

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНУТРИМАТОЧНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова

Кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют собой чрезвычайно важную, сложную и многогранную проблему практической гинекологии. Прежде всего, это связано с тем, что данная патология относится к числу пролиферативных процессов и при длительном течении без лечения может явиться фоном для развития рака эндометрия [1, 2, 4, 5, 7, 11, 16].

За последние 20 лет отмечен неуклонный рост частоты рака тела матки [1, 3, 5, 10, 13, 16], который занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, встречающихся у женщин (после рака молочной железы, легких и толстого кишечника и 1-е место среди опухолей женских половых органов) [14, 16]. Стандартизированный показатель в экономически развитых странах и в России (на 100 тыс. женского населения) составляет 13,5–15,5. В России ежегодно выявляется 4000–5400 новых случаев рака эндометрия [14]. Только за последние 10 лет заболеваемость раком тела матки повысилась на 17,8 % [3]. Для сравнения можно привести статистические данные американского здравоохранения, которые свидетельствуют о ежегодном выявлении приблизительно 40 тыс. новых случаев заболевания и возрастании частоты рака тела матки за последние 20 лет примерно на 50 % [19]. Следует отметить, что ежегодно в мире выявляют примерно 150 тыс. новых больных раком тела матки и 42 тыс. женщин умирают от этой опухоли. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65–69 лет и составляет 68,7 случая на 100 тыс. женщин [14, 15]. В 20–25 % случаев заболевание диагностируют у женщин переходного возраста, в 5 % – у больных в возрасте моложе 40 лет.

В структуре гинекологической патологии гиперпластические процессы эндометрия встречаются с частотой 15–40 %. По данным обращаемости частота ГПЭ варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30 %. Наиболее часто гиперпластические

процессы эндометрия выявляют в возрасте 45–55 лет [12, 16]. По мнению некоторых авторов, данная патология встречается у 50 % пациенток, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде [4].

К сожалению, вопрос о риске развития злокачественной трансформации ГПЭ остается открытым [1, 6, 8, 9, 17, 18, 21]. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия отмечено в 20–30 % случаев [4].

Несмотря на то, что гиперплазия эндометрия рассматривается в качестве фактора риска или предшественника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем, накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки.

Это касается всех аспектов проблемы, и в первую очередь вопросов лечения и профилактики данной патологии. Высокая частота рецидивирования гиперплазии эндометрия, диктует необходимость совершенствования тактики ведения больных и оптимизации принципов применения гормонотерапии.

Известно, что чувствительность к гормональным воздействиям во многом зависит от рецепторного фенотипа эндометрия [1, 6, 11, 14]. В настоящее время выделяют два типа ER – ER- α и ER- β , и 2 изоформы PR – PR-A, и PR-B. ER и PR выявляются как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия. В течение нормального менструального цикла их содержание претерпевает закономерные колебания: уровень ER значительно повышается в позднюю фазу пролиферации, достигает пика в середине цикла и постепенно снижается на протяжении секреторной фазы, уровень PR становится максимальным в раннюю фазу секреции.

Концентрация ER и PR варьирует не только в зависимости от фазы менструального цикла, но и от наличия патологического процесса в слизистой оболочке матки, хотя данные литературы о содержании рецепторов к половым стероидным гормонам при гиперплазии эндометрия крайне разноречивы. Многие авторы отмечают наличие взаимосвязи с формой гиперплазии эндометрия, указывая на высокое содержание ER при простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ), уменьшение при сложной (СГЭ), особенно при атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) [1]. Подобная закономерность прослеживается и в отношении PR. Наряду с этим в ряде других исследований не выявлено значительных изменений рецепторного фенотипа при гиперплазии эндометрия и зависимости экспрессии рецепторов от ее формы [19].

Существует точка зрения, что различная экспрессия рецепторов половых стероидов в гиперплазированной эндометрии ассоциируется с разной ответной реакцией на терапию прогестагенами, которые подобно натуральному прогестерону, нейтрализуют влияние эстрогенов путем уменьшения содержания ER и PR. Высокая экспрессия половых стероидных гормонов рассматривается как прогностический фактор адекватной реакции на воздействие экзогенных гормонов [14].

Принимая во внимание определяющую роль избыточного влияния эстрогенов и дефицита прогестерона, стандартной терапией гиперплазии эндометрия (ГЭ) можно считать назначение прогестагенов, обладающих прогестагенной и антиэстрогенной активностью. Сравнительная оценка различных режимов назначения прогестагенов, указывает на более высокую эффективность пролонгированного режима терапии [7, 14]. Однако длительное системное применение прогестагенов, необходимое для достижения и поддержания лечебного эффекта, часто ограничено возникновением или усугублением метаболических нарушений. Это обосновывает важность дальнейшего поиска эффективных и безопасных способов лечения гиперпластических процессов эндометрия.

