УДК 616.154:577.6]-008.64+618.179-055.2

[https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(64\).2018.149974](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(64).2018.149974)

АНДРОГЕНОВИЙ ДЕФІЦИТ І ЙОГО ВПЛИВ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

Л.В. Дем'яненко, Л.М. Семенюк

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

ВСТУП

Здоров'я населення в умовах сьогодення зумовлено біологічними особливостями метаболізму статевих гормонів, як предикторів формування патологічних процесів у організмі людини. Для країн Європи останніми роками стало актуальним постаріння населення, що є результатом демографічних змін в народжуваності, смертності і частково міграції. В соціальному аспекті це означає, що відбувається постійне скорочення економічно ефективної частини населення; частка людей у віці 15-24 років – 15%, а 25-59 р. – 46,7%. За шкалою ООН старим населення вважається тоді, коли частка людей у віці понад 65 років становить більше 7%. В Україні вона загалом досягнула 15,9%, а серед сільських жителів – 19,8%. Тому населення країни оцінюють як дуже і дуже старе. Однією з найбільш визначних особливостей старіння у нашій країні наразі є помітна гендерна асиметрія у складі літнього населення: майже дві третини осіб, які досягли першого порогу старості, представлені в Україні літніми жінками [1].

Статева диспропорція у складі літнього контингенту стрімко зростає: серед осіб, які досягли порогу довголіття (80 років) чисельність жінок у 2,5 рази перевищує чисельність чоловіків, а ближче до досягнення 100-річної вікової відмітки жінок-довгожителюк в Україні вже майже вчетверо більше, аніж чоловіків [1]. Тому зрозумілим є зростаючий інтерес до особливостей гормонального забезпечення жінок різного віку. Багато дослідників сьогодення пов'язують якість життя жінок пізнього репродуктивного віку і старших із андрогеновим статусом їхнього організму.

Андрогени в жіночому організмі відповідають за багато процесів. Фізіологічний рівень тестостерону в крові здорових жінок в абсолютних цифрах перевищує в 10 разів вміст естрогенів [2, 3]. Вікову зміну гормонального статусу жінок звичайно пов'язують зі зниженням рівня естрогенів. Однак оваріальне старіння супроводжується зниженням і андрогенів, тобто менопауза – це втрата фізіологічно необхідного рівня і естрогенів, і андрогенів, що призводить до розвитку симптомів менопаузи, таких як вазомоторні порушення, зниження лібідо і настрою та ін. На початку перименопаузи підвищення рівня гонадотропінів призводить до стимуляції синтезу тестостерону (Т) клітинами теки і стромальними клітинами яєчника, в той же час продукція наднирковими залозами андрогенів, як субстрату для периферичного синтезу Т, вільна форма Т також підвищується за рахунок зниження синтезу естрогенів і, відповідно, зниження синтезу секс-стероїд-зв'язувального глобуліну (ССЗГ). Зі збільшенням віку менопаузи реєструється зниження рівня Т [4].

Синергічна взаємодія тестостерона з естрадіолом вкрай необхідна для забезпечення повноцінних фізіологічних ефектів в центральній нервовій системі (ЦНС), кістковій тканині, тканинах молочних залоз, яєчників та ін. тому будь-які порушення синтезу та метаболізму тестостерона можуть мати негативні наслідки для багатьох складових жіночого здоров'я (репродуктивної, сечової, кістково-м'язової, сексуальної сфер) і для якості життя в цілому [5]. Відомий факт, що і в чоловіків, і в жінок є рецептори до всіх статевих стероїдів: естрадіолу, тестостерону і прогестерону, тому можна зробити

Дем'яненко Леся Володимирівна, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу репродуктивної медицини та хірургії; 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А; E-mail: demyatenko.lesia@yandex.ua. Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., доцент, завідувач відділу репродуктивної медицини та хірургії; E-mail: semeniukludmyla1@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-7354-7061>

висновок, що для забезпечення нормальних фізіологічних функцій жіночому організму потрібні всі статеві гормони в будь-якому віці. Про це свідчать результати сучасних досліджень, які показали роль статевих гормонів у різних фізіологічних процесах в клітині (в регуляції транскрипції і внутрішньоклітинній передачі сигналу, зв'язуванні цинку, кальцію і ДНК, забезпеченні нормальних функцій мітохондрій, спрямованих не тільки на синтез енергії, а й на інактивацію вільних радикалів кисню). У цих процесах беруть участь естрогени (активація естрогенових рецепторів призводить до модулювання експресії 600 генів), прогестерон (активація прогестеронових рецепторів призводить до моделювання експресії 1800 генів), і тестостерон (активація андрогенових рецепторів призводить до змін експресії 250 генів) [6].

На сьогодні відомо, що з віком у чоловіків, як і у жінок, спостерігається зменшення розмірів сітчастої зони кори надниркових залоз. Разом з тим, знижується їх реакція на стимуляцію адренокортикотропним гормоном (АКТГ). В дослідженні Parcer D. та ін. відмічено, що у жінок в постменопаузі синтез дегідроепіандростерону (ДГЕА) наднирковими залозами був знижений після стимуляції АКТГ в порівнянні з жінками в період за 2 роки до настання менопаузи [7].

