

Гіпоандрогенізм та репродуктивна функція — проблемно-орієнтований підхід до планування вагітності. Огляд літератури



Л. С. Чернуха

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ*

Подолання демографічної кризи, яка охопила країни Європи останнім часом, неможливе без проведення комплексних заходів з визначення та корекції репродуктивних розладів у фертильній частині населення. Такі заходи належать до прегравідарних.

Під прегравідарною підготовкою (ПП), або підготовкою до вагітності, розуміємо комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зменшення ризиків виникнення різноманітних ускладнень вагітності та пологів, а також запобігання народженню дітей із вродженими вадами розвитку.

Для України ПП є актуальною, адже кожне нове життя має велику цінність для країни, що воює. Негативний приріст населення у довоєнний час, окрім соціальних чинників, зумовлювався високою частотою безпліддя, невиношування вагітності, перинатальними захворюваннями та втратами. В умовах воєнного стану створення оптимальних умов для настання та фізіологічного перебігу вагітності та збереження кожного майбутнього життя є пріоритетним завданням і є чинником національної безпеки [1].

Серед основних чинників порушення роботи репродуктивної системи у молодих осіб чільне місце традиційно посідають запальні захворювання. Вірусно-бактеріальні асоціації — це типові збудники запалення, які асоціюються із пошкодженням як слизових оболонок репродуктивних органів, так і верхнього

відділу жіночих статевих органів. В умовах війни до цих «цивільних» збудників приєднуються як типові інфекції, що передаються статевим шляхом, так і венеричні захворювання та травми статевих органів [2].

В основі традиційної ПП лежать діагностика та лікування соматичної й генітальної патології подружжя. Для її заперечення проводять дослідження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, зокрема вірусних [3].

Прегравідарна підготовка у жінок з ендокринними дисбалансами — складніша проблема, що потребує залучення мультидисциплінарної команди: ендокринологів, терапевтів, гастроентерологів, за потреби — імунологів, дієтологів і гематологів. Це зумовлено частотою супутньої соматичної патології та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом таких жінок — порушенням менструального циклу, безпліддям, невиношуванням вагітності, самовільними абортами, високою частотою гіперпластичних захворювань і запальних процесів жіночих геніталій. Розлади гормонального гомеостазу в жінок із ендокринопатіями призводять до прозапальної спрямованості їхнього імунітету, оксидантного стресу, що порушують процес фолікулогенезу й спричиняють метаболічні та морфологічні зміни в рецепторних органах як жіночих геніталій, так і інших органів ендокринної системи (щитоподібна залоза, надниркові залози), формуючи хибне

Чернуха Людмила Сергіївна, лікар акушер-гінеколог, відділ репродуктивної медицини та хірургії. E-mail: semeniukliudmyla1@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0009-0003-4955-1591>.

коло патологічних порушень ендокринного балансу жіночих стероїдів, що супроводжується розладами в системі гомеостазу всього організму [4].

Найбільш вивченим захворюванням, що порушує фертильність, змінюючи синтез стероїдних гормонів та їхній метаболізм, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Більшість досліджень присвячено ПП саме за цієї патології [5—10]. Важливим завданням ПП при СПКЯ є оптимізація способу життя з мінімізацією та корекцією негативного впливу соціальних, екологічних і психоемоційних чинників, хронічної інтоксикації, шкідливих чинників професійної діяльності, що порушують гомеостаз організму. Традиційним підходом вважають консультування щодо харчування та впливу лікарських препаратів на організм [11—14].

Новим напрямом є стабілізація та нормалізація сну, оскільки він має вплив на андрогенне тло жінок із СПКЯ. Зокрема дослідники вказують на взаємозв'язки між рівнем тестостерону, статеву функцією та якістю сну (порушення дихання уві сні та депривація сну) [15, 16]. Автори дійшли висновку, що вивчення зв'язку між концентрацією статевих стероїдних гормонів та сном і статеву функцією може мати клінічні наслідки, оскільки втрата якості нічного сну змінює рівень тестостерону, що асоціюється зі статеву дисфункцією у жінок [17]. Тому на прекоцентивному етапі важливе значення має оптимізація якості сну.

Під час ПП увагу приділяють оптимізації маси тіла жінки. Здорове харчування є основним чинником для життя та здоров'я людини [18]. Раціональне й збалансоване харчування — запорука повноцінної фертильності організму людини. Воно дає змогу в умовах складних соціально-економічних ситуацій і катаклізмів переносити фізичні та психоемоційні навантаження й перенавантаження, запобігає виникненню захворювань, впливає на темп одужання [18]. Харчування, збалансоване за рівнем енергетичних потреб і вітамінно-мікронутрієнтному складу, сприяє оптимальній роботі імунної, нервової, травної та репродуктивної систем тощо [18].

Умови воєнного стану, в яких перебуває основна частина фертильного населення країни, пов'язані з нутрієнтною недостатністю, розладами сну, стресом, тривожно-депресивними розладами, що призводить до проблем із зачаттям і безпечним виношуванням вагітності. Дисметаболічні розлади здоров'я молодих жінок за нутрієнтної недостатності асоціюються із порушенням метаболізму стероїдних гормонів, клінічним маркером якого на догравідарному етапі є порушення менструального циклу [20, 21].

Достатню масу тіла жінок репродуктивного віку на цьому етапі вважають показником успішної гестації та народження здорової дитини [22].

На тлі аномальної маси тіла у жінок формується хибне коло патологічних метаболічних, гормональних, імунологічних процесів, які супроводжуються маніфестацією менструальної дисфункції (від аномальних маткових кровотеч до аменореї) та спричиненими ними порушеннями фертильності [23]. Якщо донещодавна увага науковців була прикута до особливостей функціонування репродуктивної системи жінки в умовах ожиріння, то в умовах війни особливого значення набуває дефіцит або недостатня маса тіла жінок фертильного віку [24]. Автори зазначають негативну роль дефіциту маси тіла при формуванні оваріальної дисфункції, спричиненої недостатнім темпом фолікулярного росту. Саме дефіцит маси тіла може зумовити функціональний гіпогонадотропний дефіцит, який виникає частіше при індексі маси тіла (ІМТ) $< 17 \text{ кг/м}^2$ [25].

