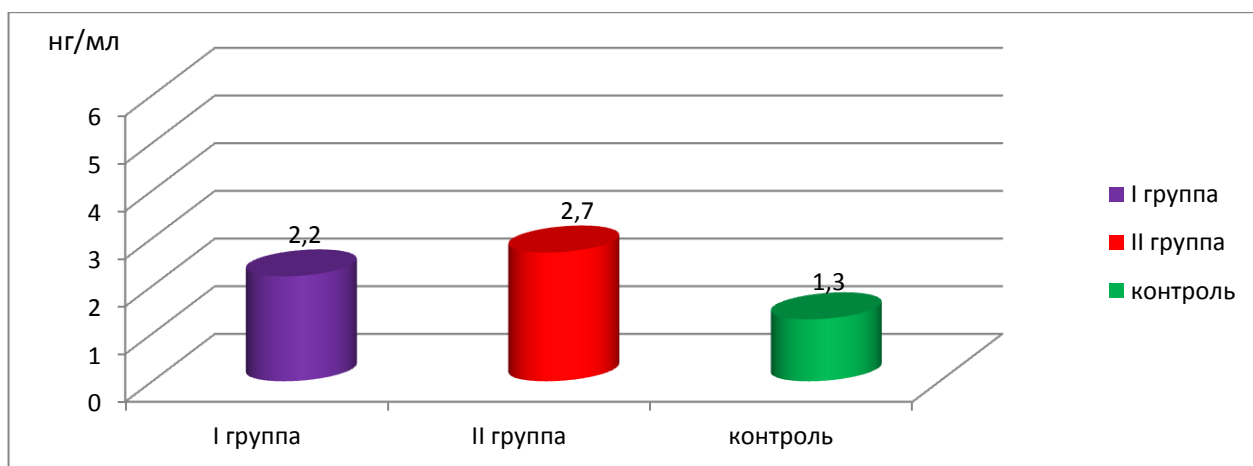


Рисунок 13 - Уровень вечернего андростендиона у пациенток исследуемых групп.

Случаев инверсии уровня андростендиона, т.е. превышения его вечернего уровня по сравнению с базальным уровнем выявлено не было.

Показатели тестостерона у пациенток с гиперандрогенией не имели достоверных отличий с группой контроля ($p=0,2$). В то же время у пациенток II группы установлено повышение медианы гормона в 2,1 и в 1,7 раза, соответственно по сравнению с группой контроля и I клинической группой ($p=0,03$ и $p=0,04$, соответственно). Различий показателей I и контрольной группы отмечено не было ($p=0,8$).

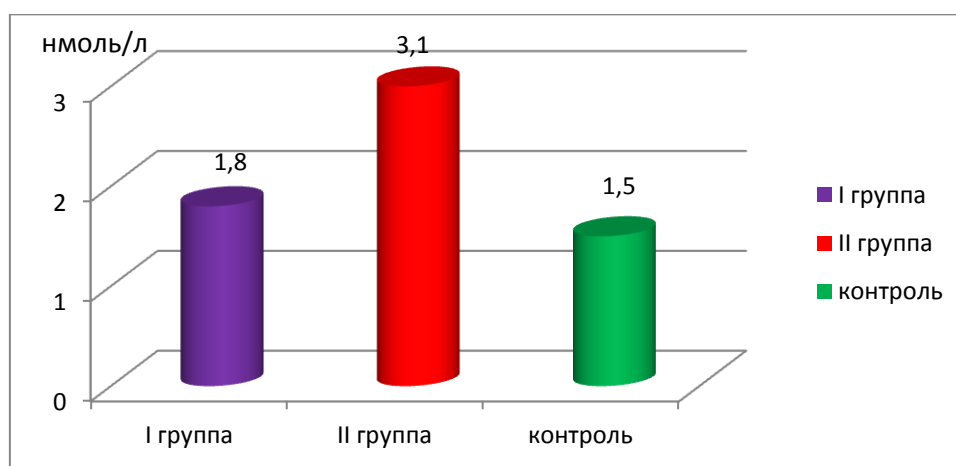


Рисунок 14 - Уровень тестостерона у пациенток исследуемых групп.

При анализе вечерней секреции тестостерона (рисунок 15) выявлено, что значительное снижение данного гормона в 3,8 раза происходило только во II группе обследуемых, по сравнению с его базальными показателями ($p=0,001$). Достоверных различий содержания вечернего тестостерона выявлено не было. В 13,1 %

случаев у пациенток I группы и у 21,8 % обследуемых II группы была отмечена инверсия вечерних значений гормона.

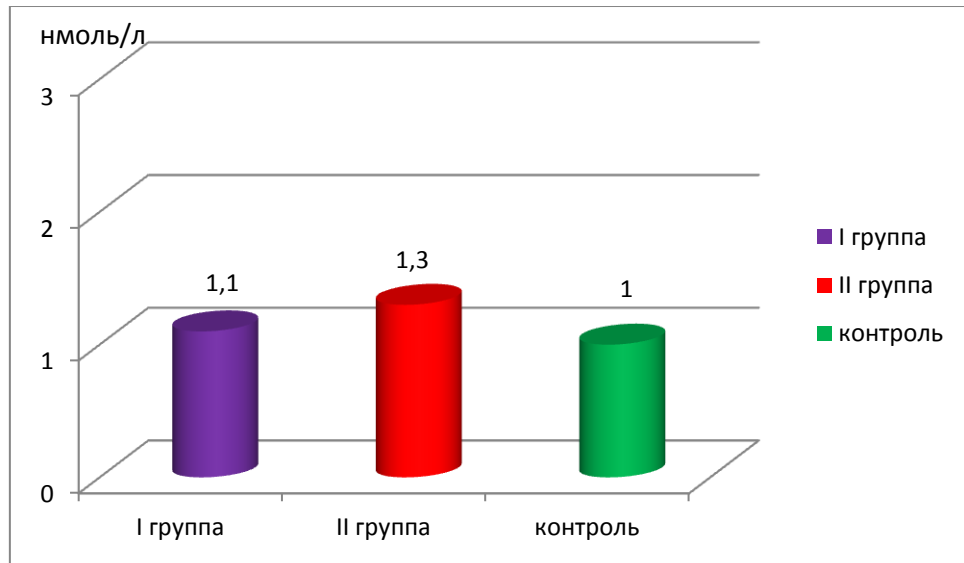


Рисунок 15 - Уровень вечернего тестостерона у пациенток исследуемых групп.

Основное количество тестостерона циркулирует в связанном состоянии: до 58-60% тестостерона связано с альбумином и только 1-2% тестостерона находится в несвязанной, свободной форме. Именно свободная фракция тестостерона коррелирует с клиническими проявлениями гиперандрогении.

Было выявлено достоверное повышение уровня $T_{св}$ у пациенток с гиперандрогенией по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$). Во II группе обследуемых, зарегистрировано повышение медианы свободного тестостерона в 1,7 раза по сравнению с контролем ($p=0,04$), в то время как в группе подростков без таковых, отличия от контроля не были достоверными (рисунок 16).

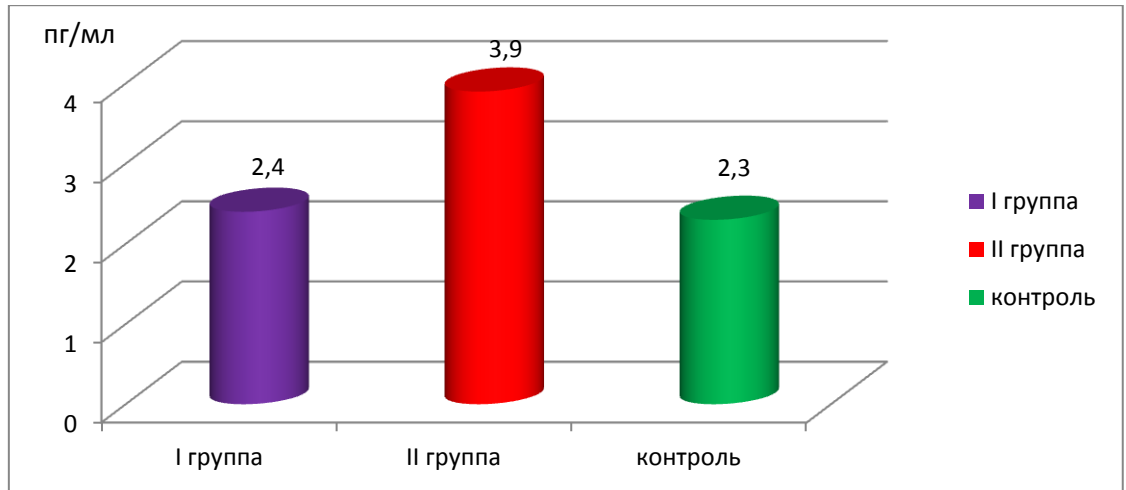


Рисунок 16 - Уровень свободного тестостерона у пациенток исследуемых групп.

При анализе вечерних показателей свободного тестостерона (рисунок 17) было выявлено снижение гормона в обеих клинических и контрольной группах, при этом у девочек II группы был достоверно выше показателей группы контроля ($p=0,001$).

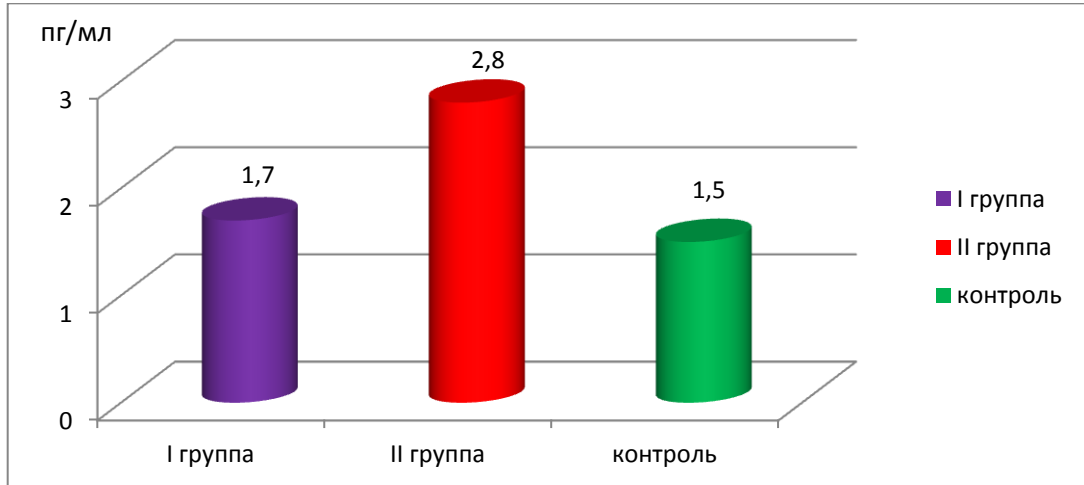


Рисунок 17 - Уровень вечернего свободного тестостерона у пациенток исследуемых групп.

Представляет интерес тот факт, что у части пациенток не наблюдалось существенного снижения уровня вечернего Т св, (23% в I группе и 31% во II группе), но превышение уровня вечерних показателей над утренними было отмечено у 6,5% подростков в I группы, и у 12,5% II клинической группы.

Дигидротестостерон – биологически активная форма тестостерона, образующаяся под воздействием фермента 5 α - редуктазы в клетках органов-мишеней.

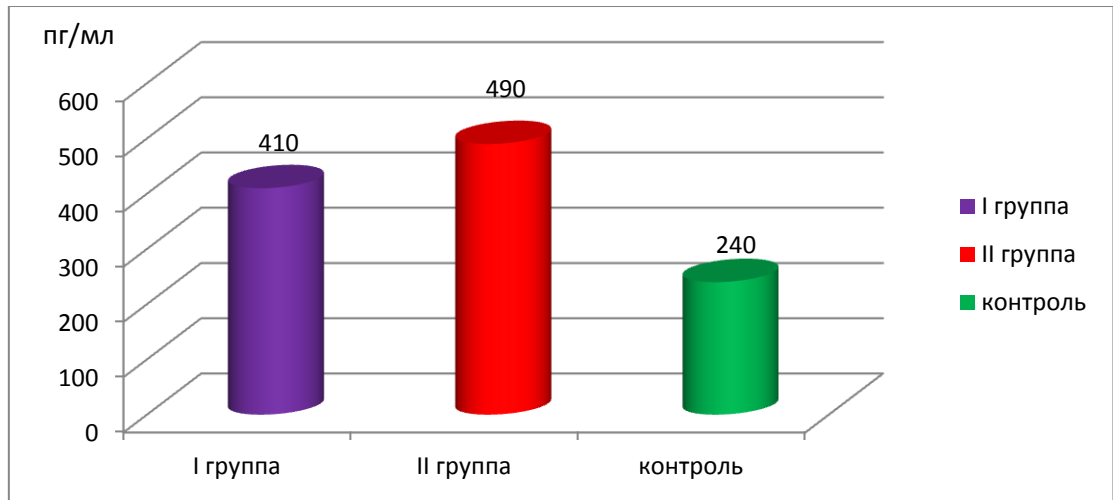


Рисунок 18 - Уровень дигидротестостерона у пациенток исследуемых групп.

Анализ показателей дигидротестостерона (рисунок 18) показал, что значения гормона были достоверно выше, как в I, так и во II группе по сравнению с группой контроля ($p=0,003$ и $p=0,04$, соответственно).

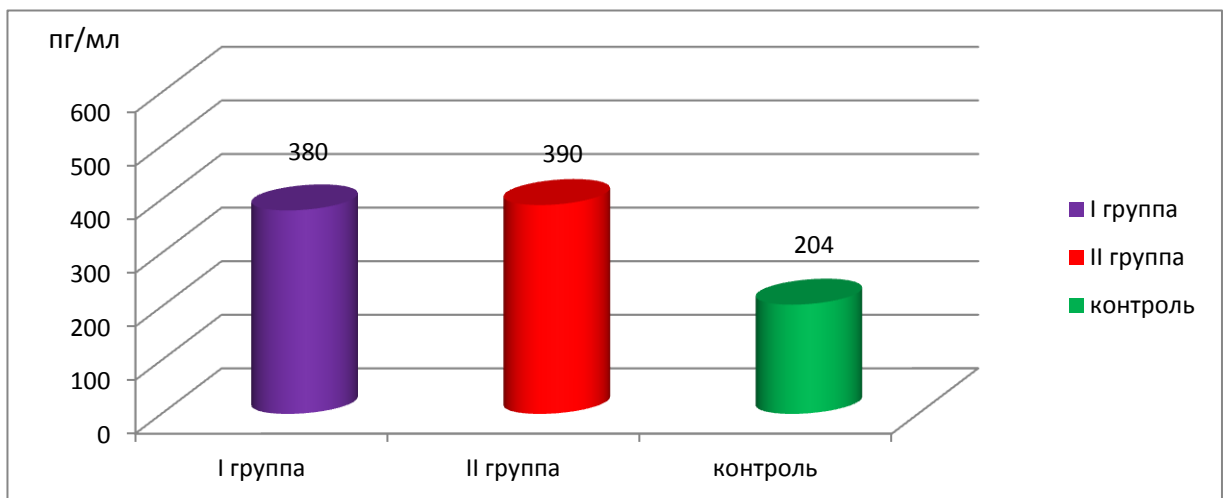


Рисунок 19 - Уровень вечернего дигидротестостерона у пациенток исследуемых групп.

Достоверных отличий между клиническими группами по уровню ночных показателей ДГТ (рисунок 19) не регистрировалось, при достоверном их повышении относительно группы контроля ($p=0,004$ и $p=0,003$, соответственно). Следует отметить, что у части пациенток не наблюдалось существенного снижения уровня ночного ДГТ, а у некоторых отмечалось даже превышение ночного ДГТ над утренним (23% в I группе и 15,6% во II группе).

Также установлено, что в группе обследуемых с нарушениями менструального цикла, характерное для нормы, снижение секреции андрогенов в вечернее время происходило существенно реже, чем в группе пациенток с СГА и нормальным менструальным циклом (рисунок 20).

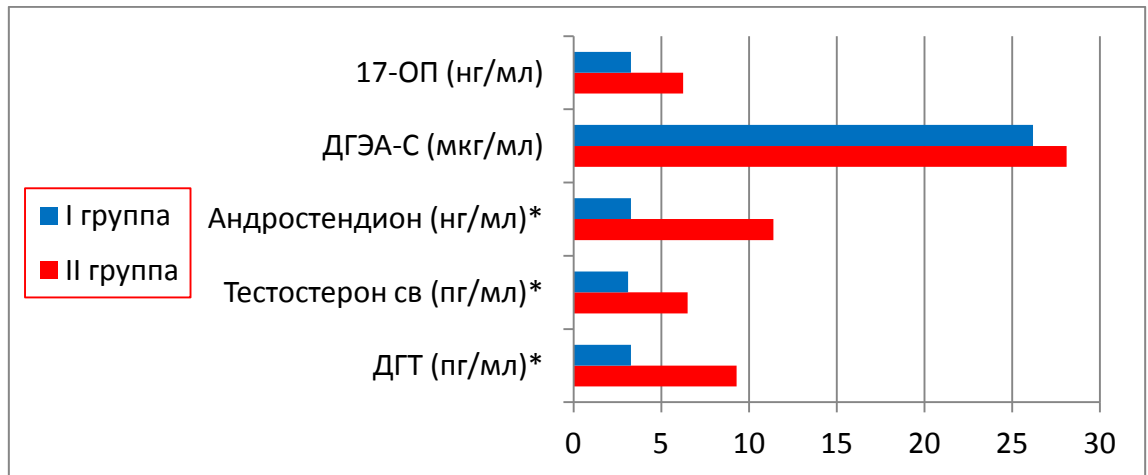


Рисунок 20 - Частота отсутствия циркадианного снижения секреции андрогенов (%) у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении ($p < 0,05^*$).

Вероятнее всего, десинхронизация регуляторных функций гипоталамуса и обратной связи со стороны надпочечников приводит к нарушению цикличности выработки гормонов.

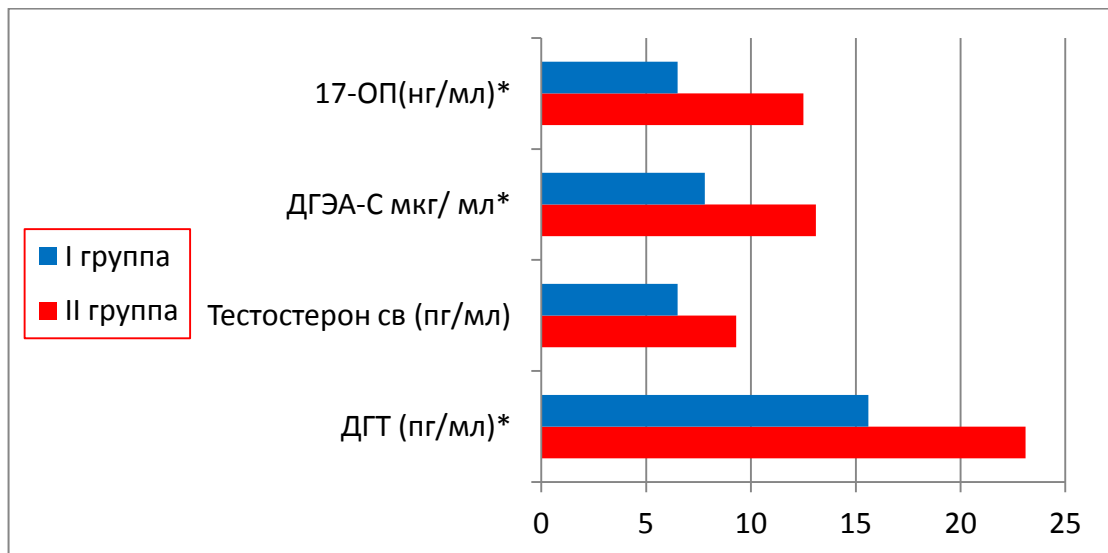


Рисунок 21 - Частота возрастания секреции андрогенов (%) в вечерние часы по сравнению с базальной секрецией у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении ($p < 0,05^*$).

Отмечено, что вечернее повышение уровней андрогенов, при их нормальных или повышенных утренних значениях было наиболее характерно для сульфати-

рованной формы ДГЭА-С, 17-ОП, ДГТ и Тсв, что является более чем веским доказательством нарушений суточных биоритмов АКТГ-зависимых гормонов (рисунок 21). Изучение биоритма андрогенов у женщин с нарушениями менструального цикла выявило показательный 24-часовой ритм колебаний андростендиона и свободного тестостерона, при отсутствии существенных циркадных колебаний ДГЭА-С, при этом отмечался акрофазный сдвиг последнего. Именно различиями в суточной вариабельности колебаний андрогенов некоторые исследователи объясняют проявления СГА у части женщин, имеющих нормальные их утренние значения.

Следовательно, нормальные показатели базальных андрогенов, полученные при стандартном обследовании пациенток с СГА, не исключают возможности повышенной их среднесуточной концентрации, что позволяет рекомендовать измерение вечерних значений андрогенов в спорных ситуациях.

При исследовании глобулина, связывающего половые стероиды, выявлено снижение уровня белка у обследуемых пациенток ($p=0,02$) по сравнению с контрольной группой.

Отмечено, что показатели ГСПС были достоверно ниже во II группе обследуемых по сравнению с I группой и группой контроля ($p=0,02$; $p=0,008$). Показатели ГСПС ниже референсных значений в нашей выборке не наблюдалось, что позволило исключить транспортную форму СГА.

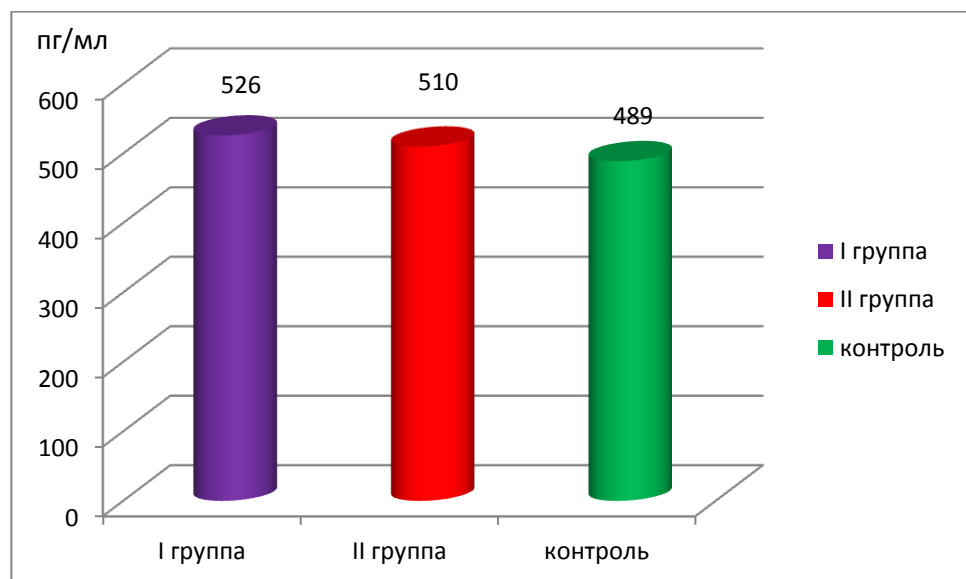


Рисунок 22 - Уровень кортизола у пациенток исследуемых групп.

При анализе базальных значений кортизола в сыворотке крови статистически значимых отличий между группами выявлено не было (рисунок 22).

Выявлена достоверная положительная корреляционная связь между уровнем базального 17-ОП и показателями базальных ДГЭА, ДГЭА-С, ДГТ в I клинической группе (таблица 18), а также между уровнем базального 17-ОП и значением базальных ДГТ и ΔА4 во II клинической группе (таблица 19). Также выявлена статистически значимая положительная корреляция между ДГЭА, ДГТ и ΔА4 в обеих клинических группах.

Таблица 18 - Результаты анализа корреляционной связи базальных андрогенов у пациенток I группы

Показатели		ДГЭА	ДГЭА-С	ΔА4	ДГТ
17-ОП	R	0,467	0,38	0,238	0,56
	p	0,0329	0,042	0,2987	0,0083
ΔА4	R	0,772	0,585	-	0,786
	p	0,0001	0,0054	-	0,0362
ДГЭА	R	-	0,475	0,772	0,453
	p	-	0,0294	0,0001	0,0448
ДГЭА-С	R	0,475	-	0,585	0,602
	p	0,0294	-	0,0054	0,0039

Таблица 19 - Результаты анализа корреляционной связи базальных андрогенов у пациенток II группы

Показатели		ДГЭА	ДГЭА-С	ΔА4	ДГТ
17-ОП	R	0,114	0,016	0,452	0,451
	p	0,5221	0,9157	0,0395	0,0404
ΔА4	R	0,709	0,105	-	0,765
	p	0,0007	0,677	-	0,0001
ДГЭА	R	-	0,147	0,709	0,762
	p	-	0,4395	0,0007	0,0001
ДГЭА-С	R	0,147	-	0,105	0,1
	p	0,4395	-	0,677	0,6934

Установлена также прямая корреляция гирсутного числа с базальным 17-ОП в I группе (R=0,934 p=0,0001), с базальным ДГЭА-С (R=0,653 p=0,05), с базальным

ДГЭА-С ($R=0,429$ $p=0,0033$) и обратная с ГСПС ($R=0,342$ $p=-0,023$) во II клинической группе.

Согласно рекомендациям AACE Hyperandrogenism Guidelines 2001, выделяют следующие формы гиперандрогении [79]:

- преимущественно надпочечниковая;
- преимущественно яичниковая;
- смешанная (адреналово-овариальная).

Для того, чтобы избежать трудоемких и дорогостоящих тестов нами разработан и предложен способ дифференциальной диагностики овариальной и адреналовой гиперандрогении у девочек пубертатного возраста (*патент № 2592235*). Поставленная задача достигается тем, что у девочек-подростков с клинической и биохимической гиперандрогенией в сочетании с нарушениями менструального цикла проводят определение андростендиона ($\Delta A4$) и дегидроэпиандростерона (ДГЭА), рассчитывают индекс их соотношения и на основании полученного результата диагностируют овариальную или адреналовую гиперандрогению: при индексе андростендион/дегидроэпиандростерон равном или более 1,0 диагностируют преимущественно овариальную гиперандрогению, при индексе андростендион/дегидроэпиандростерон равном или менее 0,5 диагностируют преимущественно адреналовую гиперандрогению; при уровне 0,5-0,9 диагностируют смешанную гиперандрогению. Вычисление коэффициента гиперандрогении у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла показало, что он является информативным и объективным критерием для проведения дифференциальной диагностики синдрома гиперандрогении. Точность заявляемого способа достигает 83,3 %. Данный способ объективен, точен, не связан с клиническими проявлениями гиперандрогении, такими как гирсутое число и степень дермопатии, не зависит от высокой вариабельности значений в зависимости от эмоционального состояния и фаз менструального цикла, не имеет противопоказаний и позволяет достоверно провести дифференциальную диагностику яичниковой и адреналовой гиперандрогении.