Питання регуляції гіпофізом синтезу андрогенів наднирковими залозами активно вивчається дослідниками [8, 9]. Основним регулюючим фактором є АКТГ, оскільки його введення супроводжується підвищенням як рівня кортизолу, так і ДГЕА. Однак в ряді випадків схожа кореляція не спостерігалась. Дослідження співвідносних рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та ДГЕА-с у двох групах (перша група 30 жінок з оварієктомією в віці від 30 до 67 років і друга група з віковою менопаузою від 43 до 70 років) виявили помірну пряму залежність ЛГ і ДГЕА-с у пацієнток різного репродуктивного віку після оварієктомії. При більш високих рівнях ЛГ у жінок після оварієктомії підвищувався і рівень ДГЕА-с, у той час як у пацієнток в постменопаузі такої залежності виявлено не було [9].

Важливість андрогенів для організму людини пояснюється знаходженням андрогенових рецепторів у клітинах більшості тканин: молочної залози, серця, кровоносних судин, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), легень, ЦНС і периферичних нервах, шкірі, кістково-м'язовому апараті, кістковому мозку, матці, яєчниках, зовнішніх статевих органах,

жировій тканині [10]. Тому дефіцит андрогенів у жінок може проявлятися не лише сексуальними порушеннями (зниженням лібідо, порушенням сексуального задоволення та оргазму), а й іншими патологічними симптомами, включаючи зміни настрою (дратівливість, тривожність, депресія), погане самопочуття, фізична слабкість, втрата кісткової і м'язової тканин (остеопороз і саркопенія), ожиріння, зміни когнітивних функцій, хвороба Альцгеймера), порушення пам'яті, хронічний біль, порушенням сечовипускання, репродуктивними порушеннями [11].

Доведено, що в головному мозку ароматизація тестостерону в естрадіол зумовлює нейропротекторний вплив останнього: у чоловіків старше 60 років концентрація естрадіолу перевищує в 3 рази концентрацію його у жінок того ж віку, саме тому когнітивні функції представників сильної статі починають страждати пізніше [12].

Відомі ефекти андрогенів щодо стану м'язів та слизових оболонок тазового дна і промежини у жінок: рівень естрогенів у крові впливає на експресію андрогенових рецепторів у піхві жінки: у жінок, які отримують препарати естрогенів, щільність андрогенових рецепторів виявляється нижчою, ніж у тих, хто не отримує ці препарати. При цьому показано, що щільність андрогенових рецепторів у менопаузі суттєво зменшується. Відповідно зменшення щільності андрогенових рецепторів в поєднанні зі зниженням рівня андрогенів у крові жінок в менопаузі може бути причиною зменшення андрогенчутливості тканин піхви [13].

Неможливо встановити дефіцит андрогенів у жінок без лабораторного дослідження головних андрогенів. В більшості опублікованих досліджень щодо динаміки змін андрогенного статусу у жінок мова йде про визначення рівня загального тестостерону, тоді як біологічну активність в тканинах-мішенях забезпечує вільна форма Т. Визначення загального Т в крові не можна використовувати як маркер андрогенового статусу, адже 65% його зв'язано з СЗГ, а 35% – з альбуміном, що зв'язує статеві гормони [2, 3]. Тестостерон, зв'язаний з білками, втрачає свою біологічну активність, і тільки вільна форма Т, що становить 1-2% від всього Т, забезпечує біологічні ефекти в тканинах. Крім того, рівень тестостерону плазми може не відповідати у жінок його справжній концентрації в клітинах органів-мішеней, враховуючи механізми його внутрішнього синтезу з надниркових і яєчникових прогормонів

[14]. Наявні методи імунного аналізу Т завищують його рівень і можуть бути використані тільки при діагностиці гіперандрогенії. Робоча група експертів Міжнародного товариства ендокринологів дійшла висновку про недоцільність використання концентрації циркулюючого загального Т у жінок як критерію їх андрогенного гомеостазу [15]. Однак, вирішення методологічної проблеми коректного вимірювання концентрації тестостерону у жінок (як і у чоловіків) може бути пов'язане з більш широким впровадженням в клінічну практику найточнішого методу визначення стероїдних гормонів у крові – хроматографічної мас-спектрометрії. Може бути використаний і метод імуноаналізу з попередньою хроматографією для визначення концентрації вільного Т в слині. Висока аналітична чутливість цього методу визначення вільного Т в слині (6,2 пмоль/л або 1,8 пг/мл) забезпечує можливість первинного скринінгу андрогенного статусу у жінок з підвищеним ризиком розвитку дефіциту Т [16].

Не дивлячись на те, що дотепер не існує «золотого стандарту» для виявлення андрогенового дефіциту в клінічній практиці, дослідження в цьому напрямку проводяться. Європейська ендокринологічна спільнота вважає, що ці заходи, які були б ґрунтовані на вимірюваних параметрах андрогенів і конкретних клінічних ефектах жіночої андрогенової недостатності, необхідні для формулювання прийнятного з клінічної точки зору визначення, що відповідає синдрому дефіциту андрогенів у жінок [17].

Консенсусом Ендокринного товариства з клінічної практики (Endocrine Society Clinical Practice) 2002 року по жіночому андрогенному дефіциту в Принстоні (США) був запропонований термін «жіноча андрогенна недостатність», який визначався як група клінічних проявів при нормальному рівні естрогенів і зниженому рівні тестостерону. Відповідно до цього консенсусу, погіршене самопочуття і дистрофічні настрої, перманентна слабкість і зміни сексуальної функції, в тому числі зниження лібідо і відсутність оргазму, вважались типовими ознаками синдрому андрогенного дефіциту. З цього моменту було виконано декілька подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень застосування тестостерону у жінок, що показали його ефективність і безпеку при призначенні в фізіологічних дозах [18].

