

Гиперандрогения: мифы и реальность

А.В. Меликова

Адрес для переписки: Анула Викторовна Меликова, melanabel@mail.ru

В настоящее время накоплено немало исследований и практического опыта по гиперандрогении у женщин, однако до сих пор нет четких критериев постановки данного диагноза, в связи с чем остро стоит проблема гипердиагностики и вытекающей из этого неправильной тактики лечения пациенток. В статье представлены результаты крупных и известных на сегодняшний день исследований в этой области, ставящие под сомнение негативное влияние избытка андрогенов на женское здоровье.

Ключевые слова: гиперандрогения, тестостерон, синдром поликистозных яичников, женский пол

Гиперандрогения – расстройство эндокринного статуса, обусловленное избыточной продукцией андрогенов. Данный синдром встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста [1] и является следствием повышенной продукции андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках. Однако такое разделение носит весьма условный характер, так как повышенная продукция андрогенов в надпочечниках может приводить к их повышенной продукции в яичниках и наоборот [2].

Впервые гиперандрогению в виде синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) описал A. Vallisneri еще в 1721 г. [3]. Подробно изучили и описали классическую форму «склерокистозных яичников» в 1935 г. I. Stein и M. Leventhal: «Молочные железы, как правило, в норме. У некоторых пациенток наблюдается явная тенденция к маскулинизации. Выявлен типичный ромбовидный тип оволосения

лобка, волосы на лице, руках и ногах, изменения кожи. Отсутствует изменение тембра голоса. Наружные половые органы не изменены, в редких случаях гипертрофированы малые половые губы. Либидо не изменено, несмотря на изменения в яичниках» [4].

В настоящее время в научной литературе и клинической практике проблема гиперандрогении сохраняет свою актуальность и значимость. Но связаны ли эти значимость и актуальность с избытком андрогенов? И каковы критерии истинной гиперандрогении?

К классическим клиническим ее проявлениям принято относить гирсутизм, акне и алопецию. По данным ряда авторов, гиперандрогения помимо гирсутизма, акне и алопеции должна приводить к маскулинизации внешнего вида, развитию ожирения по мужскому типу, артериальной гипертензии, аменореи и овуляторной дисфункции, приводящей к бесплодию [5],

огрубению голоса, повышению либидо, гипертрофии клитора, увеличению мышечной массы, уменьшению молочных желез [6].

Согласно современным рекомендациям, при наличии выраженных клинических проявлений избытка андрогенов лабораторное подтверждение не является обязательным. Кроме того, для лабораторного подтверждения гиперандрогении, к сожалению, точные диагностические критерии до настоящего времени не разработаны, что связано с рядом причин. В первую очередь это связано с методологическими ограничениями точного определения более низких, чем у мужчин, уровней тестостерона, характерных для женщин. Известно, что даже у мужчин определение уровня общего тестостерона в крови на основе наиболее распространенных в клинической практике методов радиоиммунного анализа имеет высокие уровни погрешности. В нижних процентилях диапазона концентрации общего тестостерона для женщин погрешность особенно велика.

Более того, плазменный уровень тестостерона как у мужчин, так и у женщин может не соответствовать его истинной концентрации в клетках органов-мишеней с учетом возможности связывания половых стероидов с белками-переносчиками плазмы крови (например, необратимо с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), обратимо с альбуминами плазмы)



и наличия механизмов внутриклеточного синтеза из надпочечниковых и яичниковых прогормонов. Затруднительность точного определения уровней фракций тестостерона у женщин в рутинной практике не позволяет с высокой достоверностью оценить взаимосвязь между концентрацией тестостерона и возможными клиническими проявлениями гиперандрогении в разные периоды жизни женщины. Однако, по мнению мировых экспертов, решение методологических проблем корректного измерения концентрации тестостерона у женщин (так же, как у мужчин) может быть связано с более широким внедрением в клиническую практику самого точного метода определения уровня стероидных гормонов в крови – хромато-масс-спектрометрии [7, 8]. Кроме того, концентрация андрогенов у женщин, так же как у мужчин, зависит от времени суток и возраста. Этнические различия клинических проявлений гиперандрогении ставят под сомнение правомерность данного диагноза (низкий процент гирсутизма среди женщин из Восточной Азии), что, скорее, связано с наличием различной чувствительности тканей к андрогенам [9].

