

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ СИНДРОМА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Никонова Л. В. (*lola.nikonova.58@mail.ru*), Тишковский С. В. (*tishkovsky@rambler.ru*),
Бутрим О. С. (*gt-kafedra@yandex.ru*), Давыдчик Э. В. (*davydchike@mail.ru*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В клинической практике имеют место эндокринные заболевания, сопровождающиеся гиперандрогенией и нарушением репродуктивной функции организма. В данной статье рассматриваются основные генетические и гормональные изменения, а также клинические проявления синдрома гиперандрогении, основанные на анализе исследований отечественных и зарубежных авторов, с целью дальнейшего совершенствования диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: гиперандрогения, надпочечники, яичники, гирсутизм, гипертрихоз, гормоны.

Гиперандрогения (ГА) представляет собой достаточно обширную группу эндокринных заболеваний, которые возникают в силу весьма разнообразных патогенетических механизмов, но объединяются по принципу сходной клинической симптоматики вследствие избыточного количества и/или качества мужских половых гормонов [1, 2, 3, 4]. Избыток андрогенов вызывает гиперандрогенное состояние, влияние которого на женский организм заключается в вирилизующем и анаболическом действии мужских половых гормонов и сопровождается нарушением фолликулогенеза и овуляции, а также репродуктивной функции [2, 3, 5].

Андрогены являются стероидными соединениями, содержащими 19 углеродных атомов (C19-стероиды). К ним относятся дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С), андростендион, андростендиол, тестостерон и 5 α -дигидротестостерон [2, 6, 7].

Яичники, надпочечники и периферические ткани вносят разный вклад в продукцию андрогенов. Так, у здоровой женщины 25% суточного количества тестостерона секретируется яичниками, 25% надпочечниками и примерно 50% образуется путем конверсии из андростендиона в периферических тканях. Приблизительно половину суточной продукции андростендиона осуществляют надпочечники, другую половину – яичники [8, 9]. Андростендион играет важную роль в физиологии женского организма, так как является прегормоном и подвергается конверсии в тестостерон или эстрон в периферических тканях [8, 10, 11]. В надпочечниках синтезируются 90% ДГЭА и практически 100% ДГЭА-С [9]. Продукция андрогенов яичниками и надпочечниками варьирует в ходе менструального цикла. Если в ранней фолликулиновой фазе дневная продукция андрогенов надпочечниками превышает таковую яичников, то по мере созревания фолликула андростендион и тестостерон в большем количестве секретируются яичниками [8, 12, 13, 14].

Стероидпродуцирующие железы, к которым относятся половые железы и надпочечники, имеют общее эмбриональное происхождение, формируясь из уrogenитального гребешка. В результате сложного процесса дифференцировки каждая железа специализируется на доминирующем синтезе андрогенов, эстрогенов или кор-

тикостероидов [5, 8, 15]. Характер стероидогенеза в них детерминирован набором разных ферментов. Определяющим моментом в биосинтезе является строгая последовательность реакции гидроксирования.

Цитохром P450 принимает участие во всех реакциях гидроксирования, а его ферментная часть строго специфична для каждого субстрата и обозначается, соответственно, P45017a, P45011b, P450C21 и P450C18 [8]. В связи с тем, что образование каждого фермента контролируется отдельным геном, качественные различия в образовании стероидов в семенниках, яичниках и надпочечниках проявляются на стадии дифференцировки желез, когда в них начинает синтезироваться в определенном соотношении весь набор ферментов цитохрома P450 [8, 13, 16, 17].

В яичнике андрогены секретируются главным образом стромальной тканью, произошедшей из тека-клеток. При избыточном накоплении стромальной ткани или при наличии андрогенпродуцирующей опухоли тестостерон начинает секретироваться в значительном количестве [12, 18, 19]. Данные исследователей показывают, что в отличие от здоровых женщин у пациенток с гирсутизмом главным источником повышенного количества тестостерона и андростендиона являются яичники [8, 9]. Половые стероиды надпочечника представляют собой промежуточный продукт синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов, избыточная продукция половых гормонов наблюдается только при появлении опухолевых клеток или недостаточности определенных ферментных систем. Секреция кортизола, андростендиона и ДГЭА надпочечниками находится под общим контролем адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, следовательно, зависит от стрессорных воздействий (психическая и физическая нагрузка, гипотермия, гипогликемия и др.) [8, 20, 21]. Вопрос о том, стимулирует ли АКТГ секрецию ДГЭА-С, остается невыясненным. Существуют физиологические состояния, при которых нарушается пропорциональность секреции ДГЭА-С и кортизола. Так, с возрастом, несмотря на постоянную концентрацию кортизола, уровень ДГЭА-С плазмы крови заметно снижается [7, 8]. Во время пубертатного периода, напротив, отмечается значительное повышение секреции ДГЭА-С при неизменном содержании АКТГ и кортизола в плазме крови.