В I группе коэффициент $\Delta A4/ДГЭА$ составил $0,47 \pm 0,15$, во II группе – $0,44 \pm 0,17$.

У всех обследуемых с гиперандрогенией показатель 0,5-1,0 отмечен у 36%, более 1,0 у 8,0%, у остальных 56% пациенток $\Delta A4/ДГЭА$ был менее 0,5. При этом существенных межгрупповых различий в частоте регистрации той или иной категории коэффициента установлено не было. Следовательно, у подавляющего большинства подростков с СГА (92%) следует считаться с преимущественно адrenaловой или смешанной формой СГА.

Результаты проведения малой дексаметазоновой пробы (дексаметазон по 2 мг/сут в 4 приема в течение 2 дней) у 45 пациенток позволили выявить совпадение с предложенной методикой определения коэффициента $\Delta A4/ДГЭА$ в 94,4% случаев.

Таким образом, исследование андрогенного спектра у девочек-подростков с симптомами гиперандрогении позволило выявить повышение уровня одного или нескольких изучаемых андрогенов у большинства обследуемых при ведущем влиянии ДГТ, ДГЭА и $\Delta A4$ и при меньшем значении повышения уровня тестостерона. Повышение продукции всех андрогенов было более выраженным и комплексным у девочек с наличием признаков овариальной дисфункции по сравнению с пациентками, имеющих проявления только андрогензависимой дермопатии. Выявлена однонаправленная динамика биоритмологической секреции андрогенов как в группе с СГА, так и у здоровых сверстниц при сохранении достоверной тенденции к повышению вечерней секреции изучаемых показателей у пациенток с овариальной дисфункцией. При этом более выраженное снижение вечерних показателей относительно утренних отмечено по уровню 17-ОП, ДГТ, ДГЭА, ДГЭА-С, $\Delta A4$ и наименьшее по содержанию общего и свободного тестостерона.

4.1. 2 Исследование базального и вечернего уровня регуляторов гипоталамо-гипофизарно-адrenaловой оси у девочек-подростков клинических групп

Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) — один из представителей класса рилизинг-гормонов гипоталамуса. КРГ вызывает усиление секреции передней

долей гипофиза проопиомеланокортина и, как следствие, производимого из него адренотропного гормона.

Содержание КРГ у девочек-подростков с СГА превышало контрольные значения в 1,6 раза [660,0 (440,0; 870,0) пг/мл и 410,0 (220,0; 690,0) пг/мл, соответственно, $p=0,001$]. И в I и во II группе содержание КРГ (таблица 20, рисунок 23) статистически отличалось от показателей группы контроля ($p=0,02$ и $p=0,001$, соответственно). Однако у девочек-подростков II клинической группы, содержание КРГ в крови достоверно не отличалось от соответствующих значений у пациенток I группы ($p=0,1$), однако квартильное распределение было отчетливо сдвинуто в сторону более высоких его значений. При этом показатели КРГ превышали верхний предел референсных значений у 31 % подростков I группы и у 29 % пациенток II группы ($p=0,9$).

Таблица 20 - Уровень КРГ, АКТГ, орексина А у пациенток обследуемых групп

Группы	КРГ (пг/мл)	АКТГ (пг/мл)	Орексин А (пг/мл)
I группа (n=127)	675,0* (460,0;850,0)	38,4 * (24,9;48,6)	171,0 (87,0; 492,0)
II группа (n=138)	760,0* (520,0;1030,0)	34,2 * (18,9;64,0)	101,0*/** (30,0;170,0)
Контрольная группа (n=40)	410,0 (220,0;690,0)	16,5 (14,3;38,2)	210,0 (106,0; 515,0)

Примечание: * - статистические различия между контрольной группой, ** - статистические различия между группами

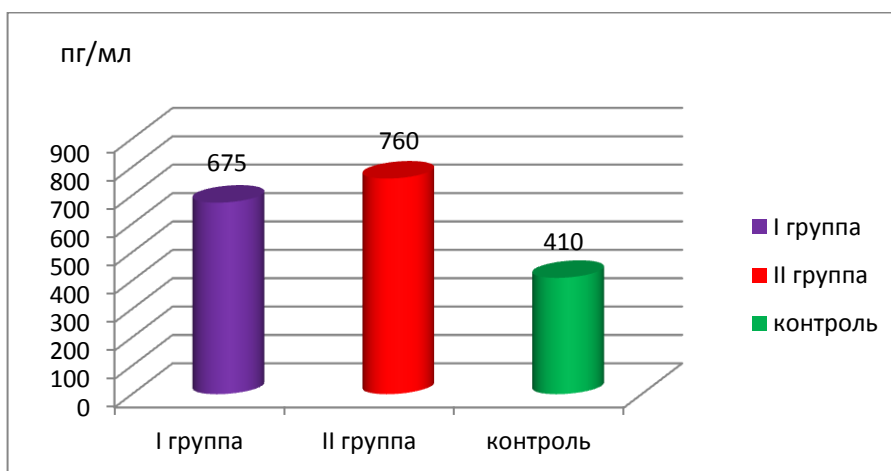


Рисунок 22 -Уровень КРГ у пациенток исследуемых групп.

Исследование вечерней секреции КРГ (таблица 21, рисунок 24) выявило снижение показателей гормона во всех группах по сравнению с базальными показателями.



Рисунок 24 - Уровень вечернего КРГ у пациенток исследуемых групп.

В I клинической группе медиана вечернего КРГ была выше показателей группы контроля в 1,7, а во II – в 1,5 раза ($p=0,04$ и $p=0,002$, соответственно).

Необходимо отметить, что у 20,8% пациенток с СГА при нормальных референсных значениях АКТГ уровень КРГ был повышен. Так в I клинической группе, значения КРГ были выше референсных показателей группы контроля в 14,7% случаев, тогда как во II группе в 26,5% случаев ($p=0,02$).

Таблица 21 - Показатели вечернего КРГ и АКТГ у пациенток обследуемых групп (медианы, квантили)

Показатели Группы	КРГ, пг/мл	АКТГ, пг/мл
I группа (n=127)	560,0 (220,0;730,0)	22,6 (14,9;30,4)
II группа (n=138)	480,0*/** (250,0;610,0)	19,2 */** (13,4;22,2)
Контрольная группа (n=40)	320,0 (220,0; 560,0)	10,5 (8,2;14,1)

Примечание: *- статистические различия между контрольной группой, **-статистические различия между группами

Отмечено, что у части пациенток не наблюдалось существенного снижения уровня КРГ в вечернее время, а у некоторых отмечалось даже превышение вечерних показателей гормона над утренними (38% в I группе и 31% во II группе).

АКТГ, находясь под контролем КРГ, стимулирует продукцию глюкокортикоидов. Содержание АКТГ в плазме крови (рисунок 25) статистически значимо превышало контрольные значения в 2,1 раза [34,2 (29,0;47,1) пг/мл и 16,5 (14,3;38,4) пг/мл, соответственно, $p=0,01$]. Показатели АКТГ превышали верхний предел референсных значений у 25 % подростков I группы и у 29 % пациенток II группы ($p=0,8$). Средние значения АКТГ у пациенток I и II группы статистически обосновано различались с показателями контроля ($p=0,01$ и $p=0,04$, соответственно).

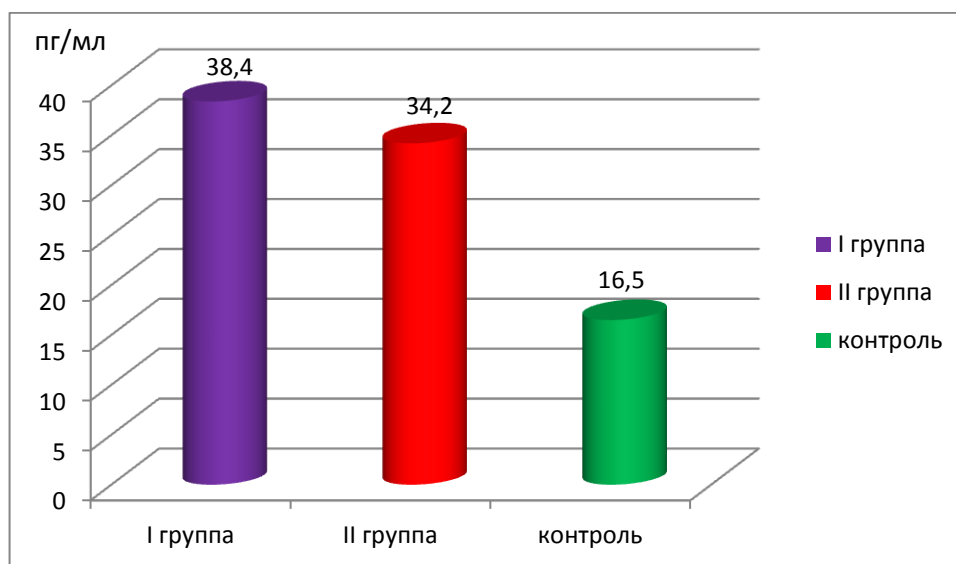


Рисунок 25 - Уровень АКТГ у пациенток исследуемых групп.

Статистически достоверных отличий между I и II клинической группой не выявлено.

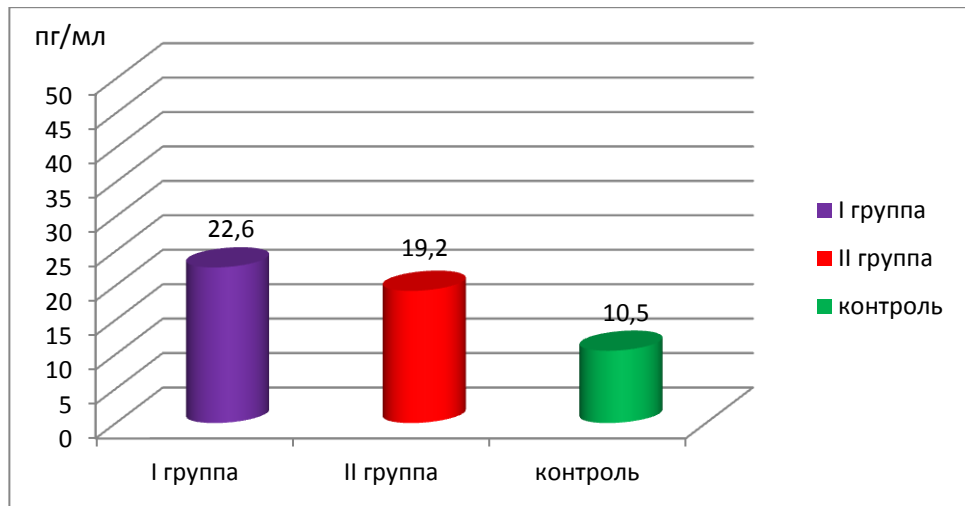


Рисунок 26 - Уровень вечернего АКТГ у пациенток исследуемых групп.

Исследование вечерней секреции АКТГ выявило снижение показателей гормона во всех группах по сравнению с базальными показателями (рисунок 26). Вечерняя медиана АКТГ выявила отсутствие различий между I и II клиническими группами ($p=0,2$). У подростков I и II клинической группы вечерние показатели гормона снижались по сравнению с базальными показателями в 1,7 и 1,8 раза, соответственно, и значительно отличалась от медианы контрольной группы ($p=0,01$ и $p=0,004$, соответственно). В отличие от КРГ у обследованных подростков с СГА не было отмечено случаев инверсии биоритма АКТГ.

Изучение корреляции КРГ (таблица 22) с показателями андрогенов позволило выявить в I группе прямую связь с уровнем ДГЭА, а во II клинической группе прямую связь с уровнем 17-ОП, ДГЭА, ДГЭА-С, Т_{св}, ДГТ.

Таблица 22 - Показатели корреляционной связи КРГ с андрогенами

Показатели Группы	17-ОП		ДГЭА		ДГЭА-С		ΔА4		Т _{св}		ДГТ	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
I группа (n=127)	0,20	0,47	0,85	0,016	0,09	0,75	0,16	0,66	0,13	0,64	0,21	0,57
II группа (n=138)	0,65	0,01	0,62	0,005	0,66	0,04	0,15	0,63	0,69	0,008	0,70	0,02

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Таблица 23 - Показатели корреляционной связи АКТГ с андрогенами

Показатели Группы	17-ОП		ДГЭА		ДГЭА-С		ΔА4		Т _{св}		ДГТ	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	P	R	p
I группа (n=127)	0,126	0,66	0,21	0,48	0,88	0,003	0,05	0,85	0,55	0,05	0,97	0,04
II группа (n=138)	0,19	0,88	0,37	0,05	0,59	0,003	0,14	0,75	0,68	0,02	0,12	0,92

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;
знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
p – значимость корреляционной связи по Спирмену

В I группе установлена положительная связь АКТГ с ДГТ, с ДГЭА-С, с тестостероном (таблица 23). В II клинической группе выявлена достоверная прямая корреляция АКТГ с базальными показателями ДГЭА, ДГЭА-С, Т_{св.}, ДГТ.

4.1.2. Исследование уровня орексина А у девочек-подростков исследуемых групп

Уровень орексина А у обследуемых подростков был ниже контрольных значений [112,0 (77,0; 187,0 пг/мл) и 210,0 (106,0; 515,0 пг/мл), соответственно, p=0,002], при этом во II клинической группе (рисунок 27) содержание орексина было существенно снижено, по сравнению с I и контрольной группой (p=0,04 и p=0,005,соответственно).



Рисунок 27 - Уровень окрестина А у пациенток исследуемых групп.

Отмечена достоверная обратная корреляция окрестина А с уровнем ДГЭА, и ΔА4 в I группе.

Таблица 24 - Показатели корреляционной связи окрестина А с андрогенами

Показатели Группы	17-ОП		ДГЭА		ДГЭА-С		ΔА4		Т _{св}		ДГТ	
	R	p	R	R	p	p	R	p	R	p	R	p
I группа (n=127)	0,51	0,08	-0,61	0,01	-0,76	0,05	-0,68	0,02	-0,24	0,29	-0,16	0,65
II группа (n=138)	0,41	0,15	-0,11	0,77	0,18	0,56	0,34	0,29	0,67	0,01	0,10	0,74

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену:
 знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
 p – значимость корреляционной связи по Спирмену

При исследовании выявлено наличие обратной корреляции окрестина А с КРГ и АКТГ у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла (таблица 25).

Таблица 25 - Показатели корреляционных связей орексина с КРГ и АКТГ

Группы	Показатели	КРГ (пг/мл)		АКТГ (пг/мл)	
		R	p	R	p
I группа (n=127)		0,54	0,04	0,12	0,09
II группа (n=138)		-0,57	0,03	-0,80	0,05

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену:
 знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
 p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Таким образом, установлено повышение уровня КРГ и АКТГ при снижении уровня орексина в группе пациенток с гиперандрогенией, которое было более выраженным у девочек с наличием признаков овариальной дисфункции по сравнению с пациентками, имеющих проявления только андрогензависимой дермопатии. Выявлена однонаправленная динамика биоритмологической секреции указанных регуляторов как в группе подростков с СГА, так и у здоровых сверстниц, при наиболее выраженных изменениях вечерней секреции изучаемых показателей у пациенток с нарушениями менструального цикла.

4.2. Исследование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у девочек-подростков клинических групп

Для уточнения состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси было проведено исследование базальных показателей ГнРГ, ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона.

4.2.1 Исследование базального и вечернего уровня гонадотропин релизинг гормона у девочек-подростков клинических групп

Для анализа гонадотропной функции гипоталамуса нами исследовалось содержание гонадолиберина в крови (таблица 26). У девочек-подростков I группы (таблица 27, рисунок 28) уровень ГнРГ не имел достоверных отличий с группой кон-

троля ($p=0,7$). Напротив, у обследуемых II клинической группы содержание ГнРГ было достоверно ниже значений гормона у пациенток I и контрольной группы ($p=0,005$ и $p=0,0008$, соответственно).

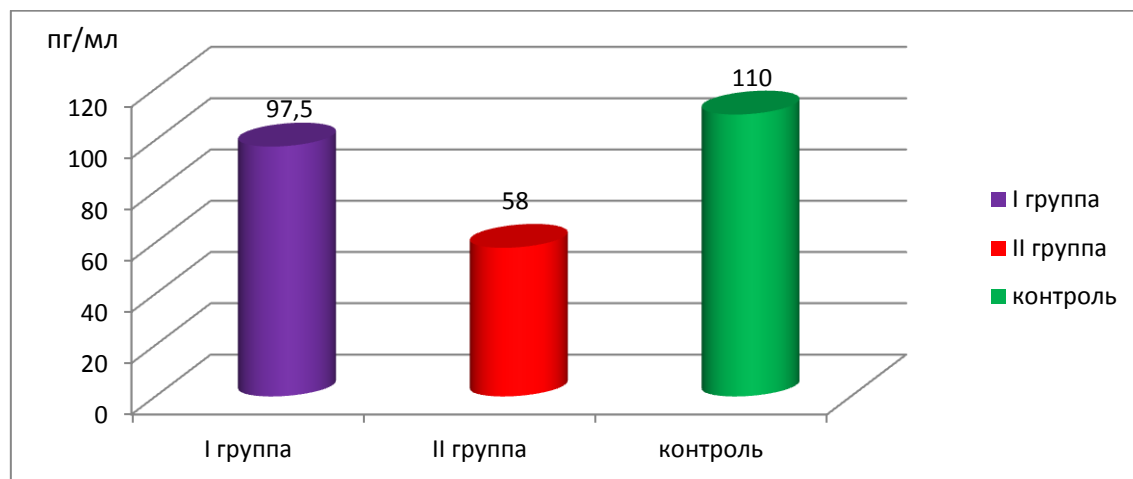


Рисунок 28 - Уровень ГнРГ у пациенток обследуемых групп.

При анализе вечерней секреции ГнРГ (таблица 28, рисунок 29) выявлено снижение показателей во всех группах. Медиана ГнРГ в I клинической группе по сравнению с группой контроля не имела достоверных отличий ($p=0,2$). Во II группе обследованных гонадолиберин статистически значимо был ниже показателей I группы и контрольной группы ($p=0,0004$ и $p=0,001$, соответственно).

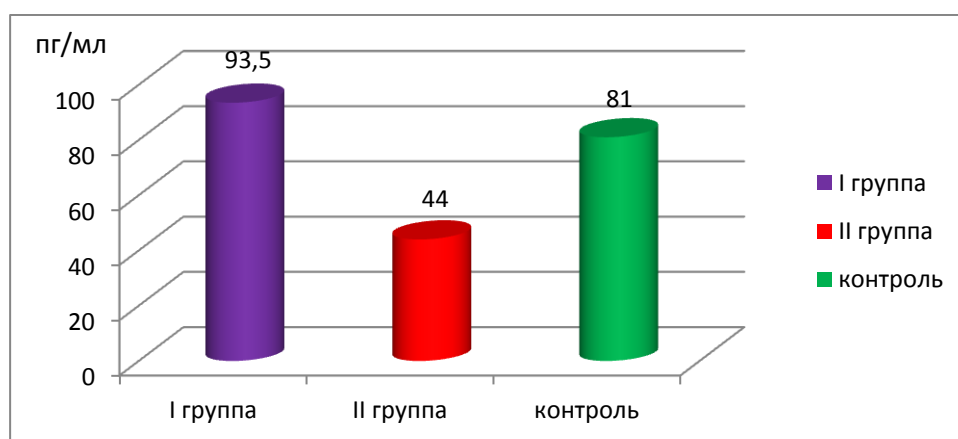


Рисунок 29 - Уровень вечернего ГнРГ у пациенток обследуемых групп.

Исследование корреляционных связей ГнРГ с показателями андрогенов у девочек-подростков выявило достоверную отрицательную связь его показателей гормона со значениями 17-ОП, ДГЭА-С, T_{CB} (таблица 29).

Таблица 29 - Показатели корреляционной связи ГнРГ с андрогенами

Показатели Группы	17-ОП		ДГЭА		ДГЭА-С		ΔА4		Т _{св}	
	R	p	R	R	p	p	R	p	R	p
I группа (n=127)	0,30	0,47	0,45	0,19	0,24	0,45	0,19	0,24	0,13	0,64
II группа (n=138)	-0,65	0,01	-0,52	0,15	-0,83	0,03	0,15	0,83	-0,69	0,04

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;
 знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
 p – значимость корреляционной связи по Спирмену

4.2.2 Исследование уровня гонадотропных гормонов гипофиза и периферических стероидов у девочек-подростков клинических групп

При исследовании содержания ЛГ у девочек-подростков, имеющих нарушения менструального цикла, то есть во II группе обследуемых, отмечено, что средние значения гормона были достоверно выше (рис.30), чем в I группе и в группе контроля ($p=0,009$ и $p=0,0001$, соответственно). У 56,2% пациенток II группы отмечено увеличение содержания гормона выше референсных значений, тогда как в I группе – всего у 7,5% ($p=0,0004$). В контрольной группе случаев повышения ЛГ выше верхнего предела нормы зафиксировано не было.

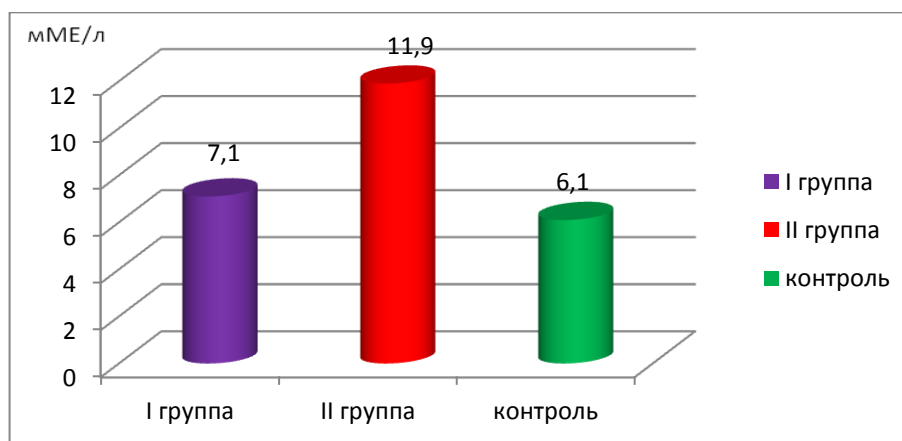


Рисунок 30 - Уровень ЛГ у пациенток обследуемых групп.

Медиана вечерних показателей ЛГ (рисунок 31) во II группе обследуемых, несмотря на снижение его уровня по сравнению с базальными показателями оставалась выше, чем в I группе и группе контроля ($p=0,04$ и $p=0,002$, соответственно). Достоверных отличий между I группой и группой контроля отмечено не было ($p=0,1$).

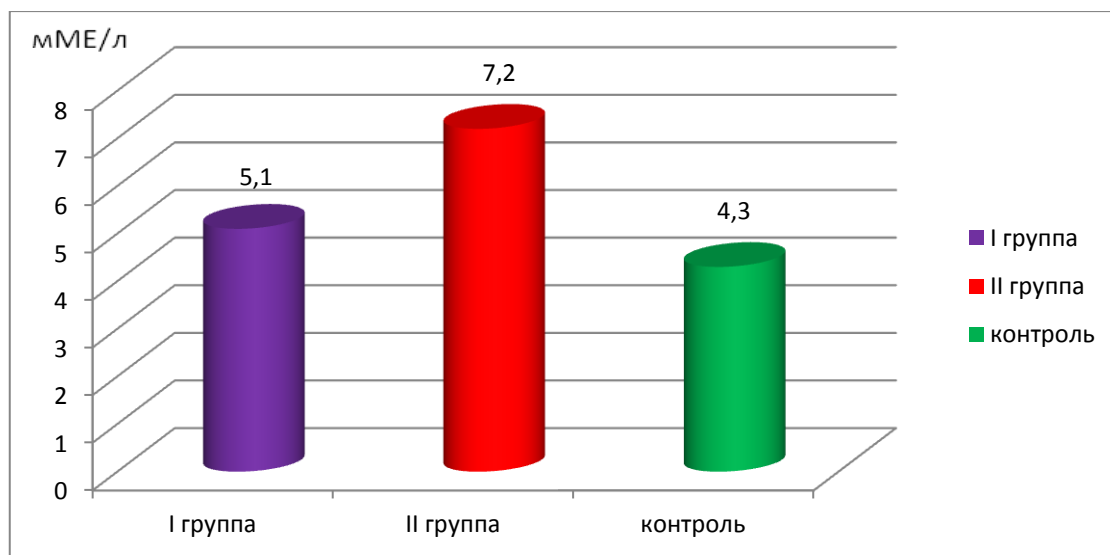


Рисунок 31 - Уровень вечернего ЛГ у пациенток обследуемых групп.

При анализе содержания базальных и вечерних показателей ФСГ в сыворотке крови достоверных отличий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Данные показатели отразились на межгрупповых различиях медианы индекса ЛГ/ФСГ (рисунок 32), значения которого у пациенток II группы превышали показатели I группы ($p=0,003$) и контроля ($p=0,002$). Достоверных различий I клинической группы и группы контроля отмечено не было ($p=0,9$).

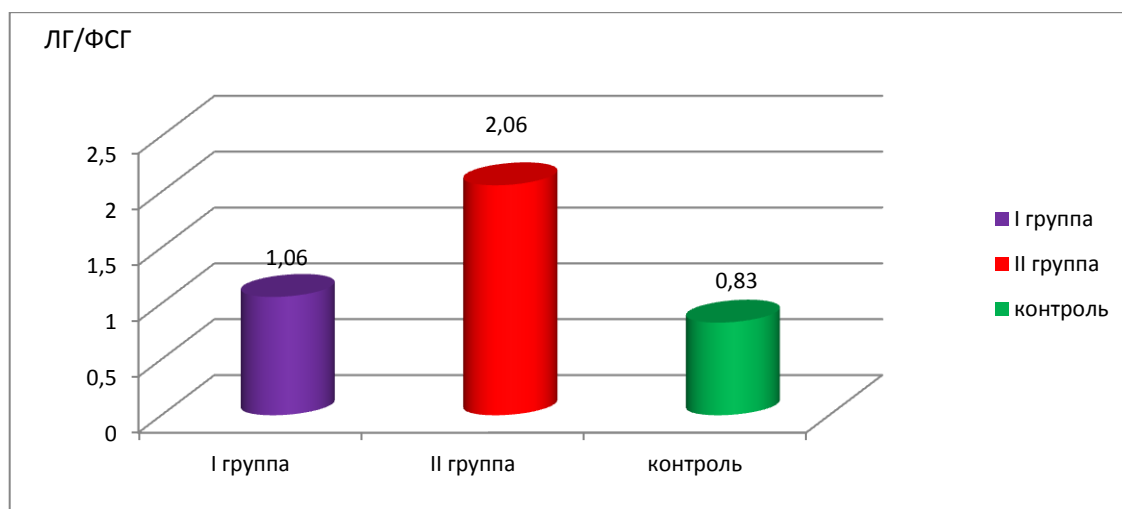


Рисунок 32 - Коэффициент ЛГ/ФСГ у пациенток исследуемых групп.