Проблема гиперандрогении стала источником многочисленных мифов о вреде андрогенов и необоснованной гипердиагностики с последующим назначением антиандrogenных препаратов, что, бесспорно, связано с неправильным представлением о физиологической роли тестостерона в жизни женщины.

Нормальная физиология андрогенов в женском организме

Андрогены у женщин синтезируются яичниками, надпочечниками и периферическими тканями, которые также принимают активное участие в метаболизме. Набор андрогенов и у женщин, и у мужчин включает дегидроэпиандростерон-сульфат, дегидроэпиандростерон, андростенон, тестостерон и 5-альфа-дигидротестостерон (5-альфа-ДГТ), но в отличие от мужчин у женщин концент-

рация первых трех гормонов выше, чем двух последних. Синтез андрогенов в надпочечниках у женщин регулируется адренокортикотропным, а в яичниках – лuteинизирующим гормоном (ЛГ), а также некоторыми другими интрагландулярными аутопаракринными механизмами [10].

У женщин около 25% андрогенов образуется в яичниках, еще 25% – в надпочечниках, остальные синтезируются в периферических тканях из одних и тех же исходных гормонов: дегидроэпиандростениона и дегидроэпиандростенон-сульфата, которые являются универсальными прогормонами, синтезирующими в надпочечниках, причем в количествах, превышающих уровень секреции кортизола, а содержание дегидроэпиандростениона в крови уступает только уровню холестерина [11, 12]. Тестостерон у женщин функционирует как прогормон, который метаболизируется в 5-альфа-ДГТ или 17-бета-эстрадиол в тканях-мишениях [13]. Помимо этого тестостерон может синтезироваться в тканях-мишениях по требованию. Дан-

ный гормон у женщин оказывает как непосредственное действие на органы-мишени, в которых экспрессируются рецепторы к тестостерону (именно он необходим для синтеза мозговых нейростероидов, обеспечивающих либидо и болевую перцепцию, а также является основным участником метаболизма жировой и в большей степени мышечной ткани, в том числе детрузора и сфинктеров мочевого пузыря), так и опосредованное влияние – через переход в 5-альфа-ДГТ, регулирующий метаболизм волоссяных фолликулов, рост волос и синтез кожного сала [13].

Синергическое действие тестостерона с эстрогенами чрезвычайно важно для полноценных физиологических эффектов в центральной нервной системе, костной ткани, ткани молочной железы, яичников и т.д. Поэтому изменение синтеза или метаболизма тестостерона может иметь неблагоприятные по-

следствия и для женского здоровья (репродуктивной, мочеполовой, костно-мышечной, центральной нервной системы, сексуальной сферы), и для качества жизни женщины в целом [13–19].

В норме уровень плазменного тестостерона у женщин превышает в десятки раз уровень плазменного эстрадиола. В связи с этим наиболее вероятен тот факт, что именно тестостерон является одним из наиболее активных половых стероидных гормонов у женщин [13, 20].

Для обеспечения слаженной работы женского организма в любом возрасте, несомненно, нужны эффекты всех трех стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов).

Они имеют огромное значение для регуляции клеточного метаболизма (транскрипции и внутриклеточной передачи сигнала, связывания цинка, кальция и ДНК, обеспечения нормальной функции митохондрий клеток, направленной не только на синтез энергии, но и на инактивацию свободных радикалов кислорода).

Кроме того, активация рецепторов этих гормонов оказывает влияние на гены. Активация эстрогеновых рецепторов приводит к модулированию экспрессии около 600 генов, прогестероновых – около 1800 генов, андрогеновых рецепторов – около 250 генов [21].