В последние годы во многих странах активно внедряется в клиническую практику способ терапии ГЭ путем внутриматочного воздействия левоноргестрела (ЛНГ). Этот метод обеспечивает достаточно высокую концентрацию ЛНГ в эндометрии (в 100–500 раз более

высокую, чем при пероральном его назначении), более низкую в миометрии, и лишь незначительную в сыворотке крови, что позволяет минимизировать возникновение нежелательных системных воздействий и достигнуть высокой эффективности прогестагенного влияния на матку.

Однако публикации по применению ЛНГ-внутриматочной системы при ГЭ основаны на небольшом числе клинических наблюдений и отражают в основном результаты влияния гормональной рилизинг-системы на морфологию эндометрия. В связи с этим, многие аспекты, касающиеся возможностей применения ЛНГ-ВМС при различных формах ГЭ, требуют уточнения.

Цель работы

Оценить клинико-морфологическую и иммуногистохимическую (на основе изучения экспрессии рецепторов к половым стероидам) эффективность внутриматочного воздействия ЛНГ при различных формах гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузе.

Методика исследования

Нами проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 108 пациенток в возрасте от 41 до 53 лет с рецидивирующей гиперплазией эндометрия. Средний возраст обследуемых составил $(46,12 \pm 2,15)$ лет.

В структуре нарушений менструального цикла доминировала олигоменорея (у 63,9 % больных), чередующаяся с менометроррагиями, у 30 (27,8 %) пациенток отмечались меноррагии, а у 4,6 % – олигоменорея, в то время как у 3,7 % женщин клинических проявлений гиперплазии эндометрия не наблюдалось.

У всех пациенток в анамнезе имелись повторные диагностические выскабливания стенок полости матки. Среднее число ранее произведенных диагностических выскабливаний составило $4,2 \pm 0,1$. Среди обследованных женщин 65 (60,2 %) получали гормональную терапию (гестагенами, агонистами гонадолиберина и КОК) в течение 6 месяцев в стандартных дозах. В последствии у 16 (14,8 %) из них гормонотерапия была отменена через 2–3 месяца в связи с развитием осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы; 23 (21,3 %) женщины прекратили прием гормональных препаратов самостоятельно в ближайшие три месяца без объяснения причины. У 12 пациенток на фоне приема гестагенов наступил рецидив ГЭ.

Из 108 обследованных больных 43 (39,8 %) пациентки ранее не получали гормональной терапии ввиду наличия сопутствующей экстрагенитальной патологии. В структуре экстрагенитальной заболеваемости у пациенток с ПГЭ эндометрия лидирующее положение занимала сердечно-сосудистая патология, которая, в основном, была представлена артериальной гипертензией, проявляющейся как в форме гипертонической болезни (31,5 %), так и в форме НЦД по гипертоническому типу, которая была зарегистрирована у 15 (13,8 %) женщин. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта встречались практически у каждой второй пациентки (44,4 %) с гиперплазией эндометрия. Из перенесенных заболеваний органов дыхательной системы, кроме частых острых респираторных заболеваний, тонзиллитов и фарингитов, у 22 (20,4 %) женщин основной группы выявлены хронические бронхиты. Особое место в структуре экстрагенитальной заболеваемости пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии занимает патология эндокринной системы, которая была выявлена у 67 (62 %) женщин. Практически каждая вторая пациентка страдала ожирением (46,3 %). Сахарный диабет II типа встречался у 8,3 % женщин.

Всем пациенткам были выполнены трансвагинальное ультразвуковое сканирование, гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием и последующим гистологическим исследованием соскобов эндометрия и цервикального канала. Показаниями к проведению внутриматочных вмешательств являлись маточные кровотечения различного характера, а также подозрения на патологию эндометрия по данным ультразвукового сканирования.

В результате гистологического исследования из 108 пациенток у 65 (60,2 %) была диагностирована простая гиперплазия эндометрия (ПГЭ), у 26 (24,1 %) – сложная гиперплазия эндометрия (СГЭ), а у 17 (15,7 %) – атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ). Все пациентки с АГЭ были исключены из дальнейшего исследования ввиду необходимости проведения им оперативного лечения.