Предполагается существование андрогенстимулирующего полипептида в гипофизе, который и осуществляет повышение секреции ДГЭА-С в надпочечниках [8, 11, 13, 22].

В норме около 80% тестостерона циркулирует в соединении с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Примерно 19% тестостерона связано с альбумином, и только 1% циркулирует в свободном виде. Свободный и связанный с альбумином тестостерон является биологически активным [8, 18]. Образование глобулина, связывающего половые гормоны, уменьшается при повышении концентрации андрогенов и инсулина и снижении концентрации эстрогенов и гормонов щитовидной железы [8, 9, 18].

Метаболические превращения андрогенов происходят главным образом в печени. В тканях-мишенях тестостерон превращается в активные метаболиты – дигидротестостерон и эстрадиол [16, 23]. Возрастающая продукция эстрадиола доминантным фолликулом по механизму отрицательной обратной связи приводит к уменьшению синтеза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом. В то же время повышение уровня эстрадиола приводит к повышению продукции лютеинизирующего гормона (ЛГ). Возрастающее количество ЛГ стимулирует продукцию андрогенов тека-клетками, а уникальная чувствительность доминантного фолликула к ФСГ позволяет использовать эти андрогены как субстрат для дальнейшего увеличения продукции эстрогенов [9, 22, 24].

В недоминантных фолликулах повышение концентрации андрогенов приводит к их превращению в более сильные 5α -редуцированные андрогены, которые не могут быть преобразованы в эстрогены. Такое увеличение локальной концентрации андрогенов выше критического уровня ведет к фолликулярной атрезии [9, 21]. В нормальном цикле этот феномен важен для созревания и овуляции единственного фолликула, а повышенная концентрация андрогенов может приводить к нарушению нормального циклического процесса и вызывать хроническую ановуляцию. Гиперандрогения – одна из наиболее частых причин хронической ановуляции (35%) [8, 18, 23, 25].

По причине возникновения выделяют следующие гиперандрогенные состояния:

- Синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Различают первичный (синдром Штейна-Левенталя) и вторичный (в рамках нейроэндокринной формы гипоталамического синдрома, при синдроме гиперпролактинемии или на фоне первичного гипотиреоза).

- Идиопатический гирсутизм.
- Врожденная дисфункция коры надпочечников.
- Стромальный текоматоз и стромальная гиперплазия яичников.
- Вирилизующие опухоли надпочечников.
- Опухоли яичников, продуцирующие андрогены.

СПКЯ – это гетерогенное, наследственно обу-

словленное заболевание, характеризующееся нарушением менструального цикла, хронической ановуляцией и бесплодием, гиперандрогенией, кистозным изменением яичников и увеличением их размеров [24, 26]. Во время периода полового созревания многие факторы окружающей среды, наследственность и др. могут способствовать развитию ряда эндокринопатий [8, 9, 18]. Безусловно, важная роль принадлежит стрессу, при котором повышается синтез опиоидов (β -эндорфина) и нарушается нейроэндокринный контроль регуляции секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и гонадотропинов (ГнТГ). При этом базальный уровень секреции ЛГ растет на фоне относительного снижения продукции ФСГ. Повышенная стимуляция ЛГ нарушает процесс фолликулогенеза: в яичниках формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток стромы и увеличением синтеза андрогенов. На фоне недостатка ФСГ происходит накопление андрогенов и дефицит эстрадиола. Это стимулирует синтез ЛГ, повышая его базальный уровень [27, 28, 29]. Возникающая гиперандрогения также способствует атрезии фолликулов, гиперплазии стромы тека-клеток и капсулы яичников. Кроме того, известно, что степень гиперандрогении положительно коррелирует с уровнем ингибина В, который подавляет секрецию ФСГ [4, 7, 19, 30].

Увеличение секреции ГнРГ может быть и вторичным, как реакция на гиперпродукцию андрогенов и уменьшение синтеза эстрадиола в яичниках [31].

Первичное нарушение биосинтеза стероидов является результатом нарушения ауто-паракринной регуляции роста и созревания примордиальных фолликулов, а также дисрегуляции цитохрома P450c17, а снижение уровня эстрадиола стимулирует секрецию ГнРГ [13, 32].

Яичниковая гиперандрогения может иметь место у пациенток с нормальным уровнем гонадотропинов и повышенной реакцией тека-клеток поликистозного яичника на нормальный уровень ЛГ. В дальнейшем избыточная секреция андрогенов происходит по тем же механизмам [25, 30, 33].

