

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И  
ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

*На правах рукописи*

**ГАВИСОВА**  
Алла Анатольевна

**АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ  
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА:  
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ**

**3.1.4. - Акушерство и гинекология**

**Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Научный консультант: д.м.н., проф. Долгушина Н.В.**

**Москва 2022**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ОГЛАВЛЕНИЕ .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>  | <b>5</b>  |
| Актуальность темы исследования.....   | 5         |
| Цель исследования.....  | 8         |
| Задачи исследования.....  | 8         |
| Научная новизна работы .....  | 9         |
| Теоретическая и практическая значимость работы.....   | 10        |
| Методология и методы исследования.....  | 10        |
| Положения, выносимые на защиту .....  | 11        |
| Степень достоверности и апробация материалов диссертации .....  | 12        |
| Структура и объем диссертации.....  | 13        |
| Личный вклад автора .....   | 13        |
| Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....  | 14        |
| <b>ГЛАВА 1. ЗНАЧЕНИЕ АНДРОГЕНОВ И НАРУШЕНИЙ ИХ<br/>ПРОДУКЦИИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И<br/>КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b> | <b>15</b> |
| 1.1. Метаболизм андрогенов .....  | 15        |
| 1.2. Методы измерения уровня андрогенов .....   | 23        |
| 1.3. Андрогены и сексуальное функционирование .....   | 26        |
| 1.4. Андрогены и репродуктивная функция.....  | 31        |
| 1.5. Характеристики и основные причины «бедного» ответа яичников в<br>программах ВРТ .....  | 32        |
| 1.6. Андрогенный дефицит и возможности терапии препаратами с<br>андрогенными свойствами .....   | 36        |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>  | <b>45</b> |
| 2.1. Материал исследования.....   | 45        |
| 2.2. Расчёт объема выборки .....  | 50        |
| 2.3. Методы исследования.....   | 51        |
| 2.3.1. Общеклинические и гинекологические методы исследования .....   | 52        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.3.2. Опросник андрогенного дефицита у женщин.....   | 53        |
| 2.3.3. Индекс сексуальной функции женщин .....  | 54        |
| 2.3.4. Гормональное исследование.....   | 55        |
| 2.3.5. Исследование в программах ВРТ.....   | 58        |
| 2.4. Статистический анализ полученных данных.....   | 63        |
| <b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>  | <b>65</b> |
| 3.1. Клиническо-лабораторная характеристика женщин, включенных в исследование.....  | 65        |
| 3.2. Определение клинических характеристик андрогенного дефицита по данным опросника .....  | 71        |
| 3.3. Референсные интервалы уровней андрогенных стероидов в крови у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста .....   | 80        |
| 3.4. Сравнение методов ВЭЖХ-МС и ИХЛА в исследовании уровней андрогенных стероидов в сыворотке крови .....  | 85        |
| 3.5. Критерии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста .....   | 88        |
| 3.6. Оценка сексуального функционирования у женщин репродуктивного возраста в зависимости от овариального резерва и клинических проявлений андрогенного дефицита..... | 95        |
| 3.7. Клинико-anamнестические факторы риска развития андрогенного дефицита .....   | 97        |
| 3.8. Результаты программ ВРТ у женщин с бесплодием в зависимости от андрогенного статуса.....   | 98        |
| 3.9. Андрогенный профиль и маркеры овариального резерва .....   | 114       |
| 3.10. Связь гормональных параметров в сыворотке и фолликулярной жидкости со снижением ответа и параметрами раннего эмбриогенеза...                                    | 120       |
| 3.11. Влияние терапии препаратами с андрогенными свойствами на гормональный профиль и эффективность программ ВРТ.....   | 127       |
| 3.12. Алгоритм диагностики и терапии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста.....   | 137       |

|  |            |
|--|------------|
| 3.13. Особенности метаболизма ДГЭА и современные возможности его использования для коррекции нарушений репродуктивной функции.....   | 140        |
| <b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>   | <b>143</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>   | <b>169</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>  | <b>171</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>  | <b>173</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>   | <b>176</b> |
| <b>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ .....</b>  | <b>207</b> |
| <b>Приложение 1. Анкета для сбора анамнестических данных пациенток, проходящих терапию бесплодия методом ЭКО .....</b>   | <b>207</b> |
| Приложение 2. Анкетирование для оценки сексуального функционирования FSFI – Индекс сексуальной функции женщин (Female Sexual Function Index) .....                                       | 210        |
| Приложение 3. Опросник оценки андрогенного дефицита у женщин (FAD – female androgen deficiency).....   | 216        |
| Приложение 4. Рекомендуемая классификация оценки эмбрионов человека на стадии бластоцисты (Gardner D.K., Schoolcraft W.B., 1999) [119] .....   | 219        |
| Приложение 5. Программа стандартизации методов измерения гормонов по уровню Т по данным Отдела лабораторных исследований Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) [286] ..... | 220        |
| Приложение 6. Относительная частота встречаемости симптомов андрогенного дефицита по возрасту и полу по данным L. A. J. Heinemann и соавт. [20].....                                     | 221        |
| Приложение 7. Результаты РКИ, в которых ДГЭА использовался в качестве прайминга в программах ЭКО.....  | 224        |
| Приложение 8. Клинические наблюдения применения препаратов с андрогенными свойствами.....  | 228        |
| <i>Клиническое наблюдение 1</i> .....  | 228        |
| <i>Клиническое наблюдение 2</i> .....  | 232        |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Андрогены – группа стероидных половых гормонов, синтезируемых половыми железами и корой надпочечников как в мужском, так и в женском организмах, различные концентрации которых сопровождаются проявлениями либо андрогенизации, либо андрогенного дефицита.

Синдром андрогенного дефицита характеризуется развитием симптомокомплекса соматических, психоэмоциональных расстройств и нарушений сексуального функционирования на фоне низкого сывороточного уровня биодоступного тестостерона (Т) [223]. Данный синдром хорошо изучен у мужчин с эндокринной патологией (гипогонадизм) или при физиологическом старении организма (андропауза), определена его распространенность, диагностические критерии и подходы к терапии.

У женщин проблема андрогенного дефицита является дискутабельной. До настоящего времени не сформирована концепция андрогенного дефицита у женщин, не известна встречаемость данного состояния в репродуктивном и постменопаузальном периодах, не определены нижние референсные значения уровней андрогенных стероидов, не предложены методы коррекции андрогенного дефицита [161].

Клинически андрогенный дефицит у женщин, также как у мужчин, реализуется в виде психоэмоциональных, сексуальных расстройств, нарастании массы тела, развития инсулинорезистентности, остеопороза, диспареунии, дизурии и ряда других симптомов [4; 16; 64; 78; 224; 275]. В 2002 г. Принстонским Консенсусом были обозначены дополнительные симптомы женского андрогенного дефицита, включающие снижение либидо и чувства благополучия, усталость, уменьшение мышечной силы, истончение волос, изменение когнитивных функций и памяти [114].

Состояние андрогенного дефицита у женщин может развиваться в любом возрасте. Известно, что, начиная снижаться с 30 лет, в фазе менопаузального перехода уровень Т достигает половины уровня 20-летних

женщин [64]. Также закономерно формирование андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с хирургической менопаузой, гипопитуитаризмом или надпочечниковой недостаточностью, однако его развитие не исключается у женщин репродуктивного возраста с сохранной функцией яичников и надпочечников. Из возможных этиологических факторов, способствующих его развитию, отмечается низкая масса тела, ВИЧ-инфекция, иммуновоспалительные ревматические заболевания (системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и др.), прием некоторых гормональных препаратов [16].

Оценка уровня андрогеновых стероидов (общего Т ( $T_{\text{общ}}$ ), свободного Т ( $T_{\text{св}}$ ), индекса свободных андрогенов (ИСА), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), андростендиона (А), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС)) проводится с помощью методов иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) и высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) [6; 43; 75; 87; 131]. Однако, окончательного консенсуса о преимуществе использования ВЭЖХ-МС или ИХЛА, а также наиболее чувствительном и специфичном андрогенном стероиде, отражающем состояние андрогенного дефицита у женщин, до сих пор нет. Некоторые данные свидетельствуют о том, что  $T_{\text{св}}$  (без ГСПС), либо ИСА, отражает наиболее точно уровень тканевых андрогенных стероидов. Также следует отметить, что, согласно Принстонскому Консенсусу, диагноз андрогенный дефицит у женщин может быть установлен только после адекватного восполнения дефицита эстрогенов[114].

Согласно рекомендациям Международного Общества по менопаузе (International Menopause Society - IMS, 2016), Т может быть назначен женщинам после исключения других причин, кроме андрогенного дефицита, нарушения сексуального функционирования в течение 6 месяцев и затем отменен в случае отсутствия заметного улучшения состояния [19; 40]. Согласно Российским рекомендациям по менопаузе (2021), МГТ с

андрогенной активностью рекомендуется пациенткам с клиническими признаками/симптомами андрогенного дефицита в виде нарушений сексуального функционирования. Подобная терапия также показана женщинам, перенесшим двустороннюю овариэктомию, при потере 25% андрогенных стероидов, образующихся в яичниках[14].

Существуют многочисленные доказательства снижения риска развития остеопороза [64], улучшения сексуального функционирования [19; 48] и качества жизни женщин после применения трансдермального геля Т или перорального приема ДГЭА. Однако четкие критерии, дозировки лекарственных средств, способы приема, методы и критерии контроля использования препаратов с андрогенными свойствами в разных группах женщин с учетом их клинико-лабораторных данных не определены.

Андрогенным стероидам также отводится значительная роль в реализации репродуктивной функции у женщин. Синтезируясь клетками теки под контролем лютеинизирующего гормона (ЛГ), они оказывают синергическое влияние на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) при инициации роста первичных фолликулов. При этом избыток андрогенных стероидов характеризуется ростом множества фолликулов, и, наоборот, андрогенный дефицит способствует неадекватному фолликулярному развитию.

Отдельные экспериментальные работы доказывают увеличение экспрессии ФСГ в клетках гранулезы и нормализацию овариальной функции на фоне лечения дигидротестостероном (ДГТ) или Т [78], повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при применении ДГЭА у женщин со сниженным овариальным резервом (СОР) [240].

Польза терапии препаратами с андрогенными свойствами, т.е. назначение андрогенных стероидов пациенткам, имеющим сниженный овариальный резерв и безуспешные результаты программ ВРТ, была представлена в значительном количестве исследований. Тем не менее,

предлагаемые методики не достигли уровня необходимой доказательности, что нашло свое отражение в рекомендациях ESHRE 2019 г., в которых сказано, что назначение препаратов с андрогенными свойствами, вероятно, может быть полезным, но это направление требует дальнейшего изучения [105].

Анализ имеющихся исследований позволяет сделать вывод о том, что первостепенной задачей является точная дефиниция самого понятия андрогенный дефицит, определение наиболее значимых андрогенных маркеров, диагностирующих это состояние в различные возрастные периоды жизни женщины, и их референсные значения, что в свою очередь, будет являться базой для формирования последующих лечебных мероприятий [142]. Особенно актуальным это является для женщин с бесплодием и множественными неудачами программ ВРТ вследствие развития бедного овариального ответа (БО) на овариальную стимуляцию [62; 227].

Все выше изложенное определило актуальность настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Разработать диагностические критерии, определяющие состояние андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста, уточнить влияние андрогенного дефицита на качество жизни и репродуктивный потенциал и определить принципы терапии андрогендефицитных состояний.

### **Задачи исследования**

1. Определить клинические характеристики андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста на основании анкетирования.
2. Рассчитать нижние референсные значения уровня андрогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста иммунохимическими методами.
3. Оценить диагностическую точность (чувствительность и специфичность) определения уровня андрогенных стероидов в крови женщин



репродуктивного возраста иммунохимическими и масс-спектрометрическим методами.

4. На основании полученных клинико-лабораторных данных разработать критерии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста.

5. Оценить распространенность андрогенного дефицита у женщин с бесплодием с учетом ответа яичников на овариальную стимуляцию и влияние андрогенного дефицита на исходы программ ВРТ.

6. Проанализировать связь между уровнем андрогенных стероидов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и исходами программ ВРТ (ответ яичников на овариальную стимуляцию, параметры оо- и эмбриогенеза, клинические исходы программ ВРТ).

7. Оценить эффективность назначения препаратов с андрогенными свойствами (ДГЭА пероральный, тестостерон трансдермальный) для исходов программ ВРТ у женщин с андрогенным дефицитом.

8. На основании полученных данных разработать алгоритм диагностики и терапии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста.

### **Научная новизна работы**

1. Рассчитаны нижние референсные значения уровня андрогенных стероидов для женщин репродуктивного возраста.

2. Определена диагностическая точность измерения уровня андрогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста методом масс-спектрометрии и иммунохимическими методами.

3. Создана диагностическая модель андрогенного дефицита у женщин на основании выявленных клинико-anamnestических факторов.

4. Сформулировано понятие «Андрогенный дефицит» у женщин репродуктивного возраста на основании выявленных клинико-лабораторных параметров.

5. Доказана связь уровня андрогенных стероидов в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости у женщин с бедным овариальным ответом на овариальную стимуляцию в программах ВРТ.

6. Доказано негативное влияние андрогенного дефицита у женщин на лабораторные и клинические исходы программ ВРТ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Определены референсные значения андрогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста, клинические и лабораторные характеристики андрогенного дефицита.

2. Оценена диагностическая значимость и клиническая эффективность определения андрогенных стероидов в сыворотке крови с помощью метода масс-спектрометрии по сравнению с иммунохимическими методами.

3. Определена распространенность и диагностическая модель андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста.

4. Показана эффективность и безопасность назначения препаратов с андрогенными свойствами для повышения эффективности программ ВРТ у женщин со сниженным овариальным резервом.

5. Разработан алгоритм выявления андрогенного дефицита и принципы его терапии у женщин репродуктивного возраста.

### **Методология и методы исследования**

Исследование было проведено на базе 1-го гинекологического отделения Института репродуктивной медицины (директор института – д.м.н. Т.А. Назаренко), лабораторные исследования проводились на базе клинко-диагностической лаборатории (заведующая – д.м.н. Т.Ю. Иванец) и лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (заведующая – к.б.н. Н.Л. Стародубцева) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

(Директор – академик РАН, проф. Г.Т. Сухих). В исследование были включены женщины репродуктивного возраста, в том числе с бесплодием. Методология исследования заключалась в системном подходе и комплексном анализе результатов клинико-лабораторных исследований андрогенного профиля и психодиагностического тестирования. В рамках диссертации был проведен критический анализ отечественных и зарубежных работ об андрогенном дефиците и вариантах его терапии. На основе анализа были сформулированы цель и задачи исследования. В работе была сформирована концепция выявления ранних проявлений андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста и обоснованы новые подходы к методам лечения андрогенного дефицита. У женщин, проходящих лечение бесплодия в программах ВРТ, были оценены исходы программ ВРТ и беременностей в зависимости от наличия андрогенного дефицита и применяемой терапии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Андрогенный дефицит - симптомокомплекс, характеризующийся клиническими симптомами и подтвержденный уровнями андростендиона и ДГЭА-С в сыворотке крови. Применение жидкостной масс-спектрометрии может быть использовано для подтверждения результатов оценки андрогенного профиля иммунохимическими методами.

2. Клинические проявления андрогенного дефицита характерны для пациенток с бесплодием и сниженным овариальным резервом и проявляются в виде нарушений сексуального функционирования, когнитивных и психоэмоциональных нарушений разной степени выраженности. Андрогенный дефицит встречается у 19,5% пациенток со сниженным резервом яичников. Факторами риска формирования андрогенного дефицита являются указание на более раннюю менопаузу у матерей пациенток и наличие аутоиммунных заболеваний.

3. Андрогенный дефицит сопряжен с формированием сниженного овариального резерва и бедного ответа на стимуляцию яичников в

программах ВРТ, а также с нарушениями параметров раннего эмбриогенеза, что подтверждает роль андрогенных стероидов в овариальной регуляции фолликулогенеза и формировании когорты фолликулов, чувствительных к гонадотропинам.

4. Предварительное назначение препаратов с андрогенными свойствами увеличивает количество зрелых ооцитов и улучшает показатели оо- и эмбриогенеза у женщин со сниженным овариальным резервом, бедным овариальным ответом и клиническими проявлениями андрогенного дефицита, что способствует повышению частоты наступления беременности в программах ВРТ.

### **Степень достоверности и апробация материалов диссертации**

Результаты исследований были получены с использованием современных методов и оборудования репродуктивной медицины. Материалы настоящей диссертационной работы доложены на межклинической конференции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 27 июня 2022., а также представлены в виде устных докладов и тезисов на следующих российских и зарубежных конференциях: Ежегодная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии вчера, сегодня, завтра» (2021 г., 2022 г.), Международный конгресс по репродуктивной медицине (2020 г., 2021 г., 2022 г.), Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (2021 г., 2022 г.), Российский научно-практический конгресс «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте» (2021 г.), Региональный форум «Мать и Дитя» (2022 г.), Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (2022 г.), Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (2022 г.), Онлайн-школа «Гинекологическая эндокринология и менопауза: алгоритмы принятия решений» (2022 г.). Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе института репродуктивной медицины, в том числе 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Материалы и результаты исследования используются в практических занятиях и лекциях для аспирантов и клинических ординаторов, а также в образовательных программах Научно-образовательного центра ВРТ имени Фредерика Паулсена (старшего) ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертационной работы опубликовано 19 печатных работ, из которых 18 оригинальных статей напечатаны в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК: «Акушерство и гинекология» (импакт-фактор 0,868), «Проблемы репродукции» (импакт-фактор 0,305), «Вестник РГМУ» (импакт-фактор 0,499), «AGING» (импакт-фактор 5,26), и отправлена заявка на 1 патент.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 234 страницах машинописного текста, состоит из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и дополнительные материалы. Рукопись иллюстрирована 41 рисунком и содержит 51 таблицы. Список используемой литературы включает 291 работ, из них 18 русскоязычных работ и 273 англоязычных работ. Дополнительные материалы включают 8 приложений, в том числе 2 клинических случая.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в выборе темы научной работы, самостоятельном анализе актуальной научной литературы, разработке цели, задач и дизайна исследования, планировании и проведении исследования,

анализе и интерпретации полученных результатов, в обобщении и статистической обработке полученных данных, подготовке материалов к печати, представлении результатов на конференциях и написании диссертационной работы. Основные результаты диссертационного исследования получены лично автором при его непосредственном участии в клинической и научно-исследовательской работе. Автором лично осуществлялось обследование и ведение супружеских пар на всех этапах лечения бесплодия методом ВРТ.

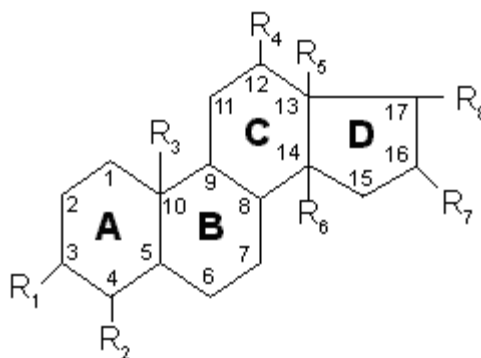
### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1,3, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

# ГЛАВА 1. ЗНАЧЕНИЕ АНДРОГЕНОВ И НАРУШЕНИЙ ИХ ПРОДУКЦИИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Метаболизм андрогенов

Андрогены – стероидные соединения с анаболической активностью, из группы андростана, углеродный скелет состоит из 19 углеродных атомов (С-19 стероиды). Все стероидные гормоны по химической структуре являются производными циклопентанпергидрофенантрена (рис. 1.1.1), который состоит из трёх циклогексановых и одного циклопентанового кольца.



**Рисунок 1.1.1** Циклопентанпергидрофенантрен

Андрогенные стероиды играют одну из ключевых ролей в физиологии женской репродуктивной системы женского организма в различные возрастные периоды. Экспрессия андрогенных рецепторов (AR) наблюдается в органах и тканях репродуктивной системы: яичники, эндо- и миометрий, маточные трубы, и других систем: ЦНС, надпочечники, щитовидная и молочные железы, желудочно-кишечный тракт, легкие, опорно-двигательная система, что подтверждает их мультисистемное влияние на организм.

В женском организме андрогенные стероиды синтезируются яичниками, надпочечниками и периферическими тканями (интракринно). Продукция Т у здоровых женщин репродуктивного периода составляет 300 мкг в сутки, составляя около 5% ежедневной синтеза у мужчин [24]. Биосинтез

андрогенных стероидов начинается с холестерина, 20% которого поступает в организм с пищей, а около 80% синтезируется клетками печени, почек, надпочечников, кишечника, половых желез, извлекая его из липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или синтезируя из ацетилкоэнзима А. Холестерин путем эндоцитоза проникает в клетки яичников и надпочечников и под действием специфических гидроксилаз и десмолаз преобразовывается в биологически неактивный прегненолон - предшественник половых стероидов – прогестерона, глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов.

Основные пути биосинтеза стероидных гормонов представлены в яичниках и надпочечниках. В надпочечниках их биосинтез – преимущественно дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и ДГЭА-С осуществляется по большей части путем последовательного преобразования прегненолона под воздействием 17-гидроксилазы и 17,20-лиазы. ДГЭА и ДГЭА-С- известные как преандрогены, считаются биологически инертными стероидами [178]. Сульфатированный ДГЭА является маркером функциональной активности сетчатой зоны коры надпочечников, так как только в этом участке наблюдается сульфотрансферазная активность. ДГЭА-С в течении долгого времени рассматривался в качестве предшественника биосинтеза активных половых стероидов. Однако на данный момент обнаружен его биологический эффект на физиологические процессы иммунной, нервной системы и липидного обмена. Также известны данные о синтезе ДГЭА-С глиальными клетками головного мозга человека и животных. ДГЭА-С, наряду с прегненолоном и 17-гидроксиpregненолоном, образующимся в головном мозге, является нейростероидом, вовлеченным в патогенез болезни Альцгеймера. ДГЭА является предшественником выработки Т и ДГТ в тканях организма, преимущественно в жировой. Т также может секретироваться надпочечниками. В современных дискуссиях о прямом синтезе Т надпочечниками, в некоторых исследованиях сообщается о незначительном или отсутствии его синтеза [65; 161]. Выработка андрогенных стероидов тканями надпочечников регулируется через синтез АКТГ.



В яичниках андрогенные стероиды синтезируются стромальной тканью в тека-клетках. По данным Fritz, синтез андрогенных стероидов в тканях яичников отмечается с ранней стадии развития преантрального фолликула, главным образом, путем окисления прегненолона, после ферментативного воздействия, изомеризации и последовательного превращения прегненолона по одному пути в 17-гидроксиpregненолона, ДГЭА, 17-гидроксиprogестерон (17-ОП) и А, из которого образуются эстрон и Т. Синтез андрогенных стероидов в фолликулах находится под контролем лютеинизирующего гормона (ЛГ) [65; 266]. Учитывая влияние АКТГ и ЛГ на синтез андрогенных стероидов, вполне объяснима зависимость этого процесса от стрессорных воздействий (психическая и физическая нагрузка, гипотермия, гипогликемия). Затем посредством адекватной стимуляции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и активизации ароматазных ферментных систем, присутствующих в гранулезных клетках фолликула, из тестостерона образуется активная форма эстрогенов -  $17\beta$ -эстрадиол, а из андростендиона - эстрон. Интрафолликулярный синтез андрогенных стероидов и их последующее преобразование в эстрогены является клеточно-специфическим процессом, известным и представленным в виде теории двух клеток - двух гонадотропинов (Гн) [132]. Кроме того, в синтез андрогенных стероидов тека-клетками вовлечены овариальные факторы роста, инсулин и соматотропный гормон гипофиза. ДГЭА рассматривается как ооцитарный фактор - эндогенный агонист, стимулирующий кальциевые каналы для активации ооцита [69].

Т и А являются предшественниками для образования эстрадиола (E2) и эстрона, при участии ароматаз не только в яичнике, но и в тканях-мишенях, таких как мозг, кости, жировая ткань, мышцы и печень, которые могут возвращать образованные таким образом эстрогены в кровоток. Однако большая часть внутриклеточного производства Т не достигает кровотока. Вместо этого, воздействуя на AR, он метаболизируется до различных глюкуронидов. Андрогенные глюкурониды вместо Т

рассматриваются новыми маркерами андрогенной активности у женщин, в связи с чем еще одна сложность заключается при установлении норм общей активности андрогенных стероидов у женщин [187].

Третьим источником биосинтеза андрогенных стероидов в организме являются периферические ткани. У женщин около 50% Т и ДГТ образуются в результате периферической конверсии стероидов в печени, жировой ткани и коже [149]. Т и ДГТ являются мощными биоактивными андрогенными стероидами, которые связываются непосредственно с АР. Наиболее биологически активным является ДГТ, образующийся из Т с помощью 5 $\alpha$ -редуктазы. Подавление активности 5 $\alpha$ -редуктазы осуществляется эстрогенами и прогестероном, чем обусловлен их антиандрогенный эффект. Биосинтез ДГТ и 5 $\alpha$ -андростендиола из Т происходит в коже и в волосах под воздействием 5 $\alpha$ -редуктазы [5; 7; 18].

Стероидные гормоны являются гидрофобными молекулами, поэтому большая их часть находится в связанном состоянии с транспортными белками. Ведущим транспортным белком андрогенных стероидов является ГСПС, инактивирующий примерно 60-70% гормонов, около 30% связывается с альбумином. ГСПС - это гликопротеин, синтезируемый в печени, с высокочувствительными рецепторами к Т и Е2 [140; 218].

Связанный с альбумином Т и свободные формы андрогенных стероидов в периферической крови, составляющие в среднем лишь 1-3%, обозначаются как биодоступный Т [190]. Таким образом, концентрация биологически активного Т<sub>св</sub> и ДГТ в периферическом кровообращении зависит от уровня ГСПС [95]. Т<sub>св</sub> и ГСПС являются главными составляющими математического расчета Т<sub>св</sub> и обеспечивают наиболее достоверную оценку уровня Т<sub>св</sub> в физиологических условиях [285].

АР имеет ядерную основу и кодируется геном на длинном плече X-хромосомы [242]. Рецептор связывает только Т и ДГТ [129]. АР присутствуют в самых разных тканях, включая скелетные мышцы, кожу, желудочно-кишечный тракт, сердце, мозг, кости, жировую ткань, мочеполовую систему,

плаценту и даже слезные железы, хотя неясно, проявляют ли в них андрогенные стероиды свое специфическое влияние [44; 45; 108; 113; 143; 159; 176; 246; 263].

Экспрессия рецепторов эстрогенов и андрогенов в головном мозге влияет на половую функцию. АР в больших количествах обнаружены в головном мозге мужчин и женщин. Различные ядра гипоталамуса показывают заметные уровни АР у обоих полов, но выше у мужчин. Наибольшие концентрации АР были обнаружены в диагональной полосе Брока (горизонтальная ветвь) и в ядре мамиллярного комплекса. Другими ядрами гипоталамуса, экспрессирующими АР в меньшей степени, являются супрахиазматические, терминальные полоски, медиальные преоптические, паравентрикулярные (только у мужчин), дугообразные и вентромедиальные [225]. Экспрессия АР в миндалевидном теле, базальном ядре терминала полоски, медиальной преоптической области и ядре мамиллярного тела влияет на сексуальную мотивацию. Его действие на паравентрикулярные и вентромедиальные ядра гипоталамуса связано с сексуальной реакцией. Эти данные подтверждены экспериментальными исследованиями на животных и исследованиями функциональной нейровизуализации у людей.