В 2005 році [19] опубліковані результати великого популяційного перекресного дослідження по

визначенню рівня андрогенів у жінок в залежності від віку, менопаузи і оварієктомії. Рівні андрогенів визначались у 595 практично здорових жінок віком від 18 до 75 років. Результати досліджень показали, що для визначення рівня тестостерону метод радіоімунного аналізу найбільш чутливий в порівнянні з іншими методами. В даній популяції рівні тестостерону, ДГЕА і андростендіону різко знижувалися з віком ($p < 0,001$) і більшою мірою це зниження визначалось в ранніх роках менопаузи, ніж в пізніх [20].

На сьогоднішній день проведено декілька досліджень, в яких підтверджено зв'язок між зниженням рівня андрогенів і зниженням лібідо. Turna B. et al. [21] виявили значні відмінності між рівнем загального і вільного тестостерону, ДГЕА-с і величинами індексу жіночої сексуальної функції у жінок зі зниженим лібідо і у осіб з контрольної групи як в менопаузі, так і в постменопаузі ($p < 0,05$). В іншому дослідженні за участі 32 жінок пременопаузального періоду дослідники відмітили, що у жінок зі скаргами на порушення статевої функції нижчі рівні ДГЕА і тестостерону, ніж у жінок того ж віку, які не мали скарг на втрату лібідо [22].

Devis S.R. та ін. [19] під час дослідження 1423 жінок віком від 18 до 75 років не знайшли зв'язку між сексуальною функцією і низьким рівнем загального чи вільного тестостерону або андростендіону незалежно від віку. Але при цьому знайдена пряма позитивна кореляція між низьким рівнем ДГЕА і зниженням сексуальної функції. Так, низький рівень сексуальної функції у жінок віком понад 45 років був пов'язаний з високим коефіцієнтом ймовірності рівня ДГЕА-с в сироватці крові нижче норми. В віковій групі жінок від 18 до 44 років зі зниженим рівнем сексуального бажання і збудження виявився зв'язок з рівнем ДГЕА-с нижче норми. При цьому не можна виключити вплив тестостерону на статеву функцію, оскільки ДГЕА і його сульфат є попередниками внутрішньоклітинного синтезу андрогенів екстрагонадними тканинами-мішенями.

Відповідно до гіпотези, що двобічна оварієктомія призводить до зниження і тестостерону, було проведено декілька досліджень, в результаті яких зроблено висновок, що гістеректомія, виконана одночасно з двобічною оварієктомією, має значно більший негативний вплив на стан статевої функції жінки, ніж гістеректомія без оварієктомії [23]. При одночасному дослідженні (WISHeS) за участі 2467 проживаючих в Європі жінок виявлено значно

більший відсоток жінок зі зниженим рівнем статевого потягу внаслідок хірургічного втручання, ніж у жінок з природною менопаузою [24].

Як впливає з представлених даних, жінки з андрогеновою недостатністю потребують відповідної гормональної терапії. Традиційна замісна гормональна терапія (ЗГТ) не може бути застосована за цієї патології, оскільки естрогени збільшують синтез ССЗГ, які зв'язують і так недостатній рівень Т, а зниження ЛГ призводить до ще більшого зниження синтезу Т яєчниками. Наприклад, прийом 2 мг мікронізованого естрадіолу призведе до зниження концентрації вільного Т на 40%, що обумовлено інгібуванням секреції ЛГ. Одночасно в 2,5 рази збільшується вміст ССЗГ, що призводить до зменшення біодоступності вільного Т. Аналогічну дію мають і комбіновані оральні контрацептиви [25]. Вікове зниження рівня естрадіолу відображається на всіх складових сексуальної функції, з настанням менопаузи дисфункція погіршується і ЗГТ естрогенами пом'якшує, але не нівелює її прояви. Важлива роль андрогенів у забезпеченні сексуального здоров'я жінки як в репродуктивний період, так і в період пери- та постменопаузи. До середини репродуктивного віку рівні загального Т і ДГЕА починають знижуватись, а з настанням менопаузи знижуються ще більше [26]. Менопаузальне ожиріння і ризик розвитку інсулінорезистентності і цукрового діабету 2 типу пов'язані з дефіцитом не тільки естрогенів, але і тестостерону, і додатково з дефіцитом/недостатністю вітаміну Д [2].

Особливої уваги потребує стан сечостатевої системи, яка є гормонзалежною, тому очевидно, що асоційовані з віком симптоми патологічних процесів нижніх сечових шляхів з великою ймовірністю можуть розглядатися як «урологічна маска» дефіциту статевих гормонів [27]. Відповідно до класичної теорії нейрофізіології, іннервація сечового міхура здійснюється безпосередньо ЦНС і периферичною (симпатичною і парасимпатичною) нервовою системою [28]. Результати досліджень показують, що статеві гормони здатні модулювати функції нейрорецепторного апарату сечового міхура як у чоловіків (андрогени) так і у жінок (естрадіол, прогестерон, андрогени). При цьому у жінок ефекти естрадіолу опосередковуються альфа-адренорецепторами, а прогестерону – бета-адренорецепторами. Андрогени можуть мати вплив на слизову оболонку піхви як через естрогенові

рецептори шляхом ароматизації в естрогени, так і безпосередньо через андрогенові рецептори, ефективно полегшуючи симптоми урвагінальної атрофії [29].