При изучении корреляционной связи гонадотропных гормонов гипофиза с исследуемыми андрогенами прямая корреляция была выявлена в группе подростков с овариальной дисфункцией.

При анализе внутригрупповых корреляций выявлены положительные корреляции высокой достоверности между ЛГ и ДГЭА, ЛГ и ДГТ в I группе, а также между ЛГ и ДГЭА-С, а также ЛГ и 17-ОП во II группе (таблица 30, 31).

Выявлена отрицательная корреляционная связь ГнРГ с уровнем ЛГ у подростков с гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла (таблица 32).

Таблица 30 - Показатели корреляционной связи гонадотропинов и эстрадиола с андрогенами обследуемых I группы

Показатели		17-ОП	ДГЭА	ДГЭА-С	ΔА4	ДГТ
ЛГ	R	-0,094	-0,037	0,378	-0,116	0,433
	p	0,6202	0,8722	0,043	0,6156	0,0501
ФСГ	R	-0,039	-0,079	-0,095	-0,177	-0,104
	p	0,8361	0,7345	0,6239	0,4416	0,6538
Э2	R	0,16	-0,165	-0,058	0,189	0,033
	p	0,407	0,4741	0,7688	0,4116	0,8866

Таблица 31 - Показатели корреляционной связи гонадотропинов и эстрадиола с андрогенами обследуемых II группы

Показатели		17-ОП	ДГЭА	ДГЭА-С	ΔА4	ДГТ
ЛГ	R	0,391	0,199	0,394	0,181	-0,014
	p	0,004	0,2592	0,0068	0,4316	0,9509
ФСГ	R	0,158	0,13	-0,097	-0,367	-0,356
	p	0,6247	0,4629	0,5209	0,1015	0,1132
Э ₂	R	-0,401	0,163	-0,085	-0,522	0,343
	p	0,0043	0,3647	0,5802	0,0182	0,1386

Таблица 32 - Показатели корреляционной связи ГнРГ с гонадотропинами и эстрадиолом у пациенток обследуемых групп

Группы \ Показатели	ЛГ		ФСГ		Э ₂	
	R	p	R	p	R	P
I группа (n=127)	-0,15	0,10	-0,12	0,11	-0,15	0,56
II группа (n=138)	-0,57	0,03	-0,80	0,19	-0,15	0,09

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;

знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;

p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Таблица 33 - Показатели корреляционной связи КРГ с гонадотропинами и эстрадиолом у пациенток обследуемых групп

Группы \ Показатели	ЛГ		ФСГ		Э ₂	
	R	p	R	p	R	P
I группа (n=127)	0,75	0,10	-0,92	0,11	-0,85	0,56
II группа (n=138)	0,57	0,03	-0,80	0,19	-0,55	0,04

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;

знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;

p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Нейроны, секретирующие КРГ, подавляют активность центра репродуктивной системы. Этот факт подтверждает наличие достоверной корреляционной связи КРГ (таблица 33) с ЛГ у подростков с дисфункцией яичников.

Установлена достоверная отрицательная корреляция орексина А (таблица 34) с уровнем ЛГ у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла. Кроме этого отмечена достоверная прямая корреляция орексина А с эстрадиолом во II группе обследуемых.

Таблица 34 - Показатели корреляционной связи орексина А с гонадотропинами и эстрадиолом у пациенток обследуемых групп

Показатели Группы	ГнРГ		ЛГ		ФСГ		Э ₂	
	R	p	R	p	R	p	R	P
I группа (n=127)	0,53	0,08	0,68	0,01	0,04	0,2	0,85	0,56
II группа (n=138)	0,82	0,03	-0,68	0,01	0,08	0,3	0,55	0,04

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену

4.2. 3 Исследование уровня пролактина у девочек - подростков клинических групп

Медиана пролактина у пациенток с СГА превышала показатели здоровых девочек (517 мМЕ/л против 324 мМЕ/л, $p=0,04$). У пациенток с СГА высокие значения пролактина (>1000 мМЕ/л) отмечены у 9,6%, тогда как в группе здоровых подростков показателей гормона выше данного предела зафиксировано не было.

В I группе показатели гормона превышали референсные значения в 26,7% случаев, тогда как во II группе значения пролактина выше референсных показателей были выявлены у 47,8% обследуемых ($p=0,04$). Следует отметить (рисунок 33), что у подростков II группы, медиана значений гормона в 1,9 раза превышала таковую девочек группы контроля (620 мМЕ/л и 324 мМЕ/л, соответственно,

$p=0,005$). Достоверных отличий между показателями пролактина I и II группы выявлено не было ($p=0,9$).



Рисунок 33 - Уровень пролактина у пациенток исследуемых групп.

При обследовании пациенток галакторея была отмечена у 17,3% девочек-подростков. У 63,2% пациенток с повышением уровня пролактина при осмотре невролога была зафиксирована различная патология ЦНС в виде астено-невротического синдрома, вегетативной дистонии, гипоталамической дисфункции. Указание на перинатальное неблагополучие, травмы головного мозга были получены в 54,4% случаев. Для исключения органических изменений гипофиза проводилось исследование глазного дна и полей зрения. Изменения сосудов глазного дна было выявлено у 45,8% девочек-подростков с повышением пролактина. Концентрических сужений цветных полей зрения не отмечалось ни в одном из случаев. По результатам МРТ-обследования у 5,7% пациенток с повышением пролактина более 1000 мМЕ/л были обнаружены признаки микроаденомы гипофиза, размер которых не превышал 0,5 мм.

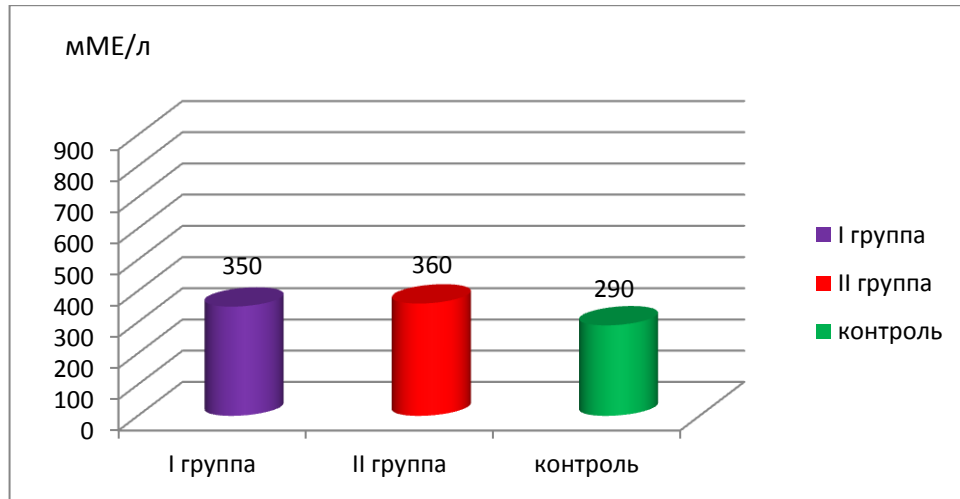


Рисунок 34 - Уровень вечернего пролактина у пациенток исследуемых групп.

Анализ вечерних показателей пролактина (рисунок 34) выявил, что медиана данного гормона снижалась по сравнению с базальными показателями у девочек-подростков с гиперандрогенией, при этом соотношение пролактин утренний/вечерний составило $1,31 \pm 0,25$ в I группе, во II группе - $1,72 \pm 0,47$, тогда как в контроле - $1,20 \pm 0,21$.

Таким образом, среди пациенток с нарушениями менструального цикла гиперпролактинемия была констатирована более чем в половине случаев. Наличие достоверной корреляции уровня пролактина с показателями андрогенов (таблица 35) указывает на тесную патогенетическую взаимосвязь между гиперандрогенией и формированием гиперпролактинемии.

Таблица 35 - Показатели корреляционной связи пролактина с андрогенами

17-ОП		ДГЭА		ДГЭА-С		ΔА4		Т		Т _{св}		ДГТ		ГСПС	
R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
0,87	0,4	0,85	0,003	0,13	0,18	0,12	0,75	0,18	0,04	0,39	0,03	0,95	0,001	-0,51	0,01

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Содержание эстрадиола в крови (рисунок 35) показало снижение средних значений гормона в 1,6 раза у пациенток с СГА по сравнению с контрольной группой ($p=0,002$). Уровень эстрадиола достоверно не отличался между I и контрольной группой ($p=0,9$). У девочек II группы показатели гормона были в 1,7 раза и в 2,1 раза ниже, чем в I группе и группе контроля ($p=0,04$ и $p=0,001$, соответственно), что свидетельствовало о снижении функции яичников на фоне гиперсекреции андрогенов.



Рисунок 35 - Уровень эстрадиола у пациенток обследуемых групп.

При анализе содержания прогестерона в сыворотке крови отмечалась тенденция к его снижению по сравнению с группой контроля, не достигавшая, однако, степени достоверности различий ($p=0,9$). Статистически значимых отличий между группами также выявлено не было.

Таким образом, выявлены существенные сдвиги в регуляции гонадотропной оси у пациенток синдромом гиперандрогении, особенно с менструальной дисфункцией, которые выражаются в снижении продукции ГнРГ, повышении синтеза ЛГ и снижении уровня периферических эстрогенов - эстрадиола. Получены данные о значимой связи адrenaловых андрогенов с формированием дисгонадотропизма и нарушений стероидогенеза в яичниках.

4.3. Исследование факторов фолликулогенеза у девочек-подростков клинических групп

Полноценную функцию яичников определяет понятие овариальный резерв, то есть способность яичников адекватно отвечать на гипофизарную стимуляцию ростом полноценных фолликулов [12]. Высокий уровень андрогенов подавляет созревание фолликулов на разной стадии и приводят к формированию увеличенных в объеме яичников с множеством фолликулов. В этой связи важную роль в фолликулогенезе играет антимюллеров гормон.

Определение уровня АМГ в контрольной группе, соответствовала значениям от 1,5 до 5,2 нг/мл (таблица 36). Во II группе АМГ коррелировал с количеством мелких и средних фолликулов ($R=0,65$, $p=0,03$), тогда как в I группе и в контроле подобной связи не прослеживалось.

Таблица 36 - Исследование показателей фолликулогенеза у пациенток исследуемых групп

Показатели Группы	АМГ (нг/мл)	Ингибин В (пг/мл)	Фоллистатин, (пг/мл)
I группа (n=127)	4,4 (3,80; 5,60)	80,3 (35,7;145,3)	505,0 (360,0;624,0)
II группа (n=138)	8,0 **/ (6,20;12,3)	132,5 **/ (60,4;210,8)	741,5 **/ (193,5;1457,0)
Контрольная группа (n=40)	3,8 (2,10; 5,10)	52,6 (24,9;110,3)	470,0 (390,0;716,0)

Примечание: *-статистические различия между контролем: **-статистические различия между группами

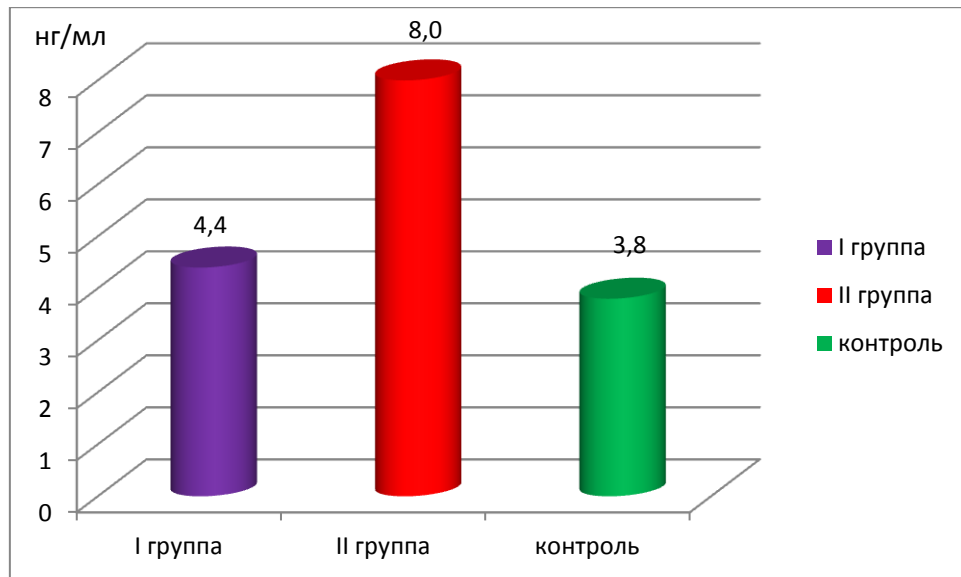


Рисунок 36 - Уровень АМГ у пациенток исследуемых групп.

Нами установлено, что уровень АМГ находился в пределах референсных значений всего у 32,8% пациенток, при этом в группе контроля – у 95% девочек-подростков ($p=0,001$). У пациенток без нарушений менструального цикла медиана АМГ была незначительно выше, чем в контрольной группе, однако статистически различий не имела (рисунок 36). Напротив, у обследуемых II группы показатель АМГ в 1,8 раза превышал значения I группы ($p=0,005$) и в 2,1 раза группы контроля ($p=0,0007$). Повышение АМГ выше границы референсных пределов выявлено у 17,8% пациенток I группы и у 49,4% девочек-подростков II группы ($p=0,003$).

У пациенток, имеющих нарушениями менструального цикла, (таблица 37) выявлена прямая корреляция между уровнем АМГ и андрогенами: $T_{св.}$, ДГЭА, $\Delta A4$. Также отмечена достоверная взаимосвязь между концентрацией АМГ и ЛГ ($R=0,80$, $p=0,02$), с АКТГ ($R=0,59$, $p=0,07$), ингибином В ($R=0,44$, $p=0,01$), и отрицательная корреляция с Э_2 ($R=-0,32$, $p=0,04$). У девочек-подростков, не имеющих нарушения менструального цикла, значимой взаимосвязи между АМГ и андрогенами не обнаружено.

Таблица 37 - Показатели корреляционной связи АМГ с андрогенами у пациенток исследуемых групп

Показатели Группы	17-ОП		ДГЭА		ДГЭА-С		ΔА4		Т _{св}		ДГТ	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
I группа (n=127)	0,20	0,47	0,85	0,05	0,09	0,75	0,78	0,09	0,13	0,64	0,25	0,28
II группа (n=138)	0,15	0,08	0,72	0,03	0,26	0,09	0,81	0,05	0,40	0,001	0,01	0,96

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Нами выявлена достоверная связь зависимость между повышенным уровнем андрогенов крови, уровнем АМГ и эхографическими особенностями яичников, в частности увеличением их объема и количества фолликулов, что нашло отражение в разработанном и предложенном нами способе диагностики нарушений менструальной функции на фоне синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (патент №2535096, 2014 г.).

Поставленная цель достигалась тем, что у пациенток с возрастом менархе не менее 2 лет, имеющих повышение показателей андрогенов в крови (тестостерон, андростерон или дегидроэпиандростерон), а также проявления андрогензависимой дерматии и нормальный менструальный цикл, либо у пациенток без андрогензависимой дерматии, с повышением показателей андрогенов в крови и нерегулярный менструальным цикл, определяют уровень АМГ в крови на 3-5 день менструального цикла. При значениях АМГ от 5,2 нг/мл и выше расценивают как угрожаемых по развитию и прогрессированию овариальной дисфункции; при уровне АМГ более 8,2 нг/мл, в сочетании с наличием эхографических признаков мультифолликулярных яичников расценивают как формирование синдрома поликистозных яичников.

Данный способ не зависит от возрастных параметров, психоэмоционального статуса и позволяет врачу с высокой достоверностью по уровню АМГ в сыворотке крови определить степень риска развития овариальной дисфункции в дальнейшем, а также исключить гипердиагностику СПКЯ у девочек – подростков, своевременно назначить наиболее адекватную патогенетическую терапию.

При анализе уровня ингибина В у пациенток с СГА, выявлен повышенный уровень данного показателя по сравнению с группой контроля [126,9 (80,2; 197,4) пг/мл и 52,6 (24,9; 110,3), соответственно, $p=0,002$], хотя в целом, его показатели у всех обследованных соответствовали официальным референсным пределам. При этом у обследуемых II группы (рисунок 37) медиана ингибина В - в 2,5 раза превышала показатели группы контроля ($p=0,0009$) и в 1,6 раза показатели I клинической группы ($p=0,004$). В то же время показатели ингибина В у пациенток I группы достоверно не отличалась от группы контроля ($p=0,9$).

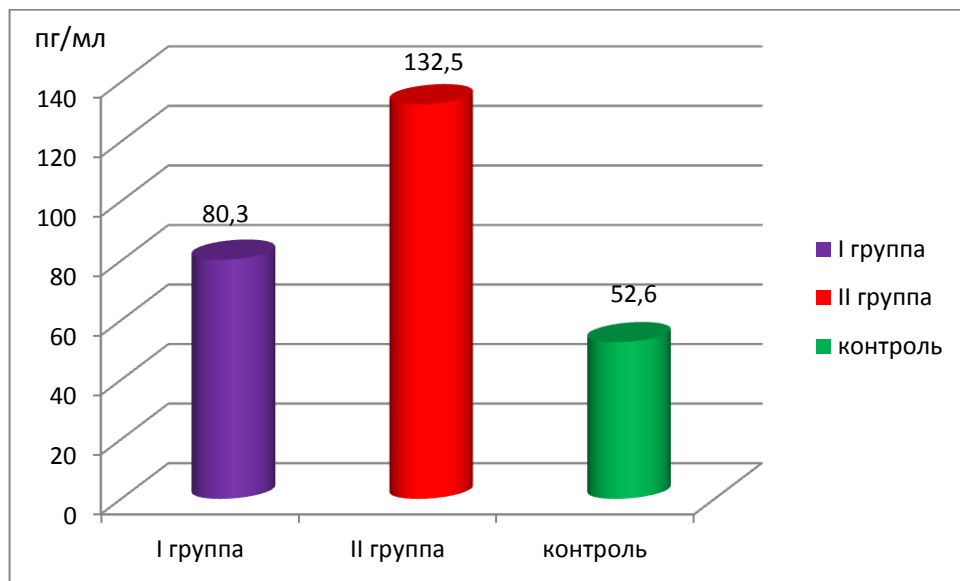


Рисунок 37- Уровень ингибина В у пациенток исследуемых групп.

Определяемые на фоне олигоменореи или аменореи повышенные значения ингибина В, не сигнализируют о достижении фолликулами овуляторной зрелости, а всего лишь косвенно свидетельствуют о созревании множества фолликулов. Данный факт демонстрирует установленная положительная корреляция ингибина В с размером фолликулов ($R=0,6$; $p=0,0004$), концентрацией АМГ ($R=0,44$;

$p=0,01$), с ЛГ ($R=0,61$; $p=0,04$), соотношением ЛГ/ФСГ ($R=0,51$; $p=0,04$), Т ($R=0,32$; $p=0,05$) и орексином А ($R=0,67$; $p=0,01$) у подростков имеющих нарушения менструального цикла.

В I группе пациенток уровень ингибина В положительно коррелировал с уровнем ФСГ ($R=0,42$; $p=0,03$), установлены обратные корреляции уровня ингибина В с уровнем 17-ОП ($R=-0,42$; $p=0,06$), ДГЭА-С ($R=-0,72$; $p=0,006$), Т ($R=-0,36$; $p=0,06$) и ДГТ ($R=-0,57$; $p=0,01$).

У здоровых в пубертате фоллистатин колеблется в пределах 200-600 нг/мл. Исследование показателей фоллистатина у девочек-подростков с СГА (рисунок 38) выявило статистически значимое увеличение его значений по сравнению с группой контроля [725,0, (193,5; 1457,7) пг/мл и 470,0 (390,0; 716,0) пг/мл, соответственно, ($p=0,004$)].

В контрольной группе не отмечено случаев превышения диапазона значений фоллистатина, тогда как в I группе выявлены повышенные значения фоллистатина в 19, 6% случаев, а во II группе – в 34,1% случаев ($p=0,02$).

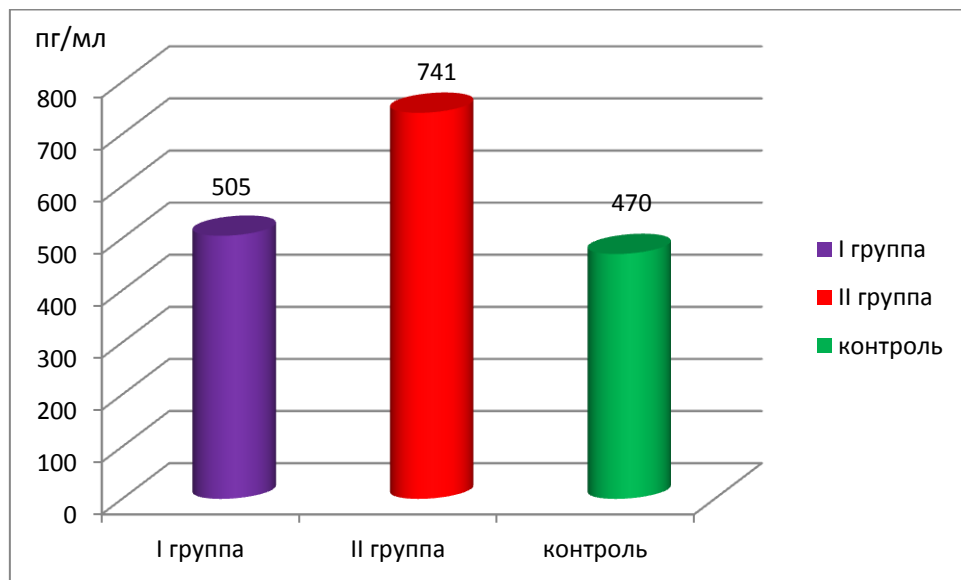


Рисунок 38 - Уровень фоллистатина у пациенток исследуемых групп.

У обследуемых с нарушениями менструального цикла показатели фоллистатина была статистически значимо выше значений I группы, и превышали показатели группы контроля ($p=0,006$ и $p=0,0001$, соответственно). Эти данные подтверждают мнение, о том, что нарушения различных составляющих полноценного

фолликулогенеза могут явиться дополнительным фактором развития овариальной дисфункции.

Исследование взаимосвязи фоллистатина с андрогенами показало статистически достоверную положительную связь с 17-ОП, ДГЭА, ДГЭА-С, Т_{св} в обеих группах обследуемых и андростендионом в I группе (таблица 38).

Таблица 38 - Результаты корреляционной связи фоллистатина с андрогенами у пациенток исследуемых групп

Показатели	17-ОП		ДГЭА		ДГЭА-С		ΔА4		Т _{св}		ДГТ	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Группы												
I группа (n=127)	0,52	0,06	0,69	0,05	0,37	0,06	0,707	0,05	0,39	0,08	0,23	0,34
II группа (n=138)	0,17	0,05	0,79	0,005	0,73	0,002	-0,19	0,65	0,78	0,01	-0,24	0,33

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;

знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;

p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Выявлена прямая корреляция фоллистатина с ФСГ в I группе, с ГнРГ во II группе (таблица 39). Во II группе установлена достоверная обратная корреляция фоллистатина с уровнем ФСГ и эстрадиола. Нами также установлена прямая корреляция между фоллистатином и АКТГ в обеих группах.

Таблица 39 - Результаты корреляционной связи фоллистатина с гонадотропными гормонами, пролактином и половыми стероидами у пациенток исследуемых групп

Показатели Группы	ГнРГ		ЛГ		ФСГ		Пролактин		Э ₂	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
I группа (n=127)	-0,26	0,44	0,17	0,15	0,52	0,006	0,22	0,26	-0,08	0,22
II группа (n=138)	0,76	0,001	-0,52	0,07	-0,80	0,03	0,2	0,23	-0,71	0,04

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;
знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Определялась прямая корреляция фоллистатина с уровнем АМГ в I группе (R=0,82; p=0,05), при отсутствии сколько-нибудь значимой связи с уровнем ингибина В. В то же время во II группе фоллистатин не коррелировал ни с АМГ, ни с уровнем ингибина В. У обследуемых со значениями фоллистатина в крови > 1000 пг/мл не выявлено ни одного случая повышения уровня АМГ. Так же среди пациенток с показателями АМГ > 10 нг/мл не отмечено случаев увеличения фоллистатина выше контрольных пределов.

Таким образом, корреляция фоллистатина с андрогенами свидетельствует о патогенетической связи между избытком андрогенов и нарушением фолликулогенеза в яичниках.

На основании представленных данных нами предложена классификация тяжести дисфункции яичников у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении, выделив в каждой группе по 2 подгруппы в зависимости от степени повышения уровня АМГ или фоллистатина (*патент № 2690502*). Девочки-подростки с вторичной аменореей вошли в последнюю подгруппу.

**Классификация синдрома гиперандрогении по степени тяжести
дисфункции яичников:**

Подгруппа 1 А – регулярный м/цикл + наличие андрогензависимой дермопатии + норма АМГ и/или фоллистатина (отсутствие дисфункции яичников)

Подгруппа 1 Б – регулярный м/цикл + наличие андрогензависимой дермопатии + АМГ > 5 нг /мл и/или фоллистатина > 600 пг/мл (субклиническая форма дисфункции яичников)

Подгруппа 2 А – нарушение ритма менструаций + наличие андрогензависимой дермопатии + повышение АМГ до 10 нг /мл и/или фоллистатина до 1000 пг/мл (дисфункция яичников легкой степени)

Подгруппа 2 Б – нарушение ритма менструаций + наличие андрогензависимой дермопатии + повышение АМГ >10 нг /мл и/или фоллистатина > 1000 пг/мл (дисфункция яичников тяжелой степени).

**4.4. Взаимосвязь гормонального статуса с формированием модели
гендерного поведения, характерологических и психоэмоциональных
особенностей девочек-подростков с синдромом гиперандрогении**

Исследование базальных показателей андрогенов в зависимости от типа поло-ролевой ориентации (таблица 40) выявило повышение уровня 17-ОП с андрогинным типом личности, по сравнению с девочками, имеющими преобладание фемининных черт ($p=0,05$).