При измерении концентраций различных стероидов, многочисленные исследования показали, что для женщин репродуктивного возраста характерны суточные колебания уровней ДГЭА, А, ДГТ [29; 30; 77; 80; 158; 234; 239]. В тоже время представленные доказательства суточных колебаний уровня Т противоречивы: так, примерно, половина исследований в этой области предполагает утренний пик  $T_{\text{общ}}$  [77; 217; 243], по данным других исследований, утренний уровень демонстрирует минимальные концентрации [239] или отсутствие разницы в уровнях в течение дня [76; 279; 281]. Это несоответствие между наличием циркадных колебаний Т, по сравнению с другими половыми стероидами, по-видимому может отражать отсутствие точности определения  $T_{\text{общ}}$  и  $T_{\text{св}}$  [173]. Изменения суточного ритма сглаживаются с возрастом [228]. Также наблюдаются и сезонные колебания

концентрации андрогенных стероидов, так по данным J. Svartberg и соавт. для  $T_{\text{общ}}$  они достигают 19%, а  $T_{\text{св}}$  - 31%. Наиболее низкая продукция регистрируются в летний сезон, а наибольшая - в осенний. Также имеется зависимость от региона проживания [228].

Также большинство работ демонстрирует зависимость концентраций уровня андрогенных стероидов от фаз менструального цикла, при этом в середине цикла повышение уровня  $T_{\text{общ}}$  и  $T_{\text{св}}$  ассоциировано с пиком ЛГ [32; 145; 193; 233; 244; 269; 273; 284]. У женщин с сохраненным естественным менструальным циклом пиковые значения андрогенных стероидов наблюдаются в фолликулярной фазе цикла [172; 209; 250].

На синтез ГСПС в печени и, следовательно, на его концентрацию в плазме крови влияют различные факторы. Гипоэстрогения у женщин в постменопаузе сопровождается снижением уровня ГСПС, что способствует перемещению циркулирующего  $T_{\text{св}}$  в биодоступную форму, тем самым повышая его эффективность. Применение препаратов с андрогенными свойствами снижает уровень ГСПС и усиливает их собственный эффект за счет описанного выше механизма. Напротив, применение эстрогенов, особенно пероральных форм, например, используемых в составе менопаузальной гормональной терапии (МГТ) или комбинированной оральной контрацепции (КОК), повышает ГСПС в плазме и понижает количество биодоступного  $T_{\text{св}}$  в крови, инициируя развитие так называемой «индуцированной функциональной гипоандрогении». Гипоандрогения может быть обусловлена также нарушением функции щитовидной железы – тиреотоксикоз, заболеваниями печени – цирроз, дефицитом жировой ткани, патологией гипофиза, надпочечников и яичников которые могут приводить к увеличению ГСПС и снижению фракции  $T_{\text{св}}$  [41]. Также отмечена зависимость концентраций  $T$  в крови от времени приема пищи и ее составом, однако во многих современных исследованиях перечисленные факторы не учитываются. Результат анализа  $T$  также может быть зависим от методологии забора крови: после приема пищи или натощак.

Спортивная деятельность, также как и стресс в любых его проявлениях приводят к снижению как  $T_{\text{общ}}$ , так и  $T_{\text{св}}$  [207], так как при повышенном выбросе кортизола в кровь происходит подавление стероидогенеза в клетках Лейдига и через центральные механизмы воздействия – гипоталамус–аденогипофиз - гонадотропины [155].

При сексуальных отношениях у обоих партнеров, в том числе и при мастурбации, уровни как  $T_{\text{общ}}$ , так и  $T_{\text{св}}$  - повышаются, также как и при курении - на 5-15% [283].

Влияние возраста на уровень андрогенных стероидов в женском организме подтверждено во многих исследованиях. Средний суточный уровень  $T$  начинает снижаться уже с 30 лет, и к 45-50 годам он составляет 50% от уровня, продолжая плавно снижаться и независимо от возраста наступления менопаузы [184]. Для позднего репродуктивного возраста характерно отсутствие колебаний уровня  $T_{\text{св}}$  в середине менструального цикла.

Наиболее отчетливо выявлено снижение продукции стероидных гормонов надпочечникового происхождения по данным гистологического исследования, ассоциированное с возрастным понижением количества клеток сетчатой зоны в сравнении с другими клетками надпочечников. По данным нескольких авторов, снижение концентрации андрогенных стероидов в первую очередь ассоциировано со снижением секреции ДГЭА-С и изменением активности ферментов, принимающих активное участие в синтезе  $T$  и ДГТ - 17альфа-гидроксилазы и 7,20-лиазы. Также снижение уровня  $T$  может наблюдаться из-за мутации генов, синтезирующих ферменты и, как следствие, снижение синтеза ДГЭА и ДГЭА-С.

В постменопаузе яичники синтезируют примерно половину от общей концентрации всего  $T$ . Так, по данным Judd H.L. и соавторов, после овариэктомии уровень  $T_{\text{общ}}$  снижался на 50% у женщин в постменопаузе с нормальными значениями андрогенных стероидов [144]. В исследовании Rancho Bernardo Study выявлено снижение уровней андрогенных стероидов у женщин после двусторонней овариэктомии: на 40%  $T_{\text{общ}}$  и  $T_{\text{св}}$  и на 10%  $A$ .

Большинство биологически активных андрогенных стероидов в период менопаузы синтезируются в периферических тканях из ДГЭА и А. За счет их интракринного воздействия в месте продукции, концентрация андрогенных стероидов в плазме крови может оставаться неизменной. В отличие от остальных половых стероидов синтез А в значительной мере не меняется в связи с тем, что клетки стромы яичников, ответственные за выработку андрогенных стероидов, на фоне развивающейся гипоэстрогении подвергаются пролиферации, сохраняя чувствительность к ЛГ, уровень которого повышается с возрастом. В поздней постменопаузе, по мере увеличения ее продолжительности постепенное снижение образования А в яичниках коррелирует с аналогичной динамикой показателей эстрогена [282]. В работе Я.З. Зайдиевой показано, что у 19,1% исследуемых женщин перименопаузального возраста отмечена тенденция к снижению концентрации Т, тогда как у женщин с клиническими проявлениями гиперандрогении было выявлено незначительное его повышение [8]. По данным некоторых исследователей, в постменопаузе у здоровых женщин наблюдается повышение биологически активного  $T_{св}$  за счет физиологического снижения продукции эстрогенов яичниками и ГСПС.

В менопаузальном периоде овариальный синтез эстрадиола резко снижается или прекращается, что сопровождается нарушением отрицательной обратной связи гипоталамо-гипофизарной оси с последующим нарастанием секреции ЛГ и ФСГ. В данном периоде, на фоне уменьшения продукции андрогенных стероидов надпочечниками, клетки теки и стромы яичников усиленно продуцируют Гн, что приводит к повышению концентрации циркулирующего  $T_{общ}$  [26]. Также следует отметить, что у женщин в менопаузе формированию андрогенного дефицита способствуют ряд внешних и внутренних факторов, например прием препаратов МГТ или КОК. Установлено, что при приеме 2 мг  $E_2$  в день, концентрация Т в крови снижается - на 40%, что обусловлено блокированием секреции ЛГ, при этом концентрация ГСПС увеличивается в 2,5 раза с последующим снижением

биодоступного  $T_{св}$ . Снижение синтеза андрогенных стероидов надпочечниками с возрастом также способствует формированию андрогенного дефицита в менопаузе из-за снижения периферической продукции  $T$ . Несоввершенство методов определения  $T_{общ}$  можно объяснить разнообразием данных об изменении уровня  $T$  в организме женщины в различные возрастные периоды [261] [21], в том числе в репродуктивном со снижением с 2,1 нмоль/л в до 1,2 нмоль/л [50].

У женщин в репродуктивном периоде доминирующая секреция  $A$  в отличие от менопаузального периода, где его продукция снижена в том числе за счет минимального стероидогенеза в коре надпочечников, при этом его уровень в плазме составляет только 17%.

Андрогенные стероиды оказывают положительное влияние на минеральную плотность костной ткани (МПК), что показано в многочисленных исследованиях по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедра женщин в постменопаузе [256], отмечены положительные корреляции ДГЭА-С и  $T_{св}$  с МПК. Более того, статистически значимая прибавка МПК у женщин в постменопаузе выявлена на фоне МГТ в комбинации с  $T$  в отличие от женщин только на МГТ [238, 223, 75].

## 1.2. Методы измерения уровня андрогенов

Для диагностики многочисленных клинических состояний и определения  $T$  и его фракций необходим высокочувствительный и специфический метод. ИХЛА является рутинным методом оценки уровня андрогенных стероидов при различных проявлениях нарушений андрогенного метаболизма – при гиперандрогении: акне, гирсутизм, алопеция, андроген-секретирующие опухоли надпочечников и яичников, так и при андрогенном дефиците, для уточнения половой принадлежности новорожденного с нарушенной половой дифференцировкой и мониторинга детей с задержкой или преждевременным половым развитием, ВДКН и нарушении ферментных

систем стероидогенеза [90; 101; 213; 287]. Однако его низкая сывороточная концентрация у женщин и детей (не более 7% от содержания в крови взрослых мужчин) создает трудности для его количественного определения.

Технология радиоиммуноанализа (РИА) обеспечила прорыв в методологии определения гормонов и других биологических активных соединений во второй половине XX века. Академические лаборатории и коммерческие компании представили неизотопные методы иммунного анализа с использованием люминесцентной и флюоресцентной метки, включая иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА). Автоматизация иммунного анализа и оперативность получения результата обеспечили высокую производительность данных методов, что позволило их применять как экспресс-методы диагностики эндокринной патологии. Однако, по мере накопления результатов были выявлены проблемы, связанные с точностью определения, гипердиагностикой близкородственных по химической структуре стероидных гормонов, что затрудняет интерпретацию клинических проявлений заболевания.

По мнению Sodegard и соавт., свободный Т может быть измерен напрямую или рассчитан по уравнениям с учетом циркулирующих уровней альбумина и ГСПС [66]. По данным Labrie и соавт., определение конъюгированных производных продуктов распада андрогенных стероидов может являться более точным для оценки их биологической активности [97] и неясно, эффекты андрогенных стероидов реализуются напрямую или обусловлены все-таки их ароматизацией до метаболитов.

Золотым стандартом определения стероидов в различных биологических жидкостях является высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС). Данная технология является высокопроизводительной и экономичной, так как не требует больших затрат на приобретение расходных материалов в виде коммерческих наборов по сравнению с современными автоматическими анализаторами. В настоящее время, при скрининге ВДКН у новорожденных в качестве «арбитра» для



постановки окончательного диагноза при наличии ложноположительных результатов методом флуоресцентного иммуноанализа (Delfia) выступает ВЭЖХ-МС. [172; 209; 250].

По данным исследований начала 2000-х годов, методы иммуноанализа, используемые во многих клинических лабораториях, зависят от реактивов и референсных диапазонов, предоставленных производителями, и часто наблюдаются отклонения по сравнению с «золотым стандартом» измерения стероидных гормонов – ВЭЖХ-МС [172; 209; 250]. Измерение низких концентраций Т, например, у женщин и детей, методами иммуноанализа оказались наиболее трудными и неточными, в связи с чем эндокринное общество опубликовало руководство со следующими рекомендациями:

1. ВЭЖХ-МС имеет большую точность и специфичность и является методом выбора для измерения низких концентрации стероидных гормонов.
2. Клиницисты должны знать методологию и референсные диапазоны лабораторий [196].
3. Должны быть реализованы программы стандартизации и установлены референсные значения для мужчин, женщин и детей в отдельности [114; 196; 219; 238; 274].

Отдел лабораторных исследований Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) создал Программу стандартизации гормонов по уровню Т в качестве основного гормона для согласованности методов диагностики [138; 219; 286]. Целью программы стало создание единых референсных значений концентрации Т на основе основных методов измерения Т в зависимости от метода, времени и места. На сегодняшний день в программе участвуют не только справочные и исследовательские лаборатории, но и производители автоматизированных платформ и масс-спектрометров (см. Приложение 5).

Для уменьшения вариабельности концентраций Т в сыворотке крови, его следует определять в образце, взятом в утренние часы. Суточные колебания сывороточного уровня Т приводят к повышению его уровня ранним утром

[126; 268].

В исследовании М Kushnir и соавт. [157] описана чувствительность и специфичность ВЭЖХ-МС при определении низких концентраций Т у женщин и детей, что делает его надежным и специфичным методом для оценки андрогенного профиля.

Таким образом, даже при наличии высокочувствительных проб на  $T_{\text{общ}}$  и  $T_{\text{св}}$ , его измерение обеспечило бы только выявление дефицита или избытка андрогенных стероидов, но не абсолютные показатели, вовлеченных в тканевой обмен. Следовательно, в этих условиях, основой диагностики для клиницистов остаются клинические характеристики андрогендефицитных состояний: вялость, отсутствие мотивации, плохое настроение, снижение либидо, или гиперандрогении: угри, гирсутизм, истончение и поредение волос [221; 236].

### **1.3. Андрогены и сексуальное функционирование**

Сексуальное функционирование играет важную роль в аспекте физиологической, психологической и социальной жизни женщины в любом возрасте [137, 40].

На сексуальное желание у женщин влияет множество факторов, включая психологические, гормональные, ситуационные и физические. Считается, что сложное взаимодействие между настроением, познанием, нейрофизиологией и биохимией внутри человека лежит в основе его опыта сексуального желания [153]. У женщин эстрогены и андрогены оказывают важное влияние на сексуальное желание с изменениями для женщин во время менопаузального перехода из-за значительного снижения уровней эстрогенов и андрогенов [31]. Также вероятно, что женщины участвуют в определенной сексуальной активности независимо от уровня их собственного сексуального желания, чтобы поддерживать отношения и соответствовать ожиданиям партнера [70; 183].

Возбуждение состоит из центрального и периферического (генитального

и не генитального) компонентов [290]. Важные элементы, способствующие процессу сексуального возбуждения человека, включают: гормональные факторы, генетические факторы, нервные факторы и специфические влияния культуры и контекста [163]. Считается, что гормональные воздействия у женщин в основном опосредуются эстрогенами и включают прайминг женских половых гормонов, а также сенсбилизацию нервной ткани [235]. Также важна взаимосвязь между стероидными гормонами и нейротрансмиттерами, которые вызывают возбуждение, такими как дофамин, норадреналин, серотонин, гистамин и ацетилхолин [146; 150; 167]. Это взаимодействие включает поддержание и подготовку сексуально-чувствительных тканей, включая ткани гениталий, с воздействием на кровоток и гладкую мускулатуру через симпатическую и парасимпатическую нервную систему. «Возбуждение», измеряемое по усилению генитального кровотока в лабораторных условиях, не всегда связано с субъективным переживанием возбуждения [74]. В клинической практике селективные ингибиторы захвата серотонина широко используются женщинами для лечения депрессии и связаны со снижением сексуального функционирования, особенно с аноргазмией и пониженным желанием [245]. Не было установлено прямой связи между уровнем эндогенного Т в сыворотке крови и возбуждением у женщин, в то время как у женщин моложе 45 лет низкие уровни ДГЭА-С были ассоциированы с большей вероятностью слабого возбуждения [206].

В исследованиях женского сексуального функционирования сексуальное желание и возбуждение сильно коррелировали друг с другом, основываясь на воспоминаниях о сексуальной активности в течение определенного периода времени [81; 124] и в течение 24 часов после сексуального события [208]. Однако другие утверждали, что сексуальное желание и возбуждение могут формироваться независимо в рамках сексуального опыта без присутствия друг друга. Также сообщалось, что продолжительность отношений имеет обратную связь как с сексуальным желанием, так и с возбуждением [170].

Причины нарушений сексуального функционирования многофакторны и включают в себя дефицит половых стероидов, психологические проблемы, взаимоотношения с партнером и окружающими людьми, стресс, прием лекарств, соматические и/или гинекологические заболевания [179]. Главной движущей силой сексуального желания и мотивации у женщин являются гормональные влияния [226].

Впервые определение нарушения сексуального функционирования и у женщин было описано в 1964 г W.H. Masters и V.E. Johnson [167]. Нарушение сексуального функционирования у женщин подразделяется на четыре основные категории: расстройства желания, расстройства возбуждения, расстройства оргазма и болевые сексуальные расстройства. Наиболее распространенным является гипоактивное нарушение сексуального функционирования, определяющееся как постоянный или повторяющийся дефицит (или отсутствие) сексуальных фантазий, мыслей и/или желания сексуальной активности, который вызывает личный дискомфорт, на которое приходится примерно 85% всех нарушений [64].

В 2001 г R. Basson и соавт. было предложено определение «сексуальная дисфункция у женщин», отражающее многофакторность данной проблемы и объединяющее биологические, психологические и личностные элементы, что значительно ухудшает качество жизни и взаимоотношения партнеров, приводит к дистрессу и заслуживает внимания клиницистов [208]. В настоящее время существует классификация нарушений сексуального функционирования по R. Basson: нарушения сексуального желания, расстройства полового возбуждения, расстройства оргазма, болевые расстройства.

Существуют данные, что дефицит половых гормонов, в том числе андрогенных стероидов, ассоциирован с изменением сексуального функционирования в период менопаузального перехода [63; 166; 169].

Согласно ВОЗ, «сексуальность влияет на мысли и чувства, таким образом воздействуя на умственное и физическое здоровье человека.

Учитывая, что здоровье является фундаментальным человеческим правом, сексуальное здоровье также должно быть основным правом человека» [291].

У женщин в возрасте от 20 до 49 лет после овариэктомии частота нарушений сексуального функционирования составляет от 19 до 32%. В исследовании 2467 женщин с помощью специальных опросников при оценке частоты нарушений сексуального функционирования установлено, что 48% женщин после овариэктомии отмечали снижение сексуального желания, а 28% - снижение сексуальной активности [81].

Долгое время считалось, что Т является ключевым гормоном, лежащим в основе полового влечения как у мужчин, так и у женщин, так как экзогенный Т повышает уровень сексуального влечения у женщин независимо от пути введения [62; 94; 251]. В нескольких исследованиях выявлена прямая корреляция его сывороточного уровня с сексуальным желанием [33; 55; 204; 267] и частотой полового акта [165; 169; 204; 212; 267]. У здоровых молодых женщин уровни свободного Т коррелируют с сексуальным желанием и мастурбацией [204], а антиандрогенная терапия - с потерей полового влечения [53]. Во время лактации потеря желания связана с низкими уровнями Т и А [133]. Однако, существующая взаимосвязь низких уровней андрогенов и сексуального желания ассоциирована не только с уровнем  $T_{\text{общ}}$  или  $T_{\text{св}}$ , но и с концентрацией ДГЭА-С [98].

Сниженное сексуальное возбуждение отчасти может быть связано с уменьшением кровоснабжения органов, отвечающих за половую функцию. Т реализует эффект в различных органах и тканях за счет АР, локализующихся в том числе во влагалище, увеличивая вагинальный кровоток и секрецию слизи [109; 272]. Эти эффекты могут быть следствием прямого действия андрогенных стероидов или частично обусловлены биосинтезом Е2 из Т [160]. Клеточные исследования показывают, что ткань влагалища может экспрессировать специфический ядерный рецептор ДГТ [229]. Leiblum и соавт. в проспективном исследовании сообщает о значительной отрицательной связи между уровнями А и Т и атрофией влагалища [280].

Клинические испытания заместительной терапии Т у женщин с урогенитальной атрофией показали, что повышение уровня Т коррелирует с увеличением частоты сексуальной активности и повышением либидо, а также уменьшением дистресса [221; 251; 252].

По данным многочисленных исследований, показано влияние андрогенных стероидов на частоту и способность к сексуальным отношениям, чувствительность наружных половых органов и интенсивность сексуального удовлетворения и желания [46; 165], сексуальные фантазии [141; 237]. Одним из главных механизмов влияния андрогенных стероидов на половую активность – повышение полового влечения или либидо. Гипоандрогения может приводить к снижению либидо в виде уменьшения интереса к сексуальным отношениям при относительной сохранности физиологических механизмов сексуального функционирования (в постменопаузе по разным данным в 12-56% случаев). Менопаузальный переход является периодом выраженных биологических изменений, что негативно влияет на психологический комфорт женщины. У части женщин во время менопаузального перехода могут прогрессировать депрессивные симптомы [61], и, наоборот, наличие депрессивных расстройств, как и их терапия, могут приводить к нарушению сексуального функционирования.

Нарушения женского сексуального функционирования многогранны и трудно диагностируются. Социальные, эмоциональные и культурные факторы окружающей среды также важны для диагностики нарушений сексуального функционирования, однако их более трудно определить. Возрастное снижение продукции андрогенных стероидов также вносит значимый и, возможно, определяющий вклад в снижение сексуального функционирования, что патогенетически объясняется исходным снижением синтеза и концентрации андрогенов, в последующем – эстрогенов, также как и вероятное снижение концентрации половых рецепторов в качестве циклического фактора сужения окна терапевтических возможностей.

#### 1.4. Андрогены и репродуктивная функция

Подавляющее большинство работ о вовлеченности андрогенных стероидов в процесс фолликулогенеза подтверждает их стимулирующую роль на этапах раннего роста фолликула, поддерживающую роль в динамике его развития и их участие в инициации развития фолликулов на поздней стадии. Эти находки обосновывают своевременную, еще не доказанную, но принятую исследователями концепцию о возможности терапии препаратами с андрогенными свойствами для усиления фолликулярного ответа на ФСГ у женщин, ранее имевших БО в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Действительно, клинические данные, полученные в основном из небольших или неконтролируемых исследований, свидетельствуют об увеличении количества антральных фолликулов, ооцитов и эмбрионов, улучшении качества эмбрионов, а также частоты беременностей и живорождений у женщин после длительного воздействия ароматизируемых андрогенов (ДГЭА, Т) или ингибитора ароматаз (летрозол) [27; 147; 202; 214; 254]. Дополнительным доказательством в поддержку этой теории может служить синдром поликистозных яичников (СПЯ), где наблюдается избыток андрогенных стероидов и повышенная чувствительность к Гн при проведении ЭКО, сопровождающаяся развитием синдрома гиперстимуляции яичников [1; 2; 10]. Однако, для оценки эффективности и безопасности предворяющей программу ЭКО терапии препаратами с андрогенными свойствами, с целью усиления овариальной стимуляции у женщин с БО в анамнезе, необходимы контролируемые клинические исследования.

Исследования S.M. Vorman и соавт., также подтверждают роль андрогенных стероидов в регуляции процессов оогенеза [121; 203], физиологичность которого обеспечивается наличием оптимального уровня андрогенов, поскольку избыточно высокие их уровни могут тормозить мейотический рост ооцитов [37]. Все вышесказанное делает актуальным обсуждение роли гиперандрогении, как и андрогенного дефицита в развитии ооцитов, например, при СПЯ, когда изменение компетентности ооцитов было

выдвинуто как потенциально причинный фактор в генезе бесплодия у женщин с данной патологией [188]. Более того, наличие различных андрогенных стероидов в фолликулярной жидкости (ФЖ) [112], выраженная экспрессия AR в клетках кумулюса преовуляторных фолликулов [154] и данные о том, что жизнеспособность ооцитов/эмбрионов нарушается из-за потери передачи сигналов AR клеток гранулезы [289], предполагает, что потенциальное использование андрогенных стероидов в системах культивирования *in vitro* является областью, требующей дополнительных исследований [3].

### **1.5. Характеристики и основные причины «бедного» ответа яичников в программах ВРТ**

Овариальный резерв, определяемый как размер и количество оставшихся фолликулов (яичниковый фолликулярный пул), с возрастом уменьшается. Если количество фолликулов меньше ожидаемого в любом рассматриваемом возрасте, то ситуация определяется как SOP. Общее число ооцитов у любой женщины генетически детерминировано и неуклонно уменьшается на протяжении всей жизни, от, примерно, 1-2 миллионов при рождении, к 300 000 – после менархе, 25 000 – в 40 лет и менее 1000 – в период менопаузального перехода [211].

SOP, как результат физиологического или преждевременного овариального старения, представляет один из самых распространенных вызовов в современном лечении бесплодия.

Различные методы ВРТ широко применяются по всему миру с целью лечения бесплодия. Около 2,5% новорожденных детей в Европейских странах, по данным литературы, рождается благодаря программам ВРТ [181], однако ЧНБ в циклах ЭКО составляет не более 30-40% [201]. В программе ЭКО достигается большее количество ооцитов, адекватное качества и выбор лучшего эмбриона [120].

Впервые о рождении здорового ребенка после программы ЭКО было декларировано в 1978 г. гинекологом Р.С. Steptoe и физиологом R.G. Edwards



[241]. В настоящее время современная программа ЭКО/ИКСИ является рутинным методом ВРТ, который преодолевает многие репродуктивные проблемы и дает шансы достижения беременности парам с бесплодием [195]. Однако, накопленный 40-летний опыт ВРТ по-прежнему не позволил решить такой вопрос, как БО на стимуляцию, который встречается в 9-24% программ ЭКО, значительно снижает ЧНБ и ухудшает эффективность ВРТ [68, 29; 98; 186; 252] и увеличивает частоту отмены циклов ЭКО - 50 % по сравнению с женщинами с нормальным овариальным ответом (НОО) – 14,1% [54].

Отсутствие единого международного термина также создает сложности для определения бедного овариального ответа, так используются следующие определения: «бедный» («poor»), «несоответствующий» («inadequate»), «низкий» («low») и «субоптимальный» («suboptimal»), сам термин БО долгое время из-за отсутствия единых критериев диагностики и недостаточного числа доказательств для внедрения в практику был ассоциирован с СОР у данной когорты женщин [199].

Бедный овариальный ответ, согласно Болонским критериям, – это созревание менее 3-х фолликулов при овариальной стимуляции большой дозой Гн (300 МЕ/сутки), при этом необходимо наличие двух из трех критериев: возраст женщины старше 40 лет или наличие факторов риска БО; БО в анамнезе; СОР: КАФ < 5-7, антимюллеров гормон (АМГ) < 0,5-1,1 нг/мл. До 40 лет при отсутствии СОР для диагностики БО достаточно наличия 2х эпизодов бедного овариального ответа в анамнезе [104].

Однако, несмотря на существующие разработанные критерии бедного овариального ответа, до сих отсутствует единая точка зрения о точном определении этого состояния. Так, по мнению D. Loutradis и соавт., критерием бедного овариального ответа может быть уровень E2 менее 100 пг/мл на 5-й день овариальной стимуляции или менее 300-500 пг/мл в день введения триггера овуляции [162], также рассматривается отношение ФСГ/ЛГ [199]. По данным Т.А. Назаренко и соавт., бедный овариальный ответ трактуется как недостаточная реакция яичников на дозы экзогенных Гн более 300 МЕ/сутки

при получении не более 3 ооцитов при трансвагинальной пункции яичников (ТВП) [12], однако, его нельзя диагностировать после единичного эпизода [104].

В других классификациях существуют деление женщин на тех, у кого БО отмечался ретроспективно, и тех, у кого данное состояние предполагается ввиду СОР и наличия других факторов риска [107].

Факторы риска БО продолжают изучаться, в настоящее время уже существуют данные о роли возраста, операций на яичниках, эндометриоза, избыточной массы тела, преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и спаечного процесса в малом тазу; экзогенных факторов окружающей среды, ятрогенных причин, в том числе химио- или радиотерапии при онкологических заболеваниях [195]. В ретроспективном исследовании N. Padhy и соавт. 104 женщин с БО основными предикторами БО в данном исследовании были возраст (60%), оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе (31,7%) и наследственность (в группе бедного овариального ответа средний возраст наступления менопаузы у матерей составил на 4 года меньше) [88].