Основные функции тестостерона в женском организме

Благодаря последним исследованиям помимо основных биологических, ранее общизвестных эффектов андрогенов были открыты их новые механизмы влияния на организм женщины.

По результатам последних исследований, рецепторы к андрогенам у женщин расположены в клетках практически всех тканей, включая молочные железы, сердце, кровеносные сосуды, желудочно-кишечный тракт, легкие, головной и спинной мозг, периферические нервы, мочевой пузырь, уретру, матку, яичники, влагалище, кожу, костную ткань, костный мозг, си-



новиальные оболочки, мышечную и жировую ткани [17, 22–25]. Исходя из этого, можно предположить, что дефицит тестостерона у женщин – это не только сексуальные нарушения, но и изменение настроения, сопровождающееся тревогой, раздражительностью, депрессией, физическая усталость, потеря костной и мышечной массы (остеопороз и саркопения), ожирение, изменение познавательной и когнитивных функций (болезнь Альцгеймера), нарушение памяти, хроническая боль, нарушение мочеиспускания, в том числе недержание мочи, репродуктивные нарушения и т.д. [13, 17, 18, 25–39]. К настоящему времени накопилось достаточное количество данных, демонстрирующих важность андрогенов в жизни женщин. Однако, как показывает практика, диагноз «гиперандрогенения» является предпочтительным в любой ситуации, сопровождающейся даже единичными клиническими проявлениями, такими как акне, гирсутизм, нарушения овариально-менструального цикла.

Основные мифы о гиперандрогенении

Миф 1. Гирсутизм, угри, алопеция и олигоменорея являются клиническими проявлениями избытка андрогенов.

Как показывают исследования, гирсутизм сопровождается повышением уровня андрогенов лишь в 70–80% случаев. Он значительно реже встречается у женщин из азиатских стран. У 20–30% женщин гирсутизм не сопровождается овуляторной дисфункцией и повышением уровня андрогенов. Всем хорошо известна генетически обусловленная высокая чувствительность рецепторов волоссяных фолликулов к воздействию андрогенов. Дополнительно хотелось бы подчеркнуть важный фактор, регулирующий развитие роста волос, – активность 5-альфа-редуктазы. В ряде случаев у женщин с генетической предрасположенностью ее активность повышена под стимулирующим воздействием высоких уровней инсулина [40, 41].

В ретроспективном исследовании S. Karrer-Voegeli и соавт. (2009) (228 пациенток, наблюдение – шесть лет) было показано, что уровни общего слюнного тестостерона не коррелируют с оценкой гирсутизма. Пациентки с гирсутизмом имеют более низкие уровни ГСПГ и более высокие уровни андростениона, дегидроэпиандростерон-сульфата и слюнного тестостерона. Однако ни один андрогенный параметр не позволяет в нем идентифицировать все случаи гиперандрогении [42].

В исследовании R.L. Glaser и соавт. (2012) принимали участие 285 пациенток с дефицитом тестостерона, 27% из них страдали алопецией. На фоне применения в течение 12 месяцев импланта с тестостероном 63% из них отметили значительное улучшение роста волос на голове. В связи с тем что ни одна пациентка не пожаловалась на потерю волос на фоне терапии тестостероном, это ставит под сомнение роль андрогенов в развитии алопеции [43].

Миф 2. Гиперандрогенения – это всегда олиго- и аменорея.

В соответствии с последними рекомендациями Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association Clinical Endocrinologists – AACE) гиперандрогенения сопровождается овуляторной дисфункцией, а олиго- или аменорея является одним из диагностических критериев для постановки диагноза «синдром поликистозных яичников» как наиболее часто встречающейся классической модели гиперандрогенении. Однако в ряде исследований была подчеркнута чрезвычайно важная роль тестостерона в регуляции овуляции и обеспечении нормального менструального цикла. Об этом свидетельствует относительное повышение его плазменной концентрации в периовуляторный период менструального цикла [13, 44, 45]. N. Gleicher и соавт. (2008–2014) выдвинули новую революционную концепцию патогенеза репродуктивных нарушений у женщин, обусловленных овуляторной дисфункцией [36, 46, 47]. Их исследо-