Критичне зниження вмісту жирової тканини призводить до зниження пульсаційної секреції лютеїнізувального гормону (ЛГ) [26]. Установлено значення гіполептинемії в активації адренергічної системи, посиленні секреції гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) та інших нейропептидних гормонів. Ці процеси супроводжуються активацією секреції адренокортикотропного гормону (АКТГ) та кортизолу (як реакція на стрес), що є додатковим чинником пригнічення секреції ГнРГ/ЛГ [27]. Виявлено прямо пропорційний зв'язок між виникненням порушення менструального циклу та швидкістю втрати маси тіла (оліго-аменорейні розлади), тоді як між наявністю регулярного циклу та дефіцитом лютеїнової фази й втратою маси тіла — обернено пропорційний [28]. При втраті маси тіла $> 20\%$ відбувається значне зниження рівня ЛГ та фолікулостимулювального гормону (ФСГ) [29]. Репродуктивний стероїдний профіль демонструє при цьому зменшення вмісту естрадіолу пропорційно зниженню маси тіла [30]. Рівень кортизолемії збільшувався в усіх жінок при втраті маси тіла. Установлено вищі показники кортизолу в жінок з аменореєю, які втратили $> 20\%$ маси тіла. Сучасні дані свідчать, що втрата маси тіла в молодих жінок спричиняє зміни в менструальному циклі переважно двома механізмами: через порушення функціонування вісі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози та стероїдогенезу яєчників на тлі катаболізму естрогену в жировій тканині [31].

Зростання активації генних поліморфізмів, які призводять до порушення фертильності, дослідни-

ки пов'язують з недостатністю споживання фолієвої кислоти та вітаміну B₁₂ з їжею за наявності спадкових дефектів у метіонін-гомоцистеїновому шляху. До них належить поліморфізм гена *MTHFR C677T*, що призводить до гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ), яку вважають причиною повторних викиднів, нез'ясованого безпліддя, невдалих спроб екстракорпорального запліднення [32]. Доведено потенціювання патологічного впливу гомоцистеїну на формування антифосфоліпідного синдрому (АФС) та схильності до тромбозів у жінок із поліморфізмом *MTRF* [33] та звичного невиношування вагітності.

Негативний вплив на фертильність пов'язують з ендотеліальною дисфункцією, яка формується за наявності ГГЦ. В її формуванні виділяють такі механізми: 1) інгібування оксиду азоту, 2) дисрегуляція простаноїдів, 3) пригнічення ендотеліальних гіперполяризовувальних факторів, 4) активація рецептора ангіотензину II-1, 5) індукція ендотеліну-1, 6) окисний стрес [34, 35].

У нещодавніх дослідженнях показано роль дефіциту вітаміну D як одного з чинників, що порушують обмін метіоніну в організмі людини. Зв'язок між ГГЦ і вітаміном D може спричинити ГГЦ через неадекватну активність ферменту цистатіонін-β-синтази (CBS), який має рецептори до вітаміну D. Тому при недостатності чи дефіциті вітаміну D порушуються процеси транссульфурації, і рівень гомоцистеїну зростає. За порушення роботи однієї або кількох ферментних систем (наприклад, унаслідок дефіциту фолієвої кислоти) надлишок гомоцистеїну накопичується спочатку в клітинах, а потім потрапляє до плазми крові, спричиняючи розвиток ГГЦ [36, 37].

Дефіцит вітаміну D у генезі порушень репродуктивного здоров'я українських жінок посідає чільне місце. Його причиною в молодих осіб вважають недостатність впливу сонячних променів, шкірного синтезу з 7-дегідрохолестеролу й надходження з їжею та добавками. Тривалий дефіцит вітаміну D призводить до порушення роботи всіх систем організму, підвищує ризик остеопорозу, раку, серцево-судинних захворювань, автоімунних захворювань, спричиняє психічні розлади — депресію, тривожність, дисомнію, формування синдрому хронічного тазового болю та жіночої сексуальної дисфункції (ЖСД) [38].

Е. Lerchbaum та співавт. відзначають, що вітамін D реалізує свою дію через рецептор вітаміну D (VDR), щоб модулювати експресію близько 3000 генів у різних тканинах, зокрема у яєчниках, матці та вагіні [39]. Крім того, генетичні поліморфізми,

пов'язані з рецепторами вітаміну D, були пов'язані з рівнем сироваткового ЛГ, глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), тестостерону та інсуліну [40]. Цей новий напрям дослідження останнім часом привертає великий інтерес, оскільки багато авторів указують на зв'язок між низьким рівнем 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові та симптомами резистентності до інсуліну, гірсутизмом і безпліддям, пов'язаними із порушеннями овуляції, що може призвести до безпліддя та СПКЯ [41].

Припускають, що підвищення рівня вітаміну D і кальцію в сироватці крові може поліпшити репродуктивну функцію у жінок із СПКЯ [42]. У нещодавньому дослідженні у 73 здорових жінок, які не народжували, визначили сироваткові рівні вітаміну D, стероїдних гормонів, ГЗСГ і маркерів резерву яєчників. За даними лінійного регресійного аналізу, концентрація в сироватці вітаміну D прямо пропорційно корелювала із загальним тестостероном ($p < 0,001$) та індексом вільного андрогену ($p < 0,001$). Автори припускають, що вітамін D може підвищити фертильність через модуляцію активності андрогенів [43]. Прямий вплив вітаміну D на рівень антимюллерового гормону і розвиток фолікулів підтверджено в нещодавно опублікованому дослідженні [44].

Рідко трапляються повідомлення про рівень вітаміну D у жінок зі зниженим вмістом андрогенів і функціональним гіпопітуїтаризмом та особливості оваріального стероїдогенезу за цих умов. Автори відзначають більше пригнічення ЛГ, а не ФСГ [45].

Відновлення природної фертильності у жінок із функціональним гіпопітуїтаризмом — складне завдання, яке потребує залучення багатьох спеціалістів. Автори описують функціональну гонадотропну недостатність як відсутність менструації протягом > 6 міс на тлі низької або «низько нормальної» (< 5 МОД/л) концентрації ЛГ і ФСГ [46]. Неадекватна продукція ФСГ і ЛГ є провідним патогенним механізмом не лише аменореї, а й інших менструальних розладів. Дослідники зазначають, що структура яєчників при цьому залишається неушкодженою. Цей стан також часто називають «функціональним гіпогонадотропним гіпогонадізмом», оскільки концентрація гонадотропіну в межах чи дещо нижче за норму для здорових жінок. Термін «центральный гіпогонадізм» означає, що центральна (гіпоталамо-гіпофізарна) регуляція функції яєчників пошкоджена. Центральний гіпогонадізм — відносно рідкісний стан, який виявляють у близько 10 % жінок з первинною аменореєю [46] і 35 % жінок із вторинною аменореєю [47].