Наиболее сложной и одной из нерешенных проблем репродуктивной медицины является этиология непредсказуемого БО у здоровых женщин РРВ при отсутствии доказанных причин БО на стимуляцию в программе ЭКО и лечение данной когорты женщин [195].

Тем не менее, БО может наблюдаться и у женщин РРВ при отсутствии факторов риска как проявление ПНЯ при наличии СОР, так и скрытой формы ПНЯ на фоне НОР. При этом этиологические факторы БО при стимуляции могут быть детерминированы генетически и приобретены [195].

В настоящее время для оптимизирования и точного прогнозирования овариального ответа на стимуляцию используются такие гормональные и клинические параметры, как уровень ФСГ, АМГ, Е2, ингибина В, возраст и КАФ, отражающие способность яичников обеспечить полноценный фолликулогенез [186]. Ведущим и наиболее чувствительным из

вышеперечисленных маркеров является АМГ, уровень которого не зависит от фазы менструального цикла [232], однако необходимо учитывать возраст и вес женщины для точной интерпретации результатов. Так, по данным Nelson и соавт., у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом, концентрация АМГ на 65% ниже, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела [51]. Доказана взаимосвязь уровня АМГ с КАФ и величиной пула примордиальных фолликулов, однако с количеством и качеством получаемых ооцитов корреляции не выявлено. В связи с этим продолжается и является актуальным поиск маркеров овариального резерва и овариального ответа, способных отражать все рассматриваемые критерии данных показателей и выявлять возможные группы риска бедного овариального ответа на стимуляцию в программах ЭКО [120].

Несмотря на современные прорывные достижения в лечении бесплодия, продолжает оставаться актуальной необходимость оптимизировать подготовку женщин в программах ВРТ (ЭКО) и индивидуализировать протоколы овариальной стимуляции с целью прогнозирования БО и повышения эффективности программ ВРТ и увеличения частоты наступления беременности и живорождения.

В настоящее время с целью улучшения результатов программ ВРТ у женщин с бедным овариальным ответом является увеличение стартовой дозы Гн [14; 237], которая по мнению различных авторов не должна быть менее 300 МЕ в сутки [162; 195]. Однако, другие исследователи считают нецелесообразным увеличение стартовой дозы Гн у женщин с низким КАФ [177], так как повышение дозы может быть целесообразным только для женщин с особенностями рецептора к ФСГ [301]. В исследовании D.N. Lekamge и соавт. по данным ретроспективного анализа женщин с СОР, назначение больших стартовых доз Гн нецелесообразно [137].

Наиболее сложным у данной популяции женщин с БО, заинтересованных в реализации и достижении беременности собственным генетическим материалом для клинициста является выбор оптимального

лечебного подхода, что формирует пласт вопросов в репродуктивной медицине для их изучения. Исследования по оптимизации и улучшению результатов программ ВРТ у женщин с БО продолжаются в настоящее время.

### **1.6. Андрогенный дефицит и возможности терапии препаратами с андрогенными свойствами**

Важность синдрома андрогенного дефицита у женщин обсуждается достаточно широко. Однако, до настоящего времени в лабораторной диагностике отсутствуют клинически обоснованные и общепринятые диагностические критерии уровней андрогенных стероидов, которые могли отражать степень андрогенного дефицита у женщин [41; 48]. Отсутствие специфичности клинических проявлений и диагностических лабораторных параметров у женщин затрудняет диагностику данной патологии у женщин.

Андрогенный дефицит – это синдром, характеризующийся либо снижением синтеза андрогенных стероидов, либо снижением их активности, который может возникать у женщин в любом возрасте и определен как клинический синдром в 2002 году на основании консенсуса, достигнутого на встрече в Принстонском университете. Согласно консенсусу, женский андрогенный дефицит – это синдром, характеризующийся снижением сексуального желания, хронической усталостью, клинически необоснованной потерей костной массы, снижением мышечной силы, снижением самочувствия или изменением настроения, поредением волос, изменением познания и памяти [152]. Однако, в настоящее время диагностика андрогенного дефицита вызывает значительные противоречия, в основном из-за отсутствия как четко определенного клинического синдрома со специфическими признаками и симптомами, так и возрастных стандартизированных референсных диапазонов для концентрации андрогенных стероидов в сыворотке крови.

Существует множество причин, приводящих к андрогенному дефициту:

- двусторонняя овариэктомия. Как упоминалось выше, большинство исследований показывают, что при овариэктомии у женщин уровень  $T_{\text{общ}}$  и

$T_{св}$  ниже, чем у женщин в естественной менопаузе, поскольку в постменопаузе яичники все еще вырабатывают некоторое количество  $T$ . Тем не менее, в литературе приводятся противоречивые данные по этому вопросу, что формирует вывод, что у женщин при овариэктомии определенно отсутствует выработка  $T$  яичниками, хотя андрогенный профиль не отличается от женщин в естественной менопаузе [71];

- первичная надпочечниковая недостаточность. Некоторые патологические процессы, влияющие на функцию надпочечников, могут привести к гипоандрогемии, в частности, к снижению уровня ДГЭА и ДГЭА-С, поскольку основным источником этих двух андрогенных стероидов являются надпочечники. Однако на сегодняшний день нет достаточных доказательств в пользу терапевтического применения ДГЭА у женщин с надпочечниковой недостаточностью хотя его применение рекомендовано обществом эндокринологов [34];
- гипопитуитаризм - это состояние может вызвать андрогенный дефицит, поскольку оно может включать гипогонадотропный гипогонадизм и/или вторичную надпочечниковую недостаточность, тем самым затрагивая два основных источника андрогенного синтеза у женщин. Так, было продемонстрировано, что уровень  $T_{общ}$ ,  $T_{св}$ ,  $A$  и ДГЭА-С были значительно снижены у женщин с гипопитуитаризмом (старше или не старше 50 лет, получающих или не получающих лечение эстрогенами) по сравнению с группой контроля. Более того, концентрации андрогенных стероидов были снижены у женщин с гипопитуитаризмом, как при гипогонадизме, так и гипoadрeнализме, по сравнению с женщинами только с гипогонадизмом [174];
- преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) определяется как преждевременное снижение функции яичников в возрасте до 40 лет, вызванное различными патологическими/андрогенными состояниями, влияющими на функцию яичников, характеризуется гипергонадотропным гипогонадизмом, связанным с дефицитом эстрогенов. Кроме того, у

женщин с ПНЯ может наблюдаться андрогенный дефицит из-за атрофии коры яичников. Соман и коллеги опубликовали мета-анализ, целью которого было исследование андрогенного профиля в сыворотке крови женщин. Они пришли к выводу, что в этой популяции значительно ниже сывороточные концентрации  $T_{\text{общ}}$ , ДГЭА-С и А по сравнению с фертильной группой контроля (при сопоставимых уровнях ГСПС между двумя группами), но выше уровень ДГЭА по сравнению с естественными постменопаузальными женщинами [231];

- нервная анорексия – это расстройство пищевого поведения, осложненное эндокринными нарушениями, включая гипогонадотропный гипогонадизм. В исследовании, проведенном на более чем 200 больных женщинах,  $T_{\text{общ}}$  и  $T_{\text{св}}$ , но не ДГЭА-С, концентрации были ниже, чем в контроле [100]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что у женщин с анорексией происходит снижение синтеза андрогенных стероидов в яичниках (вследствие гипогонадотропного гипогонадизма), а не надпочечниковых предшественников андрогенов, что является основным фактором общего андрогенного дефицита;
- лекарственные средства. Так некоторые лекарственные препараты могут вызывать относительный андрогенный дефицит через различные механизмы. В частности, применение глюкокортикоидов может быть причиной подавления синтеза андрогенных стероидов в надпочечниках [99; 182]. Длительный прием препаратов, вызывающих гиперпролактинемию (например, фенотиазины и бутирофеноны), приводит к подавлению выработки Гн гипофиза, тем самым снижая гормональный синтез в ткани яичников. Комбинированная гормональная контрацепция и заместительная гормональная терапия при менопаузе могут подавлять выработку андрогенных стероидов яичниками и снижать концентрацию  $T_{\text{св}}$  в сыворотке крови за счет повышения уровня ГСПС [16]. Однако, несмотря на биологическую правдоподобность этой концепции, нет убедительных доказательств того, что вызванный оральными контрацептивами

андрогенный дефицит в результате подавления яичников, должен быть клинически значимым.

Представленное руководство Эндокринного общества 2014 года по терапии препаратами с андрогенными свойствами у женщин рекомендует воздержаться от постановки клинического диагноза синдрома андрогенного дефицита у здоровых женщин из-за отсутствия критериев четкого определения синдрома [47]. Более того, у женщин нет общепризнанного и стандартизированного по возрасту референсного диапазона сывороточных концентраций андрогенных стероидов, который позволил поставить биохимический диагноз гипоандрогении или определить, подходит ли женщина для лечения или нет. Эта проблема также связана с тем, что методы иммуноферментного анализа, которые являются рутинными методами определения Т в клинической практике, показывают порой низкую точность в определении физиологических низких концентраций андрогенных стероидов, наблюдаемых у женщин ( $<1,5-2$  нМ). Кроме того, следует учитывать, что только 1-2% циркулирующего Т является биологически активным из-за его высокой аффинности связывания с ГСПС, а сывороточные концентрации этого белка чрезвычайно изменчивы, в зависимости от сопутствующих лекарств или заболеваний, таких как оральные контрацептивы, гипертиреоз или заболевания печени. Наконец, циркулирующие уровни Т не обязательно отражают реальное воздействие андрогенных стероидов на периферические ткани. На самом деле, чувствительность тканей к этим гормонам демонстрирует важную межличностную вариабельность, основанную на генетических различиях в распределении и чувствительности AR, а также в распределении и активности  $5\alpha$ -редуктазы и ароматазы в периферических тканях [79].

Во многих исследованиях динамики андрогенного профиля у женщин уровень  $T_{\text{общ}}$  рассматривается в качестве критерия оценки андрогенного статуса, тогда как биологической активностью в тканях-мишенях обладает только  $T_{\text{св}}$ .

ДГЭА представляет собой андрогенный стероид, вырабатываемый в ретикулярной зоне надпочечников и в яичниках. В 1939 году немецкий ученый Butenand получил Нобелевскую премию по химии за выявление и выделение ДГЭА. ДГЭА обладает слабой андрогенной активностью, превращаясь в Е2 и Т. ДГЭА-С представляет собой сульфатный эфир ДГЭА, который синтезируется в надпочечниках. Сывороточные уровни этих двух половых стероидных гормонов снижаются с возрастом [42]. В 1996 году были описаны anti-age эффекты ДГЭА [59].

У крыс, подвергшихся воздействию ДГЭА, развиваются кистозные изменения в гонадах, сходные с таковыми при СПЯ [220], также наблюдается более высокий процент мейотически активных ооцитов [39]. У женщин, подвергающихся хроническому воздействию андрогенных стероидов, также могут формироваться «СПЯ-подобные» яичники [260].

С момента принятия в 1994 году в США Закона о пищевых добавках (Dietary Supplement Health and Education Act) ДГЭА стал доступен в свободной продаже. FDA (U.S. Food and Drug Administration) рассматривает ДГЭА в качестве пищевой добавки, в то время как в большинстве европейских стран аналогично лекарственному средству ДГЭА отпускается по рецепту [156; 191].

Casson и соавторы были первыми, кто описал терапевтический эффект ДГЭА у женщин с СОР. Было описано пять женщин в возрасте до 41 года с БО и нормальной концентрацией ФСГ. После перорального приема 80 мг микронизированного ДГЭА в течение двух месяцев у этих женщин наблюдалось увеличение концентрации Е2 втрое, а ответ яичников на стимуляцию улучшился в два раза. И несмотря на то, что механизм действия ДГЭА до конца не ясен, полагают, что он реализуется посредством увеличения уровня концентрации ИФР-1 в сыворотке, который в свою очередь может улучшать ответ яичников на стимуляцию [85]. Так в исследовании Casson и соавт., у женщин в постменопаузе увеличение уровня ИФР-1 уже отмечено после трех месяцев терапии, а снижение уровней ЛПВП и аполипротеина А1 – через шесть месяцев приема ДГЭА [197].



Barad и соавторы отметили у двадцати пяти женщин с СОР значительный рост количества ооцитов, увеличение среднего числа и лучшее качество эмбрионов при приеме ДГЭА [57]. В исследовании Mamas было отмечено наступление беременности у пяти женщин с ПНЯ после применения ДГЭА, у трех из них беременность наступила спонтанно [164]. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании Wisner и соавт. в программах ВРТ у женщин, принимающих ДГЭА, демонстрировались улучшение качества эмбрионов, а также более высокие показатели частоты живорождений [27].

Позднее, Moawad и Shaer опубликовали результаты второго по масштабам проспективного рандомизированного контролируемого исследования по изучению эффекта ДГЭА у 133 пациенток с БО в ЭКО [175]. Исследуемая группа включала 67 женщин, получавших 25 мг ДГЭА 3 раза в день ежедневно в течение 12 недель, предшествующих программе ЭКО. Доза рФСГ было достоверно ниже, а пиковые концентрации E2 и толщина эндометрия были значительно выше в группе ДГЭА. Кроме того, количество ооцитов (но не количество созревших ооцитов или скорость оплодотворения) и число эмбрионов в группе ДГЭА было больше, чем в группе контроля, а показатель остановки эмбрионального развития значимо ниже. При этом, в исследуемой группе была значительно выше частота наступления беременности за цикл (20.9% по сравнению с 15.2%,  $P=0.048$ ). Однако, значимая разница в количестве самопроизвольных выкидышей между двумя группами отсутствовала (5.2% и 6.4% соответственно). В ходе исследования было высказано предположение, что ДГЭА улучшает результаты ЭКО у женщин с БО на овариальную стимуляцию.

Следует отметить, что длительность приема препарата до начала ЭКО до сих пор является предметом дискуссий. Barad и соавторы отметили, что положительный эффект ДГЭА проявляется через 2 месяца, достигая пика после 4-5 месяцев применения, ими было предложено начинать прием ДГЭА как минимум за 6 недель до ЭКО. Помимо этого, ученые отметили

значительное количество наступления спонтанных беременностей в течение данного периода [56].

Увеличение ЧНБ могут быть объяснены улучшением плоидности эмбриона. Риск анеуплоидии, связанный с возрастом, объясняется серьезными нарушениями в последовательности расположения хромосом в мейотическом веретене ооцитов, которые в первую очередь вызываются сложным взаимодействием межклеточных и внутриклеточных сигналов, регулирующих фолликулярное развитие. Таким образом, мейотическое хромосомное расщепление играет важнейшую роль в возрастной анеуплоидии. Hodges и соавторы предположили, что изменения в росте ооцитов повлияет на мейотическое хромосомное расщепление [111]. Введение ДГЭА привело к увеличению экспрессии овариального ИФР-1 [135].

Важно отметить, что около 50 % Т в ФЖ во время стимуляции яичников поступает из циркулирующего ДГЭА-С [192], поэтому ДГЭА может действовать как предшественник Т в ФЖ. В настоящее время продолжаются исследования механизмов действия ДГЭА.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что ДГЭА также увеличивает количество антральных фолликулов, что, в свою очередь, приводит к увеличению АМГ, отмеченному выше. Было показано, что уровни АМГ могут быть предикторами результатов лечения у женщин, принимающих ДГЭА. Так, при уровне АМГ, превышающем 1,05 нг/мл, значительно улучшались показатели клинической беременности, частоты живорождений и выкидышей. Было сделано заключение, что значение АМГ не менее 1,05 нг/мл является «пороговым» для достижения лучших результатов. Кроме того, повышение АМГ напрямую коррелировало с продолжительностью приема ДГЭА, эта динамика оказалась более выраженной у молодых женщин с первичной недостаточностью яичников по сравнению с таковой у женщин с возрастным СОР [123].

Опубликованные данные, оценивающие уровни ДГЭА в плазме после приема добавки через различные промежутки времени у женщин с СОР

достаточно противоречивы в отношении оптимальной и максимальной дозы ДГЭА, продолжительности приема, хотя большинство исследований не превышали 6 месяцев. Wisner et al. использовали ДГЭА 25 мг три раза в день в рандомизированном контролируемом исследовании [27], так же как N. Gleicher и D.H. Barad. Нет исследований, указывающих на преимущества различных форм ДГЭА или путей поступления по сравнению с другими, однако Casson и соавторы предположили явные преимущества микронизированного и перорального ДГЭА [85]. Побочные эффекты такой низкой дозы незначительны и связаны с ее андрогенными эффектами, которые включают поредение волос и акне. Другие зарегистрированные эффекты на общее самочувствие включают кратковременное повышение энергии и активного полового влечения. Безопасность добавок ДГЭА была изучена Panjari и соавт., которые предположили, что прием ДГЭА у женщин в постменопаузе в течение 52 недель является безопасным [189]. Gleicher и Barad в своей обзорной статье не описали ни одного клинически значимого осложнения у более чем 1000 женщин [122]. Во всяком случае, в соответствии с D. Barad и N. Gleicher, многие из женщин чувствовали прилив энергии и увеличение либидо. В обзоре Gat и соавт. предположили более высокую частоту рождения мальчиков после применения ДГЭА при спонтанном зачатии [271], однако аналогичные данные не были подтверждены у женщин, забеременевших с помощью ВРТ.

ДГЭА в настоящее время широко используется во всем мире в качестве адьювантного препарата для улучшения результатов ЭКО при СОР. ДГЭА был впервые использован при СОР в 2000 году Casson и соавт., которые продемонстрировали, что лечение ДГЭА может усиливать ответ на стимуляцию яичников [85]. Позже в нескольких исследованиях было показано его благотворное влияние на овариальный резерв [22], качество ооцитов и эмбрионов [57; 215] и исходы беременности [27; 56] при СОР. Недавние мета-анализы также подтвердили, что прием ДГЭА может улучшать течение беременности и частоту живорождений у женщин с СОР, проходящих циклы

ЭКО [49; 86]. Тем не менее, не хватает крупномасштабных, хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований для оценки влияния ДГЭА при СОР.

Роль андрогенных стероидов в фолликулярном развитии была описана в ходе многочисленных исследований. Увеличение фолликулярных андрогенных стероидов приводит к увеличению экспрессии АМГ гранулезными клетками и синтеза ингибина В [38]. В последних исследованиях трансдермальное введение геля с Т приводило к улучшению овариального ответа и результатов ЭКО [103].

Особые АР гранулезных клеток являются важнейшими регуляторами нормального овариального развития и функционирования [230]. Используя упомянутую ранее мышиную модель, Sen и соавт. пришли к заключению, что сниженное количество антральных фолликулов, апоптоз гранулезных клеток и повышенная резистентность к овариальной стимуляции могут быть объяснены недостаточностью экспрессии АР в гранулезных клетках. Таким образом, АР являются основополагающими для нормального фолликулярного развития и женской фертильности [222].

Исследование F. Fàbregues и соавт., приводит сравнение различных протоколов аналогов ГнРГ у женщин с БО в соответствии с Болонскими критериями, на фоне терапии препаратами с андрогенными свойствами. В этой работе при использовании 5-дневной терапии Т анализ клинических исследований на приматах [202; 276] показал, что ИФР-1, по-видимому, опосредует или облегчает влияние Т на раннее развитие фолликулов, а также улучшает качество ооцитов и эмбрионов. Стимуляцией Т ИФР-1 может объяснить и необычно высокие показатели имплантации [147; 270].

В более поздних работах Т применялся как в длительных протоколах с агонистами ГнРГ [276], так и в коротких – с антагонистами ГнРГ [91; 102; 147], но эти протоколы никогда ранее не сравнивались в зависимости от дозы и продолжительности лечения [210]. В других сравнительных исследованиях существенной разницы в количестве полученных ооцитов, зрелых ооцитов и

частоте наступления беременности как в протоколах с антагонистами ГнРГ, так и с агонистами ГнРГ у женщин с БО обнаружено не было [139; 194]. В то же время Ри и соавт. [205] продемонстрировали, что продолжительность стимуляции была значительно меньше в протоколе с антагонистами ГнРГ. Таким образом, использование Т в протоколе с антагонистами ГнРГ может оказаться рациональным вариантом для женщин данной категории, так как сокращается как продолжительность стимуляции, так и доза используемых Гн.

«Старение яичников» представляет собой важный рубеж в лечении бесплодия и обычно считается неизлечимым при современных медицинских ресурсах. Таким образом, возможность улучшить процессы фолликулогенеза у женщин позднего репродуктивного возраста и с бедным овариальным ответом является потенциально новаторской и актуальной.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Материал исследования**

Исследование проводилось на базе 1-го гинекологического отделения института репродуктивной медицины (директор института – д.м.н., профессор Т.А. Назаренко), лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека (руководитель к.м.н. Н.Л. Стародубцева) отдела системной биологии в репродукции (руководитель д.ф.м.н. В.Е. Франкевич) и клинко-диагностической лаборатории (руководитель д.м.н. Т.Ю. Иванец) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, проф. Г.Т. Сухих). В период с 2019 г. по 2022 г. было обследовано 1140 женщин, обратившихся в отделение ВРТ для лечения бесплодия.

Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №2 от 07 февраля 2019 года).

Исследование состояло из 4-х основных этапов.

**Для 1-го (основного) этапа исследования** (выявление клинических и гормональных критериев андрогенного дефицита, оценка эффективности программ ВРТ) проспективно были сформированы 2 группы женщин:

Группа 1 – женщины с бесплодием и СОР;

Группа 2 – женщины с бесплодием и нормальным овариальным резервом (НОР).

Критериями включения в данную часть исследования были:

- возраст 18-42 года;
- подписанное ИДС на участие в исследовании.

Критериями невключения в данную часть исследования явились:

- противопоказания к ВРТ (для женщин в программах ВРТ);
- программа с донорскими ооцитами, эмбрионами или программа суррогатного материнства;

- хромосомные и генетические аномалии;
- хирургическая менопауза (двусторонняя овариэктомия или гистерэктомия);

- гормон продуцирующие опухоли;
- ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ );
- ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния;
- иммуно-воспалительные ревматические заболевания;
- прием иммуномодулирующей терапии;
- прием гормональных препаратов до программы ВРТ, кроме L-тироксина;

- онкологические заболевания.

Дополнительно для валидации опросника была сформирована группа 3 женщин, не страдающих бесплодием (доноры ооцитов).

Критериями включения в данную группу были:

- возраст 18-42 года;
- подписанное ИДС на участие в исследовании.

Критериями невключения в данную группу явились:

- хромосомные и генетические аномалии;
- гормон продуцирующие опухоли;
- ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ );
- ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния;
- иммуно-воспалительные ревматические заболевания;
- прием иммуномодулирующей терапии;
- прием гормональных препаратов;
- онкологические заболевания;
- беременность и лактация.

Для оценки эффективности программ ВРТ женщины были дополнительно стратифицированы на группы в зависимости от возраста:

Группа 1а – женщины с СОР раннего репродуктивного возраста (18-34 года) (РРВ) n=120.

Группа 1б – женщины с СОР позднего репродуктивного возраста (35-42 года) (ППР) n=136.

Группа 2а – женщины с НОР РРВ n=126.

Группа 2б – женщины с НОР ПРВ n=114.

Для оценки связи уровня андрогенных стероидов с параметрами овариального резерва была дополнительно сформирована группа 4 женщин с СПЯ.

**Для 2-го этапа исследования** (определение нижних референсных значений уровней андрогенных стероидов у женщин разного возраста) были сформированы 3 группы женщин, наблюдавшихся в Центре в период 2019-2021 гг.:

Группа 1 – женщины раннего репродуктивного возраста (18-34 лет);

Группа 2 – женщины среднего репродуктивного возраста (35-39 лет);

Группа 3 – женщины позднего репродуктивного возраста (40-49 лет).

Критериями невключения в данную часть исследования были:

- СПЯ и другие причины гиперандрогении;

- хирургическая менопауза (с двусторонней овариэктомией);
- преждевременная недостаточность яичников;
- надпочечниковая недостаточность;
- гормон продуцирующие опухоли;
- аменорея/олигоменорея;
- ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ );
- прием гормональных препаратов;
- период беременности и лактации.

Для 3-го этапа исследования (оценки влияния экзогенных андрогенных стероидов на исходы программ ВРТ у женщин с СОР) были сформированы 3 группы пациенток:

Группа 1 – женщины с СОР, сниженным ответом яичников на овариальную стимуляцию в предыдущих циклах ВРТ и наличием клинических проявлений андрогенного дефицита, которым был назначен пероральный прием ДГЭА 25 мг 3 раза в сутки ежедневно в течение 4 недель до проведения овариальной стимуляции;

Группа 2 – женщины с СОР, сниженным ответом яичников на овариальную стимуляцию в предыдущих циклах ВРТ и наличием клинических проявлений андрогенного дефицита, которым было назначено трансдермальное применение Т - 1 г геля (10 мг Т) /сутки ежедневно в течение 4 недель до проведения овариальной стимуляции;

Группа 3 – женщины с СОР, сниженным ответом яичников на овариальную стимуляцию в предыдущих циклах ВРТ и наличием клинических проявлений андрогенного дефицита, которым не были назначены препараты с андрогенными свойствами до проведения овариальной стимуляции.

Критериями включения в данную часть исследования были:

- возраст 18-42 года;
- подписанное ИДС на участие в исследовании.

Критериями невключения в данную часть исследования были:

- противопоказания к ВРТ и терапии препаратами с андрогенными



свойствами;

- ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ );
- ВИЧ-инфекция и другими иммунодефицитные состояния;
- иммуно-воспалительные ревматические заболевания;
- прием иммуномодулирующей терапии;
- прием гормональных препаратов до программы ВРТ, кроме L-

тироксина;

- онкологические заболевания;
- хромосомные и генетические аномалии;
- программа донорских ооцитов или эмбрионов и программа

суррогатного материнства.

Критериями исключения из данной части исследования были:

- нежелательные побочные реакции и аллергические реакции на препараты с андрогенными свойствами.

#### **Критерии диагнозов:**

1) Роттердамские критерии диагностики СПЯ (2018):

- биохимические и клинические симптомы гиперандрогенемии;
- нарушения менструального цикла (НМЦ) – ановуляция, олигоменорея, первичное бесплодие;

- ультразвуковые признаки – объем яичников более 10 мл с более 18 фолликулами в поле зрения при отсутствии доминантного фолликула и желтого тела.

2) Критерии СОР: АМГ  $< 1,2 \text{ нг/мл}$ , КАФ  $< 5$  в обоих яичниках.

3) Критерии НОР: АМГ  $\geq 1,2 \text{ нг/мл}$ , КАФ  $\geq 5$  в обоих яичниках.

4) Критерии ответа яичников на овариальную стимуляцию в программах ВРТ:

- «бедный» ответ яичников ( $\leq 3$  ооцитов);
- субоптимальный ответ яичников (4-9 ооцитов);
- нормальный ответ яичников ( $> 9$  ооцитов).

## 2.2. Расчёт объема выборки

Для выполнения задачи 2 (определение нижних референсных значений уровней андрогенных стероидов у женщин различного возраста иммунохимическими методами согласно рекомендациям EP28-A3C Clinical and Laboratory Standards Institute для определения референсных значений достаточно включения 120 женщин в каждую группу. Для решения задачи было сформировано 4 группы с равным числом женщин, общее число включенных в исследование женщин составило 600 человек.