Отмечено статистически значимое повышение ДГЭА-С и Тсв в крови пациентов с СГА, имеющих андрогинный тип гендерной ориентации ($p=0,05$ и $p=0,04$, соответственно), а также тенденция к увеличению показателей ДГТ и андростендиона ($p>0,05$).

Нами была отмечена прямая корреляция ДГЭА-С и ДГТ с суммой баллов по шкале маскулинности и обратная корреляция ДГЭА-С, ΔА4 и Т св. с количеством фемининных баллов (таблица 41).

Таблица 40 - Показатели уровня андрогенов с учетом типа полоролевой ориентации

Показатели Данные анкетирования	17-ОП (нг/мл)		ДГЭА (нг/мл)		ДГЭА-С (мкг/мл)		ΔА4 (нг/мл)		Т (нмоль/л)		Т _{св} (пг/мл)		ДГТ (пг/мл)	
	Андрогинный тип	1,90 *	(0,80; 2,80)	11,8	(9,3; 13,4)	5,15*	(2,60; 5,90)	4,5	(3,7; 4,9)	1,10	(0,90; 1,20)	3,70*	(0,90; 6,20)	496
Фемининный тип	0,90	(0,50; 1,40)	10,8	(8,7; 11,4)	3,30	(2,20; 4,50)	3,9	(1,20; 3,60)	0,90	(0,70; 1,10)	2,05	(1,20; 3,60)	411	(330; 460)

Примечание: * – статистические различия между группами

Таблица 41 - Результаты анализа корреляционной связи андрогенов с показателями полоролевой аутоидентификации

Показатели Данные анкетирования	17-ОП		ДГЭА-С		ΔА4		Т		Т _{св}		ДГТ	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Маскулинность	0,02	0,85	0,29	0,05	0,04	0,55	0,06	0,66	0,15	0,31	0,74	0,02
Фемининность	0,11	0,40	-0,15	0,02	-0,80	0,05	0,15	0,28	-0,95	0,004	-0,85	0,01
Индекс М-F(IS)	0,18	0,93	-0,06	0,64	0,09	0,12	0,07	0,62	-0,21	0,03	0,07	0,42

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену: знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Исследование базальных показателей гонадотропных гормонов гипофиза, пролактина и эстрадиола (таблица 42) показало увеличение показателей ЛГ у девочек-подростков с андрогинным типом ориентации по сравнению с фемининным типом (p=0,05).

Таблица 42 - Показатели гонадотропинов, пролактина и эстрадиола с учетом типа полоролевой ориентации

Показатели Данные анкетирования	ЛГ (мМЕ/л)		ФСГ (мМЕ/л)		ПРЛ (мМЕ/л)		Э ₂ (пг/мл)	
Андрогинный тип	7,20*	(4,50; 10,0)	5,30	(3,40; 7,50)	544,0	(301,0; 711,0)	43,0*	(21,0; 91,0)
Фемининный тип	4,20	(3,15; 5,45)	5,90	(4,20; 7,50)	510,0	(333,0; 675,0)	84,0	(32,0; 128,0)

Примечание: * – статистические различия между группами

Связь между нарушением регуляции оси гипоталамус-гипофиз-яичники у обследуемых девочек-подростков с тенденцией к преобладанию тех или иных гендерных черт личности доказывает отрицательная корреляция ЛГ с суммой баллов по шкале фемининности, положительная корреляция ФСГ с суммой баллов по шкале фемининности, а также отрицательной корреляции ФСГ с количеством маскулинных баллов (таблица 43).

Таблица 43- Результаты анализа корреляционной связи гонадотропинов и эстрадиола с показателями полоролевой ориентации

Показатели Данные анкетирования	ЛГ		ФСГ		Пролактин		Э ₂	
	R	p	R	p	R	P	R	p
Маскулинность	0,05	0,70	-0,18	0,03	0,11	0,42	0,08	0,56
Фемининность	-0,12	0,02	0,02	0,02	-0,23	0,09	-0,01	0,91
Индекс M-F(IS)	0,01	0,93	0,10	0,44	-0,005	0,97	0,15	0,04

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену: знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Нами было зарегистрировано снижение средних показателей эстрадиола в 2,5 раза у пациенток с доминированием андрогинных черт ($p=0,04$) по сравнению с девочками, имеющими фемининный тип полоролевой ориентации, что доказано достоверной корреляцией содержания эстрадиола с индексом маскулинности-фемининности ($R=0,15$; $p=0,04$).

При анализе внутригрупповых корреляций у пациенток I группы была выявлена достоверная отрицательная связь индекса IS с АКТГ ($R=-0,43$; $p=0,08$), положительная связь с уровнем тревожности ($R=0,45$; $p=0,02$) и с Ξ_2 ($R=0,85$; $p=0,04$). Также в этой группе отмечалась положительная связь баллов маскулинности с Т и Т св ($R=0,29$; $p=0,09$, $R=0,35$; $p=0,08$, соответственно), ДГЭА-С ($R=0,42$; $p=0,03$) и $\Delta A4$ ($R=0,79$; $p=0,05$), пролактином ($R=0,85$; $p=0,04$). Выявлена отрицательная связь баллов фемининности с КРГ ($R=-0,67$; $p=0,02$) и с уровнем Т св ($R=-0,41$; $p=0,04$).

У пациенток с овариальной дисфункцией была выявлена достоверная положительная связь индекса IS с баллами по шкале дистимии ($R=0,34$; $p=0,04$), с ГнРГ ($R=0,61$; $p=0,03$). Выявлена положительная связь баллов фемининности с уровнем гипертимности ($R=0,89$; $p=0,008$), с КРГ ($R=0,63$; $p=0,08$), отрицательная связь с 17-ОП ($R=-0,58$; $p=0,04$) и АКТГ ($R=-0,63$; $p=0,09$). Также в этой группе отмечалась отрицательная связь баллов маскулинности с ИМТ ($R=-0,34$; $p=0,05$), с КРГ ($R=-0,62$; $p=0,02$), положительная связь с $\Delta A4$ ($R=0,57$; $p=0,08$), и ЛГ ($R=0,69$; $p=0,01$).

У пациенток с синдромом гиперандрогении была выявлена тенденция к повышению уровня ДГТ ($p=0,09$), Т ($p=0,06$) и Т св ($p=0,01$) при наличии высокого уровня личностной тревожности в сравнении с пациентками, имеющих низкий уровень личностной тревожности (таблица 44).

Таблица 44 - Показатели уровня андрогенов с учетом степени личностной тревожности у пациенток исследуемых групп

Показатели Степень тревожности	17-ОП (нг/мл)	ДГЭА (нг/мл)	ДГЭА-С (мкг/мл)	ΔА4 (нг/мл)	Т (нмоль/л)	Т св (пг/мл)	ДГТ (пг/мл)
Высокая	1,3	13,5	3,8	4,72	1,66	4,65*	496
Низкая	1,2	11,9	3,2	4,05	1,17	2,37	402

Примечание: * – статистические различия между группами

При анализе внутригрупповых корреляций в I группе, то есть без НМЦ выявлена положительная корреляция баллов личностной тревожности с индексом IS ($R=0,45$; $p=0,02$), вечерними показателями пролактина ($R=0,39$; $p=0,03$), ситуативной тревожности с АКТГ ($R=0,67$; $p=0,02$).

Во II группе зарегистрирована положительная корреляция баллов личностной тревожности с эмотивностью ($R=0,44$, $p=0,007$), положительная корреляция баллов ситуативной тревожности с АМГ ($R=0,32$; $p=0,07$), объемом яичников ($R=0,42$; $p=0,02$) и баллами по шкале застревания ($R=0,34$; $p=0,04$).

Для изучения адаптационных возможностей организма обследуемых нами применялся стандартизированный лабораторный стресс-тест [154]. Длительность теста составляла 5 минут, в течение которых испытуемая выполняла арифметические действия. Обследование производилось с 8 до 9 часов утра (при помощи заранее установленного в вену кубитального катетера) и включало исследование содержания базальных и стимулированных в результате теста показателей 17-ОП, ДГТ, Т, Тсв, ДГЭА, ДГЭА-С, андростендиона, ΔА4 методом иммуноферментного анализа.

Нами были выявлены статистически значимые различия стимуляционного/базального коэффициента 17-ОП во II клинической группе по сравнению с контрольной группой и показателями коэффициента тестостерона в I и II группах по сравнению с группой контроля (таблица 45).

Таблица 45 - Показатели коэффициента стимуляционного/базального уровня андрогенов у пациенток исследуемых групп

Показатели Группы	17-ОП	ДГЭА	ДГЭА-С	ΔА4	Т	Т св	ДГТ
I группа (n=127)	1,26	1,05	1,15	1,05	1,11	1,04	1,05
II группа (n=138)	1,43*	1,14	1,21	1,05	1,05*/**	1,02	1,15
Контрольная группа (n=40)	1,05	0,96	0,92	1,0	0,70	0,90	0,95

Примечание: *– статистические различия между контрольной группой **–статистические различия между группами

В остальных случаях статистически достоверных различий между группами выявлено не было.

Таким образом, у пациенток с гиперандрогенией андрогинный тип полоролевой ориентации встречается почти в 2 раза чаще, чем среди условно здоровых подростков ($p=0,016$). Прямая корреляция ДГЭА-С и ДГТ с количеством баллов по шкале маскулинности и обратная корреляции ДГЭА-С, ΔА4 и Тсв. с суммой баллов по шкале фемининности свидетельствует о зависимости формирования модели гендерного поведения девочки-подростка от гормонального фона.

Выявленная тенденция к повышению уровня андрогенов при наличии высокого уровня личностной тревожности в сравнении с пациентками, имеющих низкий уровень личностной тревожности и статистически значимое повышение некоторых фракций андрогенов в ходе проводимой умственной нагрузки указывает на существенное влияние психоэмоционального состояния девочки-подростка на клинико-лабораторные проявления синдрома гиперандрогении.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время чрезвычайно важна проблема коррекции состояний, связанных с избытком продукции андрогенов, особенно на начальных этапах развития, когда патологические процессы с высокой долей вероятности обратимы, а рациональные лечебно-профилактические меры могут сохранить будущей женщине репродуктивную функцию. На сегодняшний день это достаточно широкое понятие, включающее в себя множество разнонаправленных по патогенезу, но сходных по клинической картине состояний [22,15].

Изучение синдрома гиперандрогении начиналось с попыток выделения адреналовой, овариальной или центральной формы, развивающейся, соответственно, как результат нарушенного стероидогенеза в надпочечниках, яичниках или дисфункции нейроэндокринных механизмов. Позднее пришло понимание того, что выделение сугубо моногенной формы достаточно условно, учитывая, что синдром гиперандрогении характеризуется сложным комплексом нарушений во всех звеньях регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналово-овариальной оси и сопровождается каскадом репродуктивных, метаболических дерматологических и психоэмоциональных последствий. Поэтому большинство авторов признают сочетанный, комбинированный механизм развития гиперандрогенных событий и необходимость комплексного подхода к изучению данного вопроса.

Анализ имеющихся публикаций, показал, что большинство них отражают высокую частоту проявлений синдрома гиперандрогении у взрослых женщин, по-прежнему делая попытки выделить «чистые формы» синдрома, связав их с определенным набором генов. За границами внимания оставалось системное исследование факторов, ведущих к нарушению функции яичников. Не уточнена роль наследственных и преморбидных факторов, модулирующих патологическое влияние гиперсекреции андрогенов в подростковом и юношеском возрасте. Не изучалась роль нейроэндокринных регуляторов и факторов фолликулогенеза, их взаимодействие в инициации овариальной дисфункции при гиперандрогении. В результате сложилось колоссальное расхождение между признанием разнообразия клинической синдромологии СГА и пониманием патогенетических механизмов

ее формирования, а, следовательно, возможностью целенаправленного воздействия на них.

Таким образом, основной целью предпринятого нами исследования явилось уточнение роли возможных патофизиологических механизмов при гиперандрогении в подростковом возрасте, определив, спектр андрогенных нарушений. Представлялось также важным исследовать клинико-патогенетические параллели между клиническими проявлениями СГА и изменением показателей некоторых нейроэндокринных регуляторов, таких как кортикотропин, орексин, гонадолиберин, каждый из которых связан с определенными физиологическими процессами в системе ЦНС-яичники-надпочечники. Весьма значимым предполагалось изучение роли факторов фолликулогенеза в развитии овариальной дисфункции при СГА, связав их характеристики с изменениями андрогенного состава крови и нейроэндокринной дисрегуляцией. Замеченные в результате длительного наблюдения, некоторые особенности психических функций данной категории пациенток, послужили поводом для изучения взаимосвязи последних с некоторыми клиническими и гормональными проявлениями СГА. В результате исследования с этиопатогенетических позиций должна быть разработана система мероприятий по ранней диагностике и обоснованной коррекции синдрома гиперандрогении у девочек-подростков.

Проведено обследование 265 девочек в возрасте от 15 - 17 лет включительно, которые были разделены на клинические группы: в I группу вошли 127 девочек-подростков с андрогензависимой дермопатией (акне, гирсутизм) и регулярным менструальным циклом, II группу составили 138 пациентки с андрогензависимой дермопатией (акне, гирсутизм), первичной, вторичной олигоменореей или вторичной аменореей.

Из клинических проявлений синдрома гиперандрогении наибольший удельный вес -68,8% занимал гирсутизм различной степени тяжести, у 57,3% девочек-подростков имелись акне. Анализ нарушений ритма менструаций у обследуемых показал, что первичная или вторичная олигоменорея отмечена в 88,8% случаев, а вторичная аменорея наблюдалась у 11,2% девочек-подростков.

Главным показателем репродуктивного здоровья девочки-подростка является менструальный цикл. Сохранение нарушений ритма менструаций спустя два и более года после менархе в сочетании с проявлениями гиперандрогении должно явиться поводом для настороженности. В нашем исследовании девочки-подростки с нарушениями менструального цикла и клиническими признаками гиперандрогении в 24,6% случаев имели позднее менархе.

Доминирующим источником секреции андрогенов в препубертатном и раннем пубертате являются надпочечники. 17-ОП является самым «слабым» андрогеном, неактивным предшественником в биосинтезе гормонов и имеет АКТГ-зависимый суточный ритм. Наибольшие значения гормона отмечаются в утренние часы и самые низкие показатели в ночное время. В случае дефекта фермента 21-гидроксилазы 17-ОП не может эффективно превращаться в кортизол. Симптомы гиперпродукции андрогенов нарастают в пубертатном и в постпубертатном периоде в случае, если дефект фермента незначителен. Нами установлено, что увеличение уровня 17-ОП у обследуемых только в 6,4% случаев было обусловлено результатом генных мутаций, выявленных методом молекулярно-генетического анализа. Установлено достоверное повышение 17-ОП у пациенток с нарушениями цикла по сравнению с подростками, имеющими только дерматологические проявления синдрома. В связи с тем, что 17-ОП - непосредственный предшественник андростендиона, более активного гормона в цепи синтеза андрогенов, вышеуказанные данные дают возможность предположить о имеющейся генетической склонности к усилению адреналового гормоногенеза с физиологической активацией оси в периоде пре- и раннего пубертата.

Основным андрогеном, участвующих в подготовке организма девочки к пубертату является ДГЭА и ДГЭА-С, которые в 95% синтезируются в надпочечниках. ДГЭА обладает более слабым андрогенным действием, по сравнению с ДГЭА-С. ДГЭА, являясь предшественником половых стероидов, способен синтезироваться в наиболее активные андрогены – тестостерон и дигидротестостерон.

В нашем исследовании отмечено повышение содержания ДГЭА, ДГЭА-С у пациенток с нарушениями ритма менструаций по сравнению с группой подрост-

ков, имеющих только кожные симптомы СГА. Гиперпродукцию ДГЭА и ДГЭА-С можно расценить как неклассическую форму ВГКН со сниженной активностью 11 β -гидроксилазы и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. По данным ряда авторов, повреждения вышеуказанных ферментов могут явиться причиной преждевременного адренархе [198]. Указание на преждевременное или ускоренное адренархе отмечено в 39,4% случаев, на инверсию пубертата - в 43,1%, напротив в группе здоровых подростков половое созревание начиналось в физиологические сроки. Стоит отметить, что феномен инвертированного пубертата с высокой долей вероятности является ранним признаком андрогенизации организма и основой для формирования синдрома гиперандрогении.

По данным литературных источников известно, что около 25% тестостерона секретируется яичниками, 25% - надпочечниками примерно 50% образуется путем конверсии из андростендиона в периферических тканях. Гиперсекреция андрогенов на фоне различных метаболических нарушений ведет к снижению количества транспортного белка - глобулин связывающего полового стероида. В проведенном исследовании нами установлено статистически значимое повышение уровня Тсв у пациенток с СГА по сравнению группой контроля. Увеличение Тсв выше нормативных пределов отмечалось всего у 21,6% девочек, тогда как повышенный уровень ДГЭА-С имел место у 45,6% обследуемых, ДГЭА в 57,6% случаев. Интересен факт, что повышение уровня ДГЭА и ДГЭА-С не всегда имело место у одной и той же пациентки, поэтому общее число девочек, имеющих повышение какого-либо из этих показателей, достигало 62,4%. Повышение содержания Тсв только у 15,1% обследуемых сочеталось с нормальным уровнем ДГЭА-С и 17-ОП. Таким образом, нельзя не считаться, что доминирующим источником гиперпродукции свободного тестостерона у девочек с СГА явились андрогены надпочечникового происхождения. Существуют адреналовые формы синдрома гиперандрогении, при которых уровень тестостерона не повышен. Данный факт объясняет трудности в интерпретации результатов исследования, так как вирильные симптомы чаще сочетаются с повышенным уровнем тестостерона и дигидротестостерона, а не ДГЭА-С или 17-ОП. Статистически значи-

мое уменьшение ГСПС у пациенток с нерегулярным менструальным циклом обусловлено угнетением синтеза белка в условиях гиперсекреции андрогенов.

При исследовании суточных биоритмов андрогенов было установлено, что у обследованных девочек-подростков II группы вечернее снижение секреции андрогенов происходило существенно реже, чем в I группе пациенток. Вероятнее всего, десинхронизация регуляторных функций гипоталамуса и обратной связи со стороны надпочечников приводит к нарушению цикличности выработки гормонов.

Также следует отметить, что вечернее повышение уровней андрогенов, при их нормальных или повышенных утренних значениях было наиболее характерно для сульфатированной формы ДГЭА, 17-ОП, ДГТ и Тсв, что является более чем веским доказательством нарушений суточных биоритмов АКТГ-зависимых гормонов. Изучение биоритма андрогенов у женщин с нарушениями менструального цикла выявило показательный 24-часовой ритм колебаний андростендиона и свободного тестостерона, при отсутствии существенных циркадных колебаний ДГЭА-С, при этом отмечался акрофазный сдвиг последнего. Именно различиями в суточной вариабельности колебаний андрогенов некоторые исследователи объясняют проявления СГА у части женщин, имеющих нормальные их утренние значения.

Исследование показателей вечерней секреции андрогенов у девочек-подростков с СГА в большинстве случаев выявляет обычный суточный ритм их секреции. В тоже время, у части обследованных выявлялось отсутствие существенного снижения их секреции, либо даже её повышение в вечерние часы, чаще встречающееся у подростков с СГА при нарушенном менструальном цикле. Данный феномен можно объяснить вероятнее всего, нарушением регуляции суточного биоритма их секреции на гипоталамо-гипофизарном уровне, более выраженном у пациенток с наличием овариальной дисфункции. Следовательно, нормальные показатели утренних андрогенов, полученные при стандартном обследовании пациенток с СГА, не исключают возможности повышенной их среднесуточной концентрации, что позволяет рекомендовать определение вечерних значений андрогенов

в диагностически спорных ситуациях. Определение нарушения ритма секреции гормонов в соответствии с клинической картиной и другими лабораторными маркерами является важным критерием в диагностике выборе методов лечения СГА у девочек-подростков и прогнозе их репродуктивного здоровья в будущем.

Наиболее часто (72,8%) в группе пациенток с гиперандрогенией встречался повышенный уровень дигидротестостерона, что вполне объяснимо с точки зрения того, что он является конечным метаболитом всей цепочки преобразования андрогенов и может повышаться при разных сценариях нарушения их преобразования. Следующим по частоте встречаемости было повышение уровня ДГЭА (57,6%), андростендиона (52%) и его сульфатной конъюгаты ДГЭА (45,6 %). Выше уже высказывалась гипотеза о возможном наличии у значительной категории пациенток с синдромом гиперандрогении мягких форм мутаций генов 11 β -гидроксилазы. На сегодняшний день известно о 50 различных вариантах мутаций гена 11 β -гидроксилазы, включающих 29 пропусков/точечных мутациях, 5 срастаниях, 3 небольших делециях, 4 грубых делециях, 3 вставках и 2 перегруппировках комплекса (в том числе инверсий)

Гипотеза о наличии мутации гена, определяющего активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы может обсуждаться наравне с другими вариантами адреналовых дисфункций, хотя принято считать, что она относится к числу более редких форм.

Были описаны две изоформы 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы. Тип I 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы синтезируется в периферических тканях, в первую очередь в печени. Следствием недостатка этого изофермента являются нарушения метаболизма желчных кислот и может манифестировать холестаазом, гепатомегалией, стеатореей, а также нарушением метаболизма жирорастворимых витаминов А, Е и D. Тип II 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы происходит почти исключительно в гонадах и надпочечниках и является предметом обсуждения. Различные мутации в гене HSD3B2 было отвечают за различные фенотипические проявления гиперандрогении. Недостаточность данного фермента ведет к дефициту всех трех видов стероидов: кортизола, минералокортикоидов и половых

стероидов. Поэтому можно ожидать клинических проявлений глюкокортикоидной недостаточности и гипогонадизма, наряду с присутствием андрогенных эффектов за счет повышенной секреции ДГЭА.

И, наконец, дефицит соответствующего фермента 3-альфа-дегидрогеназы также может играть определенную роль в гирсутизме. 3-альфа-дегидрогеназа кодируется геном AKR1C2 и необходима для нормального метаболизма ДГТ в периферических тканях. Дефектная активность 3-альфа HSD может привести к повышению уровня ДГТ в тканях с формированием гирсутизма.

Цитохром P450c17 α - ген, кодирующий фермент, участвующий в стероидогенезе, обладает ферментативными активностями 17 α -гидроксилазы и C17,20-лиазы, превращая прегненолон в ДГЭА и прогестерон в андростендион. Обе эти функции модулируются цитохромом b. Хотя цитохром b5 является, как известно, стимулятором CYP активности путем донации второго электрона в каталитическом цикле, в случае CYP17, стимуляция осуществляется через аллостерический механизм. Два посттрансляционных механизма: наличие цитохрома B5 и фосфорилирование серина из P450c17 облегчают взаимодействие P450c17 с P450 оксиредуктазой (POR) для оптимизации переноса электронов. Сетчатая зона – место синтеза андрогенов предшественников, содержит большое количество цитохрома b5, в то время как другие надпочечниковые зоны его практически не имеют. Таким образом, цитохром b5 играет важную роль в синтезе андрогенов коры надпочечников человека, но его потенциальная роль в яичнике не ясна. Активация 17,20-лиазы через фосфорилирование серина связана с резистентностью к инсулину и девочки с увеличенной активностью 17,20-лиазы и преждевременным адренархе имеют тенденцию к развитию СПКЯ.

Мутации гена P450c21 связаны с конкретными типами человеческого лейкоцитов антигена. Особенностью локуса является чрезвычайно высокая скорость рекомбинации. В результате, может быть несколько копий гена P450c21, но только один является функциональным, и его мутации возникают путем рекомбинации с близлежащими генами. Генетическая диагностика пациентов с дефицитом фермента 21 гидроксилазы не является простым делом. Следует подчеркнуть, что

молекулярно-генетическая диагностика является более сложной для выявления дефицита фермента 21 гидроксилазы, чем для многих других моногенных расстройств из-за высокой изменчивости генома региона [128].

Биосинтез андрогенов и эстрогенов происходит в тека и гранулезных клетках яичника. Ферменты-участники стероидогенеза меняются в течение всего менструального цикла. В основном стероиды секретируются в гранулезных клетках. Андростендион синтезируется в фолликулярную фазу благодаря экспрессии тека клетками STAR, P450_{scc}, 3 beta HSD-II, и P450c17, часть которого синтезируется в тестостерон. К повышению секреции эстрадиола в преовуляторном фолликуле ведет увеличение продукции андростендиона и усиление экспрессии HSD-17beta-I и P450_{aro} в гранулезных клетках. К синтезу прогестерона из C-19 стероидов ведет экспрессия STAR, P450_{scc} и 3beta; HSD-II гранулезными клетками и продукция андростендиона тека-клетками в период лютеиновой фазы. В полноценном яичнике одновременно развиваются несколько фолликулов.

В период роста фолликула происходит пролиферация и стероидогенная дифференцировка зернистых клеток. Несмотря на тотальную атрезию фолликулов, некоторые из них сохраняют жизнеспособность. Зернистые клетки фолликула продуцируют фермент ароматазу и секретируют эстрадиол. В фолликулярную фазу ЛГ повышает экспрессию рецептора к LH, STAR, P450_{scc}, 3β-HSD-II, и P450c17, тогда как ФСГ увеличивает в клетках гранулезы экспрессию ароматазы и 17betaHSD-I. Большинство овариальных C19-стероидов производятся из ДГЭА.

Интраовариальные пептиды модулируют фолликулогенез и стероидогенез. Инсулиноподобные факторы роста, по всей видимости, усиливают ответ ФСГ. Гранулезные клетки яичника производит ингибин в двух формах. Уровень ингибина А и В зависит от фаз менструального цикла. Содержание ингибина А повышается прямо пропорционально увеличению диаметра фолликула, достигая пика в лютеиновую фазу. Ингибин В увеличивается в зернистых после стимуляции ФСГ [120]. Уровень ингибина В в крови прямо коррелирует с количеством клеток гранулезы, отражающей качество овариального резерва. Пики ингибина В тормозят выработку ФСГ в раннюю и позднюю фолликулярные фазы. Антральный фолли-

кул увеличивается на 1-2 мм ежедневно в ответ на стимуляцию ФСГ и ЛГ, достигая диаметра доминантного. Клетки тека дифференцируются в интерстициальные клетки, производя большое количество андростендиона.