Таким образом, существуют эндо- и экзогенные факторы, способствующие нарушению функции гипоталамо-гипофизарной системы, ведущие к повышенному синтезу ЛГ. Установлено, что половые гормоны свое действие опосредуют рядом факторов роста (эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста), оказывающих на стероидогенез в яичниках ауто-, пара- и интракринные эффекты [12, 30, 33, 34].

Инсулинорезистентность (ИР) и, как следствие, гиперинсулинемия способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках и строме, стимулируют избыточную секрецию ЛГ. Кроме того, инсулин влияет на активность цитохрома P450c17, повышая таким образом продукцию овариальных и надпочечниковых андрогенов [21, 33]. Гиперинсулинемия увеличивает концентрации свободного тестосте-

рона за счет уменьшения образования ГСПГ в печени. Кроме того, инсулин подавляет продукцию белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), стимулирует их биологическую активность и синтез андрогенов в яичниках [21, 25, 27, 33].

В формировании гиперандрогении важная роль принадлежит жировой ткани, в которой происходит синтез половых стероидов, не зависящий от стимуляции ГнТГ [11, 20, 30]. Выраженность ожирения положительно коррелирует с уровнем тестостерона в крови [35]. Развитие висцерального ожирения происходит на фоне нарушения нейроэндокринного контроля центров в гипоталамусе, которые отвечают за «пищевое поведение». Эти же механизмы повышают синтез кортиколиберина и АКТГ, активируя продукцию стероидов корой надпочечников [13, 21, 30, 36]. При этом повышается как продукция надпочечниковых андрогенов, так и кортизола, что усиливает метаболические нарушения [11, 20, 30].

Идиопатический гирсутизм – это состояние, связанное с избыточным и нежелательным ростом волос на лице и теле. Поскольку андрогены являются основными гормонами, которые влияют на стимуляцию и рост волос, в том числе у женщин, наиболее распространённая причина гирсутизма – это нарушение выработки мужских гормонов. Идиопатический гирсутизм является второй по распространённости причиной гирсутизма у женщин после СПКЯ, который в свою очередь связан с дисфункцией андрогенов [7, 8, 15, 37].

Идиопатический гирсутизм можно определить как избыточный рост волос по мужскому типу в андроген-восприимчивых частях тела, при этом у таких девушек и женщин нет признаков эндокринных или андрогенных нарушений [24, 38]. Этот вид гирсутизма возникает при регулярной овуляции и нормальном количестве мужских половых гормонов в крови. В этих случаях основная причина гипертрихоза или гирсутизма объясняется высокой чувствительностью кожи к нормальному уровню андрогенов (усиленное действие 5 альфа-редуктазы в кожных и волосяных фолликулах) [4, 6, 14, 39, 40]. Исследования об идиопатическом типе гирсутизма выявили изменённое функционирование рецепторов андрогенов и нарушение их метаболизма [14, 15, 17, 41].

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – наследственное заболевание, в 95% случаев обусловленное мутациями в гене СYP 21 [31, 42, 43]. Дефицит ферментов, необходимых для синтеза стероидных гормонов, приводит к снижению продукции глюкокортикоидов, компенсаторному усилению секреции АКТГ гипофизом и последующей гиперплазии коры надпочечников. Полная потеря ферментативной активности лежит в основе сольтеряющей формы заболевания, обусловленной дефицитом кортизола и альдостерона [13, 42, 43]. При частичном снижении активности фермента формируется вирильная форма с преимущественным дефици-

том кортизола [42, 44].

Клинические проявления вирильной формы ВДКН обусловлены избыточной продукцией андрогенов надпочечникового происхождения, связанной с высокой продукцией АКТГ. У мальчиков имеет место преждевременное половое развитие по изосексуальному типу и раннее закрытие зон роста с последующей низкорослостью. У девочек уже с рождения отмечаются мужские половые признаки (вирильный синдром). При выраженных степенях вирилизации половые органы сформированы по мужскому типу, что может послужить причиной ошибочного определения пола ребенка при рождении [18, 19, 42].

В 75% случаев возникает минералокортикоидная недостаточность из-за неспособности превращения прогестерона в дезоксикортикостерон в клубочковой зоне коры надпочечников. В таких случаях диагностируется сольтеряющая форма ВДКН [7, 45, 46]. При данной форме ВДКН на первый план выступают клинические проявления, обусловленные дефицитом минералокортикоидов. Манифестация заболевания происходит в постнатальном периоде, при этом у девочек возможны нарушения менструального цикла, артериальная гипертензия, в редких случаях – бесплодие. У детей обоего пола присутствуют ускоренные темпы физического развития, преждевременная дифференцировка скелета [16, 18, 20, 47].

Наиболее современным и информативным методом диагностики ВДКН является молекулярно-генетическое исследование, основанное на определении мутации гена СYP 21 и позволяющее выявлять заболевание не только у новорожденного ребенка, но и у плода [5, 19, 31, 42].