- 240 женщин раннего репродуктивного возраста от 18 до 34 лет
- 120 женщин позднего репродуктивного возраста от 35 до 42 лет;

Для решения задачи 3 (сравнение диагностической точности определения уровня андрогенных стероидов методами ВЭЖХ-МС и ИХЛА) объем выборки рассчитывается на допущении не меньшей эффективности ВЭЖХ-МС по сравнению с ИХЛА, т.е. на разнице между сравниваемыми методами, которая считается неприемлемо большой и может быть исключена в рамках запланированного исследования (Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза), для чего достаточно включения 100 женщин в каждую группу:

- 100 женщин раннего репродуктивного возраста;
- 100 женщин позднего репродуктивного возраста;

Общее число включенных в исследование женщин составило 200 человек.

Для решения задачи 5 (определение распространенности андрогенного дефицита) объем выборки числом женщин, включенных в задачу 1.

Для решения задач 1 и 4 (выявление клиничко-анамнестических факторов развития андрогенного дефицита) объема выборки определялся количеством рассматриваемых факторов. По данным литературы, максимальное число предикторов в модели не должно быть более, чем число исходов, деленное на значение от 5 [72] до 20 [130]. Исходя из этого, при изучении 17 факторов

риска требовалось включение минимум 85 женщин в каждую из групп, таким образом общее число женщин в исследовании составило 255.

Решая задачу 6 (анализ связи гормональных параметров андрогенного статуса в сыворотке крови и ФЖ со снижением ответа яичников на овариальную стимуляцию), было произведено включение 50 женщин в каждую группу, составив в целом 150 женщин.

При решении задачи 7 (оценка эффективности программ ВРТ у женщин с БО на овариальную стимуляцию при наличии андрогенного дефицита в зависимости от назначения экзогенных андрогенных стероидов) расчет объема выборки произведен с использованием программы STATISTICA 10. Исходя из данных литературы (*Gleicher N, 2010*) риск анеуплоидии blastocyst оценивается в 70% при назначении ДГЭА и 90% при отсутствии назначения ДГЭА. При принятии уровня достоверности исследования 90% и уровня альфа 0,025 требуется включить 98 женщин в каждую группу. Общее число женщин составило 300 человек.

### **2.3. Методы исследования**

Для определения критериев андрогенного дефицита проводилось:

- 1) Анкетирование по разработанному опроснику андрогенного дефицита у женщин.
- 2) Гормональное обследование методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС.
- 3) Дополнительное анкетирование для оценки сексуального функционирования (индекс сексуальной функции женщин – ИСФЖ, англ. – Female Sexual Function Index-FSFI).

Обследование перед вступлением в программу ВРТ до 2020 г. проводилось в соответствии с приказом Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" и согласно клиническим рекомендациям «Женское бесплодие» 2020 г. [9].

Специальные методы исследования включали в себя измерение уровней андрогенных стероидов различными методами: ИХЛА и ВЭЖХ-МС (таб.2.3.1).

Таблица 2.3.1. Схема обследования женщин в программе ВРТ

|   | 2-3 день цикла | ТВП | 4-5 день после ТВП | 2 недели после ПЭ | 3 недели после ПЭ | 9-10 недель после ПЭ |
|---|----------------|-----|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| Общеклиническое и гинекологическое исследование | X              |     |                    |                   |                   |                      |
| Психодиагностическое тестирование               | XX             |     |                    |                   |                   |                      |
| Специальные методы:<br>ВЭЖХ-МС<br>ИХ-методы     | X<br>X         | X   |                    |                   |                   |                      |
| Перенос эмбрионов                               |                |     | X                  |                   |                   |                      |
| Верификация беременности                        |                |     |                    | X                 |                   |                      |
| УЗИ   | X              | X   |                    |                   | X                 | X                    |

Женщинам с СОР, получающим препараты с андрогенными свойствами в рамках задачи №7, уровень андрогенных стероидов был оценен дважды – до и после назначения препаратов с андрогенными свойствами.

### 2.3.1. Общеклинические и гинекологические методы исследования

При сборе анамнеза особое внимание обращали на наличие соматической патологии, аутоиммунных заболеваний, отягощенной наследственности, перенесенных детских инфекций (эпидемический паротит, корь, краснуха), нарушений функции ЩЖ. Также при наличии программ ВРТ в анамнезе было уточнено количество и исходы программ, протокол

стимуляции функции яичников, этапы оо- и эмбриогенеза, наличие БО. Исследовался гинекологический и менструальный анамнез (заболевания органов малого таза, наличие оперативных вмешательств, менархе, продолжительность и регулярность цикла, характер выделений и болезненность менструаций), паритет.

Во время объективного обследования оценивались телосложение, состояние кожных покровов, рост и масса тела женщин, вычисление индекса массы тела (ИМТ) ( $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ ). Интерпретация значений проводилась следующим образом: ИМТ менее 18,5 - недостаток массы тела, от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> - нормальная масса тела, от 25 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела, более 30 кг/м<sup>2</sup> – ожирение.

Общеклиническое обследование включало также осмотр и пальпацию молочных желез.

Всем женщинам было проведен наружный гинекологический осмотр, осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование, во время которого определялись положение и размеры матки и придатков.

### **2.3.2. Опросник андрогенного дефицита у женщин**

Для оценки симптомов андрогенного дефицита использовался валидированный опросник оценки андрогенного дефицита у женщин, который содержит в себе 3 группы симптомов по 4 пункта в каждой группе и позволяет выявить снижение концентрации андрогенных стероидов и проявления андрогенного дефицита с учетом распространенности АР в организме женщины.

1 группа – психологические факторы, включают в себя проблемы со сном, нервозность, потеря мотивации, депрессия.

2 группа – соматические факторы, включают в себя ухудшение самочувствия и общего состояния, боль и ломоту в мышцах и суставах, потливость и снижение мышечной силы.

3 группа – сексуальные факторы, включают в себя снижение частоты сексуальных отношений, снижение сексуального желания/либидо, отсутствие оргазма при половых контактах и отсутствие сексуальных фантазий и сновидений.

Каждый пункт опросника оценен в соответствии с пятью степенями выраженности симптомов: нет – 1 балл, редко (меньше, чем в половине случаев) – 2 балла, в половине случаев – 3 балла, часто (больше, чем в половине случаев) – 4 балла, постоянно – 5 баллов.

По каждой группе факторов тяжесть симптомов рассчитывалась путем суммирования баллов, полученных за соответствующие вопросы. Для характеристики степени выраженности симптомов андрогенного дефицита высчитывался общий балл путем суммирования показателей по всем параметрам.

С целью подтверждения результата каждая женщина отвечала на опросник дважды, с интервалом в один месяц.

### **2.3.3. Индекс сексуальной функции женщин**

Для оценки женского сексуального функционирования использовался опросник FSFI – Индекс сексуальной функции женщин (Female Sexual Function Index), включающий 19 вопросов (см. Приложение 2) [216]. Анкетирование позволяет оценить особенности желания, степень проявления возбуждения, достижения эмоционального удовлетворения и оргазма, наличие диспареунии.

Баллы по каждому пункту, оценивающему отдельные характеристики сексуального функционирования женщины, вычислялись путем умножения полученного балла (0(1)-5) на фиксированный множитель. При помощи опросника FSFI проводилась оценка сексуального функционирования по 6 параметрам: 1) влечение, 2) возбуждение, 3) увлажнение, 4) оргазм, 5) удовлетворение, 6) боль.

Общий балл женского сексуального функционирования высчитывался, как сумма полученных показателей по всем параметрам.

## **2.3.4. Гормональное исследование**

### **2.3.4.1. Иммунохимические методы**

Лабораторные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующая – д.м.н. Т. Ю. Иванец).

Для проведения исследований кровь получали вены, утром, натощак из локтевой вены с помощью закрытых систем для взятия венозной крови «S-Monovette®» (Sarstedt, Германия) с активатором образования сгустка. Для анализа использовали сыворотку, полученную путем центрифугирования при 3000 об/мин не менее 10 минут на центрифуге Eppendorf 5804 (Германия). Центрифугирование проводили не позднее, чем через 5-10 минут после взятия крови. При необходимости дополнительных исследований отбирали аликвоты образцов сыворотки крови и сохраняли их при 70°C.

Измерение концентрации АМГ, ФСГ, ЛГ, прогестерона, Е2 и Тобщ выполнялось в сыворотке крови методом ИХЛА на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов данного производителя.

Определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, А, ДГЭА-С, кортизола и ГСПС, антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) выполнялось в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «IMMULITE®2000» (Siemens, США). Определение 17-ОП, ДГТ и Тсв проводилось твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «ДРГ 17-α-ОН-Прогестерон ИФА» (DRG Diagnostic, США), «Dihydrotestosterone (DHT) ELISA» ("Диагностикс Биохим Инк.", Канада) и «Free Testosterone ELISA» ("Диагностикс Биохим Инк.", Канада)

Референсные значения гормонов в сыворотке крови по данным иммунохимического исследования без поправки на возраст представлены в таблице 2.3.4.1.1.

**Таблица 2.3.4.1.1. Референсные значения гормонов в сыворотке крови женщин по данным иммунохимического исследования**

| Наименование      | Нормативные значения |                 |
|-------------------|----------------------|-----------------|
|                   | Фолликулярная фаза   | Лютеиновая фаза |
| ФСГ, МЕ/л         | 3,0 – 8,0            |                 |
| ЛГ, МЕ/л          | 3,0 – 10,0           |                 |
| Пролактин, мМЕ/л  | 120 – 500            |                 |
| Е2, пмоль/л       | 150 – 450            | 280 – 740       |
| А, нмоль/л        | 1 - 12,2             |                 |
| Тобщ нмоль/л      | 1,0 – 2,5            |                 |
| Тсв, пг/мл        | 0,04-4,18            |                 |
| Кортизол, нмоль/л | 200 – 500            |                 |
| ГСПС, нмоль/л     | 26-114               |                 |
| ДГЭА-С, мкмоль/л  | 0,9 – 11,7           |                 |
| ТТГ, мМЕ/л        | 1,0 – 3,0            |                 |
| 17-ОП, нмоль/л    | 0,3 – 3              | 2 – 15          |
| АМГ, нг/мл        | 1,0 – 10,6           |                 |



### 2.3.4.2. Высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС)

Лабораторные исследования методом ВЭЖХ-МС проводили на базе лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (заведующая – к.б.н. Н.Л. Стародубцева).

Образцы крови у женщин были взяты на 2-3 день менструального цикла и в день трансвагинальной пункции перед внутривенной анестезией. Образцы фолликулярной жидкости без примесей крови взяты во время трансвагинальной пункции яичников. После центрифугирования хранение образцов до исследования проводилось при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Методом ВЭЖХ-МС в сыворотке крови анализировалось содержание стероидных гормонов (эстрогенов ( $\text{E}_2$ ), андрогенов (Т; А; ДГЭА; ДГЭА-С), глюкокортикостероидов (кортизол)). Для построения калибровочной кривой использовались стандарты и контроли качества из набора JASEM STEROID HORMONES KIT (Турция), а пробоподготовка образцов осуществлялась посредством осаждения белков ацетонитрилом с последующей жидкостно-жидкостной экстракцией метил-трет-бутиловым эфиром. Необходимый для анализа объем образца составлял 460 мкл.

Для анализа образцов использовалась система ВЭЖХ-МС, которая включает в себя тройной квадрупольный масс-спектрометрически детектора ABSciex QTRAP5500 с источником электрораспылительной ионизации и жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity (Agilent) с насосом высокого давления, термостатом колонок и автосемплером на 108 виал. Измерения проводились в режиме мониторинга заданных реакций. Объем вводимого образца составлял 45 мкл.

Хроматографическое разделение проводили на колонке Poroshel 120 EC-S18 длиной 100мм. В качестве подвижной фазы А использовали 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, в качестве фазы В применялся 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Длительность измерения составляла 20

минут. При разделении стероидных гормонов использовался градиентный метод исследования. Процентное содержание фазы А в потоке первые 2 минуты поддерживалось равным 95%, далее за 0.1 минуты оно уменьшалось до 80%, а затем линейно снижалось до 40% на 11 минуте измерения, затем за 0.1 минуту процентное содержание фазы А снижалось до 5% и поддерживалось постоянным до 16 минуты наблюдения, после чего за 0.1 минуту оно увеличивалось до изначальных 95% и поддерживалось постоянным до 20-ой минуты наблюдения. Скорость потока составляла 500 мкл/мин до 11.1 минуты (измерение гормонов), после чего повышалась до 800 мкл и поддерживалась постоянной до 16,1 минуты (промывка колонки) с последующим возвращением к исходным параметрам (уравновешивание колонки).

Калибровочная кривая состояла из 7 точек: 4 точки соответствовали четырем калибровочным уровням (Cal<sub>1</sub>-Cal<sub>4</sub>), три дополнительные точки были получены путем смешивания равных объемов соседних калибровочных уровней: Cal<sub>12</sub> содержал по 230 мкл уровней Cal<sub>1</sub> и Cal<sub>2</sub>; Cal<sub>23</sub> – по 230 мкл уровней Cal<sub>2</sub> и Cal<sub>3</sub>; Cal<sub>34</sub> – по 230 мкл уровней Cal<sub>3</sub> и Cal<sub>4</sub>.

Количество уровней контроля качества было увеличено за счет разбавления исходных уровней до четырех: QC<sub>1В</sub>, QC<sub>1</sub>, QC<sub>2В</sub> и QC<sub>2</sub>. Два дополнительных уровня контролей качества были получены путем разбавления уровней QC<sub>1</sub> и QC<sub>2</sub> холостой сывороткой: уровень QC<sub>1В</sub> содержал 160 мкл уровня QC<sub>1</sub> и 300 мкл сыворотки (Blank), уровень QC<sub>2В</sub> содержал 300 мкл QC<sub>2</sub> и 160 мкл сыворотки.

### **2.3.5. Исследование в программах ВРТ**

#### **2.3.5.1. Ультразвуковое исследование органов малого таза**

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводилось на аппарате «Flex Focus 1202» (фирма «В-К Medical ApS», Дания), оборудованном вагинальным датчиком 7,1 МГц, и на аппарате GE Voluson p6 (2018, Корея), оборудованном вагинальным датчиком 5-7 МГц, при условии

опорожненного мочевого пузыря.

При первом ультразвуковом исследовании, которое выполняли в фолликулярную фазу менструального цикла на 2-3 день цикла, проводилась оценка размеров и структуры матки, измерение толщина эндометрия и объема яичников, подсчет числа антральных фолликулов и диагностика объемных образований малого таза. Толщина эндометрия измерялась при продольном сканировании матки и соответствовала переднезаднему размеру М-эхо, соответствовавшему толщине двух слоев эндометрия [17]

Объемы матки и яичников (V) вычислялись по формуле:

$V=0.523 * Ш * Д * П/3$ , где Ш – ширина, Д – длина, п/з – передне-задний размер.

В цикле овариальной стимуляции УЗ-мониторинг и фолликулометрия осуществлялись в день назначения гонадотропинов (на 2-3 день цикла), на 5-6 день овариальной стимуляции с целью начала введения антагонистов ГнРГ, затем для мониторинга динамики роста фолликулов и в день введения триггера овуляции. С целью коррекции терапии и определения даты ТВП уделялось особое внимание росту фолликулов. При положительном результате β-ХГ на 10-14 день после переноса эмбрионов в полость матки выполнялось УЗИ органов малого таза с целью диагностики прогрессирующей маточной беременности.

### **2.3.5.2. Овариальная стимуляция и трансвагинальная пункция яичников**

Овариальная стимуляция проводилась в протоколе со 2-3 дня менструального цикла с ант-ГнРГ. Учитывая анамнестические и клинико-лабораторные данные с учетом овариального резерва женщины подбиралась стартовая доза гонадотропинов: рекомбинантного человеческого ФСГ (фоллитропин α, фоллитропин β) и/или менопаузальных Гн (менотропины). При УЗ-мониторинге в зависимости от роста фолликулов проводилась коррекция терапии и дозы препарата. При достижении максимальным

фолликулом диаметра 14 мм и до финального дня созревания фолликулов подкожно вводился ант-ГнРГ в дозе 0,25 мг/сутки с целью предотвращения преждевременного пика ЛГ и лютеинизации фолликулов. С целью финального дозревания ооцитов при достижении максимальным фолликулом диаметра 19 мм вводился триггер овуляции за 35-36 часов до трансвагинальной пункции яичников. Трансвагинальная пункция яичников осуществлялась в условиях дневного стационара под кратковременной внутривенной общей анестезией под УЗИ-контролем. Забор фолликулярной жидкости в стерильные пробирки с 0,5 мл гепарина (2500 ЕД/мл) производили пункционной иглой под отрицательным давлением в диапазоне 90-100 мм вод. ст..

### **2.3.5.3. Оплодотворение и культивирование эмбрионов**

Оценка количества и качества ооцитов в фолликулярной жидкости осуществлялась эмбриологом, который выполнял преинкубацию и оплодотворение ооцитов по стандартам ЭКО/ИКСИ.

Качество эякулята оценивали в ходе предварительного обследования супружеской пары перед программой ВРТ и в день ТВП. Образцы спермы, полученные в стерильный контейнер после 2-7 дней полового воздержания путем мастурбации в день ТВП, оценивали на основе критериев 5-го издания ВОЗ «Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята» (2010г.) [11].

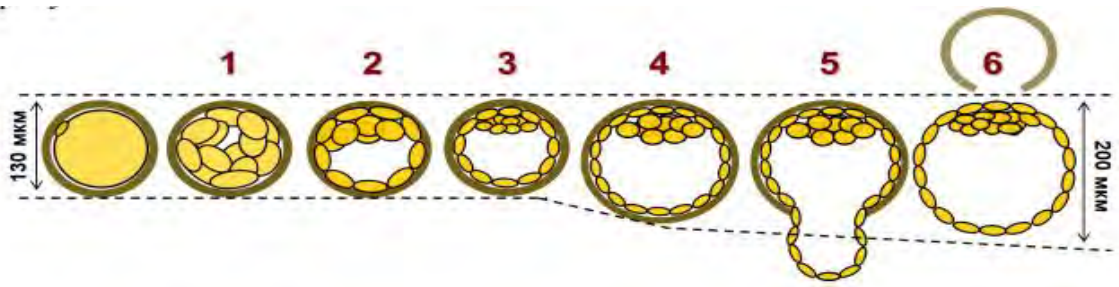
Для основных характеристик спермы использовали следующие параметры: концентрация сперматозоидов, прогрессивная подвижность сперматозоидов и их морфологические характеристики в образце эякулята. Нормативные значения для эякулята, рекомендованные ВОЗ, указаны в таблице 2.3.5.3.1

Таблица 2.3.5.3.1 **Нормативные показатели эякулята**

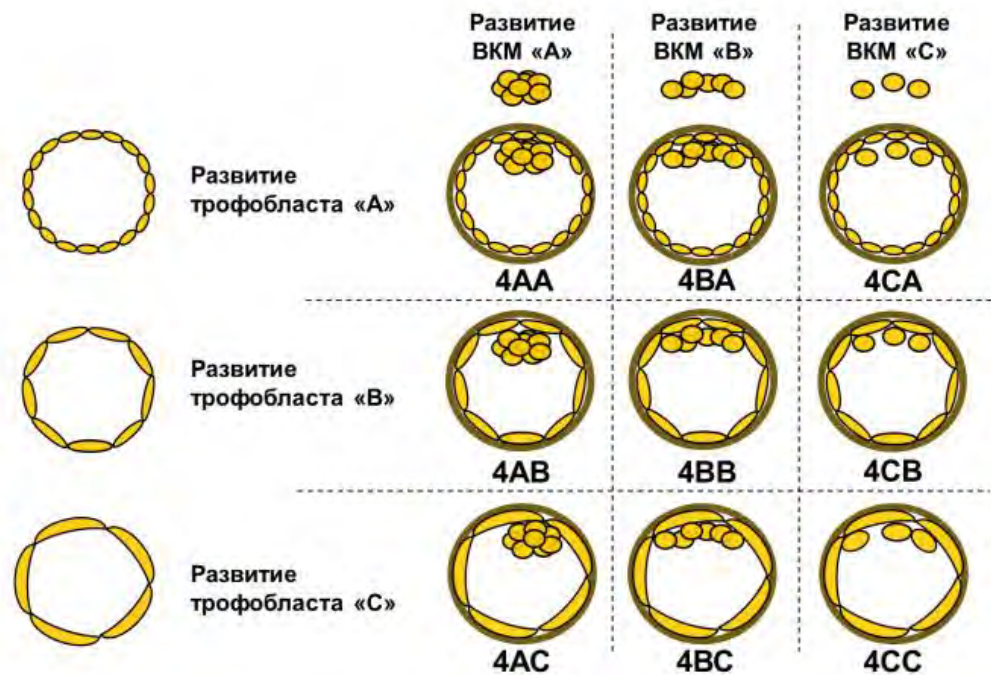
| <b>Показатель</b>                              | <b>Нормативное значение</b> |
|--|-----------------------------|
| Время разжижения спермы, минут                 | < 60                        |
| Объем, мл                                      | >1,5                        |
| pH   | >7,2                        |
| Количество сперматозоидов в 1 мл, млн/мл       | 15-250                      |
| Общее количество сперматозоидов, млн           | >39                         |
| Общая подвижность сперматозоидов, %            | >50                         |
| Сперматозоиды с прогрессивным движением, %     | >32                         |
| Морфология сперматозоидов, нормальные формы, % | >4                          |
| Жизнеспособность сперматозоидов, %             | >58                         |

Обработка сперматозоидов для использования в циклах ВРТ с целью получения фракции высокоподвижных сперматозоидов и очистки от семенной плазмы и неподвижных клеток, эякулят после разжижения был обработан методом центрифугирования в градиенте плотностей. После центрифугирования в градиенте полученную суспензию отмывали в свежей среде Ооклин (ПанЭко, Россия) с последующей отмывкой и «всплыванием» сперматозоидов в культуральной среде с G-IVF (Vitrolife, Sweden). Все культуральные среды и буферные системы использовали строго согласно рекомендациям производителя.

Культивация эмбрионов проводилась в последовательных средах G1-PLUS™ / G2-PLUS™ (Vitrolife®, Västra Frölunda, Швеция). На 5 сутки после ТВП оценивалось качество эмбрионов в соответствии со стандартной морфологической оценкой по Consesus ALPHA (2011 г.) [35] в зависимости от скорости дробления эмбрионов, симметричности blastomeres, количества ядер и степени цитоплазматической фрагментации. Оценка качества blastocysts проводилась согласно классификации Gardner и Schoolcraft [119] (см. Приложение 4, рис. 2.3.5.3.1, 2.3.5.3.2). Blastocysts с оценкой  $\geq 3BB$  классифицировались как отличного качества [15].



**Рисунок 2.3.5.3.1.** Степень экспансии эмбриона на стадии бластоцисты, (схема Шафеи 2008 по Gardner и соавт., 1999)



**Рисунок 2.3.5.3.2.** Оценки клеток трофэктодермы и внутренней клеточной массы эмбриона на стадии бластоцисты (схема Шафеи 2008 по Gardner и соавт., 1999)

#### 2.3.5.4. Перенос эмбрионов в полость матки и поддержка посттрансферного периода

В зависимости от клинической ситуации производился перенос 1 или 2 эмбрионов в полость матки на 3 или 5 сутки культивирования при помощи катетера Wallace (Великобритания). Оставшиеся эмбрионы хорошего качества были криоконсервированы.

По общепринятой схеме вели посттрансферный период. На следующий день после ТВП и до момента диагностики беременности всем женщинам

назначали препарат натурального микронизированного прогестерона в дозе 600 мг/сутки во влагалище.

Через 14 дней после переноса эмбрионов проводилась диагностика беременности на основании определения сывороточной концентрации  $\beta$ -субъединиц ХГ. Тест на беременность считали положительным при уровне  $\beta$ -ХГ более 20 МЕ/л («биохимическая беременность»). Клиническая беременность диагностировалась на основе повышения уровня  $\beta$ -ХГЧ и визуализации плодного яйца при ультразвуковом исследовании через 21 день после переноса эмбрионов.

#### **2.4. Статистический анализ полученных данных**

Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «Statistica V10», StatSoft Inc. (США) и «SPSS Statistics V17» (США).

Для оценки референсных интервалов уровня андрогенов проводили проверку вариационных рядов на нормальность с помощью теста Шапиро-Уилка. Референсные интервалы (2,5 и 97,5 перцентили) рассчитывались согласно рекомендациям Международной Ассоциации Клинической Химии (IFSS) по статистической обработке референсных значений и Института Клинических Лабораторных Стандартов (CLSI). Сравнение рядов выполнялось с использованием непараметрических методов (U-тест Манна-Уитни, теста Крускалла-Уоллиса). Критерием статистической достоверности считали  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка данных ВЭЖХ-МС проводилась с помощью скриптов, написанных на языке R [R CoreTeam (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>] в RStudio [RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>].

Для оценки надежности опросника рассчитывался коэффициент альфа Кронбаха, факторный анализ с использованием метода главных компонент и способа вращения Варимакс по критерию каменистой осыпи. Валидация разработанного опросника FAD включала оценку нескольких параметров - валидности, надежности и чувствительности (см. главу 3.2.).

Для сравнения качественных данных определяли риски (%). Для сравнения качественных данных в 2-х и более группах и установления значимых различий между ними использовали тест  $\chi^2$ , для вычисления которого прибегали к построению таблиц сопряженности, а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Для сравнения несвязанных бинарных данных использовался тест  $\chi^2$ . Для сравнения связанных бинарных данных использовался критерий Мак-Немара. Для сравнения бинарных данных мерой сравнения явилось отношение шансов (ОШ) с использованием метода логистической регрессии для контроля множественных конфаундеров с построением ROC-кривой с расчетом площади под кривой (AUC). Все модели были разработаны с применением разделения и калибровки и использованием теста Хошмера-Лемешева.

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных).

При нормальном виде распределения данных определяли среднее значение со стандартным отклонением  $M (SD)$ , для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (t-тест для сравнения данных в 2-х независимых выборках, t-тест для парных выборок для сравнения данных в 2-х связанных выборках, ANOVA для сравнения данных в нескольких независимых выборках).

При отсутствии нормального распределения данные представлены в формате медианы с интерквартильным интервалом  $Me (Q_1; Q_3)$ , для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Манна-Уитни для сравнения данных в 2-х независимых выборках, Sign-тест



для сравнения данных в 2-х связанных выборках, тест Крускала-Уоллиса для сравнения данных в нескольких независимых выборках).

Для оценки корреляционной зависимости применяли корреляционный анализ Пирсона (для нормально распределенных показателей) и непараметрический корреляционный анализ Спирмена.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клиническо-лабораторная характеристика женщин, включенных в исследование

Был проведен анализ клиничко-анамнестических данных пациенток. Возраст женщин составил в группе 1 37,6 (5,1) лет, в группе 2 37,1(5,3) лет ( $p=0,66$ ). Антропометрические показатели не отличались значимо между группами (Таблица 3.1.1.).

Таблица 3.1.1. Антропометрические показатели женщин, включенных в исследование

| Показатели             | Группа СОР<br>(n=256) | Группа<br>НОР<br>(n=240) | p *  |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|------|
|                        | М (SD)                | М (SD)                   |      |
| Возраст, лет           | 37,6(5,1)             | 37.1(5,3)                | 0,66 |
| Рост, см               | 167,3(5,8)            | 166,7(8,9)               | 0,59 |
| Масса тела, кг         | 66,2(13,9)            | 63,1(10,9)               | 0,06 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 23,6(5,1)             | 22,8(3,7)                | 0,12 |

\* среднее значение (стандартное отклонение), t-тест

Оценка менструальной функции выявила, что у женщин с СОР статистически значимо чаще отмечены: более короткий менструальный цикл

и статистически значимо меньше возраст наступления менопаузы у матерей ( $p < 0,001$ ) (Таблица 3.1.2.).