Регуляция синтеза надпочечниковых андрогенов изучена плохо. Надпочечники плода производит большое количество ДГЭА, но он не играет никакой существенной роли. После рождения адренокортикальная зона надпочечников инволюционирует и производство ДГЭА падает до очень низкого уровня. Сетчатая зона становится морфологически идентифицируемой примерно к 3 годам, но производство ДГЭА не начинается до 7-8 лет. Адренархе определяется повышением сывороточного ДГЭА и является основой так называемого пубархе. Стимул к возникновению адренархе неизвестен. Адренархе возникает только у человека и человекообразных обезьян и, следовательно, его трудно изучить. В период адренархе происходит 100-кратное возрастание уровня ДГЭА, достигая максимума в 25-30 лет, при этом концентрация АКТГ не меняется. Таким образом, большинство современных исследователей адренархе делают упор на интрадреналовый путь синтеза гормонов. Наступление адренархе сопровождается уменьшением активности 3βHSD, увеличением секреции P450c17 и цитохрома b5 в сетчатой зоне, что способствует синтезу ДГЭА.

Фосфорилирование серина в P450c17 также способствует производству ДГЭА, но неизвестно, изменяется ли фосфорилирование P450c17 во время полового созревания. Возможным запрограммированным триггером этих процессов является ИФР-1, вызывающий клеточную пролиферацию в сетчатой зоне, содействуя запуску стероидогенного механизма. В то же время увеличение синтеза цитохрома b5 способствует усилению активности 17,20-лиазы P450c17, которая, вместе со снижением экспрессии 3β-HSD, благоприятствует производству ДГЭА. В отличие от соседней пучковой зоны, сетчатая зона надпочечников преимущественно вырабатывает сульфотрансферазу, обеспечивая дополнительное производство ДГЭА.

Преждевременное половое созревание связано с резистентностью к инсулину, а девочки с преждевременным половым созреванием относятся к группе высокого

риска развития СПКЯ. Известно, что гиперандрогения у женщин с СПКЯ имеет как яичниковое, так и надпочечниковое происхождение. Дефект стероидогенеза, ведущего к серин/треонин-фосфорилированию P450c17 может быть причиной для возрастания секреции андрогенов в обоих надпочечниках и яичниках и в более раннем возрасте, но о таких мутациях еще не сообщалось. Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину при СПКЯ находится на уровне сигнальной трансдукции рецептора инсулина. Следовательно, предполагается, что гиперандрогения и резистентность к инсулину при СПКЯ обусловлены наличием единого молекулярного дефекта.

Таким образом, надпочечники и яичники используют те же ферменты для начального стероидогенеза, но вырабатывают различные ферменты, которые преобразовывают стероиды из предшественников в конечные активные продукты. И надпочечники, и яичники производят ДГЭА в качестве ключевого предшественника андрогенов и эстрогенов. Ключевым ферментом в производстве ДГЭА является P450c17, который катализирует, как 17-альфа гидроксилазу, так и продукцию 17,20-лиазы. Большинство человеческих андрогенов и эстрогенов преобразуются из ДГЭА. Следовательно, понимание биохимии и регуляции P450c17, и, в частности, 17,20-лиазы, имеет существенное значение для понимания сути гиперандрогении при СПКЯ.

С другой стороны, объяснение СГА усилением активности P450c17 неизбежно поднимает вопрос о том, почему мы не наблюдаем у наших пациенток каких-либо проявлений гиперкортизолизма, которые логично было бы наблюдать, имея в виду представленность данного фермента и в коре надпочечников. Напротив, зачастую мы отмечаем некоторые клинические проявления гипокортицизма, такие как низкое АД, сухость и иногда регионарная гиперпигментация, астения.

Таким образом, выявленное в нашем исследовании наиболее частое повышение уровня ДГЭА можно объяснить как наличием мягких (неклассических) форм нарушений стероидогенеза, так и избыточной активацией 17,20-лиазной активности P450c17. Выявленная достоверная положительная корреляция между ДГЭА, ДГТ и андростендионом в обеих клинических группах позволяла предположить, что

ДГЭА является исходным субстратом для последующей цепочки образования андрогенов. Выявленная достоверная положительная корреляционная связь между уровнем базального 17-ОП и показателями базальных ДГЭА, ДГЭА-С, ДГТ в I клинической группе, а также между уровнем базального 17-ОП и показателями базальных ДГТ и андростендиона во II группе позволила предположить участие яичников в гиперпродукции андростендиона у пациентов с овариальной дисфункцией. Наличие прямой корреляции гирсутного числа с 17-ОП в I группе, ДГЭА, ДГЭА-С подтверждает заинтересованность надпочечникового звена в формировании андрогензависимой дермопатии.

Уточнение источника избыточной продукции андрогенов целесообразно при состояниях, обусловленных органическими процессами яичников или надпочечников. В иных случаях, патология имеет преимущественно смешанный характер, а клинические проявления не имеют каких-либо специфических отличий. В связи с этим, необходима разработка новых критериев для уточнения источника избыточной продукции андрогенов с целью оптимизации подходов к терапии данного синдрома. Нам близка позиция авторов, выделяющих следующие формы гиперандрогении [17].

- преимущественно надпочечниковая;
- преимущественно яичниковая;
- смешанная (адреналово-овариальная).

В рамках этих рекомендаций предлагалось проведение супрессивного теста с дексаметазоном по 2 мг/сут в 4 приема в течение 2 дней (малая проба).

В случае снижения тестостерона более чем на 40% и ДГЭА более чем на 60%, источником гиперсекреции андрогенов являются, скорее всего, надпочечники.

В случае изменения показателей тестостерона и снижении ДГЭА и кортизола, источником повышения тестостерона являются, в первую очередь, яичники.

Если снижение тестостерона составляет менее 40%, то яичники и надпочечники вносят комбинированный вклад в формирование гиперандрогении [14].

Для того, чтобы избежать трудоемких и дорогостоящих тестов нами разработан и предложен способ дифференциальной диагностики овариальной и адреналовой

гиперандрогении у девочек пубертатного возраста (патент №2592235, 2015). Поставленная задача достигается тем, что у девочек-подростков с клинической и биохимической гиперандрогенией в сочетании с нарушениями менструального цикла проводят определение андростендиона ($\Delta 4$) и дегидроэпиандростерона (ДГЭА), рассчитывают индекс их соотношения и на основании полученного результата диагностируют овариальную или адреналовую гиперандрогению: при индексе андростендион/дегидроэпиандростерон равном или более 1,0 диагностируют преимущественно овариальную гиперандрогению, при индексе андростендион/дегидроэпиандростерон равном или менее 0,5 диагностируют преимущественно адреналовую гиперандрогению; при уровне 0,5-1,0 диагностируют смешанную гиперандрогению. Вычисление коэффициента гиперандрогении у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла показало, что он является информативным и объективным критерием для проведения дифференциальной диагностики синдрома гиперандрогении.

Согласно нашим данным у подавляющего большинства подростков с СГА (92%) можно было считаться с преимущественно адреналовой или смешанной формой СГА. Лишь в небольшом проценте случаев можно было рассуждать об овариальном источнике гиперандрогении, что соответственно ставит целый ряд вопросов о формировании дифференцированных подходов к лечению СГА.

Можно было бы говорить о преимущественно адреналовом источнике андрогенизации у обсуждаемого контингента подростков, однако универсальный принцип организации стероидогенеза как в надпочечниках, так и в гонадах, предполагает неизбежную вовлеченность яичников в перепроизводство андрогенов в той или иной степени. Этому способствует двойственный механизм регуляции синтеза андрогенов, который носит как отчасти АКТГ-зависимый характер в яичниках, так и отчасти гонадотропинзависимый характер в надпочечниках.

АКТГ-зависимый характер гиперпродукции андрогенов подтверждался более выраженным снижением вечерних показателей андрогенов относительно утренних, поскольку известно, что активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси минимальна именно в вечерние и ночные часы. Гиперсек-

реция свободного тестостерона, которая наблюдалась у небольшой части наших пациенток, очевидно, была в меньшей степени обусловлена адреналовым происхождением.

Сравнительный анализ особенностей гиперсекреции андрогенов у обследуемых пациенток в зависимости от наличия нарушений менструальной функции показал, что повышение продукции всех исследуемых андрогенов было более выраженным и комплексным у девочек с наличием признаков овариальной дисфункции по сравнению с пациентками, имеющих проявления только андрогензависимой дерматопатии. Данный факт можно было бы объяснить как преобладанием более тяжелых неклассических мутаций во II группе подростков, так и возможным вовлечением в дефектный стероидогенез как надпочечников, так и яичников. Степень вовлеченности, как это было сказано выше, может быть обусловлена как различным распределением ферментов стероидогенеза в различных зонах этих желез, так и возможно, различной чувствительностью этих ферментов к регулирующим воздействиям со стороны гипоталамуса-гипофиза.

У пациенток с доказанной неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы даже при полной компенсации процесса, наблюдаются такие же проявления овариальной дисфункции, как и у пациенток, не получивших соответствующего лабораторного подтверждения. Тот факт, что врожденная гиперплазия надпочечников вызывает дисфункцию яичников и преждевременное адренархе, ускоряет наступление пубертата, поднимает вопрос о том, насколько и каким образом надпочечниковые андрогены вовлечены в функцию яичников. В целом ряде экспериментальных исследований было показана важная роль адреналовых андрогенов в инициации пубертата.

Констатируя преимущественную вовлеченность адреналовых андрогенов в формирование клинической синдромологии СГА, мы поставили цель изучить особенности нейроэндокринной регуляции при данном состоянии.

Во II группы показатели КРГ превышал средние показатели контрольной группы в 1,8 раза, хотя достоверно не отличался от соответствующих значений у пациенток I группы. Квартильное распределение было отчетливо сдвинуто в сто-

рону более высоких его значений. Содержание базального АКТГ в плазме крови у пациенток с СГА также статистически значимо превышало контрольные значения, хотя в большинстве случаев не выходило за пределы официальных референсных значений. Объяснение этого феномена следует искать в механизме отрицательной обратной связи, формирующемся при различных формах дисфункции коры надпочечников. Любая из рассматриваемых выше их форм, сопровождается скрытым дефицитом синтеза кортизолового звена. Это приводит к стимуляции соответствующих зон гипофиза-гипоталамуса и активизации кортикотропных влияний. Рассмотрение последних в качестве первопричины наблюдаемых процессов опять-таки наталкивается на противоречие в виде отсутствия каких-либо клинических симптомов гиперкортицизма и частую встречаемость более или менее выраженных проявлений гипокортицизма.

Секреция КРГ-АКТГ подчиняется выраженному суточному ритму: В 6 - 8 часов концентрация максимальна, в 21 - 22 часа – минимальна, при этом секреция АКТГ опережает повышение уровня кортизола в крови. Поэтому мы вполне логично наблюдали снижение уровня этих показателей в вечернее время, но при этом и в этот период суток сохранялась тенденция к повышению относительной активности оси КРГ-АКТГ у пациентов с СГА. Отсутствие какого-либо сбоя во взаимодействии оси КРГ-АКТГ подтверждалось наличием высокого уровня прямой корреляции между этими показателями.

Изучение корреляции позволило выявить у девочек-подростков без нарушений цикла прямую связь КРГ с базальной концентрацией ДГЭА и положительную связь АКТГ с ДГТ, с ДГЭА-С и свободным тестостероном. Во II клинической группе определялась положительная связь КРГ с уровнем 17-ОП, ДГЭА, ДГЭА-С, Т_{св}, ДГТ. Выявлена достоверная прямая корреляция АКТГ с базальными показателями андрогенов ДГЭА, ДГЭА-С, Т_{св}. Такая высокая степень связи еще раз подтверждала КРГ-АКТГ-зависимый характер гиперандрогении у обследуемых подростков. Это подтверждалось также и наличием некоторых клинических корреляций. Так была установлена достоверная прямая связь между уровнем АКТГ и гирсутным числом в группе обследуемых с овариальной дисфункцией.

Рецепторы орексина, экспрессируясь в кортикотропной зоне гипофиза, могут стимулировать продукцию глюкокортикостероидов путем стимуляции КРГ и через непосредственную активацию OX1-Rs коры надпочечников. Уровень орексина А крови у пациенток с гиперандрогенией был достоверно ниже контрольных значений, при этом у девочек-подростков, имеющих нарушения цикла содержание показателя было существенно меньше. В ряде научных работ отражено, что хроническое повышение КРГ может явиться причиной овариальной дисфункции вследствие подавления центра регуляции половой системы [64].

Связь КРГ с орексиновыми нейронами в формировании реакции на стресс в том числе на фоне подавления репродуктивной системы убедительно продемонстрирована многими учеными. Интересно, что различные типы стресса ведут как к повышению, так и снижению активности орексиновых нейронов.

Хроническое повышение КРГ может приводить к снижению орексиновой активности, вследствие механизма отрицательной обратной связи. Данный факт убедительно демонстрирует наличие обратной статистически значимой связи орексина с КРГ и АКТГ при нарушениях менструального цикла. Так же нельзя не считаться, с генетическими особенностями орексиновой системы в условиях постоянной напряженности центральных механизмов регуляции, приводящей к угнетению синтеза и снижению активности воздействия орексина на ГнРГ-нейроны.

Полученные результаты наводят на мысль о важной роли орексиновой системы в развитии репродуктивных нарушений у девочек-подростков. Не исключено, что врожденный или приобретенный дефект орексиновых нейронов, является одним из факторов формирования феномена хронической ановуляции.

Эти рассуждения подкреплялись обнаруженным снижением активности Гн-РГ у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла. Изучение связи гонадолиберина с андрогенами показало наличие отрицательной корреляции ГнРГ с 17-ОП, ДГЭА-С, $T_{св}$. Данный факт объясним тем, что гиперандрогения, приводит к повышению выброса КРГ и нарушению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Нейроны КРГ, иннервируя гипоталамус, ин-

гибируют гонадотропины и, как следствие, нарушают стероидогенез в яичниках. В нашем исследовании мы не выявили связи ГнРГ с андростендионом, вероятнее в связи с тем, что часть $\Delta\Delta 4$, в отличие от других исследуемых андрогенов, имеет яичниковое происхождение.

Отрицательная корреляция ГнРГ с ЛГ связана с изменением чувствительности гонадотропных клеток гипофиза к гонадолиберину в условиях избытка секреции андрогенов, либо вследствие хронической гиперсекреции лютеинизирующего гормона под влиянием периферических стимулов. Изменение секреции ЛГ и ФСГ на фоне ферментативных дефектов, приводит к тому, что содержание эстрадиола в крови не достигает овуляторного уровня и имеет монотонный характер. В некоторых исследованиях показано, что при СПКЯ повышена чувствительность гипофиза к введению гонадолиберина: небольшие дозы последнего стимулируют в 4 раза больше выделение ЛГ, чем в норме, напротив чувствительность ФСГ к ГнРГ значительно ниже. Повышенная стимуляция ЛГ тека ткани фолликулов приводит к ее гиперплазии и избыточному образованию андрогенов [165].

Факт возрастания уровня ЛГ у пациенток с овариальной дисфункцией был отчетливо показан в нашем исследовании, что отразилось на межгрупповых различиях медианы индекса ЛГ/ФСГ. При анализе внутригрупповых корреляций выявлены положительная корреляция с высокой степенью достоверности между ЛГ и ДГЭА-С, ЛГ и ДГТ в I группе, между ЛГ и ДГЭА-С, ЛГ и 17-ОП во II клинической группе. Такая связь гиперпродукции ЛГ с показателями преимущественно адреналовых андрогенов свидетельствовала об их непосредственной патогенетической связи. Некоторые авторы предполагают, что предшествующая пубертату малосимптомная гиперандрогения изменяет чувствительность фолликулов к нормальным стимулам ЛГ, что ведет к формированию явлений дисгонадотропизма уже в раннем пубертатном периоде. Подобные рассуждения были проиллюстрированы соответствующими клиническими примерами в нашей работе. Наличие положительной связи КРГ с ЛГ во II клинической группе подтверждает негативное влияние повышенной активности пропиомеланокортиновых нейронов гипоталамуса на активность гонадотропиновых стимулов, что становится предпосыл-

кой для нарушения периферического стероидогенеза в яичниках, и в последующем – формирования СПКЯ. Хроническое повышение АКТГ в эксперименте приводило к нарушению импульсной секреции ЛГ и формированию кист яичников.

Согласно проведенным исследованиям, выявлена обратная корреляция орексина А с ЛГ у подростков, имеющих нарушения менструального цикла. В ряде экспериментов показано, что орексины могут оказывать непосредственное влияние на секрецию ЛГ путем высвобождения ГнРГ, а введение орексина А крысам значительно подавляет секрецию ЛГ, вызывая быстрое снижение средних концентраций гормона [105]. Таким образом, следует думать, что подавление орексиновой системы у пациенток с СГА может являться одним из ключевых факторов развития дисфункции яичников. Так, при исследовании орексина А в крови у женщин с СПКЯ установлена отрицательная корреляция орексина А с ЛГ, свободным тестостероном и гирсутным числом. Интересно, что некоторыми авторами выявлены изменения состояния орексиновых рецепторов в ткани яичников в ходе менструального цикла, что указывает на роль орексина в фолликулогенезе. Таким образом, можно предполагать прямое влияние орексина на нарушение процессов роста и созревания фолликулов в ткани яичника.

Исследование уровня пролактина выявило повышение значений гормона свыше верхнего предела нормы в 47,8 % девочек-подростков с синдромом гиперандрогении, при этом в 14,1% случаев выявлялись высокие значения пролактина свыше 900 мМЕ/л. При этом даже у пациенток с нормопролактинемией показатели пролактина все же превышали таковой у здоровых сверстниц в 1,6 раза. У пациенток с гиперпролактинемией и нарушениями цикла, уровень гормона в 1,2 раза превышал таковой у не имеющих нарушений. Аналогичная тенденция прослеживалась и у девочек с нормальными значениями гормона.

Нарушение секреции и метаболизма андрогенов выявляют у 32–40% больных с повышенным уровнем пролактина. По некоторым данным, повышенный уровень пролактина связан с проявлениями гирсутизма, дисфункции яичников. Причины происхождения гиперандрогении и взаимосвязи ее с гиперпролактинемией окончательно не уточнены до настоящего времени. Обсуждаются возможные патогене-

нетические механизмы данной взаимосвязи: ингибирование пульсирующей стимуляции ГН-РГ нарушение ритма секреции ЛГ и ФСГ, ингибирование ФСГ-зависимой ароматазы, снижение продукции эстрогенов, стимуляция избыточной секреции АКТГ, нарушение секреции и метаболизма андрогенов [229].

Связь пролактина с андрогенами показала статистически достоверную положительную корреляцию с ДГЭА, 17-ОП, Т, Тсв, ДГТ и отрицательную - с ГСПС. Данные о влиянии пролактина на секрецию андрогенов весьма разноречивы. Некоторые ученые считают, что андрогены не оказывают влияния на секрецию пролактина. Напротив, другие авторы приводят данные, что у 30-60 % женщин с гиперпролактинемией повышен уровень ДГЭА и ДГЭА-С. Так же предполагают, что повышение ДГЭА и ДГЭА-С - следствие нарушения метаболизма в надпочечниках под действием пролактина, что подтверждает факт наличия рецепторов к пролактину в трех зонах коры надпочечников.

В эксперименте доказано непосредственное стимулирующее влияние пролактина на продукцию кортизола. Предполагают стимулирующее влияние ДГЭА на секрецию пролактина, возможно, за счет непосредственного воздействия на лактотрофы гипофиза и м-РНК. Введение антагониста дофаминовых рецепторов (метоклопрамида) приводило к более выраженному подъему пролактина у здоровых женщин по сравнению с пациентками, имеющих СПКЯ, что указывало на снижение резервов дофаминовой секреции у последних, которое может иметь отношение к неадекватной секреции пролактина и ЛГ у данной категории больных. Дексаметазон и АКТГ подавляли уровень пролактина, как у здоровых, так и при гиперпролактинемии. В эксперименте показано влияние повышенного уровня пролактина на формирование гиперплазии надпочечников. На культуре надпочечниковых клеток было показано синергическое с АКТГ действие пролактина в отношении стимуляции выделения ДГЭА и ДГЭА-С, но не андростендиона, предположительно, за счет частичного ингибирования 3β гидроксистероиддегидрогеназы. Однако некоторые авторы оспаривают единое патогенетическое происхождение СПКЯ и гиперпролактинемии, считая эти состояния коморбидными.

При исследовании нами выявлена положительная связь пролактина с ЛГ и отрицательная корреляция с эстрадиолом. Причиной формирования дисфункции яичников при гиперпролактинемии может быть снижение чувствительности яичников к воздействию ФСГ и как следствие к торможению секреции эстрадиола. Общеизвестен факт, что степень репродуктивных нарушений прямо коррелирует с тяжестью гиперпролактинемии. Предполагаемыми механизмами связи гиперпролактинемии и гиперандрогении является избыточная секреция АКТГ на фоне нарушения ритма ЛГ, и, как следствие, избыточная продукция андрогенов. Эти данные свидетельствуют о том, что нередкое сочетание ГП и СГА является взаимоотноотягивающим фактором развития дисфункции яичников.

Сравнение результатов биометрии яичников выявило у обследованных II группы, увеличение объема $> 10 \text{ см}^3$, в среднем в 2 раза по сравнению с контролем, увеличение числа фолликулов. При этом объем яичников во II группе был в среднем в 1,8 раза больше, чем в I группе, что свидетельствовало согласно УЗИ-критериям СПКЯ о возможной поликистозной трансформации яичников. Таким образом, торможение процессов созревания фолликулов на разных стадиях развития приводит к формированию увеличенных в объеме яичников.

Возрастание уровня андрогенов в ткани яичника приводит к чрезмерной инициации фолликулов, в результате чего повышается уровень АМГ [219]. Статистически достоверное увеличение АМГ у пациенток с СГА свидетельствует о начальной стадии формирования поликистозных изменений яичников [92]. Статистически значимая связь между АМГ и ЛГ, отрицательная корреляция между АМГ и Э_2 отражает роль дискоординации функционирования оси гипоталамус-гипофиз-яичники в патогенезе формирования СПКЯ у девочек-подростков. Анализ полученных данных позволил установить статистически значимую связь АМГ с особенностями эхографической картины яичников у подростков с нарушениями ритма менструаций: прямую зависимость с объемом яичников и числом антральных фолликулов и обратную - с количеством менструальных циклов в год.

В результате исследования выявлено, что группе обследуемых без нарушений менструального цикла показатели АМГ были несколько выше, хотя статистиче-

ски значимых отличий с группой контроля не имела, что указывало на несколько увеличенное количество преантральных фолликулов. Возможно, это является субклиническим признаком начального этапа формирования овариальной дисфункции в данной группе. В группе с нарушениями ритма менструаций уровень АМГ статистически достоверно превышал показатели группы без нарушений цикла и группы контроля. У девочек-подростков без нарушений цикла достоверной взаимосвязи между АМГ и показателями андрогенов не зафиксировано, что указывало в данном случае на отсутствие негативного воздействия избытка андрогенов. В то же время во II группе отмечена связь между АМГ и андрогенами крови, что подтверждало отрицательное влияние гиперпродукции андрогенов на процессы фолликулогенеза у данной категории обследуемых. Наличие положительной корреляции АМГ с количеством незрелых фолликулов подтверждало возможность использования АМГ в качестве маркера формирующегося синдрома поликистозных яичников у пациенток с гиперандрогенией. На этом наблюдении было основано наше изобретение «Способ диагностики нарушений менструальной функции на фоне СПКЯ у девочек-подростков» (Патент № 2535096, 2014).

Наличие положительной связи АМГ с АКТГ может быть объяснено преимущественно адреналовым происхождением секретируемых андрогенов, оказывающих негативное влияние на процессы циклической активности яичников. Подобные корреляции между АМГ и уровнем андрогенов, были обнаружены у девочек-подростков целым рядом авторов. Последними авторами была доказана прогностическая значимость АМГ в подростковом возрасте со значением cut-off 3,15 нг/мл для СПКЯ, диагностированном в возрасте 26 лет у когорты женщин. Исходя из этих наблюдений, следует признать, что обследованные подростки с гиперандрогенией, не имеющих на момент обследования нарушений менструального цикла, также находятся в группе риска по возможному развитию СПКЯ в последующем периоде жизни, несмотря на то, что клинических признаков овариальной дисфункции у них еще не определялось.

По мнению некоторых авторов, уровень АМГ отражает тяжесть СПКЯ, которая традиционно определяется его двумя основными элементами: ановуляцией и ги-

перандрогенией. Некоторые авторы сообщили, что АМГ был выше при СПКЯ с аменореей у женщин по сравнению с олигоменореей, что может указывать на роль АМГ в патогенезе ановуляции, связанной с СПКЯ. Другие отметили, что уровни АМГ были выше у инсулинорезистентных пациентов с СПКЯ, чем у пациентов с нормальной инсулиновой чувствительностью.

При анализе фенотипических вариантов СПКЯ выявлено, что самый высокий уровень АМГ был обнаружен в случаях, когда присутствовали все три основных диагностических критерия синдрома. Не исключено, что полученные нами данные различного повышения АМГ, также отражают динамику формирования разных фенотипов и тяжести СПКЯ у различных групп подростков с СГА. Действительно, наличие ультразвуковой морфологии, характерной для СПКЯ, у подростков с регулярным менструальным циклом, сопровождалось повышением АМГ более 8 нг/мл [242]. Другими исследователями в качестве критерия СПКЯ в подростковом возрасте был предложен cut-off АМГ 7,25 ng/ml.

Заслуживает обсуждения и тот факт, что в нашем исследовании у пятой части подростков с СГА, без клинических признаков овариальной дисфункции, тем не менее, зафиксировано повышение АМГ выше верхней границы нормативных значений. Следовательно, можно считаться с наличием у них субклинической формы дисфункции яичников и выделить этих пациенток в особую группу риска по формированию в последующем периоде жизни синдрома поликистозных яичников.

Ингибин В, продуцируемый клетками гранулезы в яичнике, представляет собой гетеродимерный гликопротеин, подавляющий секрецию фолликулостимулирующего гормона, при этом максимум его продукции достигается в 3 фазе пубертатного периода 133.5 ± 14.3 ng/l, при медиане 84 pg/mL. Действительно в группе подростков без НМЦ по нашим данным наблюдалась четкая положительная корреляция уровня ингибина В с ФСГ. При этом, однако, в этой группе отрицательная связь между ингибином В и основными исследуемыми андрогенами доказывала возможное негативное влияние гиперандрогении на фолликулогенез в яичниках. Следует отметить, что показатели ингибина В у пациенток, не имеющих нарушений цикла, достоверно не отличалась от группы контроля. Подобной связи

ингибина с ФСГ не было выявлено у пациенток с нарушениями цикла, при этом у них выявлено достоверное повышение продукции ингибина В по сравнению, как со здоровыми девочками, так и с группой с СГА с регулярными менструациями.