Прикладом клінічного вияву функціональної гонадотропної недостатності є порушення менструального циклу з формуванням у 35 % випадків вторинної аменореї [48]. Причиною функціональної гонадотропної недостатності у жінок вважають стрес. Стрес-асоційовані зміни секреції кортикотропін-рилізінг-гормону стимулюють вироблення β -ендорфіну, який має незалежний пригнічувальний вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь [49]. Вміст кортикотропін-рилізінг-гормону та секреція кортизолу вищі у жінок з функціональним центральним гіпогонадізмом порівняно зі здоровими жінками [50]. Хронічна гіпоестрогенія внаслідок ановуляції спричиняє старіння нервової системи. Тривале зниження надходження ГнРГ призводить до такого зменшення вмісту ЛГ і ФСГ, що фолікулогенез не підтримується, виникають ановуляція та вторинна аменорея [51]. Однак пригнічення ГнРГ відбувається в певному спектрі, менші або періодичні «напади» зниження рівня цього гормону можуть виявлятися як лютеїнова недостатність та/або ановуляторні цикли [52]. Таким чином, симптоми можуть бути пов'язані з олігоменореєю або безпліддям, а не з аменореєю [53]. На тлі зниженого рівня пептидних гормонів гіпофіза формується гіпоандрогенізм.

Гіпоандрогенізм — це зниження рівня статевих стероїдів проандрогенної дії в організмі жінки, яке маніфестує при порушенні синтезу, метаболізму та рецепції андрогенів. Клініка андрогенного дефіциту/недостатності супроводжується мультифакторіальними розладами жіночого здоров'я, такими як сексуальні розлади, зміни настрою, фізична слабкість, втрата кісткової та м'язової тканин, ожиріння, зниження когнітивних функцій, порушення пам'яті, дизуричні розлади, порушення менструальної функції, безпліддя тощо.

Останнім часом спостерігається великий інтерес до ролі андрогенів у регуляції розвитку фолікулів і жіночій фертильності [54]. Андрогени традиційно вважали шкідливими для функції яєчників та часто асоціювали з безпліддям. Однак розробка різних типів нокаутних мишачих моделей рецепторів андрогенів, а також різноманітних досліджень *in vivo* та *in vitro* [55]. Результати досліджень, а також клінічні звіти дали підставу для гіпотези про те, що достатня дія андрогенів через рецептори андрогенів необхідна для нормального розвитку та функціонування фолікулів [56].

Імовірно, існує баланс між необхідністю андрогенів для нормального розвитку фолікулів та їхнім шкідливим впливом при гіперандрогенних станах, що регулює жіночу фертильність. Надлишок андро-

генів посилює розвиток фолікулів і дисфункціональне формування антральних фолікулів, що призводить до СПКЯ, тоді як низький рівень андрогенів може бути пов'язаний з аномаліями росту фолікулів, низьким функціональним резервом і первинною недостатністю яєчників, а отже, негативно впливати на жіночу фертильність [57].

Симптоми андрогенної недостатності у жінок можуть нагадувати інші захворювання. Основною скаргою жінок із дефіцитом андрогенів є зниження сексуального бажання, яке часто характеризується зниженням сексуальних думок і фантазій, а також дій [58]. М'язова слабкість — ще одна скарга, особливо у пацієнток, які займаються спортом. Автори відзначають, що на збудження геніталій і реакцію на оргазм також може негативно вплинути відсутність вагінальної змазки, яка може зменшитися навіть у жінок із регулярними менструаціями. Є докази того, що тестостерон, окрім естрогену, може відігравати роль у збудженні геніталій і фізіології оргазму [59].

У жінок тестостерон виробляється в різних органах і тканинах: 25 % — у яєнику, 25 % — у надниркових залозах, 50 % — у периферичних тканинах із попередників, які продукуються в яєчниках і надниркових залозах. Існує також взаємоперетворення стероїдних гормонів [60]. Основним попередником в яєнику є андростендіон, який перетворюється переважно на естрон, частина — на андрогени. Основними попередниками в наднирковій залозі є дегідроепіандростерон (ДГЕА) і його сульфат (ДГЕА-С). Тому зрозуміло, що симптоми дефіциту андрогенів частіше виявляються після менопаузи, оскільки майже половина тестостерону виробляється яєчником. Після менопаузи яєчник продовжує виробляти деякі стероїдні гормони. Нещодавно з'явилися повідомлення про зниження вироблення тестостерону та ДГЕА-С у жінок репродуктивного віку, що свідчить про можливий дефект ферменту, що спричиняє зниження вироблення ДГЕА [60].

Іншим андрогеном, який відіграє важливу роль у жіночому здоров'ї, є тестостерон. Аналіз вмісту загального тестостерону в плазмі доступний понад 40 років. Установлено, що його рівень знижується з віком у представників обох статей. Останнім часом для оцінки впливу андрогенів використовують тест, який дає змогу визначити кількість тестостерону, достатню для активності в тканинах [61].

З. Халімовою й А. Алмахматовою (2021) проведено оцінку клініко-діагностичних аспектів дефіциту тестостерону у 60 жінок фертильного віку із надлишком маси тіла чи ожирінням. Середній вік пацієнтів

становив 28,3 року. Контрольну групу утворено із 20 здорових жінок. Авторами встановлено прямий зв'язок між дефіцитом тестостерону і ступенем ожиріння у жінок з андрогенним дефіцитом [62].

Однак дуже мало даних щодо нормальних діапазонів для зазначених аналізів. Недоліком аналізів є те, що жодна з жінок, чиї дані використано для визначення діапазону норми, не проходила скринінгу на будь-які сексуальні проблеми, зокрема зниження сексуального бажання та порушення фертильності. Доки немає точніших даних, рівень загального тестостерону в плазмі < 25 нг/дл у жінок віком < 50 років і < 20 нг/дл у жінок віком ≥ 50 років свідчить про дефіцит андрогенів. Для аналізу концентрації вільного тестостерону прямим радіоімунним методом використовують вказівку, що у жінок віком < 50 років рівень $< 1,5$ пг/мл, а у жінок віком ≥ 50 років $< 1,0$ пг/мл свідчить про андрогенну недостатність [63]. Якщо показники трохи перевищують зазначені величини, не слід вважати їх поза межею діапазону норми. Клінічний аналіз андрогенів може бути доцільним за наявності сугестивних симптомів.

Для вимірювання ДГЕА-С доступні точніші та послідовні дані. Цей гормон також зменшується з віком. Нещодавній аналіз запропонував дві криві, пов'язані з віком, одну для худих жінок, а іншу — для жінок із ожирінням. Згідно з досвідом клініки, у жінок віком < 50 років з рівнем ДГЕА-С < 150 нг/дл та у жінок віком ≥ 50 років з вмістом ДГЕА-С < 100 нг/дл доцільним є діагноз «зниження вироблення ДГЕА-С у надниркових залозах» [64].