Відповідно до даних літератури [14, 31], наслідки дефіциту статевих гормонів для обох статей проявляються зниженням кровопостачання в органах тазу за рахунок індукції тазового атеросклерозу, що призводить до гіпоксії і ішемії органів сечостатевої системи; зменшення діаметру артерій сечового міхура, зменшення кількості дрібних судин і потоншення їх стінок (зменшення щільності мікроциркуляції). Крім того, подібні зміни відбуваються також у венозних сплетіннях малого тазу, що призводить до розвитку хронічної венозної недостатності. Нещодавні дослідження показують, що ноктурія частіше зустрічається у жінок з ізольованим дефіцитом андрогенів або зі змішаною формою гормональних порушень (одночасний дефіцит естрогенів і андрогенів) [14].

Патогенетичне лікування андрогенового дефіциту активно вивчається багатьма науковцями світу. Низкою експериментальних досліджень показано ефективність застосування андрогенових препаратів – ДГЕА і тестостерону у постменопаузальних пацієнток з сексуальними порушеннями і уrogenітальними розладами [30]. Крім того, на думку Maia H. [31], терапія тестостероном може бути ефективною для профілактики пролапсу геніталій у жінок в постменопаузі за рахунок збільшення м'язової маси і сили м'язів тазового дна і сповільнення деградації колагена в зв'язковому апараті органів малого тазу. Також багато авторів розглядають вагінальні форми ДГЕА і тестостерону (мазі, креми), що мають ряд переваг, а саме – висока концентрація тестостерона, отриманого тазовою ділянкою при введенні через слизову оболонку піхви, та відсутність виразного системного впливу [32].

Відомі клінічні дослідження [33, 34] дозволили зробити висновок, що естрогенна замісна терапія замість очікуваного покращення стану уrogenітального тракту згубно впливала на стани, пов'язані з уrogenітальною атрофією. Андрогени, з іншого боку, мають анаболічний вплив на м'язові тканини, рецептори до андрогенів виражені в м'язах тазового дна та нижніх відділах сечовивідних шляхів як у тварин, так і у людини. Недавнє дослідження показало зміни в метаболізмі колагену і еластину в тканинах статевих органів при їх випадінні. Ці зміни

стосуються не лише синтезу структурних білків, а також і балансу між дією основних протеолітичних ферментів, таких як металопротеїнази, які погіршують синтез білку. Тестостерон є потужним інгібітором металопротеїназ в тканинах матки [34]. Ефект тестостерону на синтез білку в скелетній мускулатурі разом з пригніченням синтезу металопротеїназ може мати позитивний вплив на зменшення деградації колагену в тазових м'язах, таким чином зменшуючи ризик розвитку пролапсу геніталій і нетримання сечі. У групі пацієнток було виявлено сильну зворотну кореляцію між сповільненим розпадом колагену в урогенітальному тракті і рівнями загального і вільного тестостерону крові, що може бути наслідком інгібування металопротеїназ цим гормоном [35].

Pessina M.A. [36] виявили, що кровопостачання піхви у щурів значно поліпшується після введення естрадіолу, в той час як під дією тестостерону відбувається значне відновлення і мієлінізація атрофічних нервових волокон, чого не відбувається у відповідь на введення естрадіолу.

Враховуючи вищесказане, можна зробити висновок про переваги піхвового шляху введення тестостерону, однією з яких є забезпечення високої концентрації тестостерону в тканинах тазової ділянки. Частина цього тестостерону може діяти через рецептори до андрогенів, стимулюючи синтез білка, що призводить до збільшення маси м'язів тазового дна. Тестостерон також має протизапальний ефект, оскільки пригнічує дію протеолітичних ферментів, пов'язаних з деградацією колагену. Оскільки цей фермент залучений до механізму розвитку пролапсу геніталій, піхвове використання тестостерону може бути ефективним засобом профілактики розвитку цього стану [37].

Wierman M.E. вказує на те, що Європейська ендокринологічна спільнота рекомендує широко призначати андрогени в формі гелю пацієнткам після оварієктомії незалежно від того, отримують вони естрогени чи ні. Nachtigal L. та ін. рекомендують трансдермальний гель в дозі 300 мг/добу, який викликає у пацієнток покращення сексуального стану і покращує оргазм незалежно від рівня у них жіночих статевих гормонів [38].

Somboonporn W. [39] вивчено велику кількість публікацій по клінічному застосуванню гелю Т у пацієнток (35 досліджень з загальною кількістю пацієнток 47680). Тривалість терапії становила від 6 до 24 місяців. Надані публікації мають доказову

базу для застосування Т як компоненту замісної гормональної терапії у пацієнток в менопаузі з позитивним ефектом щодо сексуальної функції, але не слід забувати, що комбінована терапія пов'язана з підвищеним ризиком порушення росту волосся, акне і зменшенням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Дослідники [39, 41] вважають, що побічні дії пов'язані з дозами і формами препаратів Т. Так, аналіз результатів чотирьохрічного використання гелю тестостерону в дозі 300 мкг у 1094 жінок зі зниженням лібідо на тлі хірургічної менопаузи продемонстрував не тільки ефективність такої терапії, а й відсутність негативного впливу на гематологічні показники крові, ліпідний склад крові, ниркову і печінкову функції, згортувальну систему крові. Так дослідження Stahlman J. [40] показало, що фармакокінетика і фармакодинаміка трансдермальних форм Т короткої дії дозволяють підтримувати фізіологічно необхідний рівень Т в крові пацієнток і, тому добре керовані в клінічній практиці.