Несмотря на большой объем яичников и увеличенное количество фолликулов, обычно обнаруживаемое у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), многие исследования показали, что ингибин В не повышен, как можно было бы ожидать при СПКЯ [121]. В то же время в нашем исследовании мы выявили определенное повышение уровня ингибина В у пациентов с овариальной дисфункцией, четко коррелировавшее как с уровнем АМГ, так и с размером фолликулов. Повышение уровня ингибина В у женщин с СПКЯ находят и другие авторы.

Кроме того, во II группе отмечалась существенная прямая корреляция ингибина В с уровнем ЛГ и соотношением ЛГ/ФСГ, что доказывало ЛГ-зависимый характер повышения ингибина В у данной категории пациенток. Подобная связь ингибина В и ЛГ была показана и в некоторых других исследованиях у взрослых женщин с СПКЯ [151]. Эти факты доказывают причастность нарушенной секреции ингибина В к формированию СПКЯ, а некоторая разноречивость данных может быть обусловлена предположительным пульсовым характером его секреции, которая и нарушается при формировании СПКЯ. В группе пациентов с овариальной дисфункцией в отличие от пациенток без таковой, отмечена положительная корреляция ингибина с андрогенами, свидетельствующая о прямой связи нарастания количества незрелых фолликулов в ткани яичников с возрастанием уровня андрогенов. Следовательно, хотя уровень ингибина В не является столь же показательным маркером формирования СПКЯ как АМГ, следует признать, что изменения его секреции и нарушения нормальной связи с гонадотропинами происходят уже на ранних этапах развития овариальной дисфункции у подростков с гиперандрогенией. Это может являться важным патогенетическим звеном развития СПКЯ у данной категории больных.

Одним из яичниковых факторов, участвующих в патогенезе формирования дисфункции при гиперандрогении, является фоллистатин. Предполагают, что генетически обусловленные дефекты продукции фоллистатина играют доминирующую роль в нарушении фолликулогенеза [100]. Имеется сообщение о высоком уровне фоллистатина и низком уровне активина в крови женщин с СПКЯ. Это вывод поддерживает результаты настоящего исследования. В одном из исследований сообщалось, что фоллистатин был увеличен на 80-90% у пациентов с СПКЯ, независимо от наличия ожирения. Отмечено, что СПКЯ является наиболее значительной переменной, которая независимо увеличивает уровень фоллистатина. Интересен факт, что в группе без нарушений цикла определялась прямая корреляция фоллистатина с уровнем АМГ, однако в группе подростков с нерегулярными менструациями фоллистатин не коррелировал ни с АМГ, ни с уровнем ингибина В. У девочек-подростков с высокими значениями фоллистатина не отмечено случаев повышения АМГ, напротив, у пациенток с высокими показателями АМГ не выявлено случаев повышения фоллистатина. Подобное несоответствие объяснимо с точки зрения различного происхождения факторов фолликулогенеза, но поднимает вопросы относительно патогенетической роли фоллистатина при развитии СПКЯ. Является ли возрастание его секреции причиной или следствием других патологических процессов? Может ли его повышение носить компенсаторный характер и поэтому в ряде случаев предотвращать развитие серьезных изменений в морфологии и функции яичников в виде хронической ановуляции и накопления множества незрелых фолликулов в овариальной ткани. Выявленная прямая корреляция уровня фоллистатина с показателями андрогенов и уровнем АКТГ у пациенток с СГА еще раз подтверждает патогенетическую связь между гиперандрогенией и нарушением фолликулогенеза. В ряде исследований предпринималась попытка выделения различных клинико-лабораторных эндо- и фенотипов подростков с гиперандрогенией, например, на основе наличия инсулинорезистентности [8]. Подобный подход оправдан с точки зрения определения включения в схему предполагаемой коррекции инсулиновых сенситайзеров. Однако, с точки зрения оценки вовлечения яичников в патологический процесс СГА и

оценки риска формирования серьезных репродуктивных проблем в будущем, наш подход, который базируется на количественной оценке АМГ и фоллистатина, представляется наиболее оправданным. Целесообразность дифференцирования степеней тяжести дисфункции яичников подтверждается наличием корреляции АМГ с количеством антральных фолликулов при СПКЯ и выраженностью олигоменореи у подростков [222, 87]. Выделение подгрупп с различной степенью выраженности овариальной дисфункции позволит более четко формировать стратегию лечения у подростков, не только имеющих клинические признаки нарушений менструального цикла, но и не имеющих таковых. Это позволит своевременно проводить превентивную коррекцию и предотвращать развитие более тяжелых форм овариальных нарушений.

Подростковый и юношеский возраст является важным этапом формирования личности. Данный период рассматривается как переходный и критический, и проблема исследования личностных особенностей приобретает особую актуальность для подростков. Полоролевая аутоидентификация (ПА) является одной из основных структур личности и формируется в дошкольном возрасте [73]. Это не означает, что мальчики наделены только маскулинными, а девочки только феминными качествами в равной степени. Сложность исследования гендерных черт личности связана с тем, что прежние общепринятые образцы маскулинности и феминности в нынешних условиях изменились и продолжают меняться [58]. Научных работ, посвящённых изучению особенностей формирования ПА в зависимости от гормонального фона у девочек-подростков, крайне мало, что диктует необходимость проведения данного исследования.

Нами выявлено преобладание андрогинного типа ПА у пациенток с гиперандрогенией, и только у пятой части пациенток отмечено преобладание феминных черт. Таким образом, существование маскулинных качеств в поведении и на подсознательном уровне, проявляются тем, что девочки, при желании быть мягкими, уступчивыми, нежными (эти качества выделялись ими в ходе диагностики и подтверждались при математической обработке), в повседневной жизни проявляли смелость, уверенность, решительность, волю, что более характерно для

представителей мужского пола. Такие девочки, подрастая, могут проявлять устремления не к созданию семейного очага и рождению детей, как прерогативе будущего, а к построению карьеры, стремлению к профессиональному росту и финансовой независимости. Эта тенденция подкрепляется реалиями современной жизни, в которой происходит возрастание уровня конкуренции с мужчинами, их вытеснение и завоевание пространства, некогда принадлежавшего только им, например, руководящие должности, сфера бизнеса, вождение машин, одежда [30].

Важным этапом в развитии ПА личности является препубертат, во время которого происходит формирование стереотипа полоролевого поведения как под влиянием групповых ценностей микросоциального окружения и посредством имитативной интериоризации наблюдаемых ребенком стандартов маскулинного или фемининного поведения, так и вследствие соответствующего гормонального обеспечения этого периода. К 10 – 11 годам происходит повышение секреции гонадотропинов гипофиза с одновременным усилением гонадной секреции и, хотя гормональный уровень еще недостаточен для появления вторичных половых признаков, соотношение тестостерона и эстрадиола приближается к их пропорции у взрослых.

Следует подчеркнуть, что течение препубертатного периода у девочек-подростков с СГА в нашей выборке имело свои особенности. При анализе полоролевой структуры личности в нашей работе было установлено, что для всех пациенток с СГА, имеющих в анамнезе преждевременное адренархе или инвертированный пубертат, был характерен только андрогинный тип ПА, в то время как фемининный не был выявлен ни в одном случае.

Участие андрогенов в регуляции развития плода проявляется влиянием стероидов на формирование широкого спектра полоспецифических характеристик - от ферментативной активности печени, строения внешних и внутренних гениталий до половой дифференцировки мозга, характера секреции половых гормонов гипоталамусом и гипофизом, строения и нейрохимии подкорковых структур и особенностей поведения. [117]. Исследование показателей базальных значений андрогенов выявило достоверное повышение уровня 17-ОП у пациенток с СГА, имеющих

андрогинный полоролевой тип, по сравнению с девочками, имеющими преобладание фемининных черт личности.

У девочек, имеющих проявления СГА и андрогинный тип ПА, уровень Тсв был выше, а содержание ГСПС ниже, чем у пациенток с СГА, но имеющих преобладание фемининных полоролевых черт. Достоверная отрицательная корреляция уровня свободного Тсв с количеством набранных баллов по шкале фемининности, а также с индексом маскулинности-фемининности, при отсутствии заметной связи между этими показателями шкалы с уровнем общего тестостерона, закономерно подтверждала связь маскулинных черт личности у девочек с более высоким уровнем Тсв. Подтверждением значимого маскулинизирующего влияния тестостерона на мозг является выявленное на МРТ у детей пубертатного возраста тестостерон-зависимое увеличение диэнцефальной зоны мозга и уменьшение плотности серого вещества [226].

Последние годы внимание исследователей привлекает ДГЭА — один из важных андрогенов, причисленный к нейростероидам. Достоверное преобладание уровня ДГЭА-С в крови пациенток с СГА, имеющих андрогинный тип гендерной ориентации, а также наличие установленной в нашем исследовании положительной корреляционной связи уровня ДГЭА-С с количеством баллов по шкале маскулинности и отрицательной корреляции ДГЭА-С с количеством баллов по шкале фемининности, является убедительным доказательством, свидетельствующим о влиянии андрогена на поведенческие особенности. Ранее в других исследованиях была показана убедительная связь между уровнем ДГЭА, ДГЭА-С и степенью агрессии, а также с уровнем сексуальной активности у девочек-подростков, что позволило провести параллель между связью тестостерона с агрессивным поведением у мужчин, хотя ДГЭА и имеет меньшую афинность к рецепторам по сравнению с тестостероном. Усиление продукции ДГЭА ретикулярной зоной надпочечников в возрасте 6-8 лет считается ведущим звеном в патогенезе адренархе у девочек при отсутствии значимой овариальной заинтересованности в данном процессе, при этом имеются многочисленные доказательства существенного влияния

адренархе на формирование поведенческих особенностей и постпубертатного состояния здоровья [178].

Исследование гонадотропинов и периферических половых стероидов в сыворотке крови позволило выявить достоверное повышение показателей ЛГ у пациенток с андрогинным типом ориентации по сравнению с фемининным типом. Наличие достоверной отрицательной корреляционной связи содержания ЛГ с суммой баллов по шкале фемининности, положительной корреляции уровня ФСГ с баллами фемининности, а также отрицательной корреляции ФСГ с баллами маскулинности указывает на вероятную связь нарушенной при СГА регуляторной функции гонадотропинов с тенденцией к формированию ролевых черт личности у данной категории пациенток.

В нашем исследовании было выявлено снижение средних значений эстрадиола у пациенток с доминированием андрогинных черт личности по сравнению с девочками, имеющими фемининный тип ПА, что указывало на непосредственное влияние адекватного эстрогенного обеспечения, на формирование полоролевой ориентации. Это подтверждалось достоверной корреляцией уровня эстрадиола с индексом маскулинности-фемининности.

Центральная нервная система является одной из наиболее важных не репродуктивных мишеней для женских половых гормонов. Специфические рецепторы к гормонам локализованы во многих структурах головного мозга, подтверждая участие половых стероидов в контроле психофизического благополучия. Согласно классическому влиянию стероидов, эстрогены оказывают относительно длительно воздействие на нейроны через специфические внутриклеточные рецепторы, влияя на синтез, накопление, секрецию и метаболизм важнейших нейротрансмиттеров и нейропептидов, а также экспрессию их рецепторов [76, 220].

Таким образом, у подавляющего большинства девочек отмечены черты как маскулинного, так и фемининного типов полоролевого поведения. Традиционно половая социализация исходила из типа соответствия половой принадлежности ребенка: маскулинной модели для мальчиков и фемининной для девочек [21]. Современный тип гендерной социализации некоторые авторы определяют как ин-

версионный, т.е. фемининный для мальчиков и маскулинный для девочек и связывают его преимущественно с модернизацией общества: плюрализацией, неоднозначностью оценок, ситуацией выбора, повышением уровня соперничества и конкуренции между женщинами и мужчинами, ранней самостоятельностью детей [29].

Результаты данного фрагмента исследования поднимают некоторые философские вопросы о социальном звучании проблемы гиперандрогении. Возрастание количества пациенток с патологией, ассоциированной с гиперандрогенией, которое мы наблюдаем в наше время, с одной стороны может быть обусловлено накоплением и распространением в популяции генетических мутаций, ведущих к проявлению СГА. Данный феномен может быть обусловлен определенными успехами как в консервативном лечении гиперандрогении, так и современными достижениями в области вспомогательных репродуктивных технологий, позволившими большему количеству женщин с СГА осуществлять репродуктивную задачу и, следовательно, приумножать количество людей с соответствующими генетическими дефектами. Но с другой стороны, реалии современного общества потребления с сопутствующей ему конкурентной средой, ставкой на профессиональный и коммерческий успех, информатизацией средств производства, привели к ситуации, когда к женщине предъявляются несвойственные домодернистскому обществу требования, как-то: главного кормильца семьи, руководителя предприятия, замещение мужчин в типичных ранее «мужских» направлениях деятельности и т.п. Увеличение стрессорных факторов современной жизни ведет к повышению давления хронического психоэмоционального перенапряжения на биологические основы женского организма, что может, на наш взгляд, являться основным триггером, запускающих каскад нейроэндокринных реакций, ведущих к гиперсекреции андрогенов.

Действительно, согласно данным проведенного исследования почти у половины пациенток с синдромом гиперандрогении было выявлена высокая личностная тревожность. Остается открытым вопрос, является ли избыток андрогенов в организме фоном, меняющим течение нервных процессов, или напротив,

конституционально обусловленное снижение стрессоустойчивости способствует повышению активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и усиливает продукцию андрогенов под воздействием КРГ и АКТГ. Выявленные в нашем исследовании корреляции уровня тревожности с уровнем АКТГ, пролактином, а в группе с нарушениями цикла – с уровнем АМГ и объемом яичников, доказывают наличие потенциальной взаимосвязи между эмоциональной нестабильностью и развитием овариальной дисфункции.

В нашем исследовании у пациенток с СГА была выявлена тенденция к повышению уровня ДГЭА-С, ДГТ, общего и свободного тестостерона при наличии высокого уровня личностной тревожности в сравнении с пациентками, имеющих низкий уровень личностной тревожности. Связь стресса и усиления секреции андрогенов продемонстрирована в ряде исследований. Отмечено повышение секреции ДГЭА, ДГЭА-С и андростендиона в течение нескольких дней у женщин в постменопаузе после хирургической операции. Получены данные о повышении уровня ДГЭА в ответ на стрессовую реакцию у женщин с высоким уровнем личностной тревожности, при этом имелись определенные расхождения между секрецией ДГЭА и кортизолом. Кроме кортизола и других маркеров предложено использовать ДГЭА, ДГЭА-С как биологические маркеры стресса [159].

При наличии генетических предпосылок, способствующих снижению активности кортизолового звена и усилению активности секреции андрогенов как у пациентов нашей выборки, можно предположить значимую роль стрессов в инициации и поддержании гиперпродукции андрогенов, в частности ДГЭА.

Согласно результатам исследования, полученным в ходе эмоциональной стимуляции у девочек-подростков, имеющих нарушения менструального цикла, отмечалось более значимое повышение уровня адреналовых андрогенов по сравнению с обследуемыми, имеющими регулярный цикл. Можно предполагать, что наличие хронической психотравмирующей ситуации у подростков, может являться пусковым и поддерживающим фактором овариальной дисфункции.

Результаты других исследователей ясно указывают на то, что у пациенток, страдающих СПКЯ, существуют выраженные нарушения эмоционального фона

примерно у половины субъектов с повышением дисфорических ощущений, наличием хронического эмоционального стресса [217].

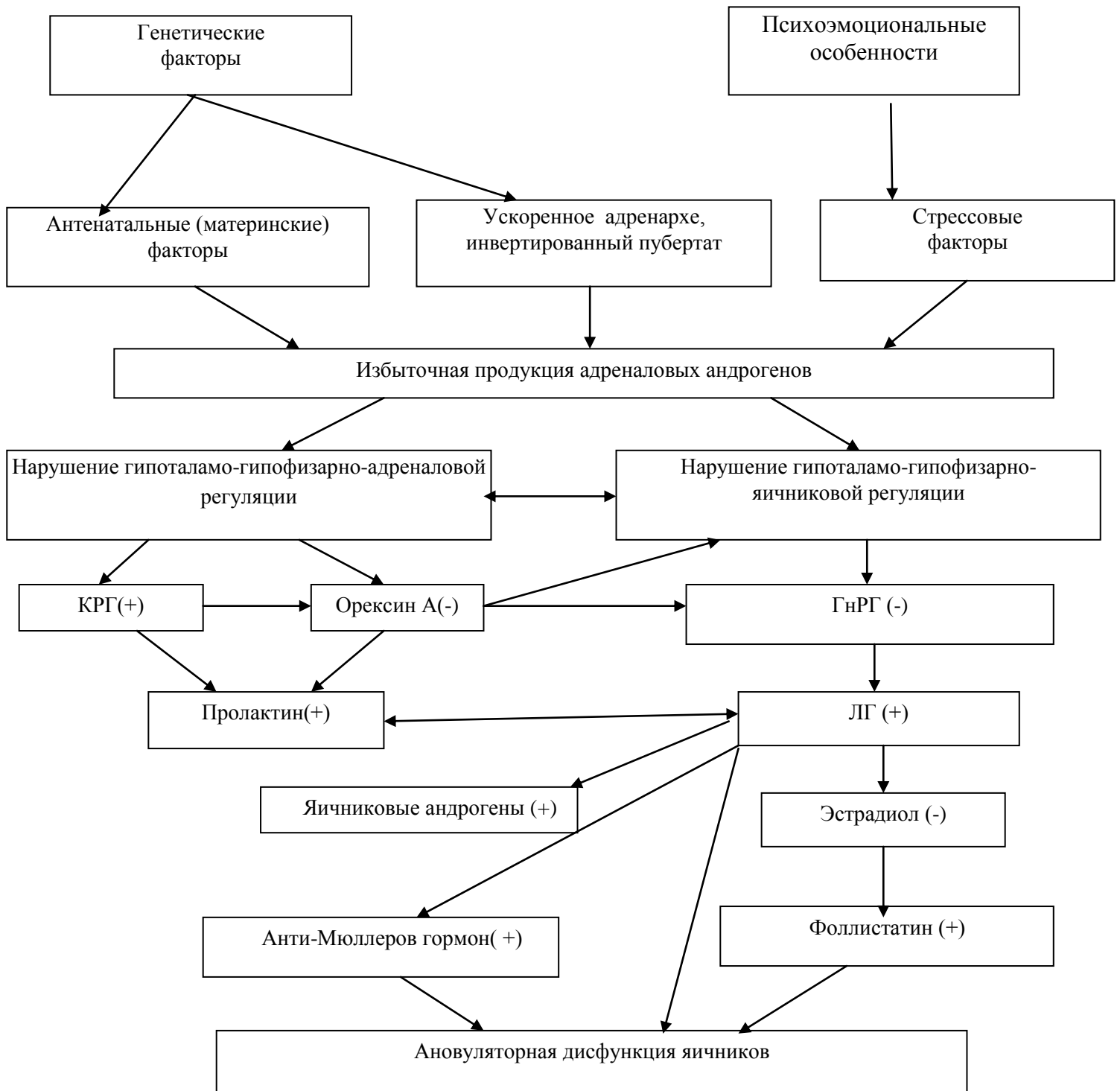
Все эти данные предполагают, что характеристики психологического страдания при СГА могут составлять отличительный элемент, который по некоторым аспектам представляется достаточно значимым, чтобы быть учитываемым при диагностике данного состояния. Знание этих психопатологических аспектов может улучшить взаимодействие между врачом и пациентом и его взаимосвязь с улучшением результатов медицинского обследования, чувствительности и, вероятно, достижением большей приверженности диагностической и лечебной терапии.

Результаты исследования показали, что эффективность лечения во многом определяется не столько источником продукции андрогенов, сколько тяжестью клинико-лабораторных проявлений СГА. Учитывая преимущественно комбинированный генез синдрома гиперандрогении, целесообразно проводить комплексное лечение, направленное на компенсацию повышенной продукции как адреналовых андрогенов (гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон), так и овариальных андрогенов (спиронолактон, КОК с антиандрогенами). Необходимо включать в коррекцию препараты, улучшающие эстрогенный потенциал яичников (циклическая витаминотерапия, фитоэстрогены). Представляется целесообразным включение в алгоритм лечения пациентов с СГА препаратов, улучшающих состояние эмоционального фона, а также психологическую коррекцию, повышающую стрессоустойчивость организма.

Наличие сложного каскада изменений в системе нейроэндокринной регуляции психоэмоциональной сферы, особенностей секреции андрогенов и их биоритма, различной чувствительности овариальной ткани к патологическим сдвигам в гормональной системе организма определяет наличие или отсутствие развития овариальной дисфункции, а также степень ее тяжести: от субклинических форм, выявляющихся только биохимическими маркерами, до клинически выраженных нарушений менструальной и репродуктивной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненные исследования позволили разработать схему патогенеза овариальной дисфункции у подростков при синдроме гиперандрогении у девочек-подростков



**СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ФОРМИРОВАНИЯ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ**

Выполненные исследования позволили разработать новую концепцию формирования овариальной дисфункции у подростков при синдроме гиперандрогении с позиции изучения клинико-патогенетических механизмов. При СГА у подростков даже при отсутствии клинических признаков нарушений менструального цикла происходит формирование овариальной дисфункции на субклиническом уровне в виде повышения продукции АМГ и/или фоллистатина. Изменения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и орексиновой системы являются маркером, и важным патогенетическим компонентом формирования дисфункции яичников при СГА, в том числе, на субклинической стадии. Нами определено, что функциональная гиперпролактинемия более чем в трети случаев сопровождает течение синдрома гиперандрогении и вносит существенный вклад в утяжеление клинического течения овариальной дисфункции. Различная чувствительность овариальной ткани к патологическим сдвигам в гормональной системе организма определяет наличие или отсутствие развития дисфункции яичников, а также степень ее тяжести: от субклинических форм, выявляющихся только биохимическими маркерами, до клинически тяжелых нарушений репродуктивной функции. Результаты исследования представляют доказательства зависимости гендерной модели поведения девочки-подростка от гормонального фона, в отличие от социально-эволюционной теории его обусловленности. Полученные данные подтверждают влияние половых стероидов на формирование фемининных черт личности, а андрогенов – на развитие маскулинных черт.

ВЫВОДЫ

1. В результате исследования спектра андрогенов крови установлено, что при синдроме гиперандрогении у девочек-подростков чаще всего встречается повышенный уровень ДГТ (72,8%), ДГЭА (57,6%), ΔА4 (52%), ДГЭА-С (45,6%), тогда как повышенный уровень общего и свободного тестостерона определяется значительно реже (в 12,0% и 21,6% случаев, соответственно). При этом у пациенток с НМЦ определяются более высокие значения изучаемых показателей, а сочетание повышенного уровня нескольких показателей определяется в 2,5 раза чаще, чем у девочек без НМЦ, что свидетельствует о более сложном патогенезе гормональных нарушений при развитии овариальной дисфункции.

2. Определение коэффициента гиперандрогении ΔА4/ДГЭА у девочек-подростков с СГА является информативным и объективным критерием для определения генеза гиперандрогении (точность заявляемого способа достигает 83,3%). У обследованных пациенток с СГА показатель ΔА4/ДГЭА от 0,5 до 1,0 отмечен у 36%, более 1,0 у – 8,0%, у остальных 56% пациенток – менее 0,5 (*патент № 2592235*). У подавляющего большинства подростков с СГА (92%) следует считаться с преимущественно адреналовой или смешанной (адреналово-овариальной) формой СГА.

3. Повышение уровня исследуемых андрогенов в вечерние часы наиболее выражено у подростков с НМЦ. При этом в 58,1% случаев отмечено нарушение биоритма секреции изучаемых андрогенов в виде ожидаемого отсутствия снижения или возрастания их вечерней секреции.

4. У пациенток с СГА выявлены особенности нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в виде повышенной секреции КРГ и АКТГ, наиболее выраженной в группе с НМЦ по сравнению с группой без НМЦ. При этом повышение уровня КРГ встречается чаще, чем возрастание АКТГ, а у 31,0 % пациенток с нарушениями цикла, отмечено нарушение биоритма секреции КРГ, в виде отсутствия вечернего снижения или повышения его вечерней секреции. Наличие достоверной прямой корреляции КРГ с 17-ОП, ДГЭА, ДГЭА-

С, T_{cb} , ДГТ и АКТГ с ДГЭА-С, T_{cb} , ДГТ и пролактином является дополнительным подтверждением преимущественно адреналового генеза гиперандрогении у девочек-подростков. У пациенток с СГА выявлены существенные сдвиги нейроэндокринной регуляции в виде снижения секреции орексина А, особенно у девочек-подростков с НМЦ, что свидетельствует о врожденных или приобретенных дефектах орексиновой системы мозга, предрасполагающих к формированию у них овариальной дисфункции.

5. У пациенток с СГА и НМЦ повышение уровня пролактина определялось у 35% девочек-подростков. Наличие достоверной корреляции уровня пролактина с ДГЭА, ДГТ, Т и T_{cb} указывает на патогенетическую взаимосвязь между гиперандрогенией и гиперпролактинемией.

6. Установлено, что содержание АМГ находится в пределах нормативных показателей только у 32,8% пациенток с СГА, при этом уровень АМГ выше верхнего предела референсных значений выявляется у 17,8% пациенток без НМЦ и у 49,4% пациенток с НМЦ. Установлена прямая зависимость уровня АМГ с повышением уровня андрогенов в крови, увеличением объема яичников и количества в них фолликулов, что позволило разработать метод ранней диагностики ПКЯ при синдроме гиперандрогении. При значениях АМГ от 5,2 нг/мл и выше подростков с СГА расценивают как угрожаемых по развитию и прогрессированию овариальной дисфункции; при уровне АМГ более 8,2 нг/мл, в сочетании с наличием эхографических признаков мультифолликулярных яичников расценивают как формирование синдрома поликистозных яичников (*патент № 2535096*).

7. Выявлено достоверное по сравнению с контролем повышение концентрации фоллистатина, свидетельствующее о нарушении фолликулогенеза, при этом в группе без НМЦ повышенные значения фоллистатина определены в 19,6% случаев, а в группе с НМЦ – в 34,1% случаев. Разработана классификация степени тяжести овариальной дисфункции у девочек-подростков в зависимости от повышения уровня АМГ и/или фоллистатина (*патент № 2690502*):

У пациенток, имеющих регулярный цикл, при уровне АМГ в крови <5 нг/мл и

фоллистатина < 600 пг/мл, констатируют отсутствие овариальной дисфункции, а при уровне АМГ в крови > 5 нг/мл, и/или фоллистатина > 600 пг/мл, диагностируют субклиническую форму овариальной дисфункции. У пациенток, имеющих нерегулярный цикл, при уровне АМГ в крови не > 10 нг/мл, и/или фоллистатина не > 1000 пг/мл, диагностируют овариальную дисфункцию легкой степени, а при уровне АМГ в крови > 10 нг/мл, и/или фоллистатина > 1000 пг/мл — овариальную дисфункцию тяжелой степени.