Стромальный текоматоз и стромальная гиперплазия яичников

Заболевание характеризуется разрастанием стромы яичников с процессами пролиферации и лютеинизации, а также гиперпродукцией андрогенов и клиническим проявлением вирилизации у женщин. Причины текоматоза яичников до конца не установлены. Развивается заболевание при нормально сформированных гонадах. Источником тестостерона являются эпителиальные клетки в очаге текоматоза [8, 12, 18].

Патогенез текоматоза связывается с гиперпродукцией ГнТГ. Высказывается предположение о текоматозе как предопухоловом процессе, развившемся вследствие воздействия на строму яичника продуктов белкового катаболизма опухолевой природы [21, 37]. Стромальная гиперплазия яичников нередко сочетается с другими морфологическими нарушениями в них. В частности, при данной патологии в половине случаев выявляются феминизирующие опухоли – текомы, фибротекомы и гранулезоклеточные новообразования [10]. Стромальная гиперплазия и текоматоз яичников встречаются в любом возрасте, но чаще в пред- и постменопаузальном периодах, а гипертекоз – чаще у молодых женщин [8, 13, 21].

Клиническая картина при этих видах патологии характеризуется ранним или поздним возникновением менархе, бесплодием и разного рода нарушениями менструального цикла, особенно в климактерическом периоде. При гипертекозе отмечается вирилизация с выраженным гипертрихозом [18, 30, 31]. Наряду с вирилизацией гипертекоз проявляется также обменными нарушениями (ожирение, гипергликемия) и гипертензией. Нередко отмечается патология молочных желез и матки. Клиническая картина гипертекоза похожа на СПКЯ, синдром Иценко-Кушинга, андробластома яичника [14, 24, 41].

Гормональные исследования выявляют высокий уровень ЛГ, тестостерона, повышение экскреции 17-кетостероидов (17-КС) и ДГЭА. Гистологическая картина характеризуется наличием лютеинизированных клеток больших размеров со светлой цитоплазмой и богатым содержанием липидов при отсутствии или небольшом количестве атретических фолликулов. В наружной капсуле такого фолликула определяются большие клетки внутренней капсулы с элементами кортикоидной стромы [8, 18, 37].

Вирилизующие опухоли коры надпочечников (андростеромы) Андростерома – вирилизующая, гормонально активная опухоль коры надпочечника, исходящая в основном из ее сетчатой зоны, избыточно выделяющая кортикостероиды, но преимущественно андрогены, и характеризующаяся клинической картиной, сходной с ВДКН [4, 24, 31, 48]. При злокачественной андростероме в гистологическом материале отмечают выраженный полиморфизм, клеточную атипичность, инфильтративный рост опухолевых клеток, множество очагов некроза [7, 15, 48]. Клиника характеризуется быстрым развитием, особенно при злокачественной форме. У девочек развиваются симптомы вирилизации: рост волос на лобке, увеличение клитора в пубертатный период, отсутствие роста молочных желез, менструации не наступают. При этом характерны ускоренный рост организма, усиление развития мускулатуры, преждевременное закрытие зон роста [20, 44].

У мальчиков наблюдаются признаки преждевременного полового созревания: оволосение на лобке, увеличение наружных половых органов, тогда как яички остаются маленькими, недораз-

витыми [43]. Мышечная система развита хорошо, отмечается быстрый рост и преждевременное созревание костей скелета [44, 48]. Несмотря на ускоренное физическое и половое созревание, психическое развитие не соответствует возрасту [26, 27, 42, 46]. У мальчиков андростерому следует отличать от преждевременного полового созревания, связанного с поражением центральной нервной системы, опухолью эпифиза, опухолью яичек. При всей этой патологии экскреция 17-КС не достигает такого высокого уровня, как при андростероме [26, 27, 46, 48].

Из других заболеваний, сопровождающихся вирилизацией, следует обратить внимание на опухоли яичников, продуцирующие андрогены (адренобластомы). В этих случаях экскреция 17-КС не изменена или умеренно повышена неадекватно степени вирилизации [37, 39]. Методом диагностики служит гинекологический осмотр и оксипельвиография. Описаны отдельные случаи развития вирильного синдрома на почве липоидоклеточной опухоли яичника при эктопированной опухоли коры надпочечников в яичник [26, 27]. Гормональные исследования у женщин с опухолями яичников выявляют повышение секреции андростерона, этиохоланолон, прегнантриола и тестостерон-глюкоронида. При ранней диагностике и своевременном оперативном лечении доброкачественной андростеромы прогноз благоприятный [46, 48].