В 2009 році відбулась спільна конференція двох організацій: International Consultation on Urological Diseases (ICUD) і International Society for Sexual Medicine (ISSM), в ході якої експерти розглянули всі відомі на той момент дані про вплив гормональних змін, пов'язаних зі старінням чи викликаних ендокринними порушеннями, на сексуальну функцію жінок, і докази ризику чи користі гормонального лікування на основі сучасних критеріїв GRADE. Експерти дійшли висновку, що гормони є одним з компонентів в переліку факторів, що впливають на статеву функцію жінок, і потребують подальшого дослідження. В 2011 році Міжнародне товариство з вивчення менопаузи (IMC) опублікувало свої рекомендації, в яких пропонує призначення андрогенів жінкам після двобічної оварієктомії, при гіполітуїтаризмі і при зниженому сексуальному бажанні (гель тестостерону), а при недостатності надниркових залоз – препаратів ДГЕА [41, 42].

Singh A. і співавтори [43] провели дослідження з метою оцінки динаміки профілю тестостерону на тлі застосування різних доз гелю тестостерону у жінок в постменопаузі. Базальний рівень загального тестостерону виявився нижчим за 33 нг/мл у всіх 26 жінок, включених в дослідження. Доза гелю тестостерону становила 4,4, 8,8 і 13,2 мг на добу протягом 7 днів з наступною 7-денною перервою у розподілених групах. Обстежено 13 жінок, які не отримували естрогенову терапію (1-ша група),

і 13 жінок, які отримували естрогени протягом трьох місяців і довше (2-га група). Рівні естрадіолу, ФСГ, ЛГ і СЗГ в крові достовірно не змінилися при призначенні будь-якої дози тестостерону, який однаково добре переносився жінками. Ефект гелю тестостерону виявився дозозалежним, без негативного впливу на естрогеновий профіль. Попередня естрогенотерапія не мала впливу на фармакокінетику гелю тестостерону при коротких курсах. Безперечною перевагою гелю тестостерону є його локальний косметичний ефект: при нашкірному нанесенні на живіт відбувається функціональне покращення стану шкіри і м'язів, що супроводжується підвищенням тону м'язів («ефект міоліфтингу»).

Виходячи з того, що застосування андрогенів призводить до покращення показників сексуального здоров'я у жінок в постменопаузі, можна припустити, що вони можуть мати позитивний вплив і на стан жінок з низьким рівнем тестостерону і зниженням статевої функції до менопаузи [43, 44]. Однак в порівнянні з великою базою досліджень в постменопаузі, в літературі є незначна кількість досліджень жінок пременопаузального періоду. Провели дослідження 261 жінки віком 35-46 років, які відмічали зниження сексуальної активності в порівнянні з більш раннім віком і з зареєстрованими низькими показниками сироваткового вільного Т (<3,8 пг/мл). Учасниці були розподілені на групи, які отримували протягом 16 тижнів одну з трьох доз тестостерону (4,4, 8,8 і 13,2 мг), що наносився трансдермально, або плацебо. До 16-го тижня у 95% жінок, які отримували середню дозу тестостерону, рівні вільного тестостерону були нижчими від верхньої межі норми, в той час як всі відмічали покращення сексуальної функції.

В 2006 році опубліковане ще одне дослідження Miller K. [45], присвячене оцінці ефективності і безпечності застосування гелю тестостерону при лікуванні андрогенного дефіциту у жінок з гіпопітуїтаризмом. Дослідження проводилось протягом 12 місяців і було рандомізованим, подвійним сліпим і плацебо-контрольованим, в ньому жінки отримували гель тестостерону в дозі 300 мкг/добу і плацебо. По закінченні курсу терапії рівень вільного тестостерону нормалізувався у всіх жінок. В групі тестостерону збільшилась мінеральна щільність кісткової тканини, чого не виявлено в групі, що отримувала плацебо, крім того, в групі, що отримувала тестостерон, вірогідно покращились

показники настрою та сексуальної функції, а також якість життя в цілому, в порівнянні з групою плацебо.

Chudakov B. [46] 10 жінкам в пременопаузі зі зниженим лібідо 2 рази на тиждень протягом місяця призначали гель тестостерону за 4-8 годин до статевому акту. Протягом другого місяця вони використовували плацебо. Такий проміжок часу було вибрано тому, що при кожному застосуванні тестостерону пік його концентрації в крові відзначався приблизно через такий проміжок часу. Оцінка ефективності терапії проводилась по шкалі сексуальної дисфункції Arizona Sexual Experiences Scale для жінок та по опитувальнику для клініцистів Sexual Functions Questionnaire (SFQ-V12) після 1-го і 2-го місяця лікування. Всі 10 пацієнток відмітили покращення сексуальної збудливості в 1-й місяць у порівнянні з 2-м місяцем, коли вони отримували плацебо [46].