вания продемонстрировали, что в ранней фолликулярной фазе менструального цикла существует механизм возможного взаимодействия между андрогенами и фолликулостимулирующим гормоном [36, 46, 47]. Это является объяснением подъема плазменного уровня тестостерона у женщин в периовуляторном периоде. При соблюдении идентичных клинических параметров и программ стимуляции яичников в циклах экстракорпорального оплодотворения частота наступления беременности (16,18 против 40,15%, $p < 0,0001$) и имплантации эмбрионов (10,07 против 22,41%, $p = 0,002$) при значениях тестостерона крови $\leq 1,115$ нмоль/л оказалась статистически значимо ниже, чем при значениях $> 1,115$ нмоль/л. Авторы исследования полагают, что базальный уровень общего тестостерона крови у женщин $\leq 1,115$ нмоль/л может служить показателем более низкой частоты имплантации после экстракорпорального оплодотворения у женщин со сниженным фолликулярным резервом [10, 13, 39].

Гиперинсулинемия, вызывая снижение ГСПГ, приводит к гиперандрогении за счет свободного тестостерона [48]. В свою очередь гиперинсулинемия стимулирует выработку 5-альфа-редуктазы, которая отрицательно влияет на рост и пролиферацию клеток гранулемы, тем самым ухудшая рост фолликулов и овуляцию [49].

Вышеперечисленные факты подвергают сомнению роль гиперандрогении в развитии хронической овуляторной дисфункции.

Миф 3. Гиперандрогенения приводит к ожирению и бесплодию.

Патофизиология ожирения при СПКЯ как классической модели гиперандрогенении сложна. Одним из возможных механизмов может быть взаимодействие между резистентностью к инсулину и совместное гонадотропное ЛГ-стимулирующее действие инсулина и, как следствие, увеличение уровня циркулирующего андрогена. Подробная схема взаимодействия между абдоминальным ожирением, ин-

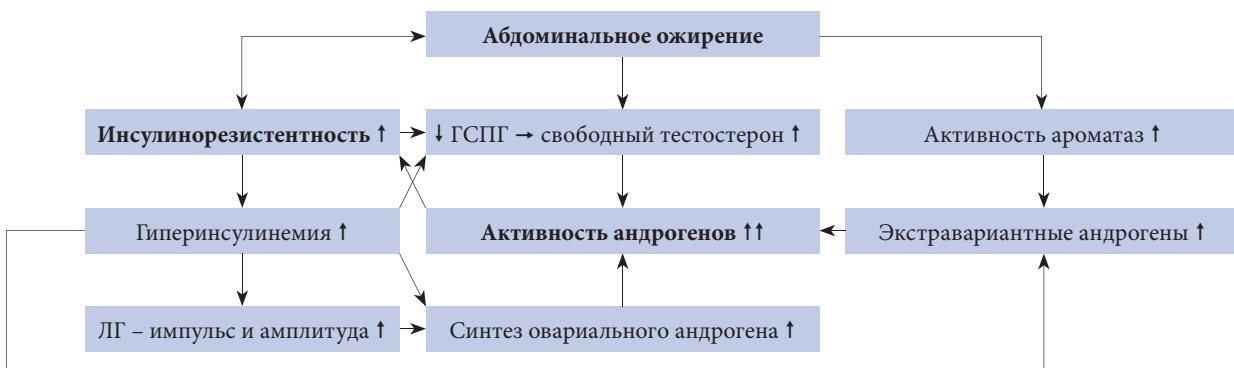


Схема патогенеза и прогрессирования СПКЯ

сулиноврезистентностью и гиперандрогенией в патогенезе и прогрессировании СПКЯ представлена на рисунке [45]. Гиперинсулинемия – причина снижения сывороточного глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению в сыворотке свободных и метаболически активных андрогенов [48, 50], снижению клиренса андрогенов и активности ароматазы, усилиению стероидогенеза. Кроме того, использование метформина приводит к улучшению менструального цикла и снижению уровня андрогенов [45]. В ряде исследований метформин продемонстрировал положительный эффект на динамику снижения антимюллерова гормона, который повышен в два-три раза у женщин с ановуляторным бесплодием при СПКЯ, что также ставит под сомнение гиперандрогению как первичное звено в возникновении бесплодия [51–53].