Выводы

В результате анализа литературных источников выявлено негативное влияние избыточной продукции андрогенов на репродуктивную и другие функции организма. Постоянно нарастающий интерес к изучению данной патологии обусловлен полиэтиологичностью, гетерогенностью, полиморфизмом синдрома гиперандрогении, в результате чего возникают существенные различия в интерпретации клинических проявлений и особенностей течения процесса, диагностических подходах, анализе результатов обследования и определении лечебной тактики. Углубленное изучение этиологии, патогенеза, клинко-гормональных изменений при синдроме гиперандрогении поможет клиницисту в совершенствовании ранней диагностики и лечения данной патологии.

Литература

1. Ахундова, Н. Э. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы и функциональной активности щитовидной железы у женщин с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии / Н. Э. Ахундова // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, № 5. – С. 7-11. – doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).7-11.
2. Малышева, О. Г. Гиперандрогения у беременных: этиопатогенез, диагностика, лечение, перинатальные исходы (обзор литературы) / О. Г. Малышева, Л. А. Агаркова, И. Ю. Бухарина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33, № 5. – С. 46-47.
3. Дуриян, Э. Р. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении / Э. Р. Дуриян, Г. В. Байрабина // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 62-64.
4. Шилин, Д. Е. Синдром гиперандрогении – современные подходы к диагностике и новые технологии / Д. Е. Шилин // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 36-39.
5. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – Москва : Триада-Х, 2002. – 304 с.
6. Майоров, М. В. Гиперандрогения в практике гинеколога / М. В. Майоров // Провизор. – 2006. – № 5. – С. 22-25.
7. Barbieri, R. L. Hyperandrogenic disorders / R. L. Barbieri // Clin. Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 33, № 3. – P. 640-654.
8. Овсянникова, Т. В. Андрогены в физиологии

- и патофизиологии женского организма / Т. В. Овсянникова, Н. В. Сперанская, О. И. Глазкова // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 42-46.
9. Speroff, L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* / L. Speroff, R. H. Glass, N. G. Kase. – 5th ed. – Baltimore, 1994. – P. 17-19.
 10. Moran, C. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia / C. Moran, R. Azziz, N. Weintrob // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 9. – P. 3451-3456.
 11. Longcope, C. *Androgen Metabolism* / C. Longcope // *Gynecology and Obstetrics*. – 1993. – Vol. 5, № 2. – P. 1-13.
 12. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с.
 13. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1112 с.
 14. Rabe, T. Hyperandrogenism in women / T. Rabe, B. Grunwald, K. Runnebaum // *Gynec. Endocr.* – 2001. – Vol. 7. – P. 517-579.
 15. Miller, W. L. P450 oxidoreductase deficiency: a disorder of steroidogenesis with multiple clinical manifestations / W. L. Miller // *Sci. Signal.* – 2012. – Vol. 5. – P. 247.
 16. Гончаров, Н. П. Андрогены / Н. П. Гончаров // *Проблемы эндокринологии*. – 1996. – № 4. – С. 28-31.
 17. Miller, W. L. P 450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis / W. L. Miller // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1061, iss. 1. – P. 100-108. – doi: 10.1196/annals.1336.012.
 18. Давыдчик, Э. В. Клинические и физиологические аспекты синдрома гиперандрогении / Э. В. Давыдчик, Л. В. Никонова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2013 – № 4 – С. 120-123.
 19. 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.
 20. Scherzer, W. Physiology and test of adrenal cortical function / W. Scherzer, E. Adashi // *Gynecology and Obstetrics*. – 1994. – Vol. 5, № 36. – P. 1-15.
 21. Martin, K. A. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline / K. A. Martin, R. J. Chang, D. A. Ehrmann // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 4. – P. 1105-1120. – doi: 10.1210/jc.2007-2437.