**Таблица 3.1.2. Особенности менструального цикла женщин, включенных в исследование**

| Показатели                                 | Группа СОР<br>(n=256) | Группа<br>НОР<br>(n=240) | p*               |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|
|  | М (SD)                | М (SD)                   |                  |
| Возраст менархе, лет                       | 13,3(1,4)             | 13,2(1,2)                | 0,8              |
| Длительность<br>менструального цикла, дней | 27,4(2,1)             | 28,8(3,4)                | <b>&lt;0,001</b> |
| Продолжительность<br>менструации, дней     | 4,9(1,1)              | 5(1,1)                   | 0,51             |
| Дебют половой жизни, лет                   | 19,2(2,5)             | 18,6(2,5)                | 0,08             |
| Возраст менопаузы<br>у матери, лет         | 46,2(3,2)             | 53,5(2,6)                | <b>&lt;0,001</b> |

\* среднее значение (стандартное отклонение), t-тест

Средняя продолжительность бесплодия в группе женщин с СОР составила 6,5 (5,4) лет, по сравнению с группой с НОР – 4,7 (3,8) лет ( $p=0,04$ ). Число женщин с первичным бесплодием в группе СОР было статистически больше, чем в группе НОР ( $p=0,001$ ). Среднее число попыток ЭКО в анамнезе у женщин с СОР было статистически выше ( $p=0,03$ ). Гравидарность и паритет не отличались значимо между группами женщин (Таблица 3.1.3.)

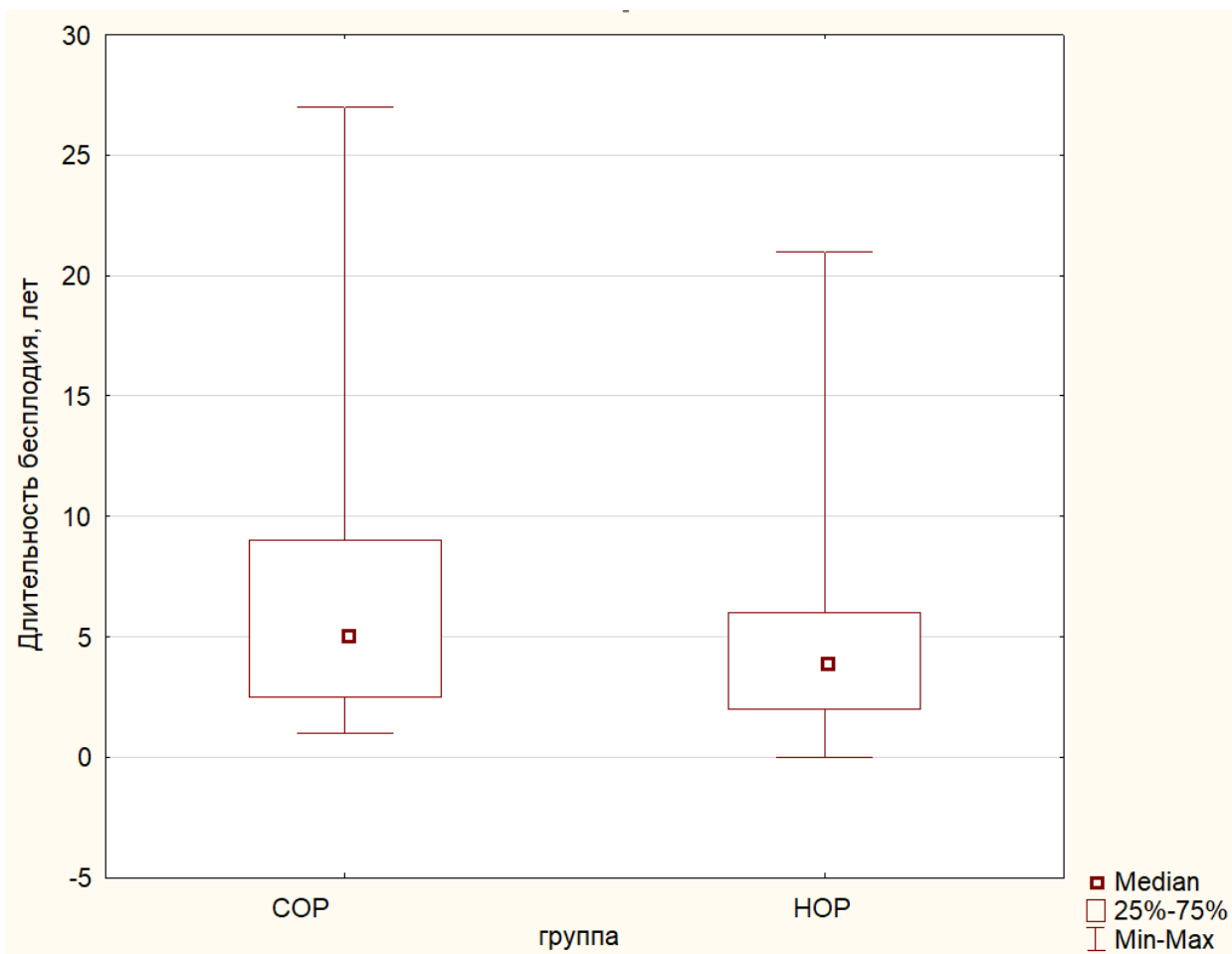
Таблица 3.1.3. **Репродуктивный анамнез женщин, включенных в исследование**

| Показатели  | Группа СОР<br>(n=256) | Группа НОР<br>(n=240) | P            |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Число женщин с первичным бесплодием/число женщин*                 | 181/256<br>(70,7%)    | 136/240<br>(56,7%)    | <b>0,001</b> |
| Средняя продолжительность бесплодия, лет**                        | 6,5 (5,4)             | 4,7 (3,8)             | <b>0,04</b>  |
| Кол-во женщин с ЭКО в анамнезе**                                  | 98 (38,3 %)           | 71 (29,6 %)           | <b>0,04</b>  |
| Число попыток ЭКО в анамнезе*                                     | 2,6(0,2)              | 1,8(0,3)              | <b>0,01</b>  |
| Число беременностей в анамнезе                                    | 160                   | 170                   | -            |
| Число родов/число беременностей в анамнезе**                      | 57/160 (35,6%)        | 66/170<br>(38,8%)     | 0,55         |
| из них преждевременные роды                                       | 6/57 (10,5%)          | 4/66 (6,1%)           | 0,38         |
| Число искусственных абортов/число беременностей в анамнезе**      | 38/160 (23,8%)        | 49/170<br>(28,8%)     | 0,29         |
| Число с/в/число беременностей в анамнезе**                        | 29/170<br>(17,1%)     | 39/160<br>(24,4%)     | 0,1          |
| Число эктопических беременностей/число беременностей в анамнезе** | 26/170<br>(15,3%)     | 26/160<br>(16,3)      | 0,81         |

\* абсолютное число (%),  $\chi^2$ -тест

\*\* среднее значение (стандартное отклонение), t-тест

На коробочном графике наглядно показано, что у женщин с СОР отмечается большая длительность бесплодия, чем у женщин с НОР (рис. 3.1.1.).



**Рисунок 3.1.1.** Коробочный график длительности бесплодия в группах женщин в зависимости от овариального резерва

При анализе структуры гинекологической патологии у женщин, включенных в исследование, было выявлено, что в группе COP значимо реже диагностировали наружно-генитального эндометриоз (НГЭ) 1-2 степени и аденомиоз ( $p < 0,001$ ). Данный факт свидетельствует о влиянии периферической конверсии в организме женщины эстрогенов, вовлеченных в развитие эндометриоза у женщин с HOP, тогда как количество женщин с миомой матки и хроническим эндометритом в группе COP было выше ( $p = 0,0304$ ), что свидетельствует о патогенетических механизмах вовлеченности андрогенных стероидов в данный процесс (Таблица 3.1.4.).

Таблица 3.1.4. Структура гинекологической патологии у женщин, включенных в исследование

| Заболевания  | Группа СОР (n=256) |      | Группа НОР (n=240) |      | ВСЕГО (n=496) |      | P*                |
|--|--------------------|------|--------------------|------|---------------|------|-------------------|
|  | n                  | %    | n                  | %    | n             | %    |                   |
| Хронический сальпингоофорит                          | 24                 | 10,0 | 18                 | 7,0  | 42            | 8,47 | 0,24              |
| Хронический эндометрит                               | 28                 | 11,7 | 15                 | 5,9  | 43            | 8,7  | <b>0,02</b>       |
| Аденомиоз/эндометриоз 1-2 ст.                        | 51                 | 21,3 | 117                | 45,7 | 168           | 33,9 | <b>&lt; 0,001</b> |
| Миома матки  | 56                 | 23,3 | 40                 | 15,6 | 96            | 19,4 | <b>0,03</b>       |
| Патология эндометрия (гиперплазия, полип эндометрия) | 53                 | 22,1 | 66                 | 25,8 | 119           | 24   | 0,33              |
| Доброкачественные заболевания шейки матки            | 21                 | 8,8  | 15                 | 5,9  | 36            | 7,26 | 0,22              |
| Эктопическая беременность                            | 26                 | 10,8 | 27                 | 10,5 | 53            | 10,7 | 0,92              |
| ИППП, в том числе                                    | 37                 | 15,4 | 36                 | 14,1 | 73            | 14,7 | 0,67              |
| Микоплазмоз  | 12                 | 5,0  | 16                 | 6,3  | 28            | 5,65 | 0,55              |
| Хламидиоз  | 17                 | 7,1  | 19                 | 7,4  | 36            | 7,26 | 0,8845            |

\* $\chi^2$ -тест

Анализ перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза можно представить следующим образом: сальпингоовариолизис (4,7%), коагуляция НГА (14%), резекция яичников (14,5%), тубэктомия (9,8%), миомэктомия (2,7%), полипэктомия (18,4%), лапароскопия (33,2%). Процент проведенных оперативных вмешательств в объеме сальпингоовариолизис, коагуляция очагов НГЭ был больше у женщин с СОР, по сравнению с женщинами с НОР. Тогда как миомэктомия была проведена у меньшего количества женщин с СОР по сравнению с группой женщин с НОР, где данный показатель составил 2,7% (таблица 3.1.5.).

Таблица 3.1.5. Сведения о перенесенных оперативных вмешательствах на органах малого таза у женщин, включенных в исследование

| Оперативное вмешательство | Группа СОР (n=256) |      | Группа НОР (n=240) |      | Всего (n=496) |      | P*           |
|---------------------------|--------------------|------|--------------------|------|---------------|------|--------------|
|                           | n                  | %    | n                  | %    | n             | %    |              |
| Сальпингоовариолизис      | 12                 | 4,7  | 1                  | 0,4  | 13            | 2,62 | <b>0,002</b> |
| Тубэктомия                | 25                 | 9,8  | 34                 | 14,2 | 59            | 11,9 | 0,13         |
| Коагуляция очагов НГЭ     | 35                 | 13,7 | 19                 | 7,9  | 54            | 10,9 | <b>0,04</b>  |
| Миомэктомия               | 7                  | 2,7  | 23                 | 9,6  | 30            | 6,05 | <b>0,001</b> |
| Полипэктомия              | 47                 | 18,4 | 43                 | 17,9 | 90            | 18,1 | 0,9          |
| Лапароскопия              | 85                 | 33,2 | 79                 | 32,9 | 164           | 33,1 | 0,95         |

\* $\chi^2$ -тест

При анализе общей соматической патологии частота встречаемости хронического цистита в группе СОР была выше. У женщин с СОР чаще, чем в группе НОР отмечалось наличие аутоиммунных заболеваний, хронического тонзиллита и цистита. Спектр сопутствующих соматических заболеваний представлен в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6. Структура соматической патологии у женщин, включенных в исследование

| Заболевание            | Группа СОР (n=256) |      | Группа НОР (n=240) |      | Всего |      | P*           | ОР 95% д.и.           |
|------------------------|--------------------|------|--------------------|------|-------|------|--------------|-----------------------|
|                        | n                  | %    | n                  | %    | n     | %    |              |                       |
| Болезни ЖКТ            | 44                 | 17,2 | 46                 | 19,2 | 90    | 18,1 | 0,57         | 0,9<br>(0,62 - 1,3)   |
| Аутоиммунный тиреоидит | 35                 | 13,7 | 15                 | 6,3  | 50    | 10,1 | <b>0,006</b> | 2,19<br>(1,23 - 3,9)  |
| Хронический тонзиллит  | 31                 | 12,1 | 14                 | 5,8  | 45    | 9,07 | <b>0,01</b>  | 2,08<br>(1,13 - 3,81) |
| Миопия                 | 43                 | 16,8 | 27                 | 11,3 | 70    | 14,1 | 0,08         | 1,49<br>(0,95 - 2,34) |
| Хронический цистит     | 34                 | 13,3 | 15                 | 6,3  | 49    | 9,88 | <b>0,01</b>  | 2,13<br>(1,19 - 3,8)  |

\* $\chi^2$ -тест

Таким образом, женщины с СОР в отличие от женщин с НОР были старше, имели более короткий менструальный цикл, у их матерей менопауза наступала раньше, продолжительность бесплодия была больше, чаще отмечалось первичное бесплодие, было большее число попыток ЭКО/ИКСИ в анамнезе, заболеваемость НГЭ и аденомиозом была меньше, а миомой матки, хроническим эндометритом, аутоиммунным тиреоидитом, хроническим тонзиллитом и хроническим циститом – больше.

### 3.2. Определение клинических характеристик андрогенного дефицита по данным опросника

На 1-м этапе исследования был разработан и валидирован опросник для оценки андрогенного дефицита у женщин с бесплодием (Female androgen deficiency – FAD) на основании основных описанных в литературе клинических симптомов андрогенного дефицита.

В анкетировании участвовали 496 женщин до вступления в программу ВРТ. Также была дополнительно набрана группа женщин, не имевших бесплодие (группа 3) (доноры ооцитов и добровольцы в количестве 240 человек). Набор женщин в данную группу производился методом пар для женщин группы 2. Пары подбирались по возрасту, ИМТ и gravidарности/паритету. Поэтому женщины данной группы не отличались по клиничко-анамнестическим параметрам от женщин группы 2 за исключением заболеваемости бесплодием в группе 2.

На начальном этапе опросник включал в себя 24 вопроса, однако после валидации в него были включены 12 вопросов, которые были разделены на 3 группы по 4 вопроса в каждой (см. Приложение 1):

1 группа – психологические факторы: проблемы со сном, нервозность, потеря мотивации, депрессия.

2 группа – соматические факторы: ухудшение самочувствия и общего состояния, боль и ломоту в мышцах и суставах, потливость и снижение мышечной силы.

3 группа – сексуальные факторы: снижение частоты сексуальных отношений, снижение сексуального желания/либидо, отсутствие оргазма при половых контактах, отсутствие сексуальных фантазий и сновидений.

Для отбора вопросов был проведен факторный анализ с помощью метода главных компонент (Таблица 3.2.1.).



Таблица 3.2.1. **Факторный анализ для отбора вопросов для опросника**

| <b>Объясненная совокупная дисперсия</b>           |                                |             |             |                                     |             |             |
|---|--------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------------|-------------|-------------|
| Компонент   | Начальные собственные значения |             |             | Извлечение суммы квадратов нагрузок |             |             |
|   | Всего                          | % дисперсии | Суммарный % | Всего                               | % дисперсии | Суммарный % |
| 1   | 3,122                          | 26,017      | 26,017      | 3,122                               | 26,017      | 26,017      |
| 2   | 2,385                          | 19,875      | 45,892      | 2,385                               | 19,875      | 45,892      |
| 3   | 1,191                          | 9,925       | 55,817      | 1,191                               | 9,925       | 55,817      |
| 4   | 0,944                          | 7,867       | 63,683      | -                                   | -           | -           |
| 5   | 0,804                          | 6,700       | 76,525      | -                                   | -           | -           |
| 6   | 0,737                          | 6,142       | 82,017      | -                                   | -           | -           |
| 7   | 0,659                          | 5,492       | 87,125      | -                                   | -           | -           |
| 8   | 0,613                          | 5,108       | 91,408      | -                                   | -           | -           |
| 9   | 0,514                          | 4,283       | 95,167      | -                                   | -           | -           |
| 10  | 0,451                          | 3,758       | 98,158      | -                                   | -           | -           |
| 11  | 0,359                          | 2,992       | 98,736      | -                                   | -           | -           |
| 12  | 0,221                          | 1,842       | 100,000     | -                                   | -           | -           |
| Метод выделения факторов: метод главных компонент |                                |             |             |                                     |             |             |

Извлечение факторов осуществлено методом главных компонент, при этом при проверке значений общности у всех переменных (вопросов анкеты) значение общности было равно 1, что свидетельствует о том, что дисперсия переменной целиком определяется выделяемым фактором. Были выбраны первые 3 фактора со значением больше 1. После проведения процедуры вращения методом Веримакс получены следующие результаты (Таблица 3.2.2.).

Таблица 3.2.2. Матрица коэффициентов значений компонентов

| Матрица коэффициентов значений компонентов   |           |        |        | Факторы                 |
|--|-----------|--------|--------|-------------------------|
|  | Компонент |        |        |                         |
|  | 1         | 2      | 3      |                         |
| Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, бессонница, ощущение недосыпания)                                 | 0,816     | -0,710 | 0,019  | Психологические факторы |
| Нервозность (раздражительность и /или агрессивность и /или беспокойство и /или плаксивость и/или тревожность)                    | 0,823     | -0,350 | 0,031  |                         |
| Потеря мотивации к чему-либо   | 0,837     | -0,013 | 0,014  |                         |
| Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)                              | 0,623     | -0,280 | 0,143  |                         |
| Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)                                      | -0,174    | 0,014  | 0,735  | Соматические факторы    |
| Боль и ломота в мышцах и суставах  | 0,045     | 0,191  | 0,886  |                         |
| Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения) | 0,033     | -0,096 | 0,403  |                         |
| Снижение мышечной силы (ощущение слабости)   | 0,217     | -0,270 | 0,785  |                         |
| Снижение способности и частоты сексуальных отношений   | -0,070    | 0,660  | 0,029  | Сексуальные факторы     |
| Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)                | -0,023    | 0,787  | -0,051 |                         |
| Отсутствие оргазма при половых контактах   | -0,217    | 0,696  | -0,036 |                         |
| Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений  | 0,161     | 0,791  | -0,161 |                         |

Критерий адекватности Кайзера-Мейера-Олкина свидетельствует о приемлемой адекватности факторного анализа для выборки.

Каждый пункт опросника был оценен в соответствии с пятью степенями выраженности симптомов: нет – 1 балл, редко (меньше, чем в половине случаев) – 2 балла, в половине случаев – 3 балла, часто (больше, чем в половине случаев) – 4 балла, постоянно – 5 баллов.

По каждой группе факторов тяжесть симптомов рассчитывалась путем суммирования баллов, полученных за соответствующие вопросы. Общий балл, характеризующий степень выраженности симптомов андрогенного

дефицита у женщин, высчитывался при суммировании показателей всех параметров.

Тестовую версию FAD проверяли в фокусной популяции 20 женщин группы 3 различных социально-экономических групп (высокий уровень доходов, низкий уровень доходов), уровня образования (среднее и высшее) и профессий (врачи, учителя, уборщицы и студентки), отношения к Центру (сотрудницы, пациентки) в процессе анонимного индивидуального интервьюирования. Данный этап состоял в тестировании опросника на основании мнения опрошенных. Ключевыми аспектами при тестировании в процессе интервьюирования были: корректность формулировки и доступность для восприятия, комфорт при выборе ответа, легкость оценки той или иной проблемы. В рамках этого этапа также проверяли валидность опросника на основании мнения интервьюированных и диапазон возможных проблем, включенных в исследование на основании мнения составителей анкеты. Внешнюю валидность оценивали по категориям понятности, легкости, удобству и полноте оценки, общему (среднему) показателю валидности, а также определяли информационную ценность опросника.

На втором этапе работы проводили апробацию опросника FAD вначале на женщинах с установленным андрогенным дефицитом (20 женщин в постменопаузе, получающих МГТ, с жалобами на нарушения сексуального функционирования) и 20 женщин без андрогенного дефицита (добровольцы в возрасте от 25 до 28 лет без каких-либо жалоб со стороны репродуктивной системы, соматически и гинекологически здоровые), затем на отобранных для исследования группах женщин. В рамках апробации вновь анализировали понятность и легкость заполнения опросника, оценивали качество данных при проведении тестирования, а также определяли суммарный балл.

Валидация разработанного опросника FAD включала оценку нескольких параметров – конструктивной валидности, надежности и чувствительности. Конструктивная валидность опросника оценивалась методами дискриминантной, критериальной и конвергентной ее проверки.

Дискриминантная валидность оценивалась методом известных групп, сравнивая суммарный балл по опроснику у женщин с бесплодием и СОР с женщинами групп 2 и 3. С целью оценки критериальной валидности опросника между полученным суммарным баллом и общим количеством испытываемых симптомов проводился корреляционный анализ. Для анализа надежности проводилась оценка внутреннего постоянства опросника методом вычисления коэффициента  $\alpha$ -Кронбаха (коэффициент внутренней согласованности).

В среднем заполнение опросника женщиной составило 3 мин. На основании результатов тестирования женщин оценивалась внешняя валидность с учетом показателей, выраженных в баллах от 0 до 1, – понятности, легкости и удобства оценки (для каждого симптома и для опросника в целом), а также полноты оценки (для опросника в целом): более высокий показатель характеризует лучшую внешнюю валидность инструмента по каждой из категорий. В целом для FAD получены высокие показатели внешней валидности: понятность – 1,0 балла, легкость и удобство оценки – 0,91 балла, полнота оценки – 0,87 балла. Общий (средний) показатель внешней валидности составил 0,88 балла. Выявленные в ходе тестирования комментарии женщин по некоторым вопросам в целом являлись незначительными и были обусловлены, скорее всего, индивидуальными особенностями женщин и внешними факторами. Таким образом, по результатам тестирования женщин, а также в ходе экспертной оценки была подтверждена приемлемость опросника FAD, его соответствие среде, высокие показатели содержательной и внешней валидности.

Для анализа структуры опросника был проведен разведочный факторный анализ с использованием метода главных компонент и способа вращения варимакс по критерию каменистой осыпи Кеттелла. Анализ структуры опросника проведен с использованием 12 пунктов, отражающих клинические проявления андрогенного дефицита и влияющих на качество жизни женщин. Показана устойчивая структура инструмента, свидетельствующая об удовлетворительной конструктивной валидности

опросника. Устойчивость структуры инструмента свидетельствует о корректном проведении адаптации на предыдущем этапе и является основой для возможности проведения корректной оценки симптомов/ проблем, влияющих на качество жизни.

При анализе надежности методом оценки внутреннего постоянства для 12 вопросов, связанных с проявлениями андрогенного дефицита, получено значение коэффициента  $\alpha$ -Кронбаха, равное 0,837. Данная величина свидетельствует о внутреннем постоянстве опросника FAD. В таблице 3.2.3. отражены значения коэффициента  $\alpha$ -Кронбаха при поочередном удалении пунктов опросника. Можно сделать вывод, что используемый инструмент позволяет проводить достаточно точную оценку симптомов/проблем, формирующихся при андрогенном дефиците у женщин репродуктивного возраста на раннем этапе.

Таблица 3.2.3. Показатели коэффициента  $\alpha$ -Кронбаха для всех пунктов опросника FAD

| <b>Психологические факторы</b>   | <b>Коэффициент <math>\alpha</math>-Кронбаха</b> |
|--|---|
| Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, бессонница, ощущение недосыпания)                                 | 0,826   |
| Нервозность (раздражительность и /или агрессивность и /или беспокойство и /или плаксивость и/или тревожность)                    | 0,818   |
| Потеря мотивации к чему-либо   | 0,821   |
| Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)                              | 0,815   |
| <b>Соматические факторы</b>  |   |
| Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения, скорость движения действий)          | 0,82  |
| Боль и ломота в мышцах и суставах  | 0,838   |
| Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения) | 0,821   |
| Снижение мышечной силы (ощущение слабости)   | 0,822   |
| <b>Сексуальные факторы</b>   |   |
| Снижение способности и частоты сексуальных отношений   | 0,819   |
| Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)                | 0,819   |
| Отсутствие оргазма при половых контактах   | 0,834   |
| Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений  | 0,844   |
| Общий коэффициент  | 0,838   |
| Стандартизированный  | 0,837   |

Анализ связи суммарного балла опросника с количеством предъявляемых жалоб и симптомов показал, что среди наиболее ярко проявляющихся симптомов у женщин с СОР были нервозность (3,4 (1,4) балла), снижение способности и частоты сексуальных отношений (2,9 (1,2) балла), ухудшение самочувствия и общего состояния (2,8 (1,3) балла), снижение сексуального желания/либидо (2,8 (1,1) балла). При анализе корреляций между суммарным баллом по FAD и количеством симптомов у женщин с СОР выявлена статистически значимая отрицательная сильная связь

( $r = -0,76$ ;  $p < 0,001$ ). Чем больше симптомов испытывает женщина, тем хуже показатели качества жизни. Полученный результат отражает хорошую критериальную валидность опросника FAD (Таблица 3.2.4.).

Таблица 3.2.4. Показатели частоты предъявляемых жалоб

| Показатель, баллы n =496   | Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) |
|--|---------------------------------------|
| <b>Психологические факторы</b>   | 9 (6; 13)                             |
| Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, бессонница, ощущение недосыпания)                                 | 2 (1; 3)                              |
| Нервозность (раздражительность и /или агрессивность и /или беспокойство и /или плаксивость и/или тревожность)                    | 3 (2; 4)                              |
| Потеря мотивации к чему-либо   | 2 (1; 3)                              |
| Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)                              | 2 (1; 3)                              |
| <b>Соматические факторы</b>  | 9 (7; 11)                             |
| Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения, скорость движения в целом)           | 2 (1; 4)                              |
| Боль и ломота в мышцах и суставах  | 2 (1; 3)                              |
| Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения) | 2 (1; 3)                              |
| Снижение мышечной силы (ощущение слабости)   | 2 (2; 3)                              |
| <b>Сексуальные факторы</b>   | 8 (5; 12)                             |
| Снижение способности и частоты сексуальных отношений   | 2 (1; 3)                              |
| Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)                | 2 (1; 3)                              |
| Отсутствие оргазма при половых контактах   | 2 (1; 3)                              |
| Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений  | 1 (1; 3)                              |
| <b>Сумма баллов</b>  | 26 (5,1)                              |

С целью определения чувствительности опросника FAD был проведен анализ, в ходе которого выполняли сравнение суммарного балла в группах женщин с бесплодием и СОР с группой женщин с бесплодием и НОР и группы женщин, не страдающих бесплодием, методом «известных групп»: суммарный балл качества жизни по опроснику у здоровых женщин и женщин с НОР был ниже, чем у женщин с СОР, 18,4(4,1) против 31,7(6,2) (парный тест Стьюдента,  $p < 0,001$ ). Эти данные характеризуют удовлетворительную дискриминантную

валидность опросника.

**Таким образом,** на основании данной части исследования был создан и валидирован опросник для оценки клинических проявлений андрогенного дефицита у женщин с бесплодием, который наряду с исследованием уровня андрогенов лег в основу создания критериев андрогенного дефицита у женщин.