Иммуногистохимическому исследованию были подвержены 64 образца ткани эндометрия, полученные от больных с ПГЭ и СГЭ (32 до и 32 после лечения). Перед проведением иммуногистохимического исследования,

материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 24 часов и заливали в парафин. Депарафинированные срезы ткани эндометрия помещали на высокоадгезивные предметные стекла, использовали моноклональные антитела (Daco Cytomation, Дания) к рецепторам эстрогенов (ER-а) (1:35) и прогестерона (PR) (1:50). Для восстановления антигенной активности срезы подвергали обработке 0,01 М-цитратным буфером с pH 6,0 в течение 15 минут в мини-автоклаве «2001 Retriever» (Pick Cell). Затем срезы инкубировали с 0,3%-м пероксидом водорода для блокирования эндогенной активности пероксидазы, обрабатывали нормальной козьей сывороткой для снижения неспецифического связывания и инкубировали со специфическими первичными антителами при 40 % в течение 12 часов. Для инкубации использовали иммуостейнер «Envision +» (Daco Cytomation, Дания). После проведения иммуногистохимической реакции срезы окрашивали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandonmount TM» (США).

Результаты специфического иммуногистохимического исследования идентифицировали с помощью окрашивания ядер или цитоплазмы клеток и плазматической мембраны. Во всех случаях для исключения неспецифического окрашивания использовали «негативный контроль» (мышинный и кроличий) фирмы (Daco Cytomation, Дания) в условиях, аналогичных проведению реакции с антителами (ER-а, PR). Результаты реакции с антигенами ER-а, PR, имеющими ядерную локализацию, оценивали с помощью автоматизированного количественного анализа, измерения площади, занятой положительно окрашенными ядрами.

Результаты исследования и их обсуждение

В качестве терапии гиперплазии эндометрия всем пациенткам с ПГЭ и СГЭ на 4–7-й день менструального цикла вводили ЛНГ-внутриматочную систему «Мирена» (Лейрас Фармасьютикалс, Финляндия).

«Мирена» – это гормональная внутриматочная система, которая обеспечивает контрацептивную защиту в течение 5 лет и обладает рядом лечебных преимуществ. Она представляет собой Т-образное пластиковое средство, в вертикальном стержне которого находится контейнер с 52 мг ЛНГ, средняя скорость выделе-

ния составляет 14 мкг/сут. [20]. Левоноргестрел – синтетический гестаген из группы 19-норстероидов прочно и избирательно связывается с рецепторами прогестерона и является самым активным из известных гестагенов, обладает сильным антиэстрогенным и антигонадотропными эффектами и слабыми андрогенными свойствами.

Основной механизм действия – влияние на эндометрий, что неминуемо влечет за собой изменения менструального цикла и характера менструальных выделений. В настоящее время доказано, что на фоне ЛНГ-ВМС «Мирена», наблюдается достоверное уменьшение уровня кровопотери во время менструации. С течением времени, менструации становятся скудными, менее продолжительными и болезненными. Механизм снижения менструальной кровопотери на фоне «Мирена» многофакторный и обусловлен рядом причин, таких как: атрофия эндометрия; уменьшение васкуляризации эндометрия; снижение уровня простагландинов и ингибирование фибринолитической активности.

Таким образом, ЛНГ-ВМС «Мирена», является не только уникальным методом контрацепции, сочетающим в себе свойства гормональной и внутриматочной контрацепции, но и обладающим лечебными преимуществами. Это позволило нам использовать «Мирену» для лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе.

Наблюдение за больными проводилось в течение одного года. Согласно протоколу исследования, исходно и на фоне воздействия ЛНГ-ВМС осуществлялся мониторинг клинико-лабораторных показателей: морфологический контроль состояния эндометрия проводили после 6-месячного воздействия ЛНГ – выполняли гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала. Полученные образцы ткани, частично подвергали иммуногистохимическому исследованию. Эхографический контроль толщины эндометрия осуществляли через 3, 6 и 12 месяцев.

У подавляющего большинства больных на фоне ЛНГ-ВМС отмечались ациклические кровянистые выделения из половых путей отмечались ациклические кровянистые выделения из половых путей: в первый месяц лечения их частота составила 80,2 %, а к шестому меся-

цу снизилась до 19,8 %. Среднее число дней с кровянистыми выделениями за этот период без применения какой-либо гемостатической терапии сократилось с $15,8 \pm 7,2$ до $5,3 \pm 4,1$ и прогрессивно снижалось на фоне последующего использования ЛНГ-ВМС. Так, на фоне «Мирена» через 6 месяцев использования олигоменорея установлена у 59 (64,8 %) пациенток, аменорея – у 23 (25,3 %) женщин. К концу года олигоменорея диагностирована у 75 (82,4 %) обследованных, аменорея – у 32 (35,2 %) пациенток.