Останнім часом збільшилась кількість робіт з вивчення впливу тестостерону на тканини молочної залози (МЗ) як орган-мішень. З'явилися роботи, що демонструють не тільки позитивний вплив андрогенів на молочні залози, а й зниження частоти раку молочної залози на тлі андрогенотерапії. В дослідженнях *in vitro* тестостерон викликав апоптоз ракових клітин МЗ. Somboonporn W. та ін. [47] продемонстрували блокування стимулюючих ефектів естрогенів при РМЗ дегідроепіандростероном. В іншій унікальній клінічній моделі (пацієнтки з транссексуалізмом – генетичні жінки, що отримують великі дози тестостерону з метою фенотипічної зміни статі на чоловічу) порівнювались гістологічні препарати тканин МЗ 29 female-to-male транссексуалів, які отримували тривалу терапію супрафізіологічними дозами тестостерону і підлягали мастектомії, і препарати тканин молочної залози здорових жінок, що підлягали хірургічній редукції з косметичною метою. Ніяких відмінностей в гістологічній будові, естрогенових і прогестинових рецепторах відмічено не було [48]. Dimitrakakis C. і співавтори відмітили зниження ризику РМЗ в австралійській когорті жінок на тлі комбінованої терапії естрогенами і тестостероном [49].

Починаючи з моменту дозволу в Європі трансдермальної терапії тестостероном гіпоактивних розладів сексуального бажання у жінок з хірургічною менопаузою, декілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень були спрямовані на оцінку ефекту фізіологічних доз

Т на тканину МЗ. Hofling M. і співавтори дійшли висновку, що терапія фізіологічними дозами тестостерону у поєднанні з естроген-гестагеновою терапією протягом 6 місяців не впливає на маммографічну щільність тканини МЗ [50]. В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні вивчалась проліферація епітелію МЗ у жінок, які отримували замісну гормональну терапію в поєднанні з трансдермальним введенням Т [51]. При цьому не підвищувалась проліферація клітин МЗ і було відмічено, що Т може протидіяти проліферації клітин. Зважаючи на вплив андрогенів на стан МЗ, при виборі препаратів традиційної ЗГТ необхідно враховувати потенціал деяких гестагенів викликати антиандрогенну дію.

В 2014 році ендокринна спільнота висловила свою думку щодо терапії андрогенами у жінок [52], відповідно до якої продовжує рекомендувати не ставити діагноз синдрому андрогенового дефіциту здоровим жінкам та не рекомендує рутинне використання Т за наступними показаннями: безпліддя, сексуальна дисфункція (крім гіпоактивних сексуальних розладів), лікування когнітивних, серцево-судинних та метаболічних розладів. Також не рекомендують використання Т чи ДГЕА для лікування жінок з низьким рівнем андрогенів внаслідок гіпопітуїтаризму, недостатності надниркових залоз, хірургічної менопаузи, фармакологічного впливу глюкокортикоїдів та іншими станами, пов'язаними з низьким рівнем андрогенів, оскільки немає достатньої кількості даних, що підтверджують ефективність і відсутність віддалених ризиків. Доказово підтверджена короткострокова ефективність і безпечність фізіологічних доз терапії Т у жінок з сексуальною дисфункцією. Жінкам, які приймають лікування андрогенами, рекомендовано контролювати наявність ознак і симптомів надлишку андрогенів. Виділені області для майбутніх досліджень: перевизначити нормальні діапазони андрогенів в різних вікових групах, що допоможе виявити вплив різних концентрацій андрогенів на фізіологію і психологію жінок і дозволить визначити показання до терапевтичного призначення андрогенів.

Відповідно до клінічних практичних рекомендацій Асоціації ендокринологів, переглянутих у 2015 році, щодо лікування андрогенами у жінок не рекомендують лікування препаратами Т, створеними для чоловіків, якщо жінці планується розпочати терапію Т, треба проконтролювати

початковий рівень Т, а також використовувати схвалені для використання у жінок не пероральні форми препарату (пластир, гель, крем). Пропонується контролювати концентрацію Т крові через 3-6 тижнів після початку терапії і далі кожні 6 міс з метою виключення передозування, рекомендують припинення терапії у жінок, які не відповідають на лікування протягом 6 місяців. А при продовженні терапії Т більше 24 місяців немає даних про ефективність і безпечність його застосування у жінок [52].

Таким чином, на сьогоднішній день не вирішені всі аспекти корекції сексуальної дисфункції жіночого населення різних вікових груп. Для вивчення ролі андрогенів при відновленні гормонального балансу жіночого організму необхідні нові фундаментальні дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Naselennia Ukrainy. Imperatyvy demohrafichnoho starinnia [The population of Ukraine. Imperatives of demographic aging]. Kyiv: ADEF-Ukraina. 2014. 1070 p. [Ukrainian].
2. Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA, Tishova YuA, Vorslov LO. [Testosterone Functions in Women. Part 1: General and Age-Specific Endocrine and Other Physiological Functions of Testosterone in Women]. *Doktor.ru. Ginekologiya Endokrinologiya*. 2015; (14):52-57. [Russian].
3. Shestakova IG, Bril YuA. [Female androgens: searching a golden median]. *Status praesens. Ginekologiya, Akusherstvo, Besplodnyy Brak*. 2014; (4):55-61. [Russian].
4. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause*. 2004 Jan-Feb; 11(1):120-30.
5. Kalinchenko SYu, Apetov SS, Grekov EA, Tishova YuA. [Influence of female androgenic insufficiency and its correction on the disturbance of urination in women in post menopause]. *Lechashchiy Vrach*. 2012; (3):20-24. [Russian].
6. Torshin IYu, Gromova OA, Suhii GT, Galitskaya SA. Molekulyarnyye mekhanizmy didrogesterona (Dyufaston®). *Polnogenomnoe issledovanie transkriptsionnykh effektov retseptorov progesterona, androgenov i estrogenov*. [Molecular mechanisms of dydrogesterone (Dyufaston®). Full genome study of transcriptional effects of progesterone receptors, androgen and estrogen]. *Consilium Medicum*. 2009; 11(5): 9-16. [Russian].