### **3.3. Референсные интервалы уровней андрогенных стероидов в крови у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста**

На 2-м этапе исследования был произведен расчет референсных интервалов (РИ) для уровней андрогенных стероидов. В данную часть исследования были включены данные 1140 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, которые были разделены на 2 группы в зависимости от возраста: раннего (18-34 года) и позднего (35 лет и старше) репродуктивного возраста. В группе позднего репродуктивного возраста производили стратификацию на 2 подгруппы: женщины среднего (35-39 лет) и позднего (40-49 лет) репродуктивного возраста.

Число женщин в каждой подгруппе в зависимости от возраста и вида изучаемого андрогена и ГСПС представлено в таблице 3.3.1.

**Таблица 3.3.1. Количество определений изучаемых лабораторных показателей в обследуемых подгруппах**

| <b>Показатель</b> | <b>Группа РРВ<br/>18-34 лет</b> | <b>Группа ПРВ<br/>35-49 лет</b> | <b>35-39 лет</b> | <b>40-49 лет</b> | <b>Всего<br/>женщин</b> |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|
| T <sub>общ</sub>  | 549                             | 552                             | 316              | 236              | 1101                    |
| T <sub>св</sub>   | 541                             | 222                             | 130              | 92               | 763                     |
| ГСПС              | 166                             | 117                             | 64               | 53               | 283                     |
| ДГТ               | 280                             | 173                             | 102              | 71               | 453                     |
| А                 | 193                             | 120                             | 70               | 50               | 313                     |
| ДГЭА-С            | 436                             | 477                             | 274              | 203              | 913                     |

РРВ – ранний репродуктивный возраст, ПРВ – поздний репродуктивный возраст



Медианы и РИ андрогенных стероидов и ГСПС в группах женщин различного возраста представлены в таблице 3.3.2. Был произведен расчет медиан и перцентильного интервала 2,5-97,5 для всех андрогенных стероидов, как в 2-х группах ПРВ и РРВ, так и в подгруппах 35-39 лет и 40-49 лет.

**Таблица 3.3.2. Медианы и референсные интервалы уровня андрогенных стероидов и ГСПС у женщин различного возраста**

|                             | Группа<br>РРВ<br>18-34 лет | Группа<br>ПРВ<br>35-49 лет | Группа<br>35-39 лет | Группа<br>40-49<br>лет | Референсный<br>интервал<br>производител<br>я реагентов<br>(20-49 лет) |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|------------------------|---|
| Т <sub>общ.</sub> (нмоль/л) |                            |                            |                     |                        |   |
| Медиана                     |                            |                            |                     |                        |   |
| Нижний предел               | 0,90                       | 0,71                       | 0,74                | 0,69                   |   |
| Верхний предел              | 0,24                       | 0,17                       | 0,19                | 0,15                   | 0,52  |
|                             | 2,25                       | 1,80                       | 1,91                | 1,72                   | 2,50  |
| Т <sub>св.</sub> (пг/мл)    |                            |                            |                     |                        |   |
| Медиана                     | 1,60                       | 1,20                       | 1,23                | 1,10                   |   |
| Нижний предел               | 0,30                       | 0,28                       | 0,30                | 0,28                   | 0,04  |
| Верхний предел              | 4,00                       | 3,74                       | 3,80                | 3,31                   | 4,18  |
| ГСПС (нмоль/л)              |                            |                            |                     |                        |   |
| Медиана                     | 61,00                      | 62,40                      | 65,90               | 61,20                  |   |
| Нижний предел               | 19,50                      | 15,90                      | 15,90               | 27,60                  | 26,00   |
| Верхний предел              | 115,00                     | 118,00                     | 118,00              | 114,00                 | 114,00  |
| ДГТ (пг/мл)                 |                            |                            |                     |                        |   |
| Медиана                     | 269,00                     | 231,50                     | 234,15              | 222,80                 |   |
| Нижний предел               | 125,35                     | 92,90                      | 92,90               | 79,20                  | 24,00   |
| Верхний предел              | 352,40                     | 353,30                     | 351,50              | 353,60                 | 368,00  |
| А (нмоль/л)                 |                            |                            |                     |                        |   |
| Медиана                     |                            |                            |                     |                        |   |
| Нижний предел               | 9,42                       | 7,95                       | 8,24                | 6,20                   |   |
| Верхний предел              | 3,96                       | 1,47                       | 2,48                | 1,05                   | 1,0   |
|                             | 14,30                      | 12,80                      | 13,40               | 10,70                  | 12,2  |
| ДГЭА-С (мкмоль/л)           |                            |                            |                     |                        |   |
| Медиана                     | 5,60                       | 4,04                       | 4,23                | 3,91                   |   |
| Нижний предел               | 1,65                       | 1,20                       | 1,40                | 0,96                   | 0,90  |
| Верхний предел              | 11,70                      | 9,85                       | 10,30               | 9,44                   | 11,70   |

Статистическая значимость различий уровня андрогенных стероидов между группами представлена в таблице 3.3.3. Медианы всех андрогенных

стероидов были значимо ниже у женщин ПРВ. Медианы ГСПС не отличались в группах женщин.

**Таблица 3.3.3. Статистическая значимость различий уровней андрогенных стероидов в крови у женщин ПРВ и РРВ**

|                | <b>T<sub>общ.</sub></b> | <b>T<sub>св.</sub></b> | <b>ДГТ</b> | <b>ДГЭА-С</b> | <b>A</b> | <b>ГСПС</b> |
|----------------|-------------------------|------------------------|------------|---------------|----------|-------------|
| <b>ПРВ/РРВ</b> | *                       | *                      | *          | *             | *        | NS          |

\*- различия значимы при  $p < 0,05$ , NS- различия незначимы

Так, РИ значений  $T_{общ.}$  согласно данным производителя тест-систем разработаны без детализации возраста для женщин от 20 до 49 лет. В связи с тем, что РРВ характеризуется стабильной гормональной функцией, а ее снижение, согласно популяционным данным начинается преимущественно после 35 лет, мы сочли целесообразным провести гормональное обследование после дополнительной стратификации женщин по возрасту, выделив следующие возрастные интервалы: 18-34, 35-39 и 40-49 лет. Согласно полученным данным, нижний референсный предел для показателя  $T_{общ.}$  для женщин 18-34 лет составил 0,24 нмоль/л, 35-39 лет - 0,19 нмоль/л, 40-49 лет - 0,15 нмоль/л (Таблица 3.3.2)

Также для  $T_{св.}$ , согласно данным производителя тест-систем, нормативные значения без детализации возраста для женщин составляют 0,04-4,18 пг/мл. Как показали наши данные, нижний референсный предел у женщин РРВ и ПРВ не отличался, составив 0,30 пг/мл и 0,28 пг/мл, соответственно. Уровень  $T_{св.}$  напрямую связан с ГСПС.  $T_{общ.}$  в крови представлен в 3-х видах:  $T_{св.}$ , не связанный с белком (1-3 %),  $T$ , соединенный с ГСПС (60-70%), и  $T$ , связанный с альбумином (слабосвязанный  $T$ , 25-40 %). Свободная и слабосвязанная формы – биодоступные формы  $T$ , обладающие биологической активностью. Такая взаимосвязь предопределяет целесообразность измерения  $T_{св.}$ , нежели  $T_{общ.}$

Для ГСПС, согласно данным производителя реагентов, нормативные значения составляют 26,0-114,0 нмоль/л, как видно из таблицы 3.1.2, его

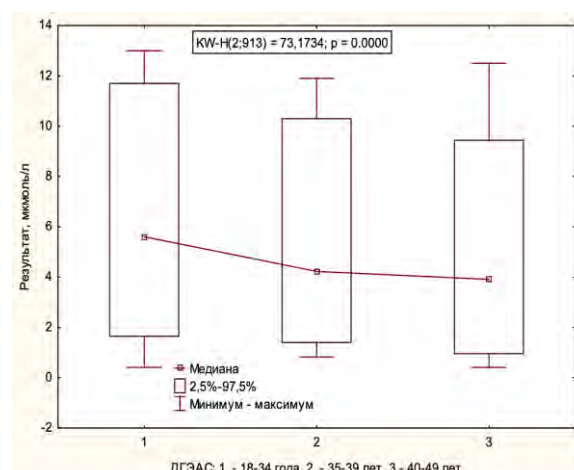
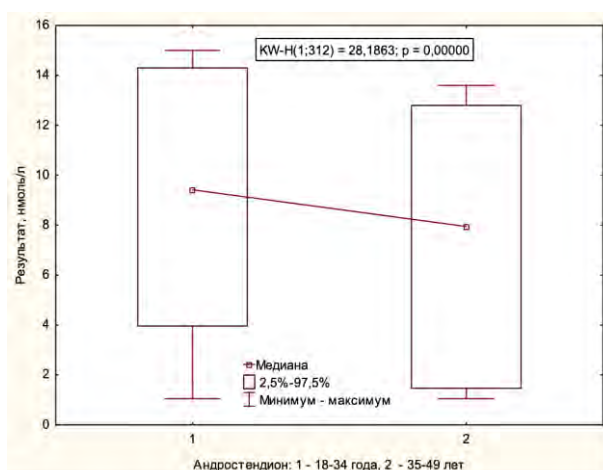
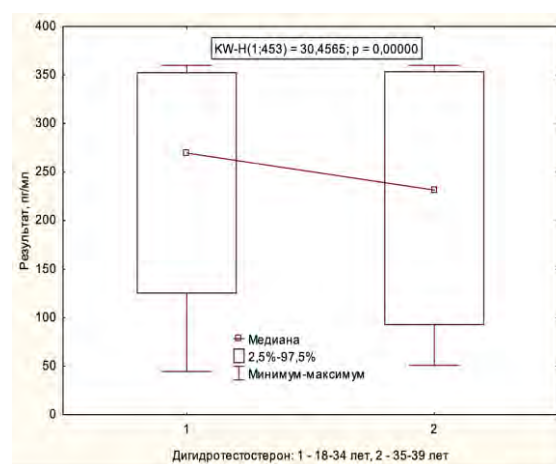
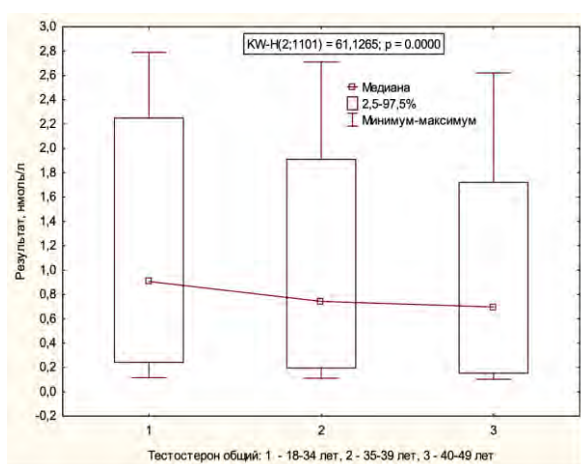
показатели не имели значимого отличия с таковым у женщин различного репродуктивного возраста. Нижний референсный показатель ГСПС для группы раннего репродуктивного возраста составил 19,5 нмоль/л, в то время как для группы позднего репродуктивного возраста – 15,9 нмоль/л ( $p > 0,05$ ).

ДГТ – биологически активная форма, образующаяся из Т в клетках органов-мишеней под воздействием  $5\alpha$ -редуктазы. Без учета возрастных особенностей, согласно данным производителя тест-систем, диапазон его нормативных референсных значений составляет от 24,0 до 368,0 пг/мл. Полученные нами данные свидетельствуют о значимом снижении как верхнего, так и нижнего референсных показателей ДГТ с увеличением возраста женщин, особенно выраженном после 40 лет. Однако вследствие малого объема выборки для женщин в возрасте 40-49 лет результаты оказались недостоверными. С учетом предложенной стратификации женщин по возрасту нижним нормативным значением ДГТ является: для 18-34 лет – 125,35 пг/мл, для 35-49 лет – 92,90 пг/мл.

А – промежуточный продукт образования Т и Е2. Он имеет относительно слабую андрогенную активность, однако содержание его в сыворотке крови как в норме, так и при ряде патологических состояний, обычно превышает уровень Т. Концентрация сывороточного А является маркером биосинтеза андрогенных стероидов. Согласно данным производителя тест-систем, его нормативные значения лежат в диапазоне от 1,0 до 12,2 нмоль/л. Полученные в нашем исследовании данные отражают значимое снижение как верхнего, так и нижнего референсных значений ДГТ с увеличением возраста женщин, также более выраженное после 40 лет. Однако недостаточный объем выборки женщин 40-49 лет не позволил расценить полученные данные как достоверные. Поэтому, с учетом используемой стратификации женщин нижним нормативным значением А следует считать: для 18-34 лет – 3,96 нмоль/л, для 35-49 лет – 1,47 нмоль/л.

ДГЭА-С – один из андрогенных стероидов, продуцируемых надпочечниками и тека-клетками фолликулов. Концентрация ДГЭА-С в крови

проявляет выраженную возраст-ассоциированную зависимость – нарастает по мере взросления девочки, с пиком в возрастном периоде с 20 до 30 лет, затем постепенно снижается, особенно после 40 лет [19]. Согласно нормативам производителя тест-систем, его референсные значения без учета возраста составляют от 0,90 до 11,70 мкмоль/л. Имеющиеся литературные сведения и полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее корректной является принятая нами стратификация по возрасту и соответствующие нижние референсные значения: для 20-34 лет – 1,65 мкмоль/л, 35-39 лет – 1,40 мкмоль/л и 40-49 лет – 0,96 мкмоль/л. Референсные интервалы измеренных андрогенных стероидов представлены на рисунке 3.3.1.



**Рисунок 3.3.1.** Референсные интервалы уровня андрогенных стероидов в крови у женщин в зависимости от возраста

Таким образом, в данной части исследования с помощью иммунохимических методов (ИХЛА) были определены референсные интервалы уровня андрогенных стероидов в сыворотке крови.

### 3.4. Сравнение методов ВЭЖХ-МС и ИХЛА в исследовании уровней андрогенных стероидов в сыворотке крови

На 3-м этапе исследования у 496 женщин определены уровни андрогенных стероидов двумя методами – ВЭЖХ-МС и ИХЛА согласно правилам, описанным в главе 2.3.4. Для этого каждая женщина по информированному согласию сдавала кровь в две пробирки.

Уровень ЛГ, ФСГ, Е2 был в пределах референсных значений у всех женщин. Уровень АМГ был ниже референсного значения (1,2 нг/мл) у n=256 женщин. Уровень андрогенных стероидов сильно варьировал, тогда как уровень 17-ОП и А был значимо ниже у женщин с СОР.

Результаты измерений стероидного профиля методом ВЭЖХ-МС приведены в таблице 3.4.1. Статистически значимые различия между концентрациями стероидных гормонов в группах сравнения наблюдались для кортизола, кортикостерона, ДГЭА-С и Тобщ.

Таблица 3.4.1. Результаты измерения стероидного профиля методом ВЭЖХ-МС

| Показатель                  | Группа СОР n=256    | Группа НОР n=240    | P*           |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| Кортизол, нмоль/л           | 215,1(196,2, 300,6) | 344,3(284,5, 410,0) | <b>0,003</b> |
| Дезоксикортизол, нмоль/л    | 0,63 (0,40, 0,79)   | 0,63(0,57, 0,82)    | 0,61         |
| Кортикостерон, нмоль/л      | 4,27(3,21, 7,80)    | 8,90(5,71, 14,86)   | <b>0,03</b>  |
| ДГЭА-С, мкмоль/л            | 3,83(2,78, 5,44)    | 5,64(4,21, 8,0)     | <b>0,03</b>  |
| T <sub>общ.</sub> , нмоль/л | 0,67(0,56, 0,96)    | 0,93(0,77, 1,04)    | <b>0,03</b>  |
| Андростендион, нмоль/л      | 3,18(2,48, 4,27)    | 4,52(3,31, 4,99)    | 0,06         |
| 17-ОП, нмоль/л              | 0,93(0,65,1,84)     | 1,24(0,69, 1,87)    | 0,52         |
| ДГТ, пг/мл                  | 94,3(76,6, 190,8)   | 122,4(121,9, 224,4) | 0,24         |
| Прогестерон, нмоль/л        | 1,13 (0,82, 4,05)   | 0,74 (0,67, 7,55)   | 0,28         |

\*медиана (интерквартильный интервал), тест Манна-Уитни

В таблице 3.4.2. приведены результаты измерений гормонов методом

ИХЛА для каждой группы женщин. Статистически значимые отличия концентраций наблюдались для кортизола, 17-ОП и А.

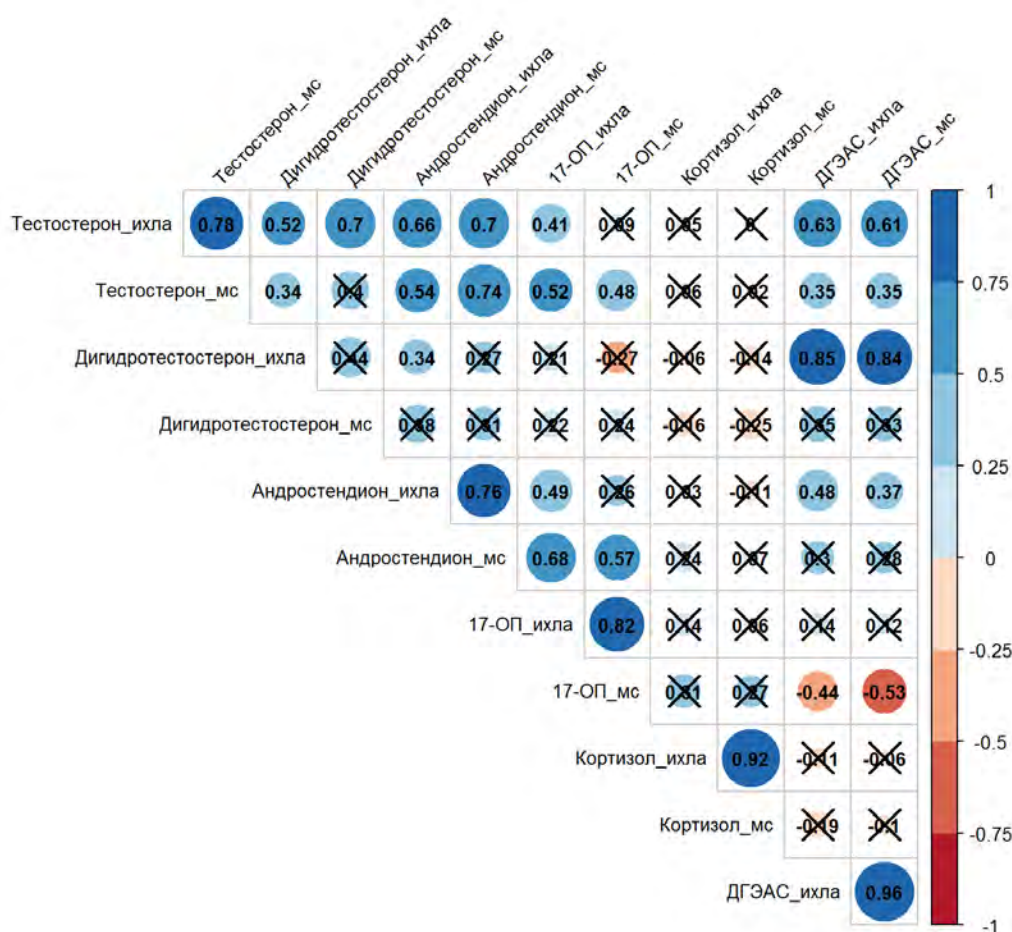
Таблица 3.4.2. Результаты измерения гормонального профиля женщин методом ИХЛА

| Показатель                  | Группа СОР n=256     | Группа НОР n=240     | Р *              |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| ЛГ, мМЕ/мл                  | 5,3 (2,8-8,3)        | 5,1 (3,2-9,8)        | 0,11             |
| ФСГ, мМЕ/мл                 | 7,9 (6,3-9,5)        | 6,7 (4,6-8,8)        | 0,11             |
| Е2, пмоль/л                 | 118,3 (74,7; 213,3)  | 200,6 (127,5; 382,4) | 0,06             |
| Пролактин, мМЕ/л            | 218,0 (146,0; 293,0) | 265,0 (186,0; 391,8) | 0,06             |
| Т <sub>общ.</sub> , нмоль/л | 0,7 (0,5;1,2)        | 1,1 (0,6;1,7)        | 0,06             |
| Т <sub>св.</sub> , пг/мл    | 1,7 (0,6;2,1)        | 2,1 (0,7;3,3)        | 0,47             |
| ДГТ, пг/мл                  | 294 (152;554)        | 269(201,5;422,0)     | 0,08             |
| ДГЭА-С, мкмоль/л            | 4,5 (2,4;6,8)        | 4,6 (2,6;7,7)        | 0,20             |
| 17-ОП, нмоль/л              | 2,2 (1,0;4,3)        | 3,15 (2,3;3,8)       | <b>0,02</b>      |
| А, нмоль/л                  | 4,5 (2,5;7,0)        | 8,9 (7,1;11,6)       | <b>&lt;0,001</b> |
| АМГ, нг/мл                  | 1,0 (0,2;1,2)        | 2,7 (1,3;5,6)        | <b>&lt;0,001</b> |
| ТТГ, мМЕ/л                  | 1,9 (1,5; 2,6)       | 1,9 (1,2; 2,8)       | 0,94             |
| Кортизол, нмоль/л           | 247 (222, 342)       | 354,5 (289 453,3)    | <b>0,035</b>     |

\* медиана (интерквартильный интервал), тест Манна-Уитни

Для ответа на вопрос о согласованности данных измерений, полученных методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС, в одной и той же пробе был проведен корреляционный анализ. Результаты вычислений представлены на рисунке 3.4.1. Зачеркнутые клетки соответствуют результатам, которые не имеют статистической значимости. Пометка «МС» соответствует результатам масс-спектрометрических измерений, а «ИХЛА» - результатам, полученных методом иммунохемилюминесцентного анализа. На основе результатов сравнительного корреляционного анализа между результатами измерений двумя разными методами можно сделать вывод, что высокий коэффициент корреляции наблюдаются для ДГЭА-С ( $r=0,96$ ), кортизола ( $r=0,92$ ) и 17-ОП ( $r=0,82$ ). С учетом пола и специфики исследуемой выборки все эти гормоны содержатся в достаточно высоких концентрациях в сыворотке крови. Для гормонов с более низкими концентрациями в крови коэффициенты корреляции между результатами измерения разными методами ниже 0,8 для А

( $r=0,76$ ) и Т ( $r=0,78$ ), а для ДГТ коэффициент корреляции даже ниже 0,5 и не имеет статистической значимости.



**Рисунок 3.4.1.** Коэффициенты корреляции между концентрациями гормонов, определенных методом ИХЛА и ВЭЖХ-МС в одном и том же образце

Более детальный регрессионный анализ всех рассмотренных выше гормонов методами ВЭЖХ-МС и ИХЛА в одной и той же пробе приведен на рисунке 3.4.2. Регрессионные зависимости описываются формулами:

$$\text{DHEA-S}_{\text{MC}} = -32,03 + 0,87 \cdot \text{DHEA-S}_{\text{IHLA}}$$

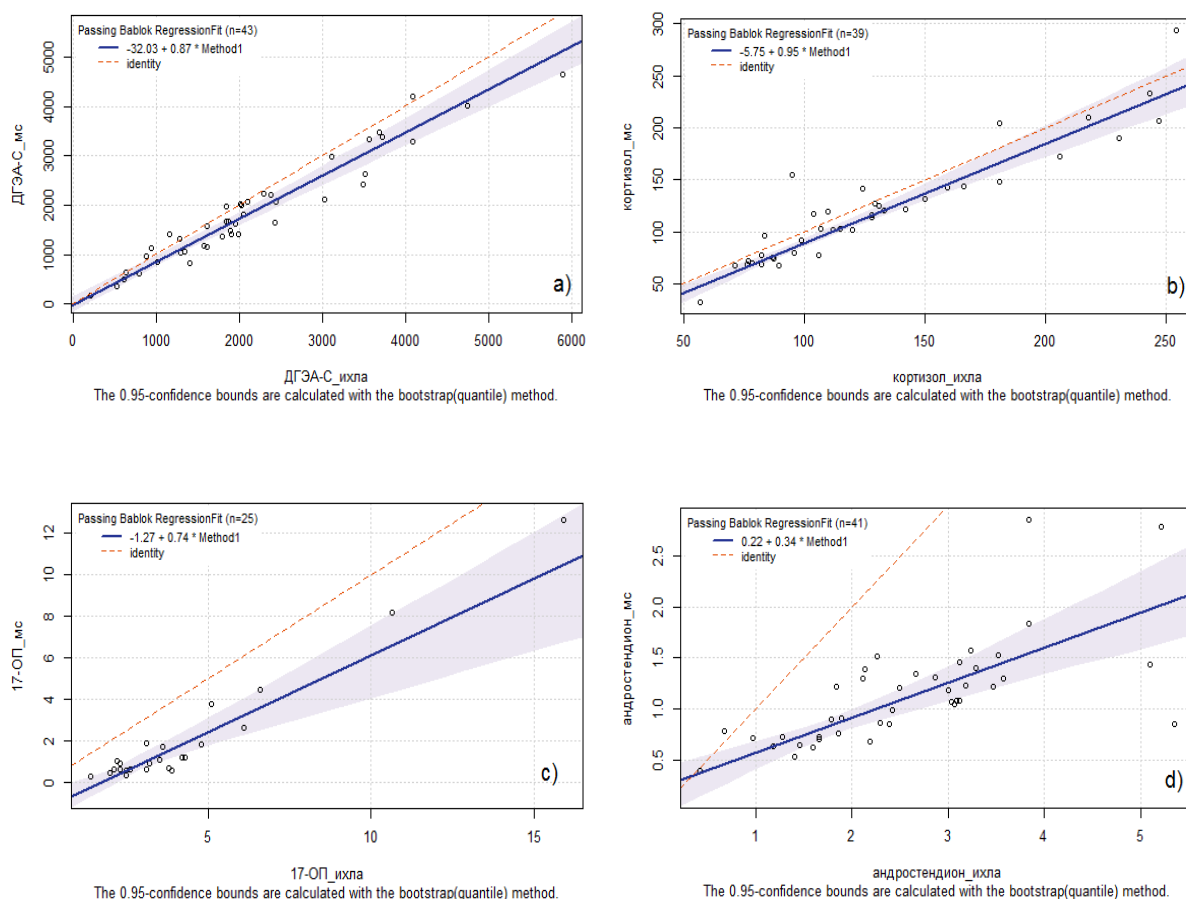
$$\text{cortisole}_{\text{MC}} = -5,75 + 0,95 \cdot \text{cortisole}_{\text{IHLA}}$$

$$17\text{-}\alpha\text{-oh-progesterone}_{\text{MC}} = -0,42 + 0,74 \cdot 17\text{-}\alpha\text{-oh-progesterone}_{\text{IHLA}}$$

$$\text{androstendione}_{\text{MC}} = 0,22 + 0,34 \cdot \text{androstendione}_{\text{IHLA}}$$

Несмотря на высокую степень корреляции ДГЭА-С и кортизола, результаты измерения концентраций стероидных гормонов методом ИХЛА выше результатов ВЭЖХ-МС-измерений, но данный люфт можно

нивелировать, используя полученные регрессии. В целом все результаты лежат достаточно близко к зависимости  $y=x$ , что подтверждает регрессионный анализ методом PaBaLa, хотя имеет место небольшой разброс результатов ИХЛА относительно данных ВЭЖХ-МС.