Немає чітких вказівок для діагностування дефіциту андрогенів у жінок. Лише нещодавно визнано необхідність розробити рекомендації щодо визначення знижених показників андрогенів. У жінок можуть розвинути симптоми андрогенної недостатності в будь-якому віці — від підліткового до пізньої зрілості [65].

У доступній літературі є поодинокі повідомлення про відновлення фертильності в жінок на тлі корекції гіпоандрогенізму. Зокрема автори зазначають, що, якщо зниження рівня андрогенів відбулося на тлі функціонального гіпопітуїтаризму, то успішна вагітність можлива, але існує підвищений ризик ускладнень вагітності (самовільний аборт, анемія, гестаційна гіпертензія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, передлежання плаценти, передчасні пологи та післяпологова кровотеча). Рівень гормонів має бути відновлений до норми до вагітності [66, 67].

Широко обговорюються можливість і безпечність використання гормону росту (ГР) для поліпшення фертильності жінок із функціональним гіпопітуїтаризмом [68]. Гормон росту та його функціональний рецептор експресуються в жіночій репродуктивній системі (в яєчниках та матці). Експериментальні дані свідчать про передбачувану роль ГР у контролі багатьох репродуктивних функцій (активація примордіальних фолікулів, фолікулогенез, стероїдогенез в яєчниках, дозрівання овоцитів та імплантація ембріона) [69]. Гормон росту підсилює реакцію гранульозних клітин на гонадотропін шляхом збільшення експресії рецепторів гонадотропіну (рецептора ФСГ і рецептора ЛГ), що вказує на взаємодію між цим регулятором яєчників та ендокринною сигнальною системою. Дослідження асоціації з використанням клінічних зразків показали, що зрілий пептид ГР наявний у фолікулярній рідині людини. Концентрація ГР у цій рідині прямо пропорційно корелює з якістю овоцитів і подальшою морфологією ембріона та швидкістю його росту [70]. Ендометрій матки — ще один орган-мішень для ГР, оскільки він сприяє сприйнятливості ендометрію та вагітності шляхом полегшення процесу імплантації, а цілеспрямоване виснаження рецепторів ГР у мишей призводило до зменшення кількості місць імплантації в матці [71]. Попри те що введення ГР під час стимуляції яєчників залишається суперечливим, воно пом'якшує пов'язане з віком зниження ефективності допоміжних репродуктивних технологій (кількість отриманих овоцитів, рівень запліднення, якість ембріона, частота імплантації, частота вагітності та живонародження, особливо у пацієток із поганою функцією яєчників) [72]. Щодо використання ГР для відновлення природного циклу інформації нами не знайдено.

Дедалі більше уваги в патогенетичній терапії гіпоандрогенізму в жінок фертильного віку приділяють метилюванню ДНК, оскільки воно є зворотним епігенетичним процесом регуляції генів, може впливати на стабільність геному людини та сприяти успішності репродукції [73]. Саме з порушеннями епігенетичних процесів науковці пов'язують значну кількість коморбідної патології при ендокринопатіях. Вони пояснюють це порушенням печінкового метаболізму фолієвої кислоти через патологічне відщеплення метильної групи та накопичення гомоцистеїну, що призводить до маніфестації численних патологій [74]. Тому лікування багатьох патологічних процесів, які виникають на тлі ГГЦ, передбачає підтримку нормального гомеостазу метильної групи та гомоцистеїну. Прикладом

такої терапії є використання препаратів адеметіоніну для корекції нейрометаболических змін [75].

Гормональні зміни порушують контроль над білками, які регулюють вуглеводний метаболізм. Підвищене виробництво гомоцистеїну компенсується стимуляцією фолат-незалежного реметилування й катаболізму шляхом транссульфурації, що призводить до гіпогомоцистеїнемії. Дані нещодавніх досліджень чітко вказують, що гормональна регуляція є основним чинником метаболічного контролю фолієвої кислоти, метильних груп і гомоцистеїну, забезпечуючи потенційний зв'язок між патологіями, пов'язаними з цими шляхами, і гормональним дисбалансом [76]. Тому в комплексній терапії ендокринних дисбалансів, які перебігають на тлі ГГЦ, рекомендовано застосовувати нутрицевтики з активними формами фолатів [77].

Питання щодо використання андрогенної терапії у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом не вирішене. На частку жінок із сексуальною дисфункцією серед американських жінок віком від 18 до 59 років припадає 43 % [78]. У 2011 р. Консультативний комітет з питань репродуктивної та урологічної медицини Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (FDA) зазначив, що гіпоактивний розлад сексуального потягу (HSDD) є важливим медичним станом для жінок. Використання тестостерону у жінок не було схвалено FDA через невизначеність щодо ефективності та безпечності цієї стратегії у віддалений період. Питання низькодозової терапії тестостероном може бути розглянуте для ретельно відібраних жінок у постменопаузі з HSDD за умови, що інші чинники, що спричиняють сексуальну дисфункцію, були адекватно розглянуті. Однак наголошено, що пацієнти потребують консультування щодо відсутності даних про безпечність у віддалений період, тому рекомендований ретельний клінічний і лабораторний моніторинг цих жінок, щоб уникнути надфізіологічного дозування [79].

Інтравагінальна форма надниркових андрогенів (ДГЕА) була схвалена FDA для лікування сечостатевого синдрому в менопаузі. Більшість рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень продемонстрували поліпшення статевої функції при терапії низькими дозами тестостерону в деяких жінок із HSDD у постменопаузі. Попри те що ця стратегія виглядає безпечною в короткостроковій перспективі, і не повідомлено про серйозні проблеми з безпечністю, вплив у віддалений період на серцево-судинний ризик і захворюваність на рак молочної залози невідомий.