На момент введения ЛНГ-ВМС средняя толщина эндометрия составляла $5,2 \pm 0,2$ мм и существенно не менялась на протяжении 6 месяцев [через 3 месяца – $5,0 \pm 0,1$ мм и через 6 месяцев – $(4,8 \pm 0,2)$ мм]. Более детальный анализ показал, что у 45,1 % женщин толщина эндометрия на протяжении первых шести месяцев была менее 5 мм, в 50,5 % случаев колебалась от 5 до 10 мм и лишь у 4,4 % пациенток исходно и через 3 месяца терапии, толщина эндометрия превышала 10 мм. Через 12 месяцев экспозиции ЛНГ-ВМС, отмечалась четкая динамика уменьшения срединного М-эхо, его среднее значение достоверно снизилось по отношению к исходному и составило $(4,1 \pm 0,2)$ мм.

Для оценки эффективности проведенной терапии и понимания особенностей локального воздействия ЛНГ на эндометрий, через 6 месяцев применения ЛНГ-ВМС было проведено гистологическое исследование образцов ткани эндометрия, полученных путем гистероскопии с отдельным диагностическим выскабливанием эндометрия и эндоцервикса или биопсии эндометрия.

Выявлено, что у 62 (95,4 %) больных с ПГЭ, через 6 месяцев применения ЛНГ-ВМС морфологические признаки ГЭ отсутствовали, у 3 (4,6 %) сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия. При этом, лишь у 20 (76,9 %) пациенток со СГЭ после шести месяцев применения ЛНГ-ВМС отсутствовали морфологические признаки гиперплазии эндометрия, а у 6 (23,1 %) сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия, классифицированные как ПГЭ.

Независимо от формы гиперпластического процесса, под воздействием ЛНГ-ВМС выявлены однотипные в структурном отношении изменения как в железистом, так и в стромальном компоненте эндометрия. В строме эндометрия преобладала децидуально-подобная реакция, выражавшаяся в появлении крупных

клеток со светлой цитоплазмой, овальным, центрально расположенным ядром. В подавляющем большинстве исследуемых образцов отмечалось полнокровие сосудов. Кроме того, в 41,8 % случаев наблюдалась рассеянная и очаговая инфильтрация стромы лимфоцитами, в том числе с примесью гистиоцитов. У 12,1 % пациенток выявлены фиброзные изменения стромы.

Согласно полученным результатам иммуногистохимического анализа, максимальный уровень рецепторов PR выявлен в клетках желез и стромы у больных с ПГЭ. Независимо от формы гиперпластического процесса, более низкая экспрессия ER- α выявлена в стромальных клетках эндометрия по сравнению с железистыми. При этом, аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экспрессии PR. В ходе исследования установлено, что воздействие ЛНГ-ВМС в течение 6 месяцев у пациенток с ПГЭ влечет за собой выраженное снижение экспрессии ER- α , и особенно PR, как в железах, так и в строме эндометрия по сравнению с исходными показателями и характеризуется практически полной блокадой ER- α . (40,2 % от площади желез – до лечения, 0,2 % –

после лечения; 24,3 % от площади стромы – до лечения, 1,8 % – после лечения). При сложной гиперплазии эндометрия экспрессия ER- α объективно сохранялась, хотя и на более низких уровнях (32,4 % от площади желез – до лечения, 26,4 % – после лечения; 26,2 % от площади стромы – до лечения, 8,2 % – после лечения). Подобная закономерность прослеживалась и в отношении экспрессии PR.

Таким образом, воздействие ЛНГ при ГЭ опосредуется уменьшением экспрессии ER- α и PR как в железах, так и в строме эндометрия. При этом, степень ее снижения находится в обратной зависимости от тяжести ГЭ: при ПГЭ наблюдается практически полная блокада ER- α и PR, при СГЭ уменьшение экспрессии рецепторов менее выражено, и проявляется в большей степени в отношении PR.