8. Андрогинный тип полоролевой ориентации встречается почти в 2 раза чаще, чем среди условно здоровых подростков. Прямая корреляционная связь ДГЭА-С и ДГТ с количеством баллов маскулинности и отрицательная корреляция ДГЭА-С, $\Delta A4$, Тсв. с суммой баллов феминности свидетельствует о зависимости формирования полоролевого поведения от гормонального фона.

9. У 55,1% пациенток с синдромом гиперандрогении выявлена высокая личностная тревожность, коррелирующая с уровнем ДГЭА-С, ДГТ, общего и свободного тестостерона, что свидетельствует о возможном патогенетическом вкладе эмоциональной нестабильности в формирование овариальной дисфункции при синдроме гиперандрогении. выявлена более высокая частота явных акцентуаций характера по сравнению с условно здоровыми подростками. При этом преобладающими акцентуациями являются возбудимый (53,5%), циклотимический (47,9%), экзальтированный (44,9%), демонстративный тип (42,2%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. С целью оптимизации диагностики синдрома гиперандрогении у девочек-подростков, рекомендуется проведение углубленного гормонального обследования, включающего исследование содержания утренней концентрации 17-ОП, ДГТ, ДГЭА, ДГЭА-С и ΔА4, ДГТ в сыворотке крови. При возможности стационарного обследования в сомнительных случаях целесообразно исследовать также вечерние показатели вышеперечисленных андрогенов.

2. С целью определения тактики лечения у девочек-подростков с СГА показано вычисление коэффициента гиперандрогении (ΔА4/ДГЭА). При индексе андростендион/дегидроэпиандростерон равном или более 1,0 диагностируют преимущественно овариальную гиперандрогению, при индексе андростендион/дегидроэпиандростерон равном или менее 0,5 диагностируют преимущественно адреналовую гиперандрогению; при уровне 0,5-1,0 диагностируют смешанную гиперандрогению.

3. С целью ранней диагностики формирующегося ПКЯ при синдроме гиперандрогении у девочек-подростков с НМЦ, рекомендуется проведение исследования АМГ в сыворотке крови. При значениях АМГ более 8,2 нг/мл, в сочетании с наличием эхографических признаков мультифолликулярных яичников расценивают как формирование синдрома поликистозных яичников. При значениях АМГ от 5,2 до 8,2 пациенток относят к группе высокого риска по формированию ПКЯ.

4. У пациенток, имеющих регулярный м/цикл и симптомы андрогензависимой дермопатии рекомендуется проводить определение АМГ и фоллистатина: при уровне АМГ в крови < 5 нг/мл и фоллистатина < 600 пг/мл, констатируют отсутствие овариальной дисфункции, а при уровне АМГ в крови > 5 нг/мл, и/или фоллистатина > 600 пг/мл, диагностируют субклиническую форму овариальной дисфункции.

5. У пациенток, имеющих нерегулярный м/цикл, рекомендуется проводить определение АМГ и фоллистатина для уточнения степени овариальной дисфункции: при уровне АМГ в крови не > 10 нг/мл, и/или фоллистатина не > 1000 пг/мл, диагностируют овариальную дисфункцию легкой степени, а при уровне АМГ в крови >

10 нг/мл, и/или фоллистатина > 1000 пг/мл – овариальную дисфункцию тяжелой степени.

6. На основании полученных данных у каждой пациентки с СГА следует сформировать индивидуальную программу коррекции с учетом степени вовлечения яичников в патологический процесс.

При отсутствии признаков овариальной дисфункции показано динамическое наблюдение и периодические курсы циклической витаминотерапии по 3 месяца 2 раза в год с целью профилактики возможного негативного воздействия СГА на фолликулогенез.

При диагностировании субклинической формы овариальной дисфункции рекомендуется проведение курсов циклической витаминотерапии + спиронолактон в дозе 50-75 мг в сутки с 15 по 25 день менструального цикла не менее 6 месяцев с последующим динамическим наблюдением.

При дисфункции легкой степени показано назначение глюкокортикоидов в индивидуально подобранных дозировках с целью компенсации адреналовой гиперандрогении с проведением курсов циклической витаминотерапии + спиронолактон в дозе 50-75 мг в сутки с 15 по 25 день менструального цикла не менее 6 месяцев с последующим динамическим наблюдением.

При дисфункции тяжелой степени показано назначение глюкокортикоидов в индивидуально подобранных дозировках с целью компенсации адреналовой гиперандрогении с проведением курсов циклической витаминотерапии + спиронолактон в дозе 75-100 мг в сутки с 15 по 25 день менструального цикла не менее 6 месяцев, либо присоединение КОК с последующим динамическим клинико-гормональным мониторингом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова, Ф.М. Эндокринные нарушения у девушек, перенесших психоэмоциональный стресс / Ф.М. Абдурахманова, З.Х. Рафиева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 4. – С. 51-54.
2. Абраменкова, В.В. Социальная психология детства: развитие отношений ребенка в детской субкультуре / В.В. Абраменкова. – М.: Московский психолого-социальный институт; Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК», 2000. – 416 с.
3. Андреева, Е.Н. Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников / Е.Н. Андреева, А.А. Пищулин, Р.И. Акмаев // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 29-35.
4. Багрец, А.Н. Роль локального стероидогенеза в регуляции пролиферации себоцитов при акне: дис... канд. мед. наук / А.Н. Багрец. – Красноярск, 2014. – 100 с.
5. Бендас, Т.В. Гендерная психология / Т.В. Бендас. – СПб.: Питер, 2005. – С. 276-279.
6. Богатырева, Е.М. Проблемы гиперандрогении надпочечникового генеза у девочек / Е. М. Богатырева, Г. Ф. Кутушева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 3, № 51. – С. 273-279.
7. Богатырева, Е.М. Ведение пациенток с гиперандрогенией в пубертатном периоде / Е. М. Богатырева, Г. Ф. Кутушева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 4. – С. 44-51.
8. Богатырева, Е.М. Гиперандрогения пубертатного возраста как фактор снижения фертильности / Е.М. Богатырева, Г.А. Новик, Г.Ф. Кутушева // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 156 № 1. – С. 14-21.
9. Богданова, Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова. - М.: МИА, 2010. – С. 332-348.

10. Богданова, П.С. Антимюллеров гормон (АМГ) у девочек-подростков с гиперандрогенией / П.С. Богданова, М.А. Карева, И.С. Яровая // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 1. – С. 9-16.
11. Богатырева, Е.М. Гиперандрогения пубертатного периода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.М. Богатырева. – М., 2016. – 26 с.
12. Боярский, К.Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза от стадии больших антральных фолликулов до овуляции / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 13-23.
13. Буралкина, Н. Овариальный резерв у здоровых девочек-подростков / Н. Буралкина, Е. Уварова // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 5. – С. 38-43.
14. Великанова, Л.И. Исследование стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гиперандрогенией / Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, М.В. Татарина // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 34-37.
15. Волкова, Н.И. Сравнительный анализ различных подходов к диагностике синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста / Н.И. Волкова, А.Н. Рымашевский, Т.А. Димитриади // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2011. – № 2. – С. 109-112.
16. Геворкян М. А. Лечение дерматопатий у пациентов с синдромом поликистозных яичников / М.А. Геворкян, Е.И. Манухина, С.О. Смирнова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 28.
17. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины / Ю.Э. Доброхотова [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 144 с.
18. Гоготадзе, И.Н. Гиперпролактинемия в гинекологии детей и подростков. Гормональная коррекция нарушений менструального цикла / И.Н. Гоготадзе // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. – № 6. – С. 32-44.
19. Гончаров, Н.П. Нейростероид дегидроэпиандростерон и функции мозга / Н.П. Гончаров, Г.В. Каця // Физиология человека. – 2013. – № 6. – С. 120-128.

20. Гуркин, Ю.А. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей / Ю.А. Гуркин. – СПб.: МИА, 2009. – 696 с.
21. Дворянчиков, Н.В. Взаимосвязь психологических защит и полоролевой идентификации в пубертатном периоде / Н.В. Дворянчиков // Психологическая наука и образование. – 2010. – № 4. – С. 45-56.
22. Дедов, И.И. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева. – М.: Эндокринологический Научный Центр РАМН, 2003. – 32 с.
23. Дедов, И.И. Биоритмы гормонов / И.И. Дедов, В.И. Дедов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.
24. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2012. – 432 с.
25. Демидов, В.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии / В.Н. Демидов, Б.И. Зыкин. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
26. Демидова, О.В. Влияние половых стероидов на развитие головного мозга / О.В. Демидова, Б.Я. Рыжавский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 100-104.
27. Диагностика и лечение неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников / Э.К. Айламазян, Е.Л. Соболева, В.В. Потин, Н.С. Осинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 1. – С. 88-96.
28. Дрыгина, Н.В. Проблемы лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / Н.В. Дрыгина, Н.В. Зеленина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 3. – С. 3-9.
29. Ениколопов, С.Н. Понятие агрессии в современной психологии / С.Н. Ениколопов // Прикладная психология. – 2001. – № 1. – С. 60-72.
30. Ильин, Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины / Е.П. Ильин. – М.; СПб.: Питер, 2007. – 544 с.

31. Йен, С.С.К. Репродуктивная эндокринология / С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – С. 42-64.
32. Каменских, Я.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников неклассическая форма и влияние гиперандрогении на репродуктивную систему женщин / Я.А. Каменских, И.В. Терещенко // VI Всероссийский конгресс эндокринологов: тезисы. – М., 2012. – С. 490.
33. Карева М.А. Аденогенитальный синдром: современные аспекты диагностики и лечения / М.А. Карева // Фарматека. – 2011. – Спецвып. – С. 34-38.
34. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца): результаты терапевтической части многоцентрового исследования / Е.И. Чазов, Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова и др. // Терапевтический архив. – 2006. – № 4. – С. 38-44.
35. Кузнецова, И.В. Стратегия выбора гормональной контрацепции у женщин с андрогензависимыми дерматопатиями и ассоциированными заболеваниями / И.В. Кузнецова, П.А. Набиева // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 8. – С. 29-36.
36. Леонгард К. Акцентуированные личности / Карл Леонгард. – Берлин, 1968. – 328 с.
37. Личко, А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков / А.Е. Личко. – Изд. 2-е доп. и перераб. – Л.: Медицина, 1983. – 256 с.
38. Личко, А.Е. Патохарактерологический диагностический опросник для подростков и опыт его практического применения / А.Е. Личко, М.Я. Иванов. – Л., 1976. – 57 с.
39. Мазитова, Л.П. Современные аспекты патогенеза и подходы к терапии акне у подростков / Л.П. Мазитова, Л.К. Айламазян // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – № 1. – С. 53-59.
40. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: рук-во для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.

41. Манухина Е. И. Современный взгляд на механизмы нарушений репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией / Е.И. Манухина, М.А. Геворкян, Е.М. Кузнецова // Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 21-33.
42. Малявская, С.И. Клинико-физиологическая эволюция изолированного пубархе у девочек: дис. ... д-ра мед. наук / С.И. Малявская. – Архангельск, 2004. – 275 с.
43. Московкина, А.В. Роль гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы в генезе нарушений менструального цикла у девочек с пубертатной гиперандрогенией / А.В. Московкина, В.А. Линде, О.З. Пузикова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – Режим доступа: www.science-education.ru/113-11269. (24.12.2013).
44. Московкина, А.В. Оптимизация подходов к диагностике синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков / А.В. Московкина, В.А. Линде, О.З. Пузикова // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 100-103.
45. Московкина, А.В. Фоллистатин как маркер формирующегося СПКЯ девочек с пубертатной гиперандрогенией / А.В. Московкина, О.З. Пузикова, В.А. Линде // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 315-319.
46. Наймушина, А.Г. Влияние фактора пола на процессы адаптации у лиц с устойчивыми базовыми характеристиками в состоянии психоэмоционального стресса / А.Г. Наймушина, С.В. Соловьева // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – № 12. – С. 57-60.
47. Назаренко, Т.А. Синдром поликистозных яичников (современные подходы к диагностике и лечению бесплодия) / Т.А. Назаренко. – М.: Медпрессинформ, 2005. – 207 с.
48. Овсянникова, Т.В. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению / Т.В. Овсянникова, И.О. Макаров, Д.П. Камилова // Гинекология. – 2011. – № 6. – С. 4-7.
49. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И.А. Озерская. – М.: Медика, 2005. – 292 с.

50. Панфилова, Е.В. Гормональные, метаболические и молекулярно-генетические аспекты синдрома гиперандрогении у девочек: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Панфилова. – М., 2006. – 23 с.
51. Панькив, В.И. Недостаточность минералокортикоидов: этиология, патогенез, диагностика, подходы к лечению / В.И. Панькив // Новости медицины и фармации. Международный неврологический журнал – 2012. – № 3 (49). – С. 102–108.
52. Петеркова, В.А. Диагностика и лечение синдрома гиперандрогении у девочек-подростков: метод. рекомендации / В.А. Петеркова, Т.В. Семичева. – М., 2005. – 15 с.
53. Подзолкова, Н.М. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода // Фарматека. –2016. – № 3. – С. 8-15.
54. Пузикова, О.З. Клинико-патогенетические аспекты формирования церебральных нарушений при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков: дис. ... д-ра мед. наук / О.З. Пузикова. – Ростов н/Д, 2009. – 302 с.
55. Пузикова, О.З. Особенности ночного сна при сахарном диабете к детей и подростков / О.З. Пузикова, А.А. Афонин, В.А. Попова // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 4(2). – С. 84-91.
56. Резников, А.Г. Пренатальные факторы функциональной нейроэндокринной патологии в аспекте экспериментальных исследований / А.Г. Резников // Neuroendocr Ltts. – 2007. – Т. 28. – С. 671-674.
57. Репродуктивное здоровье девушек: состояние, тенденции, перспективы / М.С. Денисов [и др.] // Здравоохранение Чувашии. – 2017. – № 1. – С. 63–72.
58. Рымарев, Н.Ю. Личностные особенности подростков с различной гендерной идентичностью: дис. ... д-ра мед. наук / Н.Ю. Рымарев. –Краснодар, 2006. – 139 с.
59. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова 3-е изд. – М.: МЕДпресс информ, 2008. – 528 с.

60. Симонова, Т.О. Влияние стресса на показатели половых гормонов и лептина у студенток ВУЗА / Т.О. Симонова, М.М. Киселева, Л.Н. Смелышева // Вестник Оренбургского университета. – 2017. – № 3(203). – Режим доступа: <https://doi.org/10.25198/1814-6457> (23.10.2018)
61. Скворцова, Е.А. Индивидуальные и психофизиологические предпосылки становления гендерной идентичности девушек и юношей 14-17 лет / Е.А. Скворцова // Молодой ученый. – 2011. – Т. 2, № 7. – С. 64-70.
62. Соболева, Н.С. Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (этиология, патогенез, диагностика) / Н.С. Соболева, В.С. Осинская, Т.Э. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 60, Вып. 2. – С. 53-57.
63. Таннер Дж., Рост и конституция / Дж. Таннер // Биология человека. – М.: Мир, 1979. – С. 366-471.
64. Татарчук, Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины / Т.Ф. Татарчук // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 2-9.
65. Татарчук, Т.Ф. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – №3. – С. 27.
66. Телунц, А.В. Гиперандрогения у девочек-подростков / А.В. Телунц // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С.8-10.
67. Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – Изд. 2-е, доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2010. – 204 с.
68. Уварова, Е.В. История развития специализированной гинекологической помощи детям и подросткам в России / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – № 1. – С. 20-23.
69. Уварова, Е.В. Детская и подростковая гинекология: рук. для врачей / Е.В. Уварова. – М.: Литтерра, 2009. – 375 с.

70. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков / Е.В. Уварова // Лечащий врач. – 2008. – № 3. – С. 75-89.
71. Уварова, Е.В. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков / Е.В. Уварова, Д.И. Тарусин. – М.: Триада-Х, 2009. – 232 с.
72. Унанян, А.Л. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога / А.Л. Унанян, О.Д. Руднева. – М.: StatusPraesens, 2014. – 20 с.
73. Церетели, М.О. Традиционная культура, гендерные стереотипы и установка / М.О. Церетели // Мир психологии. – 2004. – № 3. – С. 177-187.
74. Хачкурузов, С.Г. УЗИ в гинекологии / С.Г. Хачкурузов. – СПб.: Элби, 1999. – 664 с.
75. Шилин, Д.Е. Антиандрогенная терапия с использованием гормональных контрацептивов / Д.Е. Шилин // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 6. – С. 82-87.
76. Юренева, С.В. Депрессивные расстройства у женщин в пери- и постменопаузе / С.В. Юренева, Г.Я. Каменецкая // Гинекология. – 2007. – № 2. – С. 40-43.
77. 5 α -reductase-2 Deficiency's Effect on Human Fertility / H. Kang [et al.] // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101, N 2. – P. 310–316.
78. A case of recurrent labial adhesions in a 15-month-old child with asymptomatic non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / D. Janus, M. Wojcik, E. Malunowicz, J. Starzyk // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 25. – P. 1017-1021.
79. AACE Hyperandrogenism: Guidelines / N. Goodman [et al.] // Endocrinol. Practice. – 2007. – Vol. 7, N 2. – P. 120-134.
80. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children / F.M. Ducharme, M. Ni Chroinin, I. Greenstone, T.J. Lasserson // Cochrane Database Syst.Rev. – 2010. – N 5. – CD005535.

81. Adrenal Androgens and Androgen Precursors-Definition, Synthesis, Regulation and Physiologic Actions / A. Turcu, J.M. Smith, R. Auchus, W.E. Rainey // *Compr. Physiol.* – 2014. – Vol. 4, N 4. – P. 1369-1381.
82. An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia / E. Trakakis [et al.] // *Gynecol. Endocrinology.* – 2009. – Vol. 26, N 1. – P. 63-71.
83. Analysis of testosterone pulsatility in women with ovulatory menstrual cycles / L. Nóbrega [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol.53, N 8. – P. 1040-1046.
84. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome / L.H. Lin, M.C. Baracat, A.R. Gustavo [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 120. – P. 115–118.
85. Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and microRNA-125b expression / A. Sen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2014. – Vol. 111, N 8. – P. 3008-3013.
86. Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients / Budi Wiweko [et al.] // *J. Assist. Reprod Genet.* – 2014. – Vol. 31, N 10. – P. 1311–1316.
87. Anti-Müllerian hormone: correlation with testosterone and oligo- or amenorrhoea in female adolescence in a population-based cohort study / P. Pinola [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, N 10. – P. 2317-2325.
88. Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure / E. Knauff, M. Eijkemans, C. Lambalk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 3. – P. 786-792.
89. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome / S. Catteau-Jonard [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – Vol. 93, N 11. – P. 4456-4461.

90. Anti-mullerian hormon level and polycystic ovarian syndrome diagnosis / Zadehmodarres Shahrzad [et al.] // *Int. J. Reprod. BioMedicine*. – 2015. – Vol. 13, N 4. – P. 227-230.
91. Anti-Müllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries / R. Rosenfield [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, N 1. – P. 242-249.
92. Anti-müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries / S. Stubbs [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 10. – P. 5536-5543.
93. Auchus, R.J. Adrenarche: Physiology, biochemistry and human disease / R.J. Auchus, W.E. Rainey // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. – 2009. – Vol. 60. – P 288-296.
94. Backström, T. Central corticotropin releasing factor and social stress / T. Backström, S. Winberg // *Frontiers in Neuroscience*. – 2013. – Vol. 7, N 7. – P. 117.
95. Baillargeon, J.P. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity / J.P. Baillargeon, A. Carpentier // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88, N 4. – P. 1-12.
96. Barthelmess, E.K. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective / E.K. Barthelmess, R.K. Naz // *Front. Biosci. (Elite Ed)*. – 2015. – Vol. 6. – P. 104-119.
97. Baumann, C. Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury / C. Baumann, C. Bassetti, P. Valko // *Ann. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, N 4. – P. 555–559.
98. Bem, S. Sex typing and androgyny in dyadic interaction: Individual differences in responsiveness to physical attractiveness / S. Bem, S. Andersen // *J. Person. Social Psychology*. – 1981. – Vol. 1. – P. 41-74.
99. Bumbuliene, Ž. Evaluation and treatment of adolescent girls with hirsutism / Z. Bumbuliene, J. Alisauskas // *Ginekol. Pol.* – 2009. – Vol. 80. – P. 374-378.

100. Calvo, R.M. Role of the follistatin gene in women with polycystic ovary syndrome / R.M. Calvo, G. Villuendas, J. Sancho // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 75, N 5. – P. 1020-1023.
101. Cancer risk among infertile women with androgen excess or menstrual disorders (including polycystic ovary syndrome) / L. Brinton [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 1787-1792.
102. Carmina, E. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents E. Carmina, S.E. Oberfield, R.A. Lobo // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, N 3. – P. 1-5.
103. Castello-Branco, C. Comprehensive clinical management of hirsutism / C. Castello-Branco, M.J. Concelo // *Gynecol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 26, N 7. – P. 484-493.
104. Çelik, H.G. Evaluation of Biochemical Hyperandrogenism in Adolescent Girls with Menstrual Irregularities / H.C. Çelik, E. Çelik, I. Polat // *J. Med. Biochem.* – 2018. – Vol. 37, N 1. – P. 7-11.
105. Central Orexin A Has Site-Specific Effects on Luteinizing Hormone Release in Female Rats / C. Small [et al.] // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144, N 7. – P. 3225-3236.
106. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members / M. Bidet [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 5. – P. 1570-1578.
107. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency - management in adults / U. Ambroziak [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2010. – Vol. 61, N 1. – P. 142-155.
108. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome / J. Hirshfeld-Cytron [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 5. – P. 1587-1594.

109. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. / P. Franks [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, N 6. – P. 485-493.
110. Chaudhari, N. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile / N. Chaudhari, M. Dawalbhakta, L. Nampoothir // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16, N 1. – P. 37.
111. Chrousos, G. Early-Life Stress: From Neuroendocrine Mechanisms to Stress-Related Disorders / G. Chrousos, P. Pervanidou // *Horm. Res. Paediatr.* – 2018. – Vol. 89, N 5. – P. 372-379.
112. Ciechanowska, M. Neuroendocrine regulation of GnRH release and expression of GnRH and GnRH receptor genes in the hypothalamus-pituitary unit in different physiological states / M. Ciechanowska, M. Łapot, K. Mateusiak // *Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 10, N 2. – P. 85-124.
113. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization / L. Nardo [et.al.] // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 92, N 5. – P. 1586-1593.
114. Concolino, P. Molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: An update of new CYP21A2 mutations / P. Concolino, E. Mello, C. Zuppi [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Medicine.* – 2010. – Vol. 48, N 8. – P. 1057-1062.
115. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods / R. Podgórski [et al.] // *Acta Biochim Pol.* – 2018. – Vol. 65, N 1. – P. 25-33.
116. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group / B.C. Fauser [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2012. – Vol. 97 N 1. – P. 28-38.
117. Cooke, B. Sexual differentiation of the vertebrate brain: principles and mechanisms / B. Cooke, C. Hegstrom, L. Villeneuve // *Front Neuroendocrinol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 323-362.

118. Cryptotanshinone reverses ovarian insulin resistance in mice through activation of insulin signaling and the regulation of glucose transporters and hormone synthesizing enzymes / Y. Huang [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102. – P. 589-596.
119. DHA supplementation and pregnancy outcomes / S. Carlson [et al.] // *Am. J. Clin. Nutrition.* – 2013. – Vol. 97, Is. 4. – P 808-815.
120. Differential regulation of inhibin A and inhibin B by luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and stage of follicle development / C.K. Welt, Z.A. Smith, D.K. Pauler, J.E. Hall // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 2531-2537.
121. Do basal inhibin A and inhibin B levels have value in the diagnosis of polycystic ovary syndrome? / M. Torgac [et al.] // *Gynecol. Endocrinology.* – 2005. – Vol. 20, N 6. – P. 322-326.
122. Does the level of serum antimüllerian hormone predict ovulatory function in women with polycystic ovary syndrome with aging? / E. Carmina [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, N 4. – P. 1043-1046.
123. Dorn, L. Early puberty in girls: The case of premature adrenarche / L. Dorn, D. Rotenstein // *Women s Health Issues.* – 2004. – Vol. 14, N 6. – P. 177-83.
124. Duda, M. The Role of Androgens in Ovarian Follicular Development: From Fertility to Ovarian Cancer / M. Duda, K. Wartalski, Z. Tabarowski. – Published: September 6th 2017.
125. Dunaif, A. Renaming PCOS--a two-state solution / A. Dunaif, C. Bart // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, N 11. – P. 4325-4328.
126. Emerging insights into Hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis regulation and interaction with stress / A. Acevedo-Rodriguez [et al.] // *J. Neuroendocrinology.* – 2018. – Vol. 30, N 10. – P. e12590.
127. Escobar-Morreale, H. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs / H. Escobar-Morreale, R. Sanchón, J. San Millán // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 527-533.

128. Falhammar, H. Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency / H. Falhammar, A. Wedell, A. Nordenström // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 50, N 2. – P. 306-314.
129. Follicular hyperandrogenism downregulates aromatase in luteinized granulosa cells in polycystic ovary syndrome women / Fang Yang [et al.] // *Reproduction and Fertility*. – 2015. – Vol. 150. – P. 289-296.
130. FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary / O. Al-Agha [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2011. – Vol. 35, N 4. – P. 484-494.
131. Ferriman, D. Clinical assessment of body hair growth in women / D. Ferriman, J.D. Gallwey // *Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1961. – Vol. 21. – P. 1440-1447.
132. Flück, C.E. P450 oxidoreductase deficiency – a new form of congenital adrenal hyperplasia / C.E. Flück [et al.] // *Endocr Dev*. – 2008. – Vol. 13. – P. 67–81.
133. Finken, M.J. Hyperprolactinemia and hyperandrogenism in an adolescent girl presenting with primary amenorrhea / M.J. Finken, B. Boersma, J. Rotteveel // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 166, N 2. – P. 230-231.
134. Frindik, J.P. 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency / J.P. Frindik // *Medscape: medical base*. – 2016. - Available from [http:// medscape.com/article/920621](http://medscape.com/article/920621) (23.10.2018)
135. Fuchsl, A. Mechanisms Underlying the Increased Plasma ACTH Levels in Chronic Psychosocially Stressed Male Mice / A. Fuchsl, D. Langgartner, B. Reber // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. e84161.
136. Goel, N. Identifying early behavioral and molecular markers of future stress sensitivity / N. Goel, T. Bale // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 10, N 148. – P. 4585-4591.