**Рисунок 3.4.2.** Сравнительный регрессионный анализ результатов измерений ИХЛА и ВЭЖХ-МС для ДГЭА-С (а), кортизола (b), 17-ОП (c) и А (d)

**Таким образом,** в данной части исследования была продемонстрирована сильная корреляционная связь между уровнями андрогенных стероидов в сыворотке крови, измеренными двумя методами – ИХЛА и ВЭЖХ-МС.

### 3.5. Критерии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста

Было проведено сравнение 2-х групп женщин на основании опросника FAD (Таблица 3.5.1.).



Таблица 3.5.1. Данные опросника FAD у женщин с бесплодием в зависимости от овариального резерва

| №   | Параметры  | Группа<br>СОР<br>n=256 | Группа<br>НОР<br>n=240 | P*     |
|-----|--|------------------------|------------------------|--------|
|     | <b>Психологические факторы</b>   | 11 (8 - 13,5)          | 7 (6 - 11)             | <0,001 |
| 1.  | Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, бессонница, ощущение недосыпания)                                 | 3 (2 - 3)              | 2 (1 - 3)              | 0,008  |
| 2.  | Нервозность (раздражительность и /или агрессивность и /или беспокойство и /или плаксивость и/или тревожность)                    | 4 (2 - 5)              | 2 (2 - 3)              | <0,001 |
| 3.  | Потеря мотивации к чему-либо   | 2 (1,5 - 3)            | 2 (1 - 3)              | 0,003  |
| 4.  | Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)                              | 2<br>(1 - 3)           | 1<br>(1 - 2)           | 0,010  |
|     | <b>Соматические факторы</b>  | 10 (8 - 12)            | 6 (5 - 8)              | <0,001 |
| 5.  | Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)                                      | 3<br>(1 - 4)           | 1<br>(1 - 2)           | <0,001 |
| 6.  | Боль и ломота в мышцах и суставах  | 2 (2 - 3)              | 1 (1 - 2)              | <0,001 |
| 7.  | Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения) | 2 (2 - 3)              | 2 (1 - 2)              | 0,041  |
| 8.  | Снижение мышечной силы (ощущение слабости)   | 3 (2 - 3)              | 2 (1 - 3)              | <0,001 |
|     | <b>Сексуальные факторы</b>   | 11 (8,5 - 13)          | 4,5 (2 - 6)            | <0,001 |
| 9.  | Снижение способности и частоты сексуальных отношений   | 3 (2 - 4)              | 1 (0 - 2)              | <0,001 |
| 10. | Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)                | 3 (2 - 3)              | 1 (0 - 2)              | <0,001 |
| 11. | Отсутствие оргазма при половых контактах   | 3 (2 - 3)              | 1 (1 - 1)              | <0,001 |
| 12. | Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений  | 2 (1 - 3)              | 1 (1 - 1)              | <0,001 |
|     | <b>Сумма баллов</b>  | 30 (26 - 37)           | 17 (15 - 23)           | <0,001 |

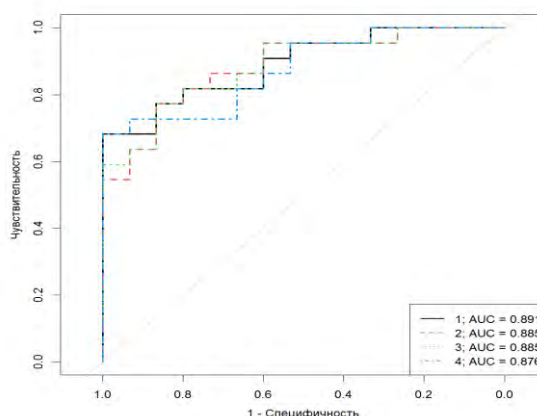
\*медиана (интерквартильный интервал), тест Манна-Уитни

При ранжировании частоты встречаемости клинических проявлений андрогенного дефицита было выявлено, что у женщин с СОР они встречаются в 3-6 раз чаще, чем у женщин без СОР, в том числе и снижение сексуального функционирования. Был проведен многофакторный бинарный регрессионный

анализ с построением ROC-кривой для выявления порогового суммарного балла, максимально отражающего клинические проявления андрогенного дефицита, различающего женщин с СОР и НОР. Данный порог составил **27 баллов** (чувствительность модели 97,22%, специфичность – 96,49%, AUC –  $0,8 \pm 0,04$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, сумма баллов 27 и более по данным опросника FAD у женщин репродуктивного возраста с бесплодием свидетельствует о наличии симптомов андрогенного дефицита.

Далее был произведен поиск андрогенных стероидов и их уровней, максимально связанных с клиническими проявлениями андрогенного дефицита в данной группе женщин (при сумме баллов опросника FAD 27 и более баллов). Для диагностики андрогенного дефицита требуется измерение панели гормонов, при этом можно использовать как ВЭЖХ-МС, так и ИХЛА, однако в клинической практике метод ИХЛА является рутинным методом, в отличие от ВЭЖХ-МС, в связи с чем он был выбран для оценки уровней андрогенных стероидов.

На рисунке 3.5.1. приведен ROC анализ данных, полученных методом ИХЛА у женщин с клиническими проявлениями андрогенного дефицита по результатам опросника. Из всего множества кривых отображены 4 с максимальным AUC.



**Рисунок 3.5.1.** ROC-кривые логистических регрессионных моделей, разработанных на основании концентраций стероидных гормонов, измеренных методом ИХЛА, при наличии клинических проявлений андрогенного дефицита по результатам опросника (цифры соответствуют панелям гормонов для построения модели: 1-ДГЭА-С, 17-ОП, А; 2-ДГЭА-С, 17-ОП; 3-ДГЭА-С, 17-ОП, Т; 4-ДГЭА-С, А)

Параметры и характеристики найденных логистических моделей, приведенных на рисунке 3.5.1., представлены в таблице 3.5.2. и 3.5.3. В целом для постановки диагноза недостаточно измерения одного гормона: наиболее точные модели должны содержать данные об уровне хотя бы двух гормонов.

**Таблица 3.5.2. Характеристики моделей логистической регрессии, позволяющих определить наличие андрогенного дефицита по концентрации стероидных гормонов, измеренных в сыворотке крови методом ИХЛА**

| Показатель  | AUC  | Пороговое значение | Чувствительность | Специфичность | Положительная предсказательная ценность |
|---|------|--------------------|------------------|---------------|---|
| ДГЭА-С <sub>ихла</sub> ,<br>17-ОП <sub>ихла</sub> , А <sub>ихла</sub> | 0,89 | 0,72               | 0,77(0,55; 1)    | 1(0,73; 1)    | 1(0,81; 1)                              |
| ДГЭА-С <sub>ихла</sub> ,<br>17-ОП <sub>ихла</sub>                     | 0,88 | 0,63               | 0,86(0,55; 1)    | 0,87(0,6; 1)  | 0,91(0,79; 1)                           |
| ДГЭА-С <sub>ихла</sub> ,<br>17-ОП <sub>ихла</sub> , Т <sub>ихла</sub> | 0,88 | 0,61               | 0,82(0,55; 1)    | 0,93(0,6; 1)  | 0,94(0,79; 1)                           |
| ДГЭА-С <sub>ихла</sub> , А <sub>ихла</sub>                            | 0,88 | 0,72               | 0,73(0,55; 1)    | 1(0,67; 1)    | 1 (0,81; 1)                             |

**Таблица 3.5.3. Параметры моделей логистической регрессии, позволяющих дифференцировать женщин по концентрации стероидных гормонов, измеренных в сыворотке крови методом ИХЛА**

| № модели | Коэффициент                       | Величина коэффициента | Ошибка | Критерий Вальда | p     |
|----------|-----------------------------------|-----------------------|--------|-----------------|-------|
| 1        | Свободный член                    | 5,0669                | 2,3905 | 2,1196          | 0,034 |
|          | ДГЭА-С <sub>ихла</sub> [МКМОЛЬ/Л] | -0,6605               | 0,3145 | -2,1            | 0,035 |
|          | 17-ОП <sub>ихла</sub> [НМОЛЬ/Л]   | -0,1618               | 0,1659 | -0,9755         | 0,329 |
|          | А <sub>ихла</sub> [НМОЛЬ/Л]       | -0,2016               | 0,1428 | -1,4124         | 0,157 |
| 2        | Свободный член                    | 4,1178                | 2,0592 | 1,9997          | 0,045 |
|          | ДГЭА-С <sub>ихла</sub> [МКМОЛЬ/Л] | -0,725                | 0,2856 | -2,5381         | 0,011 |
|          | 17-ОП <sub>ихла</sub> [НМОЛЬ/Л]   | -0,2309               | 0,1504 | -1,5356         | 0,124 |
| 3        | Свободный член                    | 4,229                 | 2,1403 | 1,9759          | 0,048 |
|          | ДГЭА-С <sub>ихла</sub> [МКМОЛЬ/Л] | -0,6673               | 0,3015 | -2,213          | 0,026 |
|          | 17-ОП <sub>ихла</sub> [НМОЛЬ/Л]   | -0,2046               | 0,1571 | -1,3021         | 0,192 |
|          | Т <sub>ихла</sub> [НМОЛЬ/Л]       | -0,6472               | 0,9482 | -0,6826         | 0,494 |
| 4        | Свободный член                    | 4,1599                | 2,0398 | 2,0394          | 0,041 |
|          | ДГЭА-С <sub>ихла</sub> [МКМОЛЬ/Л] | -0,5396               | 0,2596 | -2,0792         | 0,037 |
|          | А <sub>ихла</sub> [НМОЛЬ/Л]       | -0,2408               | 0,1355 | -1,7771         | 0,075 |

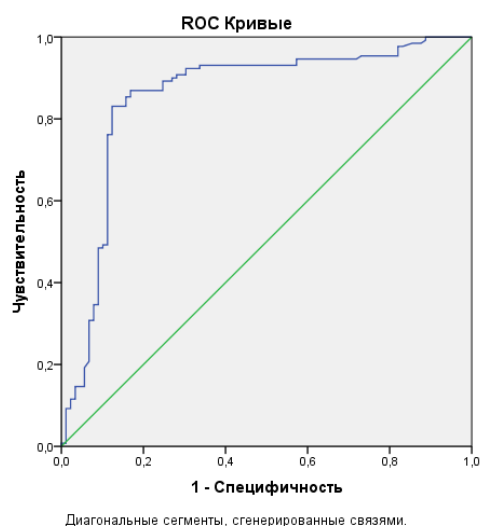
Среди всех возможных вариантов логистических кривых рассматривались все возможные модели, построенные по всем возможным комбинациям значений гормонов с длиной выборки от одного до четырех. Среди отобранных вариантов нет ни одного, способного выделить группу женщин с андрогенным дефицитом по значениям концентраций только одного гормона. Поэтому была выбрана модель, состоящая из двух андрогенных стероидов - А и ДГЭА-С.

Уровень указанных андрогенных стероидов ниже референсных интервалов (глава 3.3.): ДГЭА-С  $<1,65$  мкмоль/л для женщин РРВ и  $<1,20$  мкмоль/л для пациенток ПРВ и А  $<3,96$  нмоль/л для женщин РРВ и  $<1,47$  нмоль/л для женщин ПРВ не выявлялся ни в одном случае в группах 2 и 3, и был отмечен у 50 женщин группы 1, что составило 19,5%: 15 женщин РРВ (12,5%) и 35 женщин ПРВ (25,7%).

Далее был проведен поиск пороговых величин уровня данных андрогенных стероидов, который бы с большей точностью созданных моделей при проведении ROC-анализа отличал женщин с СОР от женщин с НОР. Было выявлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью отличается модель с пороговым уровнем А - 7,0 нмоль/л и пороговым уровнем ДГЭА-С - 4,2 мкмоль/л (Таблицы 3.5.4., 3.5.5., Рисунки 3.5.2., 3.5.3.).

**Таблица 3.5.4. Модель порогового уровня А, отличающего женщин репродуктивного возраста с СОР и НОР**

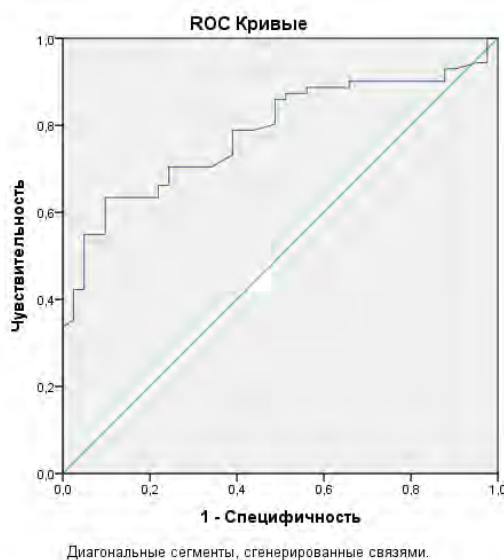
| <b>А. Точка отсечения = 7,0 нмоль/л, площадь под кривой</b> |                                    |                                      |                        |                    |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|--------------------|
| Область   | Стандартная<br>Ошибка <sup>a</sup> | Асимптотическая<br>знч. <sup>b</sup> | Асимптотический 95% ДИ |                    |
|   |                                    |                                      | Нижняя<br>граница      | Верхняя<br>граница |
| 0,855   | 0,029                              | 0,000                                | 0,798                  | 0,913              |



**Рисунок 3.5.2.** ROC-кривая для андростендиона

**Таблица 3.5.5. Модель порогового уровня ДГЭА-С, отличающего женщин репродуктивного возраста с СОР и НОР**

| ДГЭА-С. Точка отсечения = 4,2 мкмоль/л, площадь под кривой |                                    |                                      |                        |                    |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|--------------------|
| Область  | Стандартная<br>Ошибка <sup>a</sup> | Асимптотическая<br>знч. <sup>b</sup> | Асимптотический 95% ДИ |                    |
|  |                                    |                                      | Нижняя<br>граница      | Верхняя<br>граница |
| 0,780  | 0,043                              | 0,000                                | 0,700                  | 0,867              |



**Рисунок 3.5.3.** ROC-кривая для ДГЭА-С

При стратификации женщин на группы в зависимости от порогового уровня А и ДГЭА-С и согласно опроснику FAD, были получены данные, представленные в таблице 3.5.6.

Таблица 3.5.6. Клинические проявления андрогенного дефицита согласно опроснику FAD в зависимости от уровня А и ДГЭА-С у женщин с СОР

| №   | Симптомы андрогенного дефицита   | СОР<br>А и/или<br>ДГЭА-С<br><порога | НОР<br>А и/или<br>ДГЭА-С<br>≥порога | р<br>( $\chi^2$ ) |
|-----|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| 1.  | Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, бессонница, ощущение недосыпания)                                 | 79,7%                               | 62,5%                               | <b>0,041</b>      |
| 2.  | Нервозность (раздражительность и /или агрессивность и /или беспокойство и /или плаксивость и/или тревожность)                    | 89,8%                               | 80,3%                               | <b>0,001</b>      |
| 3.  | Потеря мотивации к чему-либо   | 75,3%                               | 57,1%                               | <b>0,039</b>      |
| 4.  | Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)                              | 72,4%                               | 50,0%                               | <b>0,036</b>      |
| 5.  | Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения, скорость движения, действий)         | 72,4%                               | 44,6%                               | <b>0,001</b>      |
| 6.  | Боль и ломота в мышцах и суставах  | 78,2%                               | 42,8%                               | <b>0,001</b>      |
| 7.  | Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения) | 81,1%                               | 62,5%                               | <b>0,043</b>      |
| 8.  | Снижение мышечной силы (ощущение слабости)   | 76,8%                               | 35,7%                               | <b>&lt;0,001</b>  |
| 9.  | Снижение способности и частоты сексуальных отношений   | 76,8%                               | 35,7%                               | <b>&lt;0,001</b>  |
| 10. | Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)                | 72,4%                               | 26,8%                               | <b>&lt;0,001</b>  |
| 11. | Отсутствие оргазма при половых контактах   | 52,2%                               | 51,8%                               | <b>&lt;0,001</b>  |
| 12. | Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений  | 69,5%                               | 35,7%                               | <b>0,001</b>      |

**Таким образом,** в данной части исследования были разработаны и предложены критерии начальных проявлений андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с бесплодием на основании наличия СОР при уровне порогового А в сыворотке крови <7,0 нмоль/л, порогового уровня ДГЭА-С<4,2 мкмоль/л и суммы баллов разработанного опросника FAD 27 и выше и критерии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста

с бесплодием и СОР на основании суммы баллов разработанного опросника FAD 27 и выше, уровня А в сыворотке крови  $<1,47$  нмоль/л и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови  $<1,20$  мкмоль/л для женщин ПРВ, уровня А в сыворотке крови  $<3,96$  нмоль/л и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови  $<1,65$  мкмоль/л для женщин РРВ. Была оценена распространенность андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с бесплодием и СО, которая составила 19,5% и была в 2 раза выше у женщин ПРВ по сравнению с РРВ (25,7% и 12,5% соответственно).

### **3.6. Оценка сексуального функционирования у женщин репродуктивного возраста в зависимости от овариального резерва и клинических проявлений андрогенного дефицита**

Конвергентную валидность оценивали с помощью корреляционного анализа между суммарным баллом FAD и шкалами опросника опросника Индекс женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index, FSFI), который рассматривали как стандарт для оценки изменений сексуального функционирования у женщин.

Женское сексуальное функционирование оценивалось по 6 показателям в баллах: влечение, возбуждение, лубрикация, оргазм, удовлетворение, боль. Баллы подсчитывались по каждому пункту посредством умножения полученного показателя (0(1)-5) на множитель, общий балл - сумма по всем шкалам. С целью подтверждения результата каждая женщина отвечала на опросник дважды, с интервалом в один месяц. Пороговым значением для здоровых женщин с отсутствием нарушений сексуального функционирования является 29 баллов. Меньший суммарный балл по данным опросника свидетельствует о наличии нарушений сексуального функционирования [13; 216] (Таблица 3.6.1.).

Таблица 3.6.1. Сравнительная оценка сексуального функционирования женщин по данным опросника FSFI (M±SD)

|                | <b>СОР</b><br>А и/или ДГЭА-С<br><порога | <b>НОР</b><br>А и/или ДГЭА-С<br>≥порога | <b>Р*</b>        |
|----------------|---|---|------------------|
| Влечение       | 2,58±0,95                               | 3,45±1,55                               | <b>0,003</b>     |
| Возбуждение    | 2,15±0,8                                | 2,98±1,39                               | <b>0,003</b>     |
| Лубрификация   | 2,88±0,49                               | 3,96±0,87                               | <b>&lt;0,001</b> |
| Оргазм         | 2,4±0,8                                 | 3,48±1,36                               | <b>&lt;0,001</b> |
| Удовлетворение | 2,68±0,98                               | 3,54±1,43                               | <b>0,002</b>     |
| Боль           | 2,45±1,0                                | 3,79±1,26                               | <b>&lt;0,001</b> |
| Сумма          | 15,17±3,0                               | 21,2±7,2                                | <b>&lt;0,001</b> |

\* среднее значение (стандартное отклонение), t-тест

В процессе корреляционного анализа выявлены статистически значимые положительные корреляции между суммарным показателем по данным опросника FAD и FSFI и показателями сексуального функционирования. Таким образом, показана удовлетворительная конвергентная валидность опросника FAD (Таблица 3.6.2.).

Таблица 3.6.2. Корреляционный анализ показателей сексуального функционирования по данным опросников FAD и FSFI

|   | <b>г</b> | <b>Р</b>         |
|---|----------|------------------|
| Сексуальные факторы*  | 0,6505   | <b>&lt;0,001</b> |
| Снижение способности и частоты сексуальных отношений**  | 0,5523   | <b>&lt;0,001</b> |
| Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)** | 0,5418   | <b>&lt;0,001</b> |
| Отсутствие оргазма при половых контактах**  | 0,3741   | <b>&lt;0,001</b> |
| Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений**   | 0,3655   | <b>&lt;0,001</b> |

\* коэффициент Пирсона, \*\* коэффициент Спирмена

Таким образом, было выявлено, что женщины с СОР и уровнем А <7,0 нмоль/л имели значимые нарушения сексуального функционирования, что связано со снижением уровня андрогенных стероидов.



### 3.7. Клинико-anamнестические факторы риска развития андрогенного дефицита

Далее был проведен расчет отношения шансов развития СОР со снижением уровня А <7,0 нмоль/л с учетом выявленных клинико-anamнестических предикторов. Указанные переменные были представлены в виде бинарных данных с определением порогов отсечки, при которых созданная модель была максимально достоверной (Таблица 3.7.1.).

Таблица 3.7.1. Модель прогноза развития начальных проявлений андрогенного дефицита в зависимости от выявленных предикторов (бинарный логистический регрессионный анализ  $p=0,00046$ )

| Показатель   | Коэффициент В | Стандартная ошибка | р      |
|--|---------------|--------------------|--------|
| Свободный член уравнения                           | 2,425         | 1,017              | <0,024 |
| Наличие ранней менопаузы у матерей (да -1, нет- 0) | -0,144        | 0,052              | 0,004  |
| Наличие аутоиммунного тиреоидита                   | -1,201        | 0,392              | 0,003  |

На основании имеющейся базы данных женщин была проведена кросс-проверка правильности созданной модели (Таблица 3.7.2., 3.7.3.). Если рассчитанная вероятность была >0,5, то женщину относили к группе начальных проявлений андрогенного дефицита.

Таблица 3.7.2. Количественная оценка классификации женщин на основе полученной логистической модели

|  | Начальные проявления андрогенного дефицита |      | Нет начальных проявлений андрогенного дефицита |      |        |
|--|--|------|--|------|--------|
| Всего  | п  | %    | п  | %    | Р      |
| Начальные проявления андрогенного дефицита     | 215  | 84,0 | 34   | 14,2 | <0,001 |
| Нет начальных проявлений андрогенного дефицита | 41   | 16,0 | 206  | 85,8 |        |

Таблица 3.7.3. Характеристики полученной логистической модели

|  |        | 95% ДИ |        |
|--|--------|--------|--------|
|  |        | от     | до     |
| Чувствительность   | 84,00% | 79,43% | 87,71% |
| Специфичность  | 85,84% | 80,78% | 89,73% |
| Положительное прогностическое значение – вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста | 88,42% | 84,18% | 91,64% |
| Отрицательное прогностическое значение – вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста  | 80,65% | 75,28% | 85,08% |
| Точность   | 84,80% | 81,20% | 87,82% |

### 3.8. Результаты программ ВРТ у женщин с бесплодием в зависимости от андрогенного статуса

Была проведена дополнительная стратификация женщин в каждой группе по возрасту: ранний репродуктивный возраст - 18-34 лет и поздний репродуктивный возраст – 35-42 года. Гормональный профиль женщин представлен в таблице 3.8.1.

Таблица 3.8.1. Лабораторно-диагностические характеристики женщин, включенных в исследование

| N=496               | Группа 1а<br>СОР<br>18-34 года<br>(n=120) | Группа 2а<br>НОР<br>18-34 года<br>(n=126) | P*               | Группа 1б<br>СОР<br>35-42 года<br>(n=136) | Группа 2б<br>НОР<br>35-42 года<br>(n=114) | P *              |
|---------------------|---|---|------------------|---|---|------------------|
| ЛГ,<br>мМЕ/мл       | 5,7 (4,6-8,3)                             | 4,8 (3,3-6,8)                             | 0,17             | 4,8 (2,8-6,4)                             | 5,1 (3,2-9,8)                             | 0,43             |
| ФСГ,<br>мМЕ/мл      | 7,4 (6,3-9,5)                             | 6,2 (4,6-7,8)                             | <b>0,02</b>      | 8,4 (6,3-9,5)                             | 6,8 (5,3-8,8)                             | 0,07             |
| Тобщ,<br>нмоль/л    | 0,6 (0,5;0,8)                             | 1,2 (0,8;1,7)                             | <b>&lt;0,001</b> | 0,8 (0,6;1,2)                             | 0,9 (0,6;1,1)                             | 0,76             |
| Тсв, пг/мл          | 1,2 (0,6;1,6)                             | 2,6 (1,1;3,3)                             | <b>&lt;0,001</b> | 2,1 (0,9;2,1)                             | 1,5 (0,7-2,1)                             | <b>&lt;0,001</b> |
| ДГТ,<br>пг/мл       | 307<br>(152;554)                          | 288<br>(201,5;422,0)                      | 0,43             | 281<br>(216,7;355)                        | 250<br>(247,8-344,2)                      | 0,52             |
| ДГЭА-С,<br>мкмоль/л | 4,4 (3,0;5,1)                             | 5,4 (4,9;7,7)                             | <b>0,02</b>      | 3,8 (2,6-5,7)                             | 4,7 (2,4;6,8)                             | <b>0,01</b>      |
| 17-ОП,<br>нмоль/л   | 1,5 (1,0;1,9)                             | 3,6 (2,6;3,8)                             | <b>&lt;0,001</b> | 3 (1,9;4,3)                               | 2,7 (2,3-3,7)                             | 0,14             |
| А,<br>нмоль/л       | 5,3 (3,9;6,5)                             | 10 (7,7;11,6)                             | <b>&lt;0,001</b> | 3,6 (2,5;6,8)                             | 7,8 (7,4-8,0)                             | <b>&lt;0,001</b> |
| АМГ,<br>нг/мл       | 0,8 (0,4;1,1)                             | 3,4 (2,4;5,6)                             | <b>&lt;0,001</b> | 0,6 (0,4;0,9)                             | 2,0 (1,3-3,1)                             | <b>&lt;0,001</b> |

\*медиана (интерквартильный интервал), тест Манна-Уитни

В рекомендациях общества по оценке гиперандрогенных состояний указывается на диагностическое значение  $T_{св}$  и ГСПС для оценки индекса свободных андрогенов (ИСА). При оценке ИСА показатель был выше у женщин РРВ с НОР, однако статистически значимых различий не выявлено (таблица 3.8.2).

**Таблица 3.8.2. Индекс свободных андрогенов у женщин в зависимости от овариального резерва и репродуктивного возраста**

|                        | Медиана | 25% - Квартиль | 75% - Квартиль |
|------------------------|---------|----------------|----------------|
| НОР 18-34 года (n=126) | 1,53    | 1,06           | 2,33           |
| СОР 18-34 года (n=120) | 1,15    | 0,92           | 1,18           |
| НОР 35-42 года (n=114) | 1,40    | 0,75           | 2,41           |
| СОР 35-42 года (n=136) | 1,19    | 1,03           | 1,87           |

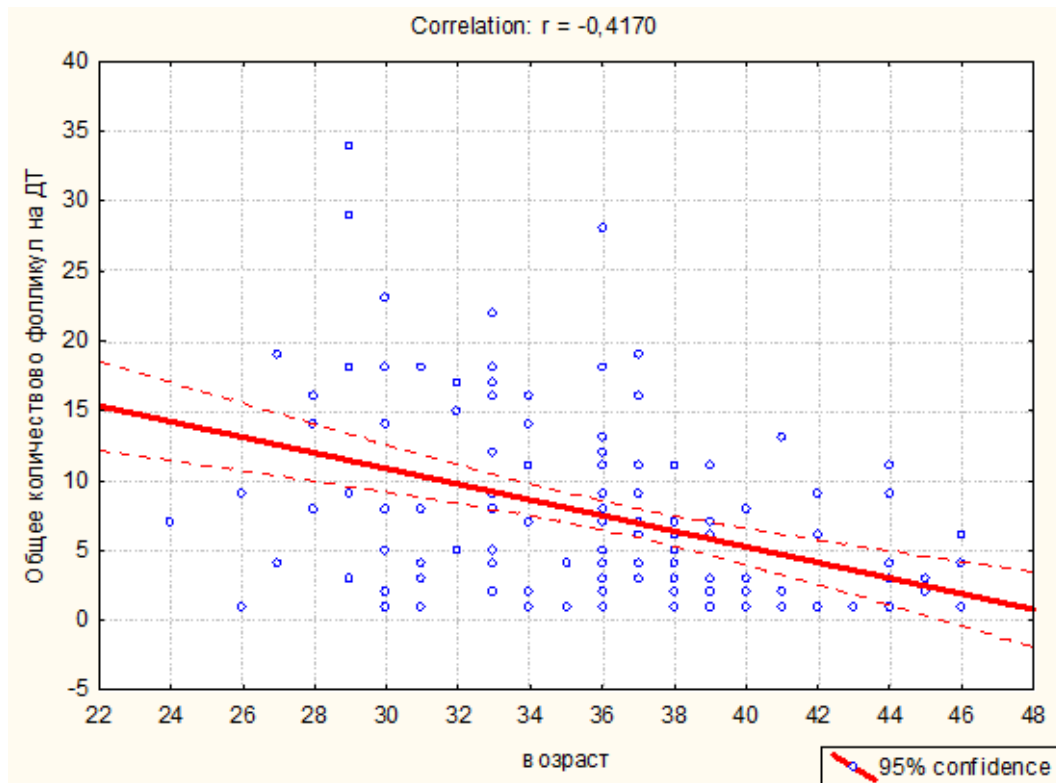
Анализируя проведенные программы ЭКО и эмбриологический этап в зависимости от возраста, было выявлено, что в группе 1 показатели оогенеза и эмбриогенеза были значимо хуже по сравнению с группой 2 с учетом возраста (Таблица 3.8.3.).