Что же является реальностью? Как правило, большая часть гиперандрогений приходится на синдром поликистозных яичников, в то время как на неклассические формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (недостаточность 21-й дегидрогеназы), синдром HAIR-AN, андрогенсекретирующие опухоли и гиперандрогению, вызванную приемом лекарственных средств, – менее 10% случаев. Что касается последних, то постановка этих диагнозов проста ввиду четкого определения критериев диагностики, в то время как синдром поликистозных яичников – сложный (и в настоящее время) для вери-

фикации диагноз. Часто возникает его гипердиагностика с последующим необоснованным назначением препаратов с антиандrogenным эффектом.

В 2015 г. в журнале «Эндокриническая практика» были опубликованы новые рекомендации ААСЕ. Наличие хотя бы двух из трех перечисленных критериев является основанием для постановки диагноза «синдром поликистозных яичников»: хроническая ановуляция, гиперандрогенизм (клинический или биологический) и поликистозные яичники. Длина цикла > 35 дней предполагает хроническую ановуляцию, длина цикла, несколько превышающая нормальную (32–35 дней) или слегка нерегулярная (от 32 до 35–36 дней), требует уточнения наличия овуляторной дисфункции. По данным ультразвуковой диагностики, объем хотя бы одного яичника должен быть более 10 см³, мультифолликулярное строение – насчитывать 25 и более фолликулов от 2 до 9 мм в диаметре [54]. Уровни свободного тестостерона более чувствительны, чем измерение его общей фракции, для установления существования избытка андрогенов [54]. К сожалению, до сих пор не определены референсные значения уровня общего и свободного тестостерона, что, собственно, является краеугольным моментом в многочисленных дискуссиях при постановке диагноза и выборе метода терапии [10, 13]. Большинство авторов считают, что лечение гиперандрогении в основном симптоматическое, основные его цели включают нормализацию менструального цикла, устранение кожных проявлений, устранение и профилактику сопутствующих метаболических нарушений, лечение бесплодия, вызванного ановуляцией. Комбинация разных методов терапии дает наилучшие результаты [55].

Заключение

Цель данной обзорной статьи – развеять сложившиеся годами предубеждения о гиперандрогении как неразрешимой проблеме. Клинические признаки, которые трактуются как гиперандрогения, есть не что иное, как многоликие проявления инсулиноврезистентности. Они не могут и не должны расцениваться как абсолютный или относительный избыток андрогенов. К сожалению, современные тенденции нарастающей необоснованной постановки диагнозов «гиперандрогения» и «синдром поликистозных яичников», незнание патогенеза заболевания привели к рутинному массовому использованию препаратов с антиандrogenным эффектом, что влечет за собой усугубление течения заболевания и нарастание метаболических нарушений, ассоциированных с инсулиноврезистентностью и дефицитом андрогенов.

Только глубокое знание поможет правильно поставить диагноз и выбрать эффективную этиопатогенетическую терапию, что позволит улучшить гормональное и репродуктивное здоровье женщин и повысить качество их жизни. ☺