Нещодавно опубліковані дані про використання безрецептурного перорального ДГЕА для заміщення андрогенів. Автори припустили, що якщо пацієнту надати гормон-попередник, це дасть змогу організму перетворити його на тестостерон [80]. Цей препарат доступний в аптеках, супермаркетах і магазинах здорової їжі в США. Лікування ДГЕА використовують у жінок з низьким рівнем андрогенів у пременопаузі та постменопаузі. М. Stomati та співавт. (2000) повідомили про результати 6-місячного дослідження впливу прийому добавок ДГЕА у жінок з нормальним ІМТ або надмірною масою тіла в ранній та пізній постменопаузі на рівень циркулюючих стероїдів, ГЗСГ, β-ендорфінів і гонадотропінів, а також на реакцію надниркових залоз на пригнічення дексаметазоном і стимуляцію АКТГ [81]. За даними авторів, жінки в ранній постменопаузі (50—55 років) як з нормальною масою тіла (n = 9), так і з надмірною (n = 9) і жінки в пізній постменопаузі (60—65 років) як з нормальною масою тіла, так і з надмірною, отримували пероральний прийом ДГЕА (50 мг/день). В процесі дослідження щомісяця оцінювалися рівні циркулюючого ДГЕА, ДГЕА-С, 17-ОН прегненолону, прогестерону, 17-ОН прогестерону, алопрегненолону, андростендіону, тестостерону, дигідротестостерону, естрону, естрадіолу, ГЗСГ, кортизолу, ЛГ, ФСГ та β-ендорфіну. Співвідношення продукт/попередник надниркових стероїдів використовували для оцінки відносної активності ферментів кори надниркових залоз. До терапії та через 3 і 6 міс проводили тест на стимуляцію АКТГ (10 мкг внутрішньовенно болюсно) після введення дексаметазону (0,5 мг перорально) для оцінки відповіді на кортизол, ДГЕА, ДГЕА-С, андростендіон, 17-ОН-прегненолон, алопрегнанолон, прогестерон та 17-ОН-прогестерон. Автори відзначили зникнення міжгрупових відмінностей, які спостерігали до лікування, у разі введення ДГЕА. Рівень 17-ОН-прегненолону залишався сталим протягом 6 міс. Вміст ДГЕА, ДГЕА-С, андростендіону, тестостерону та дигідротестостерону прогресивно зростає, починаючи з першого місяця лікування. Рівень естрадіолу та естрону значно підвищився через 1—2 міс лікування. Концентрація ГЗСГ статистично значущо знизилася на другий місяць лікування лише у жінок із надлишковою масою тіла в пізній постменопаузі, тоді як в інших групах його рівень був постійним. Вміст прогестерону був незмінним у всіх групах, тоді як рівень 17-ОН-прогестерону демонстрував невірогідне, але значне підвищення в усіх групах. Рівень алопрегнанолону та β-ендорфіну в плазмі прогресивно та значно збільшувався в усіх групах і втричі переви-

щував вихідні показники. Вміст кортизолу і гонадотропінів прогресивно знижувався в усіх групах. У базових умовах дексаметазон значно пригнічував усі надниркові стероїди, особливо через 3 і 6 міс лікування ДГЕА, ДГЕА-С і алопрегнанолоном, тоді як для показника інших стероїдів він залишився незмінним. Не виявлено істотних змін товщини ендометрію у жодній групі протягом 6 міс лікування.

Дослідники позитивно оцінили застосування ДГЕА у перименопаузальний період [82]. Нині ДГЕА рекомендовано використовувати для лікування жінок із наднирковою недостатністю, у яких значно знижений рівень цього гормону. Установлено, що він поліпшує загальну енергійність, самопочуття та сексуальність [83].

Оскільки при гіпоандрогенії зменшується кількість поверхневих клітин у вагінальному тракті жінки, саме відсоток вагінальних парабазальних та поверхневих клітин і рН піхви є маркером вагінальної атрофії. D. F. Archer та співавт. (2015) оцінили вплив вагінальної форми ДГЕА (прастерону) на вагінальний епітелій. За даними гінекологічного обстеження, спостерігалось поліпшення вагінальних виділень, цілісності епітелію, товщини поверхні епітелію та кольору на 14,4—21,1 % порівняно з плацебо ($p=0,0002$ до $p<0,0001$). Контрольна біопсія ендометрію через 12 тиж виявила атрофію. Дослідники дійшли висновку: щоденне інтравагінальне введення прастерону (0,50 %, 6,5 мг) має клінічно та статистично значущо сприятливий вплив на чотири цілі вульво-вагінальної атрофії. Не повідомлено про суттєві побічні ефекти, пов'язані з прийомом препарату, що зумовлено лише місцевою дією та забезпечує високе співвідношення користі та ризику для інтравагінального введення прастерону [84].

Аналіз джерел літератури щодо використання ДГЕА для відновлення репродуктивного здоров'я у жінок виявив його широке використання при зменшеному оваріальному резерві. R. Zangmo та співавт. (2014) провели дослідження для оцінки впливу лікування ДГЕА на кількість і якість овоцитів та ембріонів у жінок, які погано реагували на екстракорпоральне запліднення. У проспективне когортне дослідження було залучено 50 пацієнок з анамнезом поганої відповіді яєчників у попередньому циклі (циклах). Пацієнткам призначали мікронізований ДГЕА перорально по 25 мг тричі на добу протягом 4 міс. Кількість і якість овоцитів та ембріонів визначали до та після лікування. Після лікування спостерігали значне збільшення середньої кількості зрілих фолікулів та овоцитів, показників запліднення і, як наслідок,

загальної кількості ембріонів. Після лікування вітрифіковано більше ембріонів. Загальний рівень вагітності становив 20 %. Використання ДГЕА сприяло значному збільшенню кількості вилучених овоцитів, запліднених овоцитів, ембріонів і ембріонів I ступеня. Автори дійшли висновку, що ДГЕА може допомогти поліпшити частоту настання вагітності у пацієнти із поганою реакцією на попередні невдалі цикли екстракорпорального запліднення [85].

Прегравідарна підготовка у жінок із ЖСД на тлі гіпоандрогенізму потребує індивідуального підходу та мультидисциплінарної команди лікарів. Особливості її полягають у тому, що, окрім стандартного протоколу обстеження, є потреба у визначенні додаткових параметрів гормонального забезпечення репродуктивного здоров'я, специфічних ознак ЖСД, ранній діагностиці коморбідної патології та її корекції до настання вагітності, поетапному підході до відновлення функціональної активності вульво-вагінального тракту, відновленні структури й цілісності слизових оболонок тощо. Нині не існує затверджених алгоритмів такої підготовки.

З огляду на дані літератури можна дійти висновку про необхідність етапного обстеження жінок із ЖСД і гіпоандрогенізмом на догравідарному етапі. На нашу думку, у разі природної вагітності першим етапом є визначення основного місця локалізації патології — центрального механізму (порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничково-тиреоїдно-наднирничкового ланцюга), генетичних ферментативних поліморфізмів, ГГЦ, дефіциту/недостатності вітаміну D та їхнє усунення.

Другим етапом оцінюють стан органів-рецепторів (ендометрій, ендоцервікальні залози, вагінальний епітелій), органів детоксикації та за потреби проводять їх корекцію.