 22. Menabo, S. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: functional consequences of four CYP11B1 mutations / S. Menabo // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 22, № 5. – P. 610-616.
 23. Miller, W. L. The post-translational regulation of 17, 20 lyase activity / W. L. Miller // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 408. – P. 99-106. – doi: 10.1016/j.mce.2014.09.010.
 24. Karrer-Voegeli, S. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism / S. Karrer-Voegeli, F. Rey, M. J. Reymond // *Medicine (Baltimore)*. – 2009. – Vol. 88, № 1. – P. 32-45.
 25. Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология : клинические лекции / И. Б. Манухин, М. А. Геворкян, Е. И. Манухина // *Проблемы репродукции*. – 2002. – № 5. – С. 44-47.
 26. Андреева, Е. Н. Синдром поликистозных яичников / Е. Н. Андреева, И. А. Болдакова, Т. А. Пономарева // *Проблемы репродукции*. – 2005. – Т. 11, № 6. – С. 21-23.
 27. Андреева, Е. Н. Особенности клинических проявлений синдрома поликистозных яичников у больных с полиморфизмом в гене инсулина INS VNTR / Е. Н. Андреева, А. Ф. Веснина, Т. В. Семичева // *Проблемы репродукции*. – 2008. – № 1. – С. 52-60.
 28. Сухонослова, Е. Л. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение синдрома поликистозных яичников / Е. Л. Сухонослова // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2015. – № 4. – С. 128-133.
 29. Попова, С. С. Синдром поликистозных яичников: современная трактовка термина и принципы диагностики / С. С. Попова // *Эндокринология*. – 2006. – № 14. – С. 5-14.
 30. Гуриев, Т. Д. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности / Т. Д. Гуриев // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 11-13.
 31. Попова, С. С. Надпочечниковая форма синдрома поликистозных яичников: новый взгляд на старую проблему / С. С. Попова // *Международный медицинский журнал*. – 2005. – № 2. – С. 81-83.
 32. Azziz, R. High Level of androgens in a main feature of polycystic ovary syndrome / R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 323-331.
 33. 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.
 34. Kim, C. H. Polycystic ovary syndrome / C. H. Kim, Y. H. Rij, J. S. Kim // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, suppl. 1. – P. 132-333.
 35. Mastoracos, G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives / G. Mastoracos, C. Koliopoulos, G. Creatas // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77, № 5. – P. 919-927.
 36. Назаренко, Т. А. Синдром поликистозных яичников (современные подходы к диагностике и лечению бесплодия) / Т. А. Назаренко. – Москва : Медпресс-информ, 2005. – 207 с.
 37. Дуда, В. И. Гинекология / В. И. Дуда, Вл. И. Дуда, И. В. Дуда. – Минск, 2004. – С. 243-244.
 38. Diagnosis not to be missed: nonclassic steroid 11 beta-hydroxylase deficiency presenting with premature adrenarche and hirsutism / N. A. Reich [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 10. – P. 1620-1625. – doi: 10.1210/jc.2013-1306.
 39. Овсянникова, Т. В. Андрогены в физиологии и патофизиологии женского организма / Т. В. Овсянникова, Н. В. Сперанская, О. И. Глазкова // *Гинекология*. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 42-46.
 40. Drospirenone for the treatment of hirsute with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study / J. Guido [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2817-2823. – doi: 10.1210/jc.2003-031158.
 41. Bode, D. Hirsutism in Women / D. Bode // *Am. Fam. Physician.* – 2012. – Vol. 85, № 4. – P. 373-380.
 42. Валиулова, С. Г. Особенности клиники и течения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей города Перми / С. Г. Валиулова, Л. В. Софронова, О. В. Механошина // *Вятский медицинский вестник*. – 2015. – № 2. – С. 28-29.
 43. Карева, М. А. Федеральные клинические рекоменда-