Литература

- Yildiz B.O. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 20. № 2. P. 167–176.
- Беляева Л.Е., Шебеко В.И. Гинекологическая эндокринология. Патофизиологические основы. М.: Медицинская литература, 2009.
- Speca S., Napolitano C., Tagliaferri G. The pathogenetic enigma of polycystic ovary syndrome // J. Ultrasound. 2007. Vol. 10. № 4. P. 153–160.
- Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries // AJOG. 1935. Vol. 29. № 2. P. 181–191.
- Simon J. Androgen. Health Women. National Women's Health Resource Center, 2016.
- Goodman N. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders, 2001.
- Kushnir M.M., Rockwood A.L., Roberts W.L. et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone // Clin. Chem. 2006. Vol. 52. № 1. P. 120–128.
- Vicente F.B., Smith F.A., Sierra R., Wang S. Measurement of serum testosterone using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry // Clin. Chem. Lab. Med. 2006. Vol. 44. № 1. P. 70–75.
- Шепелькевич А.П., Мантачик М.В. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников // Лечебное дело. 2014. № 2 (36). С. 21–26.
- Burger H.G. Androgen production in women // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. Suppl. 4. P. 3–5.
- Labrie F., Luu-The V., Bélanger A., Lin S.X. et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? // J. Endocrinol. 2005. Vol. 187. № 2. P. 169–196.
- Sluijmer A.V., Heineman M.J., De Jong F.H., Evers J.L. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. № 7. P. 2163–2167.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишиова Ю.А., Ворслов Л.О. Роль тестостерона в женском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология и физиология тестостерона у женщин // Gynecology Endocrinology. 2015. № 14 (115). С. 52–57.
- Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде // Лечащий врач. 2009. № 3. С. 28–30.
- Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // Лечащий врач. 2010. № 8. С. 78–83.
- Калинченко С.Ю., Анетов С.С., Греков Е.А., Тиширова Ю.А. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе // Лечащий врач. 2012. № 3. С. 20–24.
- Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 1. С. 33–43.
- Pluchino N., Carmignani A., Cubeddu A. et al. Androgen therapy in women: for whom and when? // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 288. № 4. P. 731–737.
- Tan R.S., Teoh S.H. Testosterone use in women: how safe is it? // Curr. Drug Saf. 2013. Vol. 8. № 2. P. 120–127.
- Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: myths and misconceptions // Maturitas. 2013. Vol. 74. № 3. P. 230–234.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов // Consilium Medicum. Гинекология. 2009. Т. 11. № 5. С. 9–16.
- Traish A.M., Kim S.W., Stancovic M. et al. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina // J. Sex. Med. 2007. Vol. 4. № 3. P. 609–619.
- Berman J., Almeida F., Jolin J. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status // Fertil. Steril. 2003. Vol. 79. № 4. P. 925–931.
- Musicki B., Liu T., Lagoda G.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6. Suppl. 3. P. S247–253.
- Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. № 4. P. 34–41.
- De Villiers T.J., de Gass M.L., Haines C.J. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy // Climacteric. 2013. Vol. 16. № 2. P. 203–204.
- Fernández-Carvajal J., Luz-Araujo H., Guerra-Velázquez M. et al. Lipid profile modifications in post-menopausal women treated with testosterone gel // Endocrinol. Nutr. 2012. Vol. 59. № 1. P. 44–49.
- Davis S.R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women – the clinical significance // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 12. P. 980–992.
- Glaser R., York A.E., Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS) // Maturitas. 2011. Vol. 68. № 4. P. 355–361.
- Ho M.H., Bhatia N.N., Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 16. № 5. P. 405–409.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Андрогены и симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 4. С. 40–48.
- Lee S.W., Jeong B.S., Choi J., Kim J.W. Sex differences in interactions between nucleus accumbens and visual cortex by explicit visual erotic stimuli: an fMRI study // Int. J. Impot. Res. 2015. Vol. 27. № 5. P. 161–166.
- Радзинский В.Е., Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Терапия андрогенами в гинекологической практике // Вестник Российского университета дружбы народов. 2010. № 6. С. 196–204.