Заключение

Таким образом, результаты, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют считать научно-обоснованным внутриматочное применение ЛНГ в качестве высокоэффективного средства для лечения рецидивирующей ПГЭ и альтернативного метода лечения СГЭ у женщин в перименопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М., 2008.
2. Антонова И. Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в период перименопаузы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 20 с.
3. Берштейн Л. М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? // *Практ. онкол.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 1–8.
4. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М: Медицинское информационное агентство, 2000. – 768 с.
5. Гаспарян Н. Д., Карева Е. Н., Горенкова О. С. и др. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии // *Рос. Вестн. акушера-гинеколога.* – 2004. – № 1. – С. 27–30.
6. Киселев В. И., Сидорова И. С., Унанян А. П. и др. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА – М», 2011. – 468 с.
7. Кузнецова И. В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009. – С. 48.
8. Макаров И. О., Овсянникова Т. В., Шешукова Н. А. и др. Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии // *Рос. Вестн. акушера-гинеколога.* – 2011. – № 1. – С. 13–15.
9. Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. М. И. Давыдова и др. – М.: МИА, 2007. – С. 228–254.
10. Сухих Т. Г., Чернуха Г. Е., Сметник В. П. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 5. – С. 25–29.
11. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов в перименопаузе // *Вестн. ВолгГМУ.* – 2007. – № 4 (24). – С. 3–7.
12. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Исаева Л. В. и др. Комбинированный метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом // *Уральский медицинский журнал.* – 2011. – № 4 (82). – С. 72–75.
13. Чепик О. Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // *Практ. онкол.* – Т. 5, № 1. – С. 9–15.
14. Чернуха Г. Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // *Акушерство и гинекология.* – 2009. – № 4. – С. 11–15.
15. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (Заболеваемость и смертность). – М., 2008.

16. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 4. – С. 16–21.
17. Alteri D. C. Survivin versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22. – P. 85–86.
18. International collaborations in cancer control and the Third international Cancer Control Congress. Timori Milan. – 2009. – Vol. 95. – P. 579–596.
19. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. // *Cancer J. Clin.* – 2007. – Vol. 57. – P. 43–66.
20. Varma R., Soneja H., Bhatia K., et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterinesystem (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-along-term follow-up study // *Eur. J. Obstet. gynecol. reprod. biol.* – 2008. – Vol. 139. – P. 169–175.
21. Zheng W., Xie D., Cerhan J. R., et al. Main Biomarkers of cancer endometrium. *Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2001. – Vol. 10. – P. 89–94.

АНТИАНДРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Т. В. Складановская

Кафедра акушерства и гинекологии ФУВ ВолгГМУ

Несмотря на то, что роли андрогенов в физиологии женского организма, по сравнению с эстрогенами и прогестероном уделяется меньшее внимание, их влияние на функционирование практически всех систем организма и участие в развитии многих патологических состояний весьма существенно и разнообразно [1, 2].

За 75 лет, прошедших со времени выхода в свет статьи Штейна и Левенталя, опубликовано более 6 тыс. работ, посвященных вопросам поликистозных яичников, хронической ановуляции и гиперандрогении, однако дискуссии по этой проблеме не утихают. В последние годы стало очевидным, что гонадотропные гормоны гипофиза являются не единственными регуляторами функции и значительную роль в этих процессах играют стероидные гормоны, нарушение секреции которых может явиться причиной развития гиперандрогении [3].

Связываясь с рецепторами лимбической системы головного мозга, андрогены формируют либидо, инициативность в поступках, агрессивность в поведении. Под действием андрогенов происходят линейный рост и закрытие эпифизов в трубчатых костях. В костном мозге андрогены стимулируют митотическую активность стволовых клеток, в почках – продукцию эритропоэтина, а в печени – белков крови. Увеличение мышечной массы, рост волос, функционирование апокриновых и сальных желез являются андрогензависимыми процессами [1, 3].

Яичники, надпочечники и периферические ткани (в основном ожа и жировая ткань) вносят свой вклад в продукцию андрогенов в организме женщины. Приблизительно 25 % – в надпочечниках и 50 % – путем конверсии из андростендиона в периферических тканях. Следует отметить, что в суточную продукцию андростендиона, яичники и надпочечники вносят, примерно, одинаковый вклад. В первую фазу менструального цикла продукция андрогенов надпочечниками превышает таковую яичников. По мере созревания фолликула, основным органом продукции андрогенов становятся яичники [1–3].

Основная часть тестостерона, циркулирующего в крови (около 80 %), находится в связанном состоянии с секс-гормонсвязывающим глобулином (СГСГ), примерно 19 % – в связанном состоянии с альбумином и только 1 % циркулирует в свободном состоянии. Биологически активным является свободный и связанный с альбумином тестостерон [3, 5].

Согласно данным ряда исследований, хроническая ановуляция наблюдается у 1–2 % женщин в популяции, возрастая среди пациенток, страдающих бесплодием, до 25–45 %. Однако из наиболее частых причин хронической ановуляции является гиперандрогения, встречающаяся практически у каждой третьей пациентки. Являясь результатом серьезных нарушений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-надпочечники, данное состояние сопровождается гирсутизмом, невынашиванием беременности [4].