- дации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте / М. А. Карева, И. С. Чугунов // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 42-50. – doi: 10.14341/201460242-50.
44. Дедов, И. И. Детская эндокринология / И. И. Дедов, В. А. Петеркова. – Москва : УП-Принт, 2006. – 600 с.
 45. Williams Textbook of Endocrinology / H. M. Kronenberg [et al.]. – 11th ed. – Philadelphia, 2007. – P. 100.
 46. Опухоли надпочечников: клиничко-лучевая диагностика / Ю. А. Степанова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2014. – № 2. – С. 48-60.
 47. New genetic abnormalities in non-21 α -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia / M. Martin [et al.] // Sex. Dev. – 2013. – Vol. 7, № 6. – P. 289-294.
 48. Ахметзянова, Т. Н. Андростерома / Т. Н. Ахметзянова, И. Ф. Гильмуллин, Д. С. Фаттахова // Практическая медицина. – 2012. – № 8. – С. 84-85.
- ### References
1. Ahundova NJe. Sostojanie gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovo-jaichnikovoj sistemy i funkcionalnoj aktivnosti shhitovidnoj zhelezy u zhenshin s giperandrogeniej na fone giperprolaktinemii [The state of hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system and functional activity of the thyroid gland in women with hyperandrogenia on the background of hyperprolactinemia]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2017;10(5):7-11. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).7-11. (Russian).
 2. Malysheva OG, Agarkova LA, Buharina IYu. Giperandrogenija u beremennyh: jetiopatogenez, diagnostika, lechenie, perinatalnye ishody (obzor literatury) [Hyperandrogenism in pregnant women: pathogenesis, diagnosis, treatment, perinatal outcomes (literature review)]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* [The Siberian Scientific Medical Journal]. 2013;33(5):46-47. (Russian).
 3. Durijan JeR, Bajrabina GV. Patogenez, differencialnaja diagnostika i principy lechenija giperandrogenii [Pathogenesis, differential diagnosis and principles of treatment of hyperandrogenism]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and Gynecology]. 2002;4:62-64. (Russian).
 4. Shilin DE. Sindrom giperandrogenii – sovremennye podhody k diagnostike i novye tehnologii [The syndrome of hyperandrogenism – modern approaches to diagnostics and new technologies]. *Lechashhij vrach* [Lechaschi Vrach]. 2003;10:36-39. (Russian).
 5. Sidelnikova VM. Privychnaja poterja beremennosti [Habitual pregnancy loss]. Moskva: Triada-X; 2002. 304 p. (Russian).
 6. Majorov MV. Giperandrogenija v praktike ginekologa [Hyperandrogenism in the practice of the gynecologist]. *Provizor* [Pharmacist]. 2006;5:22-25. (Russian).
 7. Barbieri RL. Hyperandrogenic disorders. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1990;33(3):640-654.
 8. Ovsjannikova TV, Speranskaja TV, Glazkova OI. Androgeny v fiziologii i patofiziologii zhenskogo organizma [Androgens in physiology and pathophysiology of the female body]. *Ginekologija* [Gynecology]. 2000;2(2):42-46. (Russian).
 9. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 17-19.
 10. Moran C, Azziz R, Weintrob N. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2006;91(9):3451-3456.
 11. Longcope C. Androgen Metabolism. *Gynecology and Obstetrics.* 1993;5(2):1-13.
 12. Serov VN, Prilepskaja VN, Ovsjannikova TV. Ginekologicheskaja jendokrinologija [Gynecological endocrinology]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 528 p. (Russian).
 13. Dedov II, Melnichenko GA, editors. Jendokrinologija. Nacionalnoe rukovodstvo [Endocrinology. National leadership]. Moskva: GJEOTAR-Media; 2016. 1112 p. (Russian).
 14. Rabe T, Grunwald B, Runnebaum K. Hyperandrogenism in women. *Gynec. Endocr.* 2001;7:517-579.
 15. Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency: a disorder of steroidogenesis with multiple clinical manifestations. *Sci. Signal.* 2012;5:247.
 16. Goncharov NP. Androgeny [Androgens]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 1996;4:28-31. (Russian).
 17. Miller WL. P 450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis. *Ann. New York Acad. Sci.* 2005;1061(1):100-108. doi: 10.1196/annals.1336.012.
 18. Davydochik JeV, Nikonova LV. Klinicheskie i fiziologicheskie aspekty sindroma giperandrogenii [Clinical and physiological aspects of hyperandrogenia syndrome]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2013;4:120-123. (Russian).
 19. Bogatyreva EM, Kutusheva GF. Problemy giperandrogenii nadpochechnikovogo geneza u devocek [The problem of hyperandrogenism adrenal Genesis girls]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2015;3(51):273-279. (Russian).
 20. Scherzer W. Physiology and test of adrenal cortical function. *Gynecology and Obstetrics.* 1994;5(36):1-15.
 21. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(4):1105-1120. doi: 10.1210/jc.2007-2437.
 22. Menabo S. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: functional consequences of four CYP11B1 mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014;22(5):610-616.
 23. Miller WL. The post-translational regulation of 17, 20 lyase activity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;408:99-106. doi: 10.1016/j.mce.2014.09.010.
 24. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(1):32-45.
 25. Manuhin IB, Gevorkjan MA, Manuhina EI. Ginekologicheskaja jendokrinologija. Klinicheskie lekicii [Gynecological endocrinology. Clinical lectures]. *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction]. 2002;5:44-47. (Russian).
 26. Andreeva EN, Boldakova IA, Ponomareva TA. Sindrom polikistoznyh jaichnikov [Polycystic ovary syndrome]. *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction]. 2005;11(6):21-23. (Russian).
 27. Andreeva EN, Vesnina AF, Semicheva TV. Osobennosti klinicheskikh pojavlenij sindroma polikistoznyh jaichnikov u bolnyh s polimorfizmom v gene insulina INS VNTR T [Features of clinical manifestations of polycystic