34. Somboonporn W., Davis S., Seif M.W., Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. № 4. CD004509.
35. Tarantino U., Piccirilli E., Fantini M. et al. Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction // J. Bone Joint Surg. Am. 2015. Vol. 97. № 5. P. 429–437.
36. Gleicher N., Barad D.H. Androgen priming before ovarian stimulation for IVF // Hum. Reprod. 2008. Vol. 23. № 12. P. 2868–2870.
37. Maclaran K., Panay N. The safety of postmenopausal testosterone therapy // Womens Health. 2012. Vol. 8. № 3. P. 263–275.
38. Wierman M.E., Arlt W., Basson R. et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 10. P. 3489–3510.
39. Lu Q., Shen H., Li Y. et al. Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate: a retrospective case-control study // J. Assist. Reprod. Genet. 2014. Vol. 31. № 4. P. 485–491.
40. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism // Obstet Gynecol. 2003. Vol. 101. № 5. Pt. 1. P. 995–1007.
41. Wu C., Wei K., Jiang Z. 5α-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // Reprod. Biol. Endocrinol. 2017. Vol. 15. № 1. ID 21.
42. Karrer-Voegeli S., Rey F., Reymond M.J. et al. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism // Medicine (Baltimore). 2009. Vol. 88. № 1. P. 32–45.
43. Glaser R.L., Dimitrakakis C., Messenger A.G. Improvement in scalp hair growth in androgen-deficient women treated with testosterone: a questionnaire study // Br. J. Dermatol. 2012. Vol. 166. № 2. P. 274–278.
44. Buia H.N., Slussb P.M., Blinckoc S. et al. Dynamics of serum testosterone during the menstrual cycle evaluated by daily measurements with an ID-LC-MS/MS method and a 2nd generation automated immunoassay // Steroids. 2013. Vol. 78. № 1. P. 96–101.
45. Pinola P. Hyperandrogenism, menstrual irregularities and polycystic ovary syndrome. Impact on female reproductive and metabolic health from early adult good until menopause. Acta Univ. Oul. D 1380, 2016.
46. Gleicher N., Barad D.H., Kushnir V.A. et al. Poor responders and androgen adjuvant treatment: "Still haven't found what I'm looking for..." // Reprod. Biomed. Online. 2014. Vol. 29. № 5. P. 650–652.
47. Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? // Reprod. Biol. Endocrinol. 2011. Vol. 9. № 8. ID 116.
48. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited // Endocr. Rev. 2016. Vol. 37. № 5. P. 467–520.
49. Kayampilly P.P., Wanamaker B.L., Stewart J.A. et al. Stimulatory effect of insulin on 5alpha-reductase type 1 (SRD5A1) expression through an Akt-dependent pathway in ovarian granulosa cells // Endocrinology. 2010. Vol. 151. № 10. P. 5030–5037.
50. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72. № 1. P. 83–89.
51. Neagu M., Cristescu C. Anti-Müllerian hormone – a prognostic marker for metformin therapy efficiency in the treatment of women with infertility and polycystic ovary syndrome // J. Med. Life. 2012. Vol. 5. № 4. P. 462–464.
52. Karnath B.M. Signs of hyperandrogenism in women // Hospital Physician. 2008. October. P. 25–30 // www.turner-white.com/pdf/hp_oct08_androgenism.pdf.
53. Foroozanfard F., Samimi M., Almadani K.H., Sehat M. Effect of metformin on the anti-Müllerian hormone level in infertile women with polycystic ovarian syndrome // Electron. Physician. 2017. Vol. 9. № 12. P. 5969–5973.
54. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1 // Endocr. Pract. 2015. Vol. 21. № 11. P. 1291–1300.
55. Karp B., Блэквелл Р., Азиз Р. Руководство по репродуктивной медицине. М., 2015.

Hyperandrogenia: Myths and Reality

A.V. Melikova

Professor Kalinchenko's clinic, Moscow

Contact person: Anula Viktorovna Melikova, melanabel@mail.ru

Currently, a lot of research and practical experience on hyperandrogenism in women has been accumulated, however, there are still no clear criteria for the diagnosis, which is why the problem of overdiagnosis and the consequent wrong tactics of treatment of patients is acute. The article presents the results of large and well-known studies in this field, which call into question the negative effect of androgen excess on women's health.

Key words: hyperandrogenia, testosterone, polycystic ovary syndrome, female sex