137. Goyal M , Dawood AS. Debates Regarding Lean Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 10, N 3 – P.154-161.
138. Grattan, D. The hypothalamo-prolactin axis / D. Grattan // *J. Endocrinol.* - 2015. – Vol. 226. – P. 101–122.
139. Handa, R. Neuropeptides and Behaviour: From Motivation to Psychopathology / R. Handa, S. Mani, R. Uht // *Endocrinology.* – 2013. – Vol. 154. – P. 1802-1812.
140. Hannibal, K. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation / K. Hannibal, M. Bishop // *Phys Ther.* – 2014. – Vol. 94, N 12. – P. 1816-1825.
141. Hendriks, M. LH as a diagnostic criterion for polycystic ovary syndrome in patients with WHO II oligo/amenorrhoea / M. Hendriks, J. Brouwer, P. Hompes // *Reprod. Biomed Online.* – 2008. – Vol.16, N 6. – P. 765-771.
142. Herbison, A. Gonadotropin-releasing hormone neuron requirements for puberty, ovulation, and fertility / A. Herbison, R. Porteous, J. Pape // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, N 2. – P. 597-604.
143. Hernandez, M. Hyperandrogenism in adolescent girls: relationship with the somatotrophic axis / M. Hernandez, P. López, X. Gaete X. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 30, N 5. – P. 561-568.
144. Hindmarsh, P. How do you initiate oestrogen therapy in a girl who has not undergone puberty? / P. Hindmarsh // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2009. – Vol. 71, N 1. – P. 7-10.
145. Homburg, R. Polycystic ovary syndrome in adolescence - a therapeutic conundrum / R. Homburg, C.B. Lambalk // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19, N 5. – P. 1039-1042.
146. Hyperandrogenemia in adolescent girls: origins of abnormal GnRH secretion / C. Solorzano [et al.] // *BJOG.* – 2010. – Vol. 117, N 2. – P. 143-149.
147. Hyperandrogenism in adolescent girls / S. Catteau-Jonard, C. Cortet-Rudelli, C. Richard-Proust, D. Dewailly // *Endocr. Dev.* – 2012. – Vol. 22. – P. 181-9393.

148. Hyperprolactinemia and Hirsutism in Patients Without Polycystic Ovary Syndrome / S. Tirgar-Tabari [et al.] // *Int. J. Trichology*. – 2016. – Vol. 8, N 3. – P. 130–134.
149. Ibáñez, L. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth / L. Ibáñez, A. Jaramillo, G. Enríquez // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, N 2. – P. 395-400.
150. Ibáñez, L. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence / L. Ibáñez, S. Oberfield, S. Witchel // *Horm. Res. Paediatr.* – 2017. – Vol. 88, N 6. – P. 371-395.
151. Inhibin secretion in women with the polycystic ovary syndrome before and after treatment with progesterone / K. Dafopoulos [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2011. – N 9. – P. 59.
152. Itch and mental distress: a cross-sectional study among late adolescents / Halvorsen J. [et al.] // *BMC Public Health*. – 2009. – Vol. 9. – P. 340-347.
153. Johnson, P. Orexin, stress, and anxiety/panic states / P. Johnson, A. Molosh, A. William // *Prog. Brain Res.* – 2012. – Vol. 198. – P. 133-161.
154. Kirschbaum, C. The 'Trier Social Stress Test'-a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting / C. Kirschbaum, K. Pirke, D. Hellhammer // *Neuropsychobiology*. – 1993. – Vol. 28, N 1-2. – P. 76-81.
155. Kudesia, R. Lipton Impact of stress on ovarian reserve and function / R. Kudesia, R. Lipton, G. Neal-Perry // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110, Is. 4, Suppl. – P. 149-150.
156. La Marca, A. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? / A. La Marca, F. Broekmans, A. Volpe // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, N 9. – P. 2264-2275.
157. Lappalainen, S. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarche / S. Lappalainen, P. Utriainen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 4. – P. 1304-1309.

158. Legro, R. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism / R. Legro, W. Schlaff, M. Diamond // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 12. – P. 5305-5313.
159. Lennartsson, A. Perceived stress at work is associated with attenuated DHEA-S response during acute psychosocial stress / A. Lennartsson, T. Theorell, M. Kushnir // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, N 9. – P. 1650-1607.
160. Liimatta, J. Girls with a History of Premature Adrenarche Have Advanced Growth and Pubertal Development at the Age of 12 Years / J. Liimatta, P. Utriainen, R. Voutilainen // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2017. – Vol. 8. – P. 291.
161. Livadas S. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene / S. Livadas [et al.] // *Clin. Endocrinol (Oxf).* – 2015. – Vol. 82 (4). – P. 543–549.
162. Majumdar, A. Hyperprolactinemia / A. Majumdar, N. Mangal // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 6, N 3. – P. 168-175.
163. Makrigiannakis, A. CRH Receptors in Human Reproduction / A. Makrigiannakis, T. Vrekoussis, E. Zoumakis // *Curr. Mol. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, N 1. – P. 81-87.
164. Metformin treatment for four years to reduce total and visceral fat in low birth weight girls with precocious pubarche / L. Ibanez [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 5. – P. 1841-1845.
165. Modulation of GnRH pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls – Implications for regulation of pubertal maturation / S.K. Blank [et al.] // *J. Clin. Endocrinology Metabolism.* – 2009. – Vol. 94. – P. 2360-2366.
166. Marsh, C. Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17 (CYP17A1): combined 17- hydroxylase/17, 20-lyase deficiency and isolated 17, 20-lyase deficiency / C.A. Marsh [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol.

101, N 2. – P. 317-322.

167. Martin, M. New genetic abnormalities in non-21 α -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia / M. Martin [et al.] // *Sex. Dev.* – 2013. – Vol. 7, N 6. – P. 289-294.

168. McCartney, C. Clinical Practice. Polycystic Ovary Syndrome / C. McCartney, J. Marshall // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, N 1. – P. 54-64.

169. McCartney, C. Maturation of luteinizing hormone (gonadotropin-releasing hormone) secretion across puberty: evidence for altered regulation in obese peripubertal girls / C. McCartney, K. Prendergast // *J. Clin. Endocrin. Metabolism.* – 2008. – Vol. 94, N 1. – P. 56-66.

170. Melmed, S. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Melmed, F. Casanueva, A. Hoffman // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 273-288.

171. Menabo, S. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: functional consequences of four CYP11B1 mutations / S. Menabo [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 22, N 5. – P. 610–616.

172. Merino, P. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence / P. Merino, E. Codner, F. Cassorla // *Arq Bras. Endocrinol. Metab.* – 2011. - Vol.55, N 8. – P. 590-598.

173. Microscopic characterization of follicular structures in letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in the rat / C. Baravalle [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37. – P. 830–839.

174. Miller, W. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders / W. Miller, R. Auchus // *Endocr. Rev.* – 2011. – Vol. 32. – P. 81-151.

175. Miller, W. The post-translational regulation of 17, 20 lyase activity / W.L. Miller [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 408. – P. 99-106.

176. Moran, C. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study / C. Moran, R. Azziz // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183, N 6. – P. 1468-1474.

177. Myers, D. Adrenocortical and Adipose Responses to High-Altitude-Induced, Long-Term Hypoxia in the Ovine Fetus / D. Myers, C. Ducsay // *J. Pregnancy*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 681306.
178. Neuropsychological Functioning in Girls with Premature Adrenarche / A. Tissot [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2011. – Vol. 24. – P. 1-6.
179. Nonhuman primate models of polycystic ovary syndrome / D.H. Abbott [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 373. – P. 21-28.
180. Novello, L. Premature Adrenarche / L. Novello, P. Speiser // *Pediatr. Ann.* – 2018. – Vol. 47, N 1. – P. 7-11.
181. Okubo, K. Structural and functional evolution of gonadotropin-releasing hormone in vertebrates / K. Okubo, Y. Nagahama // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2008. – Vol. 193, N 1. – P. 3-15.
182. Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / R. Spinazzi [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – Vol. 58, N 1. – P. 46-57.
183. Pall, M. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia / M. Pall, R. Azziz, J. Beires // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, N 2. – P. 684-689.
184. Palomba, S. Metformin, oral contraceptives or both to manage oligomenorrhea in adolescents with polycystic ovary syndrome? A clinical review / S. Palomba, C. Materazzo, A. Falbo // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, N 5. – P. 335-340.
185. Panneerselvam, P. SNP analysis of follistatin gene associated with polycystic ovarian syndrome / P. Panneerselvam, K. Sivakumari, P. Jayaprakash // *Adv. Appl. Bioinform. Chem.* – 2010. – Vol. 3. – P. 111-119.
186. Park, A. Serum Anti-Müllerian Hormone Concentrations Are Elevated in Oligomenorrheic Girls without Evidence of Hyperandrogenism / A. Park, M. Lawson, S. Chuan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N4. – P. 1786-1792.
187. Pasquali, R. Cortisol and the polycystic ovary syndrome / R. Pasquali, A. Gambineri // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. 555-

566.

188. Pellatt, L. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? / L. Pellatt, S. Rise, H. Mason // *Reproduction*. – 2010. – Vol. 39, N 5. – P. 825-833.

189. Penning, T.M., New frontiers in androgen biosynthesis and metabolism / T.M. Penning // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2010. – Vol. 17, N 3. – P. 233-239.

190. Physiology of GNRH and Gonadotropin Secretion / P. Marques, K. Skorupskaite, J.T. George, R.A. Anderson. - 2018 Jun 19. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. - Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/> (23.10.2018)

191. Pinola, P. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life / P. Pinola, K. Puukka, T. Piltonen // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107, N 3. – P. 788-795.

192. Polat, S. Characterisation of three novel CYP11B1 mutations in classic and non-classic 11 -hydroxylase deficiency / S. Polat [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 170, N 5. – P. 697-706.

193. Polycystic ovary syndrome, blood group & diet: A Correlative study in south Indian females / R. Pal [et al.] // *Int. J. Med. Research Health Sciences.* – 2014. – Vol.3, Is. 3. – P. 604-609.

194. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche / J. Armengaud [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 8. – P. 2835-2840.

195. Premature adrenarche-a common condition with variable presentation / P. Utriainen [et al.] // *Horm. Res. Paediatr.* – 2015. – Vol. 83, N 4. – P. 221-231.

196. Prolactin and Dehydroepiandrosterone Levels in Women with Systemic Lupus Erythematosus: The Role of the Extrapituitary Prolactin Promoter Polymorphism

at -1149G/TJ / E. Treadwell [et al.] // Immunol. Res. – 2015. – Vol. 2015. – P. 435658.

197. Premature adrenarche - normal variant or forerunner of adult disease / L. Ibanez, J. Dimartino-Nardi, N. Potau, P. Sacnger // Endocr. Rev. – 2000 – Vol. 21. – P. 671-696.

198. Premature pubarche in Mediterranean girls: high prevalence of heterozygous CYP21 mutation carriers / F. Paris [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2010. – Vol. 26, N 5. – P. 319-324.

199. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany / I. Schaefer [et al.] // Dermatology. – 2008. – Vol. 217, N 2. – P. 169-172.

200. Profile on personality types and cortisol in polycystic ovarian syndrome / R. Muharam [et al.] // Middle East Fertility Society Journal. – 2018. – Vol. 23, Is. 3. – P. 189-194.

201. Psychological vulnerability to stress in carriers of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / E. Kyritsi [et al.] // Hormones. – Vol. 16, Is. 1. – P. 42-53.

202. Quality of life and psychological morbidity in women with polycystic ovary syndrome: body mass index, age and the provision of patient information are significant modifiers / H.L. Ching, V. Burke, B.G. Stuckey // Clin. Endocrinol. – 2007. – Vol. 66, N 3. – P. 373-379.

203. Raju, G. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation / G. Raju, R. Chavan, M. Deenadayal // J. Hum. Reprod. Sci. – 2013. – Vol. 6, N 4. – P. 227-234.

204. Ratner, L. Hyperprolactinemia induced by hCG leads to metabolic disturbances in female mice / L. Ratner, G. Stevens, M. Bonaventura // J. Endocrinol. – 2016doi:10.1530/JOE-15-0528

205. Rege, J. The steroid metabolome of adrenarche / J. Rege, W. Rainey // *J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 214, N 2. – P. 133-143.
206. Reichman, D. Value of antimüllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome / D. Reichman, D. Goldschlag, Z. Rosenwaks // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 101, N 4. – P. 1012-1018.
207. Relationships of Basal Level of Serum 17-Hydroxyprogesterone with that of Serum Androstenedione and Their Stimulated Responses to a Low Dose of ACTH in Young Adult Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency / Min Jae Kang [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26, N 11. – P. 1454-1460.
208. Robert, L. Adolescent Polycystic Ovary Syndrome Due to Functional Ovarian Hyperandrogenism Persists Into Adulthood / L. Robert, D. Rosenfield, E. Ehrmann // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, N 4. – P. 1537-1543.
209. Roe, A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents / A. Roe, A. Dokras // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 4, N 2. – P. 45-51.
210. Roselli, C. Brain aromatization: classic roles and new perspectives / C. Roselli, M. Liu, P. Hurn // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – Vol. 27. – P. 207-217.
211. Rosenfield, R.L. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents / R.L. Rosenfield // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136, N 6. – P. 1154-1165.
212. Rosner, W. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement / W. Rosner, H. Vesper // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 10. – P. 4542-4548.
213. Saceda-Corralo, D. Reply to: Hyperprolactinemia and Hirsutism in Patients without Polycystic Ovary Syndrome / D. Saceda-Corralo, P. Barrio-Dorado, O. Moreno-Arrones // *Int. J. Trichology.* – 2017. – Vol. 9, N 1. – P. 42.
214. Sahakitrungruang, T. Clinical, genetic, and enzymatic characterization of P450 oxidoreductase deficiency in four patients / T. Sahakitrungruang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 12. – P. 4992-5000.

215. Salimi, M. Orexin Decreases Aromatase Gene Expression in The Hypothalamus of Androgenized Female Rats / M. Salimi, Z. Alishah, H. Khazali // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 10, N 2. – P. 190-195.
216. Savas-Erdeve, S. AMH levels in girls with various pubertal problems / S. Savas-Erdeve, E. Sagsak, M. Keskin // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 30, N 3. – P. 333-335.
217. Scaruffi, E. Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome / E. Scaruffi, A. Gambineri, S. Cattaneo // *Front. Endocrinol (Lausanne).* – 2014. – Vol. 5. – P. 185.
218. Serum anti-Müllerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome / Y. Sahmay, N. Atakul, B. Aydogan [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170, N 1. – P. 157-161.
219. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle / A. La Marca [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, N 12. – P. 3103-3107.
220. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls / S. Jiska [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2009. – Vol. 3. – P. 332-342.
221. Shaw, N. Estrogen negative feedback on gonadotropin secretion: evidence for a direct pituitary effect in women / N. Shaw, S. Histed, S. Srouji // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 4. – P. 1955-1961.
222. Silva-Vera, M. Correlation between Anti-Mullerian Hormone Levels and Antral Follicle Numbers in Polycystic Ovary Syndrome / M. Silva-Vera, V. Beltrán-Campos // *Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2015. – Vol. 36, N 4. – P. 89-92.
223. Sinclair, D. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain / D. Sinclair, T. Purves-Tyson, K. Katherine Allen // *Psychopharmacology.* – 2014. – Vol. 231, Is. 8. – P. 1581-1599.
224. Stener-Victorin, E. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? / E. Stener-Victorin, G. Holm, F. Labrie // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 2. – P. 810-819.
225. Suganthi, R. Follistatin concentrations in women from Kerala with polycystic

- ovary syndrome / R. Suganthi, S. Manonayaki, A. Jahangir // *Int. J. Reprod. Biomed.* – 2010. – Vol. 8, Is. 4. – P. 131.
226. Susanne, N. Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain / N. Susanne, S. Karsten // *Cereb. Cortex.* – 2009. – Vol. 19, N 2. – P. 464-473.
227. Szosland, K. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCOS) / K. Szosland, P. Pawlowicz, A. Lewiński // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2015. – Vol. 36, N 1. – P. 53-58.
228. Teede, H. Follistatin and activins in polycystic ovary syndrome: relationship to metabolic and hormonal markers / H. Teede, S. Ng, M. Hedger // *Metabolism.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1394-1400.
229. Temporal coding of odor mixtures in an olfactory receptor neuron / C. Su [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2011. – Vol. 108, N 12. – P. 5075-5080.
230. Testosterone regulation of sex steroid-related mRNAs and dopamine-related mRNAs in adolescent male rat substantia nigra / T. Purves-Tyson [et al.] // *BMC Neuroscience.* - 2012. – Vol. 13, N 1. – P. 95.
231. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence / S. Witchel [et al.] // *Horm Res Paediatr.* – 2015. – Vol. 83. – P. 376-389.
232. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study / R. Homburg [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28, N 4. – P. 1077-1083.
233. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop Group / Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 9-25.
234. Trapp, C. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update / C. Trapp, S. Oberfield // *Steroids.* – 2012. – Vol. 77, N 4. – P. 342-346.

235. Tsutsumi, R. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction / R. Tsutsumi, N. Webster // *Endocr. J.* – 2009. – Vol. 56, N 6. – P. 729-737.
236. Unluhizarci, K. The prevalence of non-classik adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism / K. Unluhizarci, M. Kula // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1-5.
237. Urbanek, M. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin / M. Urbanek [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 1999. – Vol.96, N15. – P. 8573-8578
238. Using the androgen excess-PCOS society criteria to diagnose polycystic ovary syndrome and the risk of metabolic syndrome in adolescents / A.H. Roe [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 162, N 5. – P. 937-941.
239. Utriainen, P. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth / P. Utriainen, R. Voutilainen, J. Jääskeläinen // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 154, N 6. – P. 882-887.
240. Velez, L. Effect of hyperandrogenism on ovarian function / L. Velez, M. Heber // *Reproduction.* – 2015. – Vol. 149, N 6. – P. 577-585.
241. Veltman-Verhulst, S. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies / S. Veltman-Verhulst, J. Boivin, M. Eijkemans // *Human reproduction.* – 2012. – Vol. 18, N 6. – P. 638-651.
242. Villarroel, C. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone / C. Villarroel, P. Merino, P. López // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 10. – P. 2861-2868.
243. Voutilainen, R. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences / R. Voutilainen, J. Jääskeläinen // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 145. – P. 226-236.
244. West, S. Irregular menstruation and hyperandrogenaemia in adolescence are associated with polycystic ovary syndrome and infertility in later life: Northern

- Finland Birth Cohort 1986 study / S. West, H. Lashen, A. Bloigu // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, N 10. – P. 2339-2351.
245. Witchel, S. Non-classic congenital adrenal hyperplasia / S. Witchel // *Steroids.* – 2013. – Vol. 78, N 8. – P. 747-750.
246. Witchel, S. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia / S. Witchel, R. Azziz // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* – 2010. – 2010. – P. 625105.
247. Yamagata, S. Regulation of corticotropin-releasing factor and urocortin 2/3 mRNA by leptin in hypothalamic N39 cells / S. Yamagata, K. Kageyama, K. Akimoto // *Peptides.* – 2013. – Vol. 50. – P. 1-7.
248. Yildiz, B. Ovarian and adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome: report of the 4th special scientific meeting of the Androgen Excess and PCOS Society / B. Yildiz, R. Azziz // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol. 94, N 2. – P. 690-693.
249. Yilmaz, E. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome / E. Yilmaz, O. Celik, N. Celik // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 294. – P. 388-390.

Приложение

Таблица 15 - Показатели андрогенов у пациенток исследуемых групп (медианы, квантили)

Показатели Группы	17-ОП (нг/мл)	ДГЭА (мкг/мл)	ДГЭА-С (мкг/мл)	ΔА4 (нг/мл)	Т (нмоль/л)	Т_{св} (пг/мл)	ДГТ (пг/мл)	ГСПС (нмоль/л)
СГА (n=265)	1,10 (0,70; 1,60)	11,9* (8,6; 15,5)	3,30 (2,60;4,60)	4,60* (2,90; 6,50)	1,90 (1,30;2,60)	3,90* (2,60;4,80)	446* (280;590)	39,00* (23,0;65,0)
Контрольная группа (n=40)	0,80 (0,60;1,10)	7,70 (6,50;9,20)	2,80 (2,40;3,10)	2,50 (2,30;2,80)	1,50 (0,80;2,30)	2,30 (1,20;3,60)	240 (122,0;350,0)	72,00 (55,0;120,0)

Примечание: * – статистические различия между группами

Таблица 16 - Показатели базального содержания андрогенов у пациенток исследуемых групп (медианы, квантили)

Показатели Группы	17- ОП (нг/мл)	ДГЭА (нг/мл)	ДГЭА-С (мкг/мл)	ΔА4 (нг/мл)	Т (нмоль/л)	Т св (пг/мл)	ДГТ (пг/мл)	ГСПС (нмоль/л)
I группа (n=127)	1,1 (0,73; 1,20)	9,80 (6,14;11,4)	3,20 (2,20;4,18)	3,25 (2,60;3,90)	1,70 (1,40;2,60)	2,40 (1,80;2,90)	410,0* (305,0; 510,0)	65,0 (48,5; 90,5)
II группа (n=138)	1,7*/** (1,10; 2,25)	12,7* (9,7;16,1)	5,04*/** (3,70; 6,90)	4,30* (3,81;6,27)	3,10*/** (1,90;4,10)	3,90*/** (2,65;4,54)	490,0* (374,0; 610,0)	33,2*/** (22,1;51,0)
Контрольная группа (n=40)	0,8 (0, 60; 1,10)	7,70 (6,50; 9,20)	2,80 (2,40;3,10)	2,50 (2,30;2,80)	1,50 (0,80;2,30)	2,30 (1,20;3,60)	240,0 (122,0;350,0)	72,0 (55,0;120,0)

Примечание: *– статистические различия между контрольной группой; **- статистические различия между группами

Таблица 17- Показатели вечернего содержания андрогенов у пациенток исследуемых групп (медианы, квантили)

Показатели Группы	17- ОП (нг/мл)	ДГЭА (нг/мл)	ДГЭА-С (мкг/мл)	ΔА4 (нг/мл)	Т (нмоль/л)	Т_{св} (пг/мл)	ДГТ (пг/мл)
I группа (n=127)	0,50 (0,20; 0,70)	3,80 (2,90; 4,90)	2,20 (1,40; 3,10)	2,21* (1,80; 2,60)	1,10 (0,20; 2,20)	1,74 (1,40; 2,20)	370,0* (280,0;460,0)
II группа (n=138)	0,50 (0,30; 0,80)	4,95* (3,20; 6,50)	2,80 (2,20; 3,50)	2,71* (1,10; 3,30)	1,30 (0,50; 2,10)	2,85*/** (2,20; 3,30)	380,0* (310,0;440,0)
Контрольная группа (n=40)	0,65 (0,40; 0,85)	3,23 (1,50; 4,50)	2,10 (1,30; 2,30)	1,36 (0,90; 1,60)	1,00 (0,80; 1,90)	1,50 (0,80; 2,10)	204,0 (190,0; 235,0)

Примечание: *– статистические различия между контрольной группой; **- статистические различия между группами

Таблица 26 - Показатели базального уровня ГнРГ, гонадотропинов, периферических стероидов у пациенток исследуемых групп (медианы, квартили)

Показатели Группы	ГнРГ (пг/мл)	ЛГ (мМЕ/мл)	ФСГ (мМЕ/мл)	Пролактин (мМЕ/л)	Эстрадиол (пг/мл)	Прогестерон (нмоль/л)
СГА (n=265)	60,0* (30; 110,0)	5,25 (3,50; 8,5)	5,85 (3,40; 7,10)	517,0* (434,7; 662,5)	46,5* (21,0; 91,0)	2,8 (1,56;4,10)
Контрольная группа (n=40)	110,0 (60,0;170,0)	6,10 (4,7; 8,4)	4,90 (3,10; 6,20)	324,0 (180,0; 490,0)	74,0 (54,0; 110,0)	2,70 (1,90;4,40)

Примечание: *– статистические различия между группами

Таблица 27- Показатели содержания базальных гонадотропинов, половых стероидов у пациенток исследуемых групп (медианы, квантили)

Показатели Группы	ГнРГ (пг/мл)	ЛГ (мМЕ/л)	ФСГ (мМЕ/л)	ЛГ/ФСГ	Пролактин (мМЕ/л)	Эстрадиол (пг/мл)	Прогестерон (нмоль/л)
I группа (n=127)	97,5 (70,0;120,0)	7,10 (6,3; 8,1)	5,30 (3,5; 7,6)	1,06 (0,45; 1,30)	480,0 (361;678)	64 (53,0;75,0)	2,9 (1,73;4,12)
II группа (n=138)	58,0*/** (28,0; 80,0)	11,90*/** (8,3; 15,5)	5,90 (3,8;6,3)	2,01*/** (1,52; 2,70)	620,0 * (440,5; 910,5)	36*/** (22,0;59,0)	2,7 (1,9;3,4)
Контроль- ная группа (n=40)	110,5 (60,0; 170,0)	6,10 (4,7;8,4)	4,90 (4,3;7,2)	0,83 (0,30;1,15)	324,0 (180,0;490,0)	74 (40,0;105,0)	3,3 (2,1;4,5)
p₁	0,7	0,2	0,8	0,9	0,9	0,9	0,4
p₂	0,0008	0,009	0,7	0,003	0,0005	0,001	0,9
p₃	0,005	0,0001	0,5	0,002	0,2	0,04	0,8

Примечание: *– статистические различия между контрольной группой; **- статистические различия между группами

**Таблица 28 - Показатели вечернего содержания ГнРГ, гонадотропинов у пациенток исследуемых групп
(медианы, квантили)**

Показатели	ГнРГ (пг/мл)	ЛГ (мМЕ/л)	ФСГ (мМЕ/л)	Пролактин (мМЕ/л)
I группа (n=127)	93,5 (60,0;120,0)	5,10 (4,1;6,3)	4,10 (3,5; 4,4)	350,0 (305,0; 390,0)
II группа (n=138)	44,0*/** (20,0; 65,0)	8,20*/** (7,1; 9,2)	3,80 (3,6;4,2)	360,0 (290,0; 510,0)
Контрольная группа (n=40)	81,0 (50,0; 110,0)	4,30 (3,5;5,4)	3,90 (3,8;4,7)	290,0 (210,0; 405,0)
p₁	0,2	0,1	0,5	0,5
p₂	0,001	0,002	0,1	0,2
p₃	0,0004	0,04	0,2	0,8

Примечание: *– статистические различия между контрольной группой; **- статистические различия между группами