Третім етапом забезпечують умови для повноцінної овуляції та транспорту гамет. Четвертий етап — підтримка ранньої вагітності, профілактика, рання діагностика та лікування вагінальних інфекцій. Спостереження вагітної ведуть разом із фахівцем з виявленої коморбідної патології (генетик, гематолог, гастроентеролог, терапевт, ендокринолог, психотерапевт тощо).

Для створення чітких алгоритмів ПП у жінок із гіпоандрогенізмом залежно від репродуктивного віку, акушерсько-гінекологічного анамнезу, методів подолання безпліддя (природний цикл чи екстракорпоральне запліднення) необхідно провести додаткові дослідження.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Januszek S, Siwiec N, Januszek R, et al. Approach of pregnant women from Poland and the Ukraine to COVID-19 vaccination — the role of medical consultation. *Vaccines* (Basel). 2022 Feb 8;10(2):255. doi: 10.3390/vaccines10020255. PMID: 35214718; PMCID: PMC8880363.
- Bhattacharya K, Dutta S, Sengupta P, et al. Reproductive tract microbiome and therapeutics of infertility. *Middle East Fertil Soc J*. 2023;28:11. doi: 10.1007/s12020-020-02555-3. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400176.
- Rodríguez-Muñoz MF, Chrzan-Dełkoś M, Uka A, et al. The impact of the war in Ukraine on the perinatal period: Perinatal mental health for refugee women (pmh-rw) protocol. *Front Psychol*. 2023 Mar 13;14:1152478. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1152478. PMID: 36993880; PMCID: PMC10042139.
- Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):103-12. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.003. Epub 2013 Dec 5.
- Sorokman T, Makarova O, Ostapchuk V. Melatonin in the saliva of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;8(2):100-3. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1154>.
- Semenyina HB, Pankiv VI, Pashkovska NV, Korytko OO, Pankiv IV. Ovarial factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;71(1):65-71. doi: 10.21856/j-PEP.2020.1.09.
- Semeniuk LM, Yuzvenko TYu, Larina OV. Features of carbohydrate metabolism in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(3):229-34. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417. Ukrainian.
- Sadeeqa S, Mustafa T, Latif S. Polycystic ovarian syndrome-related depression in adolescent girls: a review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2018 Apr-Jun;10(2):55-9. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_1_18.
- Arkhyapkina T, Bondarenko V, Goncharova O, Lyubimova L. Vitamin D level and indicators of carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(5):381-6. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.5.2020.212740>.
- Pankiv IV, Korytko OO. Vitamin D status, frequency of its insufficiency and deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2018;14(6):585-9. doi: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146069. Ukrainian.
- Niu YM, Wang YD, Jiang GB, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis. *Front Physiol*. 2019;9:1902. doi: 10.3389/fphys.2018.01902.
- Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018;25(4):377-81. <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530>. doi: 10.2478/rjdnmd-2018-0045.
- Караченцев ЮІ, Архипкіна ТЛ, Любимова ЛП, Бондаренко ВО. Вплив терапії метформіном на рівні фолієвої кислоти та гомоцистеїну в жінок із синдромом полікістозних яєчників. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016;1;81-6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vpliv-terapiyi-metforminom-na-rivni-folievoyi-kisloti-ta-gomotsisteyinu-v-zhinok-iz-sindromom-polikistoznih-yaechnikov>.
- Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018;23:442-51. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
- Хміль СВ, Хміль МС. Оптимізація комплексної прегравідної підготовки та протоколів контрольованої стимуляції овуляції в пацієнток із синдромом полікістозних яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник наукових досліджень*. 2018;4:108-13. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9815>.
- Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(12):1025-36. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
- Andersen ML, Alvarenga TF, Mazaro-Costa R, Hachul HC, Tufik S. The association of testosterone, sleep, and sexual function in men and women. *Brain Res*. 2011;1416:80-104. doi: 10.1016/j.brainres.2011.07.060.
- Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Венцківська ІБ, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм як прояв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2022;3(79):27-32. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2022-3-27>.
- Sebastiani G, Andreu-Fernández V, Herranz Barbero A, et al. Eating disorders during gestation: implications for mother's health, fetal outcomes, and epigenetic changes. *Front Pediatr*. 2020;8:587. doi: 10.3389/fped.2020.00587.
- Дзьомбак ВБ, Макачук ОМ. Характеристика перебігу пубертатного періоду у дівчат-підлітків Прикарпатського регіону та основні чинники зниження репродуктивного потенціалу. *Здоров'я жінки*. 2017;6(122):93-6. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2017_6_16.
- Татарчук ТФ, Коцей НВ, Переда СІ. Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2019;25(1):77-87.
- Poobalan AS, Aucott LS, Precious E, Crombie IK, Smith WC. Weight loss interventions in young people (18 to 25 year olds): a systematic review. *Obes Rev*. 2010 Aug;11(8):580-92. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00673.x.
- Tena-Sempere M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis. *Horm Metab Res*. 2013;45(13):919-27. doi: 10.1055/s-0033-1355399.
- Nakanishi K, Saijo Y, Yoshioka E, et al. Severity of low pre-pregnancy body mass index and perinatal outcomes: the Japan Environment and Children's Study BMC Pregnancy Childbirth. 2022;11(1):121. DOI <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04418-3>.
- Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2013 Jun;34(3):309-38. doi: 10.1210/er.2012-1055.
- Bala R, Verma R, Verma P, et al. Hyperhomocysteinemia and low vitamin B12 are associated with the risk of early pregnancy loss: A clinical study and meta-analyses. *Nutr Res*. 2021;91:57-66. doi: 10.1016/j.nutres.2021.05.002.
- Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur Med Genet*. 2015;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.

28. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.
29. Kharb S, Aggarwal D, Bala J, Nanda S. Evaluation of homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels during all the trimesters in pregnant and preeclamptic womens. *Curr Hypert Rev.* 2016;12(3):234-8. doi: 10.2174/1573402112666161010151632.
30. Ni J, Zhang L, Zhou T, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(3):147-53. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.005.
31. Zhang N, Tan J, Yang H, Khalil RA. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem Pharmacol.* 2020;182:114247.
32. Xu J, Chen D, Tian Y, Wang X, Peng B. Antiphospholipid antibodies increase the risk of fetal growth restriction: a systematic meta-analysis. *Clin Pract.* 2022;2022:4308470. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114247.
33. Zhang N, Tan J, Yang H, Khalil RA. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem Pharmacol.* 2020;182:114247. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114247.
34. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur Med Genet.* 2015;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
35. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.
36. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res* 2010;42:754-7. doi: 10.1055/s-0030-1262837.
37. Burt MG, Mangelsdorf BL, Stranks SN, Mangoni AA. Relationship between vitamin D status and autonomic nervous system activity. *Nutrients.* 2016;8:565. doi.org/10.3390/nu8090565.
38. Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging.* 2013;5:575-81. doi: 10.18632/aging.100582.
39. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: A systematic review. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;166:765-78. doi: 10.1530/EJE-11-0984.
40. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:741-9. doi: 10.1530/EJE-11-0134.
41. Bacanakgil BH, İlhan G, Ohanoğlu K. Effects of vitamin D supplementation on ovarian reserve markers in infertile women with diminished ovarian reserve. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(6):e28796. doi: 10.1097/MD.00000000000028796.
42. Chang EM, Kim YS, Won HJ, Yoon TK, Lee WS. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:2526-32. doi: 10.1210/jc.2013-3873.
43. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЕС, Чернуха ЛС, Крижанівська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2023;1(81):13-9. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-1-13>.
44. Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S, et al. Hypothalamic amenorrhea: from diagnosis to therapeutical approach. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71(3):1693-95. doi: 10.1016/j.ando.2010.02.006.
45. Marsh CA, Grimstad FW. Primary amenorrhea: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 2014;69(10):603-12. doi: 10.1097/OGX.000000000000111.
46. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):812-24. doi: 10.1210/jc.2014-3344.
47. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(11):1049-56. doi: 10.1007/s40618-014-0169-3.
48. Garg D, Berga SL. Neuroendocrine mechanisms of reproduction. *Handb Clin Neurol.* 2020;171:3-23. doi: 10.1016/B978-0-444-64239-4.00001-1.
49. Prokai D, Berga SL. Neuroprotection via reduction in stress: altered menstrual patterns as a marker for stress and implications for long-term neurologic health in women. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2147. doi: 10.3390/ijms17122147.
50. Hutchins BI, Kotan LD, Taylor-Burds C, et al. CCDC141 Mutation identified in anosmic hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome) alters GnRH neuronal migration. *Endocrinology.* 2016;157(5): 1956-66. doi: 10.1210/en.2015-1846.
51. Eneva NG, Nefedova LN, Loktionova AS, Ilovayskaya IA, Kim AI. The role of the genetic factors in pathogenesis of hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(6):38-44. doi: 10.14341/probl201460638-44.
52. Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Dev.* 2016;29:36-49. doi: 10.21037/tau.2020.03.33.
53. Gervásio CG, Bernuci MP, Silva-de-Sá MF, Rosa-E-Silva AC. The role of androgen hormones in early follicular development. *ISRN Obstet Gynecol.* 2014 Apr 10;2014:818010. doi: 10.1155/2014/818010.
54. Chang C, Lee SO, Wang RS, Yeh S, Chang TM. Androgen receptor (AR) physiological roles in male and female reproductive systems: lessons learned from AR-knockout mice lacking AR in selective cells. *Biol Reprod.* 2013 Jul 25;89(1):21. doi: 10.1095/biolreprod.113.109132. PMID: 23782840; PMCID: PMC4076350.
55. Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997;11(2):249-60. doi: 10.1016/s0950-3552(97)80036-3.
56. Soman M, Huang LC, Cai WH, et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2019;26(1):78-93. doi: 10.1097/GME.0000000000001161.
57. Rivera-Woll LM, et al. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Human Reproduction Update.* 2004;10(5): 421-32. doi: 10.1093/humupd/dmh037.
58. Basson R. Testosterone for low libido. *N Engl J Med.* 2009;360(7):728. doi: 10.1177/2042018810379588.
59. Shohat-Tal A, Sen A, Barad D, et al. Genetics of androgen metabolism in women with infertility and hypoandrogenism. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:429-41. doi: 10.1038/nrendo.2015.64.

60. Miller WL, et al. The adrenal cortex and its disorders. *Sperling Pediatric Endocrinology*. Elsevier; 2021. P. 425-490. doi: 10.1016/B978-0-323-62520-3.00014-2.
61. Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency-testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sex Health*. 2006;3(2):73-8. doi: 10.1071/sh05055.
62. Халімова З, Алмахматова А. Клініко-діагностичні аспекти дефіциту тестостерону у жінок фертильного віку. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(1):81-5.
63. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3 Suppl):28-31. PMID: 16042357.
64. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric*. 2019;22(5):429-34. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.
65. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005;294(1):91-6. doi: 10.1001/jama.294.1.91.
66. Kübler K, Klingmüller D, Gembruch U, Merz WM. High-risk pregnancy management in women with hypopituitarism. *J Perinatol*. 2009;29(2):89-95. doi: 10.1038/jp.2008.116.
67. Du X, Yuan Q, Yao Y, Li Z, Zhang H. Hypopituitarism and successful pregnancy. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):4660-5. PMID: 25663963; PMCID: PMC4307410.
68. Chang CW, Sung YW, Hsueh YW, Chen YY, Ho M, et al. Growth hormone in fertility and infertility: Mechanisms of action and clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1040503. doi.org/10.3389/fendo.2022.1040503.
69. Sreerangaraja Urs DB, Wu WH, Komrskova K, et al. Mitochondrial function in modulating human granulosa cell steroidogenesis and female fertility. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3592. doi: 10.3390/ijms21103592.
70. Xu YM, Hao GM, Gao BL. Application of growth hormone in *in vitro* fertilization. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:502. doi: 10.3389/fendo.2019.00502.
71. Luo YY, Zeng X, Zhu L, et al. Growth hormone reduces aneuploidy and improves oocytes quality by JAK2-MAPK3/1 pathway in aged mice. *J Transl Med*. 2023;21(1):426. doi.org/10.1186/s12967-023-04296-z.
72. Bosch E, Labarta E, Kolibianakis E, Rosen M, Meldrum D. Regimen of ovarian stimulation affects oocyte and therefore embryo quality. *Fertil Steril*. 2016;105(3):560-70. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.022.
73. Bergh C, Hillensjö T, Wikland M, Nilsson L, Borg G, Hamberger L. Adjuvant growth hormone treatment during *in vitro* fertilization: a randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 1994;62(1):113-20. PMID: 7516295.
74. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*. 2001;293(5532):1068-70. doi: 10.1126/science.1063852.
75. Williams KT, Schalinske KL. New insights into the regulation of methyl group and homocysteine metabolism. *J Nutr*. 2007;137(2):311-4. doi: 10.1093/jn/137.2.311.
76. Бучинський СГ. Нейрометаболическая стратегия фармакотерапии аффективных расстройств: кому, коли и зачем? *Український медичний часопис*. 2021;1(141):46-9. doi: 10.32471/umj.1680-3051.141.198273.
77. Tinelli C, Di Pino A, Ficulie E, Marcelli S, Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor and potential nutraceutical target for certain pathologies. *Front Nutr*. 2019;6:49. doi: 10.3389/fnut.2019.00049.
78. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen therapy in women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(1):57-64. doi: 10.1089/jwh.2018.7494.
79. Kearley-Shiers K, Holloway D, Janice Rymer, Bruce D. Intravaginal dehydroepiandrosterone for genitourinary symptoms of the menopause: Is the evidence sufficient? *Post Reprod Health*. 2022;28(4):237-43. doi: 10.1177/20533691221135906.
80. Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric*. 2019;22(1):65-72. doi: 10.1080/13697137.2018.1535583.
81. Stomati M, Monteleone P, Casarosa E, et al. Six-month oral dehydroepiandrosterone supplementation in early and late postmenopause. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(5):342-63. doi: 10.3109/09513590009167703.
82. Saltzman E, Guay A. Dehydroepiandrosterone therapy as female androgen replacement. *Semin Reprod Med*. 2006;24(2):97-105. doi: 10.1055/s-2006-939568.
83. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017;24(11):1246-12. doi: 10.1097/GME.0000000000000910.
84. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, et al. VVA Prasterone Group. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause*. 2015;22(9):950-63. doi: 10.1097/GME.0000000000000428.
85. Zangmo R, Singh N, Kumar S, Vanamail P, Tiwari A. Role of dehydroepiandrosterone in improving oocyte and embryo quality in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):743-7.