- ovary syndrome in patients with a polymorphism in the insulin gene INS VNTR]. *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction]. 2008;1:52-60. (Russian).
28. Suhonosova EL. Sovremennye vzgljady na patogenezu, diagnostiku i lechenie sindroma polikistoznyh jaichnikov [Modern views on the pathogenesis, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome]. *Dalnevostochnyj medicinskij zhurnal* [Far East Medical Journal]. 2015;4:128-133. (Russian).
 29. Popova SS. Sindrom polikistoznyh jaichnikov: sovremennaja traktovka termina i principy diagnostiki [Polycystic ovary syndrome: a modern interpretation of the term and the principles of diagnosis]. *Jendokrinologija* [Endocrinology]. 2006;14:5-14. (Russian).
 30. Guriev TD. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniya didrogesterona dlja sohraneniya beremennosti [Clinical and pharmacological aspects of the use of dydrogesterone for maintenance of pregnancy]. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija* [Obstetrics, gynecology and reproduction]. 2010;4(2):11-13. (Russian).
 31. Popova SS. Nadpochechnikovaja forma sindroma polikistoznyh jaichnikov: novyj vzgljad na staruju problemu [Adrenal form of polycystic ovary syndrome: a new opinion about an old problem]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal* [International Medical Journal]. 2005;2:81-83. (Russian).
 32. Azziz R. High Level of androgens in a main feature of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2003;80:323-331.
 33. Gevorkjan MA, Manuhina EI, Smirnova SO. Lechenie dermatopatij u pacientov s sindromom polikistoznyh jaichnikov [Treatment of dermatopathy in patients with polycystic ovary syndrome]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and Gynecology]. 2015;7:28. (Russian).
 34. Kim CH, Rij YH, Kim JS. Polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Abstr. Book.* 2007;22(Suppl 1):132-333.
 35. Mastoracos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil. Steril.* 2002;77(5):919-927.
 36. Nazarenko TA. Sindrom polikistoznyh jaichnikov (sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju besplodija) [Polycystic ovary syndrome (modern approaches to the diagnosis and treatment of infertility)]. Moscow: Medpress-inform; 2005. 207 p. (Russian).
 37. Duda VI, Duda VII, Duda IV. *Ginekologija* [Gynecology]. Minsk: HARVEST; 2004. p. 243-244. (Russian).
 38. Reisch NA, Hugler W, Parajes S, Rose IT, Dhir V, Gutzinger J, Arlt W, Krone N. Diagnosis not to be missed: nonclassic steroid 11 β hydroxylase deficiency presenting with premature adrenarche and hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(10):1620-1625. doi: 10.1210/jc.2013-1306.
 39. Ovsjannikova TV, Speranskaja NV, Glazkova OI. Androgeny v fiziologii i patofiziologii zhenskogo organizma [Androgens in the physiology and pathophysiology of the female body]. *Ginekologija* [Gynecology]. 2000;2(2):42-46. (Russian).
 40. Guido J, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, Lanzone A. Drospirenone for the treatment of hirsute with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(6):2817-2823. doi: 10.1210/jc.2003-031158.
 41. Bode, D. Hirsutism in Women. *Am. Fam. Physician.* 2012;85(4):373-380.
 42. Valiulova SG, Sofronova LV, Mehanoshina OV. Osobennosti kliniki i techenija vrozhdennoj disfunkcii kory nadpochechnikov u detej goroda Permi [Peculiarities of clinical course of congenital dysfunction of the adrenal cortex in children of the city of Perm]. *Vjatskij medicinskij vestnik* [Medical newsletter of Vyatka]. 2015;2:28-29. (Russian).
 43. Kareva MA, Chugunov IS. Federalnye klinicheskie rekomendacii – protokoly po vedeniju pacientov s vrozhdennoj disfunkciej kory nadpochechnikov v detskom vozraste [Federal clinical guidelines-protocols for the management of patients with congenital adrenal cortex dysfunction in childhood]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2014;60(2):42-50. doi: 10.14341/201460242-50. (Russian).
 44. Dedov II, Peterkova VA. Detskaja jendokrinologija [Pediatric endocrinology]. Moscow: UP-Print; 2006. 600 p. (Russian).
 45. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 100.
 46. Stepanova JuA, Timina IE, Ashivkina OI, Vetsheva NN, Kosova IA, Berelavichus SV. Opuholi nadpochechnikov: kliniko-luchevaja diagnostika [Adrenal glands tumors: clinical-radiology diagnostics]. *Medicinskaja vizualizacija* [Medical Imaging]. 2014;2:48-60. (Russian).
 47. Martin M, Najera N, Garibay N, Malanco LM, Martinez T, Rivera J, Rivera M, Queipo G. New genetic abnormalities in non-21 α -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Sex. Dev.* 2013;7(6):289-294.
 48. Ahmetzjanova TN, Gilmullin IF, Fattahova DS. Androsteroma [Androsteroma]. *Prakticheskaja medicina* [Practical Medicine]. 2012;8:84-85. (Russian).

CLINICO-HORMONAL VARIANTS OF THE SYNDROME OF HYPERANDROGENIA

Nikonova L. V., Tishkovskiy S. V., Butrim O. S., Davydchik E. V.

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Endocrine diseases accompanied by hyperandrogenia and disorder of the reproductive function of the body occur in clinical practice. This article reviews the main genetic and hormonal changes, as well as clinical manifestations of the syndrome of hyperandrogenia, based on the analysis of studies of domestic and foreign authors, with the aim of further improving the diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: hyperandrogenia, adrenal glands, ovaries, hirsutism, hypertrichosis, hormones.

Поступила: 22.02.2018

Отрецензирована: 14.03.2018