7. *Parker CR Jr, Slayden SM, Azziz R, Crabbe SL, Hines GA, Boots LR, Bae S.* Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan; 85(1):48-54.
8. *Goncharov NP, Kolesnikova GS.* Kortikosteroidy: metabolism, mekhanizm deystviya i klinicheskoe primeneniye [Corticosteroids: metabolism, mechanism of action, and clinical application]. Moscow: Adamant. 2002. 176 p. [Russian].
9. *Melikhova OA, Smetnik VP.* [Androgen production in post-menopausal period and after oophorectomy]. *Meditinskiy Sovet.* 2011; 5-6:66-78. [Russian].
10. *Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Zepiridis L, Tarlatzis BC.* The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012 Mar-Apr; 18(2):127-45.
11. *Davey DA.* Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy. *Womens Health (Lond).* 2012 Jul; 8(4):437-46.
12. *Gillies GE, McArthur S.* Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev.* 2010 Jun; 62(2):155-98.
13. *Berman J, Almeida F, Jolin J, et al.* Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril.* 2003 Apr; 79(4):925-31.
14. *Davison SL, Bell R, Donath S, et al.* Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul; 90(7):3847-53.
15. *Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al.* Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb; 92(2):405-13.
16. *Vicente FB, Smith FA, Sierra R, Wang S.* Measurement of serum testosterone using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44(1):70-5.
17. *Wierman ME, Basson R, Davis SR.* Androgen Therapy in Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct; 91(10):3697-710.
18. *Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P.* Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: A randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005 May; 105(5 Pt 1):944-52.
19. *Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR.* Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul; 90(7):3847-53.
20. *Davison SL, Bell R, Montalto JG, Sikaris K, Donath S, Stanczyk FZ, Davis SR.* Measurement of total testosterone in women: comparison of a direct radioimmunoassay versus radioimmunoassay after organic solvent extraction and celite column partition chromatography. *Fertil Steril.* 2005 Dec; 84(6):1698-704.
21. *Turna B, Apaydin E, Semerci B, Altay B, Cikili N, Nazli O.* Women with low libido: correlation of decreased androgen levels with female sexual function index. *Int J Impot Res.* 2005 Mar-Apr; 17(2):148-53.
22. *Guay A, Jacobson J, Munarriz R, Traish A, Talakoub L, Quirk F, Goldstein I, Spark R.* Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part B. Reduced serum androgen levels in healthy premenopausal women with complaints of sexual dysfunction. *Int J Impot Res.* 2004 Apr; 16(2):121-9.
23. *Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A.* Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med.* 2006 Mar; 3(2):212-22.
24. *Graziottin A.* Prevalence and evaluation of sexual health problems — HSDD in Europe. *J Sex Med.* 2007 Mar; 4 Suppl 3:211-9.
25. *Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, et al.* Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric.* 2010 Apr; 13(2):121-31.
26. *Nappi R.* Androgens and postmenopausal sexuality. *Proceedings 8th European congress of menopause, London, UK, May 16-20, 2009, p. S10.*
27. *Kalinchenko SY, Tyuzikov IA, Grekov EA, Apetov SS, Vorslov LO, Tishova YA.* [Androgens and lower urinary tract symptoms: only male gender or unsolved problems of both sexes?] *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya.* 2013; (4):40-48. [Russian].
28. *Hanno P, Malkowicz SB, Wein AJ, editors.* Clinical Manual of Urology. Aliyev YuG, transl. M: GEOTAR-Media. 2006. 543 p. [Russian]. ISBN 5-89481-213-5.
29. *Ho MH, Bhatia NN, Bhasin S.* Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynec.* Curr