РЕЗЮМЕ

Розглянуто прегравідарну підготовку в жінок із ендокринними дисбалансами як складну проблему, що потребує залучення в процес обстеження мультидисциплінарної команди лікарів: ендокринологів, терапевтів, гастроентерологів, за потреби — імунологів, дієтологів і гематологів. Це зумовлено частотою супутньої соматичної патології та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом таких жінок (порушенням менструального циклу, безпліддям, невиношуванням вагітності, самовільними абортами, високою частотою гіперпластичних захворювань та запальних процесів жіночих геніталій). Розлади гормонального гомеостазу в жінок із ендокринопатіями призводять до прозапальної спрямованості їхнього імунітету, оксидантного стресу, що порушують процес фолікулогенезу й спричиняють метаболічні та морфологічні зміни в рецепторних органах як жіночих геніталій, так і інших органів ендокринної системи (щитоподібна залоза, надниркові залози), формуючи хибне

коло патологічних процесів в ендокринному балансі жіночих стероїдів, що супроводжується порушеннями в системі гомеостазу всього організму. З огляду на дані літератури, автори дійшли висновку про етапність обстеження жінок із гіпоандрогенізмом на догравідарному етапі. На нашу думку, у разі природної вагітності першим етапом є визначення основного місця локалізації патології — центрального механізму (порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-тиреоїдно-наднирикового ланцюга), генетичних ферментативних поліморфізмів, дефіциту/недостатності вітаміну D та їх усунення. Другим етапом оцінюють стан органів-рецепторів (ендометрій, ендочервікальні залози, вагінальний епітелій), органів детоксикації та за потреби проводять їх корекцію. Третім етапом забезпечують умови для повноцінної овуляції та транспорту гамет. Четвертий етап — підтримка ранньої вагітності, профілактика, рання діагностика та лікування вагінальних інфекцій. Спостереження вагітної ведуть разом із фахівцем з виявленої коморбідної патології (генетик, гематолог, гастроентеролог, терапевт, ендокринолог, психотерапевт тощо).

Для створення чітких алгоритмів прегравідарної підготовки у жінок із гіпоандрогенізмом залежно від репродуктивного віку, акушерсько-гінекологічного анамнезу, методів подолання безпліддя необхідно провести додаткові дослідження.

Ключові слова: прегравідарна підготовка, алгоритм, гіпоандрогенізм, ендокринний дисбаланс, синдром полікістозних яєчників, вітамін D.

ABSTRACT

Hypoandrogenism and reproductive function — a problem-oriented approach to pregnancy planning. Literature review

L. S. Chernukha

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

The author considers pre-pregnancy care program in women with endocrine imbalances as a complex problem that requires involvement of a multidisciplinary team of doctors in the examination process, including endocrinologists, therapists, gastroenterologists, and

if needed, immunologists, nutritionists and hematologists. This approach is stipulated by the frequency of accompanying somatic pathology and the burdened obstetric and gynecological history of such women, in particular, menstrual cycle disorders, infertility, miscarriage, spontaneous abortions, a high percentage of hyperplastic diseases and inflammatory processes of the female genitalia. Disorders of hormonal homeostasis in women with endocrinopathies result in the pro-inflammatory orientation of their immunity, oxidative stress, which disrupts both the folliculogenesis process and leads to metabolic and morphological changes in the receptor organs of both the female genitalia and other organs of the endocrine system (thyroid gland, adrenal glands), forming a vicious cycle of pathological processes in the endocrine balance of female steroids, which, in turn, is accompanied by disturbances in the homeostasis system of the entire organism. Based on the literature data, the authors made conclusions about the stages of examination of women with hypoandrogenism in the pre-gravid stage. Speaking about natural pregnancy, the first stage, according to the authors, is to determine the main location of the pathology — the central mechanism (disruption of the hypothalamic-pituitary-ovarian-thyroid-adrenal chain), genetic enzymatic polymorphisms, deficiency/insufficiency of vitamin D and their elimination. At the second stage, there is a need to determine the state of organs — receptors (endometrium, endocervical glands, vaginal epithelium), the state of detoxification organs and their correction. The third stage is to ensure conditions for full-fledged ovulation and transport of gametes. The fourth stage is early pregnancy support, prevention, early diagnosis and treatment of vaginal infections. The pregnant woman is monitored together with a specialist in the detected comorbid pathology (geneticist, hematologist, gastroenterologist, therapist, endocrinologist, psychotherapist, etc.). Further research is needed to develop a clear algorithm for pre-pregnancy care program in women with hypoandrogenism depending on reproductive age, obstetrical and gynecological history, methods of overcoming infertility.

Keywords: pre-pregnancy care program, algorithm, hypoandrogenism, endocrine imbalance, polycystic ovary syndrome, vitamin D.

Дата надходження до редакції 05.06.2023 р.

Дата рецензування 07.08.2023 р.

Дата підписання статті до друку 01.09.2023 р.