- Opin Obstet Gynecol. 2004 Oct; 16(5):405-9.
30. *Panjari M, Davis SR.* Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas.* 2011 Sep; 70(1):22-5.
 31. *Maia H, Casoy J, Valente J.* Testosterone replacement therapy in climacteric: benefits beyond sexuality. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Jan; 25(1):12-20.
 32. *Kokot-Kierepa M, Bartuzi A, Kulik-Rechberger B, Rechberger T.* [Local estrogen therapy--clinical implications--2012 update]. *Ginekolog Pol.* 2012 Oct; 83(10):772-7. [Article in Polish].
 33. *Sylvestre C, Buckett' W.* Is there a role for androgens in premenopausal women? In: Tularidi T, Gelfand M, editors. *Androgens and reproductive aging.* London: Taylor & Francis; 2006. p. 93-97.
 34. *Edwall L, Carlström K, Jonasson AF.* Markers of collagen synthesis and degradation in urogenital tissue from women with and without stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2007; 26(3):410-5.
 35. *Edwall L, Carlström K, Jonasson AF.* Endocrine status and markers of collagen synthesis and degradation in serum and urogenital tissue from women with and without stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2007; 26(3):410-5.
 36. *Pessina MA, Hoyt RF Jr, Goldstein I, Traish AM.* Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. *Endocrinology.* 2006 Jan; 147(1):61-9.
 37. *Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB.* Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005 Jul 25; 165(14):1582-9.
 38. *Nachtigall L, Casson P, Lucas J, Schofield V, Melson C, Simon JA.* Safety and tolerability of testosterone patch therapy up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal estrogen. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Jan; 27(1):39-48.
 39. *Somboonporn W, Bell RJ, Davis SR.* Testosterone for peri and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 4: Art. No: CD004509. DOI: 10.1002/14651858. CD004509. pub2.
 40. *Stahman J, Britto M, Fitzpatrick S, McWhirter C, Testino SA, Brennan JJ, Zumbunnen TL.* Effect of application site, clothing barrier, and application site washing on testosterone transfer with a 1.62% testosterone gel. *Curr Med Res Opin.* 2012 Feb; 28(2):281-90.
 41. *Sturdee DW, Pines A;* International Menopause Society Writing Group, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhäuser MH, Brincat M, Cardozo L, de Villiers TJ, Gambacciani M, Gompel AA, Henderson VW, Kluft C, Lobo RA, MacLennan AH, Marsden J, Nappi RE, Panay N, Pickar JH, Robinson D, Simon J, Sitruk-Ware RL, Stevenson JC. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2011 Jun; 14(3):302-20.
 42. *Glaser R, Dimitrakakis C.* Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions. *Maturitas.* 2013 Mar; 74(3):230-4.
 43. *Singh AB, Lee ML, Sinha-Hikim I, Kushnir M, Meikle W, Rockwood A, Afework S, Bhasin S.* Pharmacokinetics of a testosterone gel in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan; 91(1):136-44.
 44. *Khaidarova FA, Nigmatova SS.* [Testosterone and quality of women's life]. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskii Zhurnal.* 2012; (2):137-142. [Russian].
 45. *Miller KK, Biller BM, Beauregard C, Lipman JG, Jones J, Schoenfeld D, Sherman JC, Swearingen B, Loeffler J, Klibanski A.* Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May; 91(5):1683-90.
 46. *Chudakov B, Ben Zion IZ, Belmaker RH.* Transdermal testosterone gel prn application for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: a controlled pilot study of the effects on the arizona sexual experiences scale for females and sexual function questionnaire. *J Sex Med.* 2007 Jan; 4(1):204-208.
 47. *Somboonporn W, Davis SR.* Postmenopausal testosterone therapy and breast cancer risk. *Maturitas.* 2004 Dec 10; 49(4):267-75.
 48. *Burgess HE, Shousha S.* An immunohistochemical study of the long-term effects of androgen administration on female-to-male transsexual breast: A comparison with normal female breast and male breast showing gynaecomastia. *J Pathol.* 1993 May; 170(1):37-43.
 49. *Dimitrakakis C, Jones RA, Liu A, Bondy CA.* Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy. *Menopause.* 2004 Sep-Oct; 11(5):531-5.
 50. *Hofling M, Carlström K, Svane G, Azavedo E,*

- Kloosterboer H, Von Schoultz B. Different effects of tibolone and continuous combined estrogen plus progestogen hormone therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone levels in association with mammographic density. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Feb; 20(2):110-5.
51. Hofling M, Hirschberg AL, Skoog L, Tani E, Hägerström T, von Schoultz B. Testosterone inhibits estrogen/progestogen-induced breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause*. 2007 Mar-Apr; 14(2):183-90.
52. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, Rosner W, Santoro N. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct; 99(10):3489-510.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті

РЕЗЮМЕ

Андрогеновий дефіцит і його вплив на стан здоров'я жінок

Л.В. Дем'яненко, Л.М. Семенюк

В огляді проведено аналіз сучасного стану проблеми недостатності андрогенів в жіночому організмі. Обговорено питання особливостей синтезу та метаболізму андрогенів, вплив цих гормонів на репродуктивні органи жінки та на стан організму в цілому. Показано методи дослідження гомеостазу андрогенів в організмі, їх переваги та недоліки. Висвітлено стан проблеми гіпоандрогенних станів у жінок перименопаузального і постменопаузального віку, а також можливі методи корекції андрогенового дефіциту у цих категорій жінок. В цілому особливості фізіології естрогенів і прогестерону достатньо добре вивчені, в той час як для вивчення ролі андрогенів необхідні нові фундаментальні дослідження і клінічні випробування з метою всебічного вивчення

ролі цих гормонів в організмі жінок різного віку. Таким чином, на сьогоднішній день не вирішені всі аспекти корекції сексуальної дисфункції жіночого населення різних вікових груп. Для вивчення ролі андрогенів при відновленні гормонального балансу жіночого організму необхідні нові фундаментальні дослідження.

Ключові слова: андрогеновий дефіцит, урогенітальні розлади.

SUMMARY

Androgenic deficiency and its impact on women's health status

Demianenko LV, Semeniuk LM

The review analyzes the current state of the problem of androgen deficiency in the female body. The features of androgens synthesis, metabolism, and impact on woman's reproductive organs and the state of the organism as a whole are discussed. The methods of examining the homeostasis of androgens, their advantages and disadvantages are shown. The state of the problem of hypo-androgenic conditions in women of the perimenopausal and postmenopausal age, as well as the possibility of correcting the androgen deficiency in these categories of women is highlighted. In general, the features of the physiology of estrogens and progesterone have been well studied by modern science, at the same time, new fundamental research and clinical trials are needed to study the role of androgens in order to comprehensively study the role of these hormones in women of different ages. Thus, to date, not all aspects of the correction of sexual dysfunction of the female population of different age groups have been resolved. To study the role of androgens in restoring the hormonal balance of the female body, new fundamental research is needed.

Keywords: androgen deficiency, female reproductive organs

Дата надходження до редакції 18.07.2018 р.