**Таблица 3.8.3. Характеристика эмбриологического этапа у женщин в зависимости от наличия андрогенного дефицита**

| N=496                               | Группа 1а<br>СОР<br>18-34 года<br>(n=120) | Группа<br>2а<br>НОР<br>18-34<br>года<br>(n=126) | P*           | Группа 1б<br>СОР<br>35-42 года<br>(n=136) | Группа<br>2б<br>НОР<br>35-42<br>года<br>(n=114) | P*           |
|-------------------------------------|---|---|--------------|---|---|--------------|
| Число полученных ооцитов*           | 6 (2-8)                                   | 12 (9-15)                                       | <b>0,001</b> | 3 (1-6)                                   | 7 (3-10)  | <b>0,001</b> |
| Число ооцитов на стадии М2*         | 5 (2-7)                                   | 11 (4-15)                                       | <b>0,001</b> | 2 (1-4)                                   | 6 (2-9)   | <b>0,001</b> |
| Число зигот* (2PN)                  | 4 (2-6)                                   | 9 (3-12)  | <b>0,001</b> | 2 (1-3)                                   | 4 (2-7)   | <b>0,001</b> |
| Число бластоцист*                   | 2(0-4)                                    | 6(1-9)  | <b>0,001</b> | 1 (0-1)                                   | 2 (1-4)   | <b>0,001</b> |
| Частота бластуляции**               | 50%                                       | 66,7%   | <b>0,042</b> | 50%                                       | 50%   | 1,0          |
| Число бластоцист отличного качества | 1   | 2   | 0,07         | -   | 1   | <b>0,03</b>  |

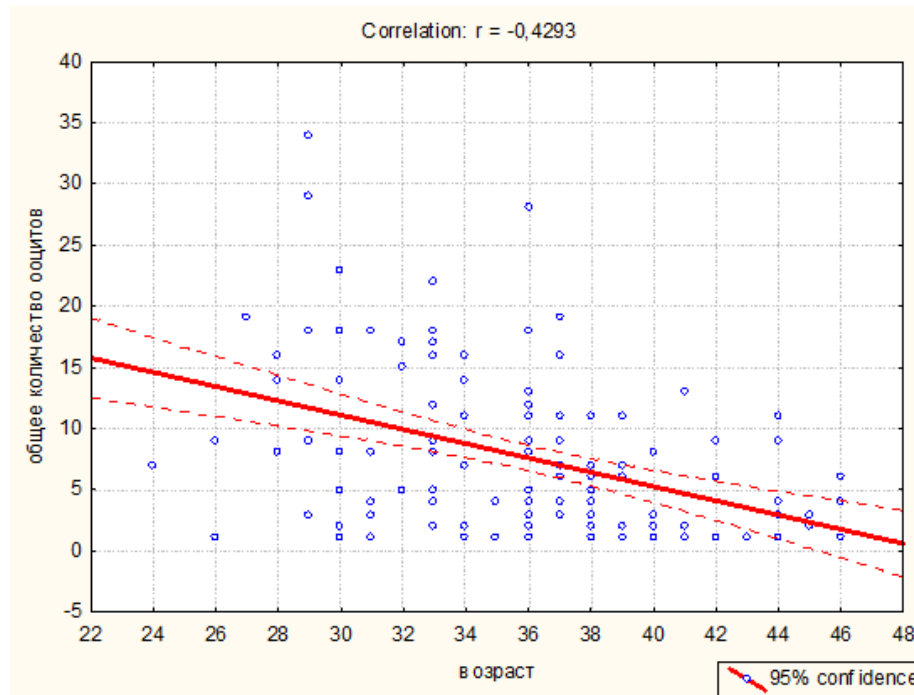
\*медиана (интерквартильный интервал), тест Манна-Уитни; \*\*абс. число (%),  $\chi^2$ -тест

Для оценки влияния возраста на показатели овариального резерва, как ассоциированного с уровнем андрогенных стероидов, был проведен корреляционный анализ с данными оогенеза и эмбриогенеза в программах ЭКО/ИКСИ. Выявлена умеренная обратная корреляционная связь между возрастом и количеством антральных фолликулов (КАФ) ( $r=-0,417$   $p<0,001$ ), свидетельствующая о том, что после 35 лет, не зависимо от исходного КАФ, отмечается снижение этого показателя и изменение фолликулогенеза (Рисунок 3.8.1.).



**Рисунок 3.8.1** Корреляционная зависимость между возрастом женщин и количеством антральных фолликулов

Корреляционный анализ между возрастом и количеством ооцитов также характеризовался умеренной обратной корреляционной взаимосвязью ( $r = -0,429$   $p<0,001$ ) (Рисунок 3.8.2.).



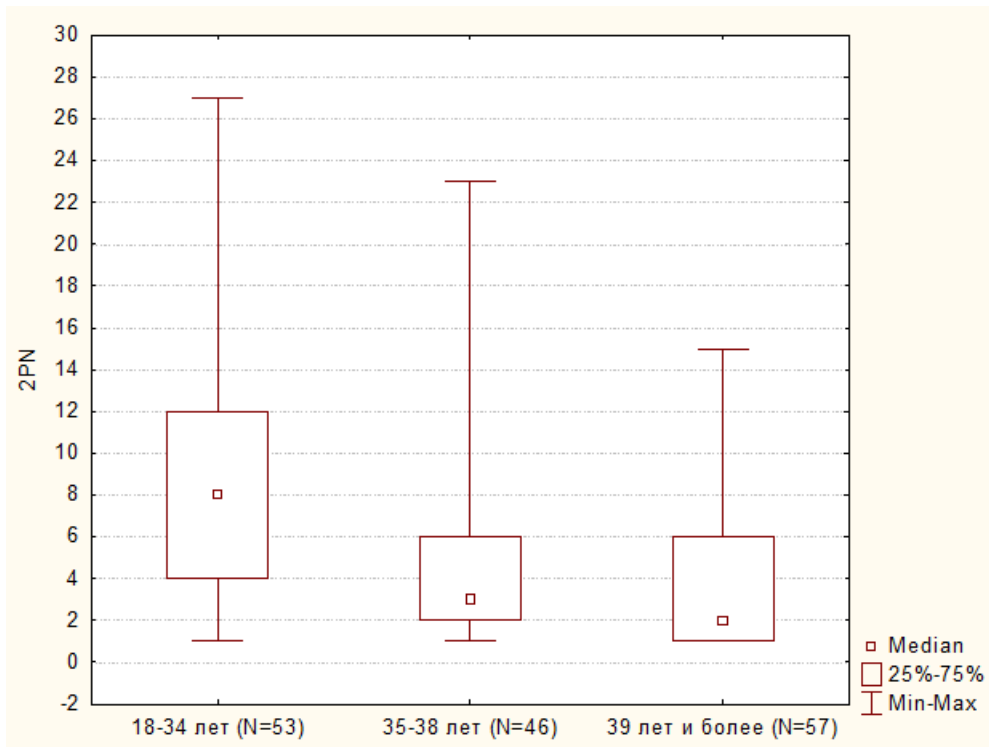
**Рисунок 3.8.2** Корреляционная взаимосвязь между возрастом и общим количеством ооцитов у женщин исследуемой группы

При анализе показателя полученных эмбрионов на стадии зиготы в зависимости от возраста было выявлено, что у женщин группы СОР ПРВ после 39 лет отмечено снижение фертилизации по сравнению с женщинами РРВ, где данный показатель был выше (Рисунок 3.8.3.). Также была выявлена умеренная обратная взаимосвязь между количеством зигот и возрастом женщин исследуемой группы ( $r = -0,419$ ,  $p < 0,001$ ).

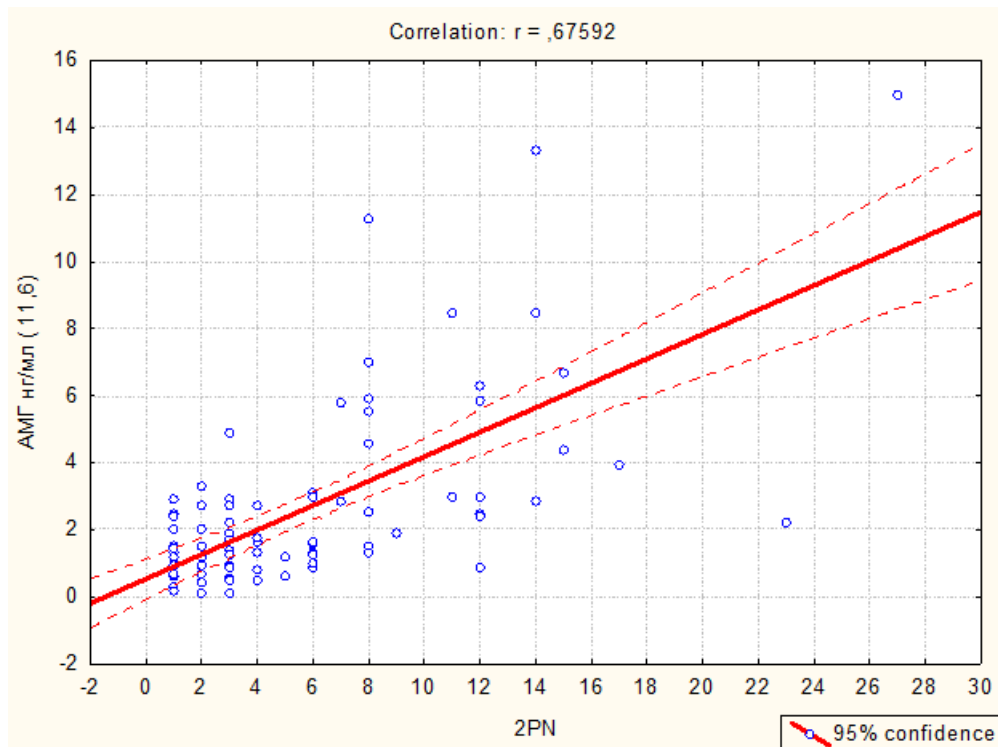
При анализе взаимосвязи между показателем раннего эмбриогенеза (число эмбрионов на стадии зиготы) и уровнем АМГ отмечена умеренная положительная взаимосвязь ( $r = 0,675$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 3.8.4.).

Анализируя корреляционную взаимосвязь между возрастом и количеством бластоцист, была выявлена умеренная обратная зависимость ( $r = -0,366$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 3.8.5.).

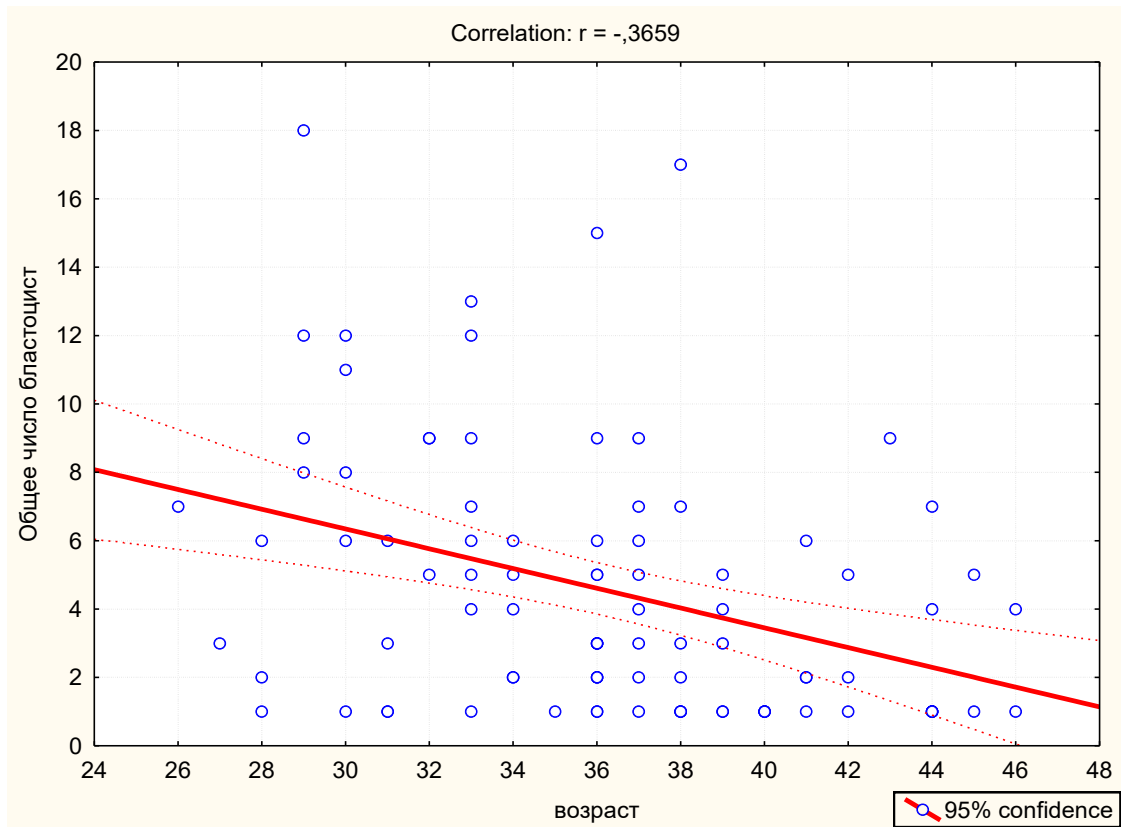
Такая же тенденция наблюдается относительно взаимосвязи возраста с количеством бластоцист отличного качества, где выявлена умеренная обратная зависимость ( $r = -0,426$ ,  $p = 0,003$ ) (Рисунок 3.8.6.).



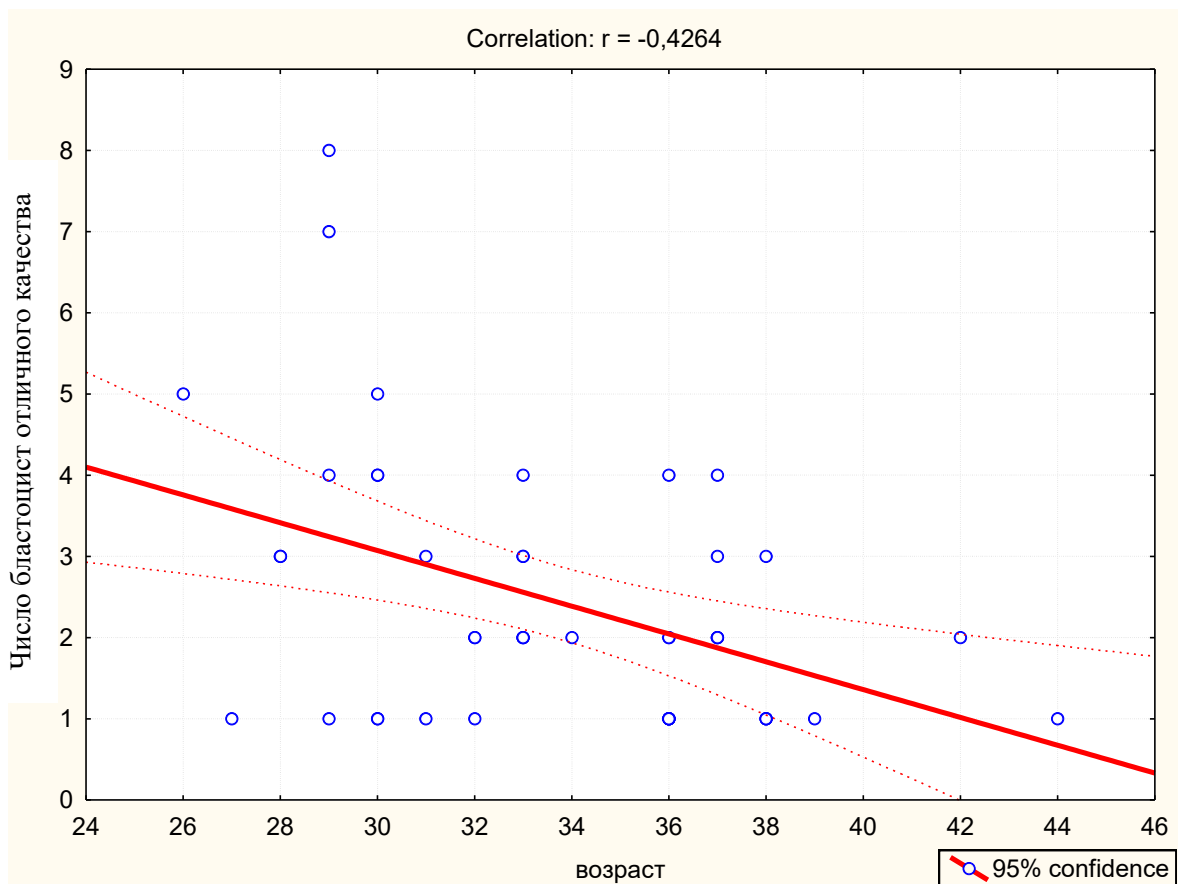
**Рисунок 3.8.3.** Коробочный график, отражающий зависимость показателей раннего эмбриогенеза от возраста



**Рисунок 3.8.4.** Корреляционная зависимость между уровнем АМГ и количеством зигот у женщин с бесплодием



**Рисунок 3.8.5.** Корреляционная зависимость между возрастом и количеством бластоцист

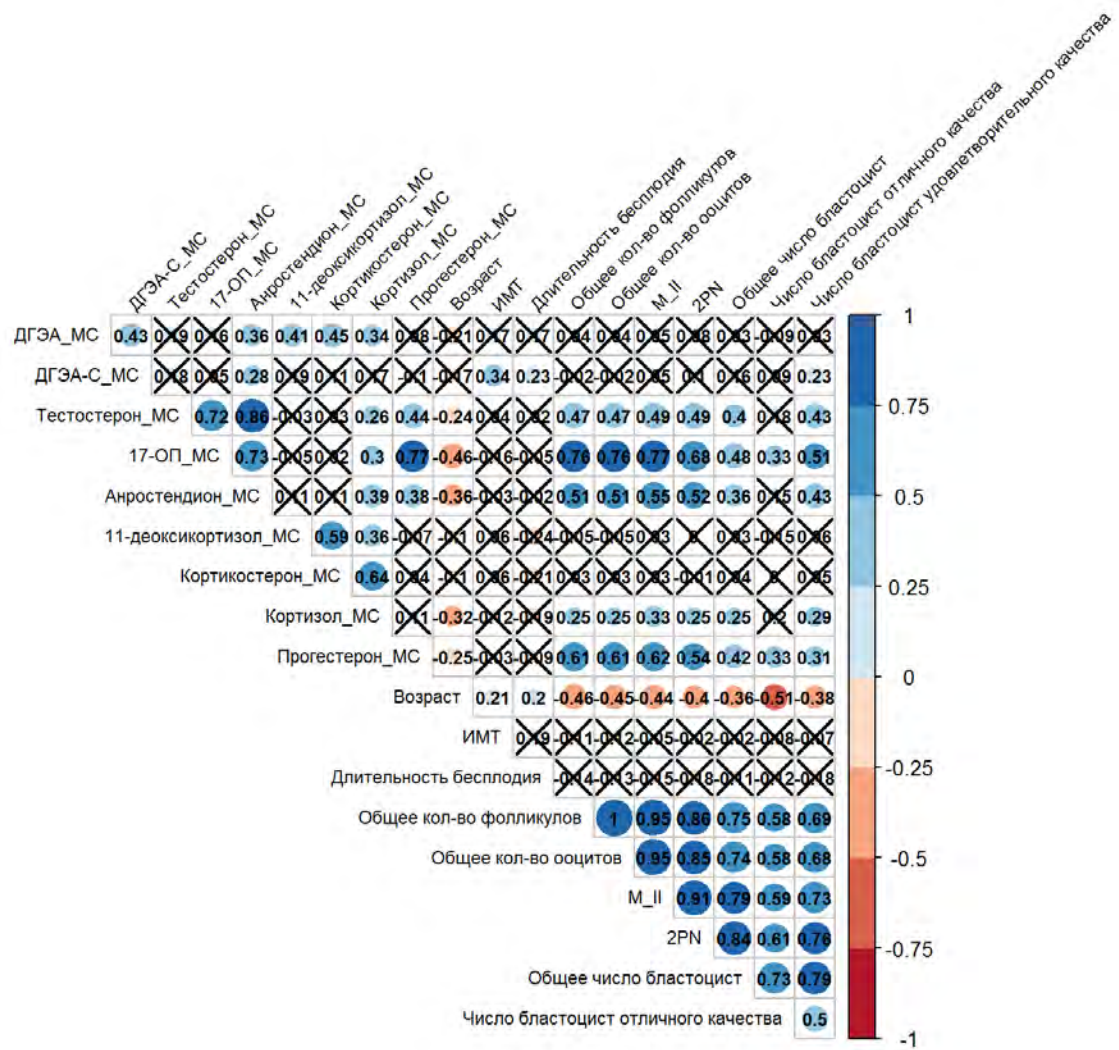


**Рисунок 3.8.6.** Корреляционная зависимость между возрастом и количеством бластоцист отличного качества

На рисунке 3.8.7. представлены корреляционные зависимости между искомыми факторами и концентрациями гормонов, измеренных методом ВЭЖХ-МС в сыворотке крови. Общий график отражает усредненную информацию по женщинам, но не включает возможной чувствительности к возрастному фактору.

Независимо от возраста у женщин с бесплодием наблюдалась сильная прямая взаимосвязь между концентрацией 17-ОП и КАФ (коэффициент корреляции 0,76), количеством полученных ооцитов (коэффициент корреляции 0,76), числом зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,77). Средняя прямая взаимосвязь наблюдалась между концентрацией А с такими показателями, как КАФ (коэффициент корреляции 0,51), количество полученных ооцитов (коэффициент корреляции 0,51), количеством зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,55), числом зигот (коэффициент корреляции 0,52), между концентрацией 17-ОП с показателем зигот (коэффициент корреляции 0,68), умеренная прямая взаимосвязь между концентрацией Т с КАФ (коэффициент корреляции 0,47), количеством полученных ооцитов (коэффициент корреляции 0,47), количеством зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,49) и количеством зигот (коэффициент корреляции 0,49).





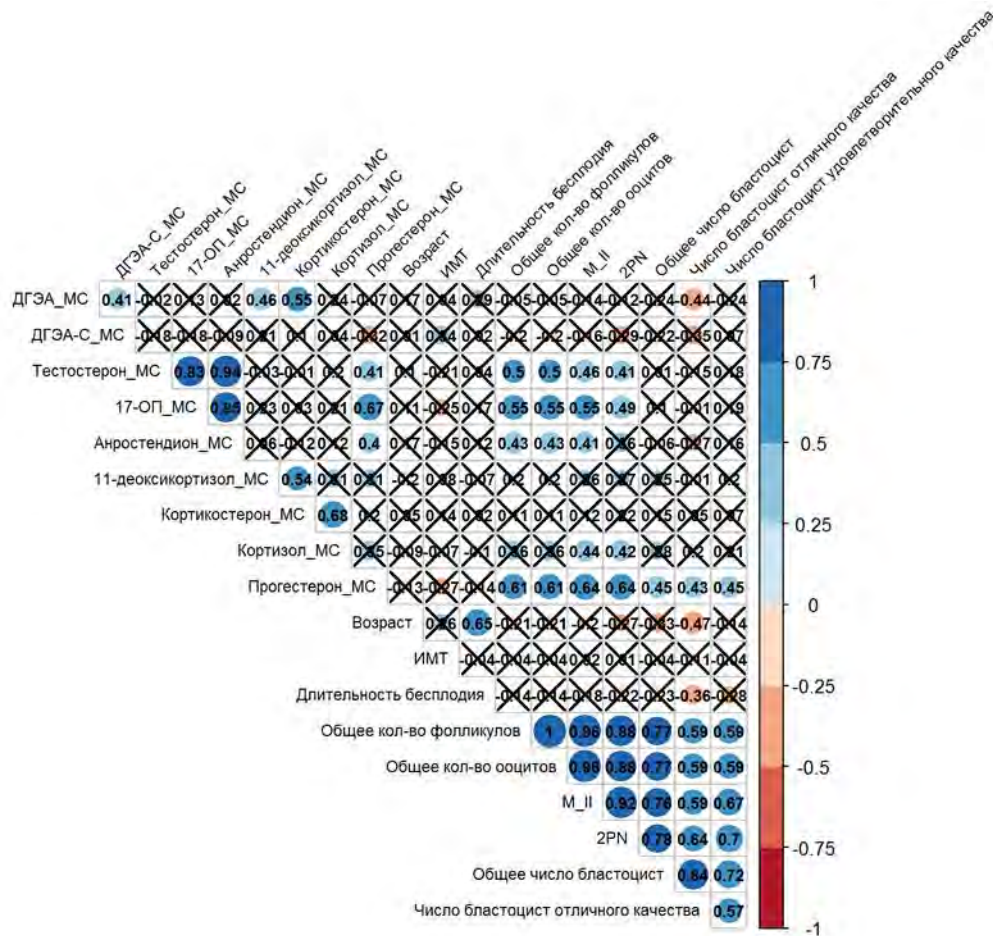
**Рисунок 3.8.7.** Коэффициенты корреляции содержания гормонов в сыворотке крови с эмбриологическими параметрами

Для визуализации указанного эффекта ниже приведены корреляции между эмбриологическими параметрами и концентрацией гормонов в крови для трех разных возрастных групп (Рисунок 3.8.8. - 3.8.10.):

- 1 – женщины в возрасте до 34 лет (Рисунок 3.8.8.),
- 2 – женщины в возрасте от 35 до 38 лет (Рисунок 3.8.9.),
- 3 – женщины в возрасте старше 39 лет (Рисунок 3.8.10.).

В группе женщин РРВ выявлены средние прямые взаимосвязи между концентрацией Т и КАФ (коэффициент корреляции 0,5), количеством полученных ооцитов (коэффициент корреляции 0,5), умеренные прямые корреляции между концентрацией Т и числом зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,46) и зигот (коэффициент корреляции 0,41), между

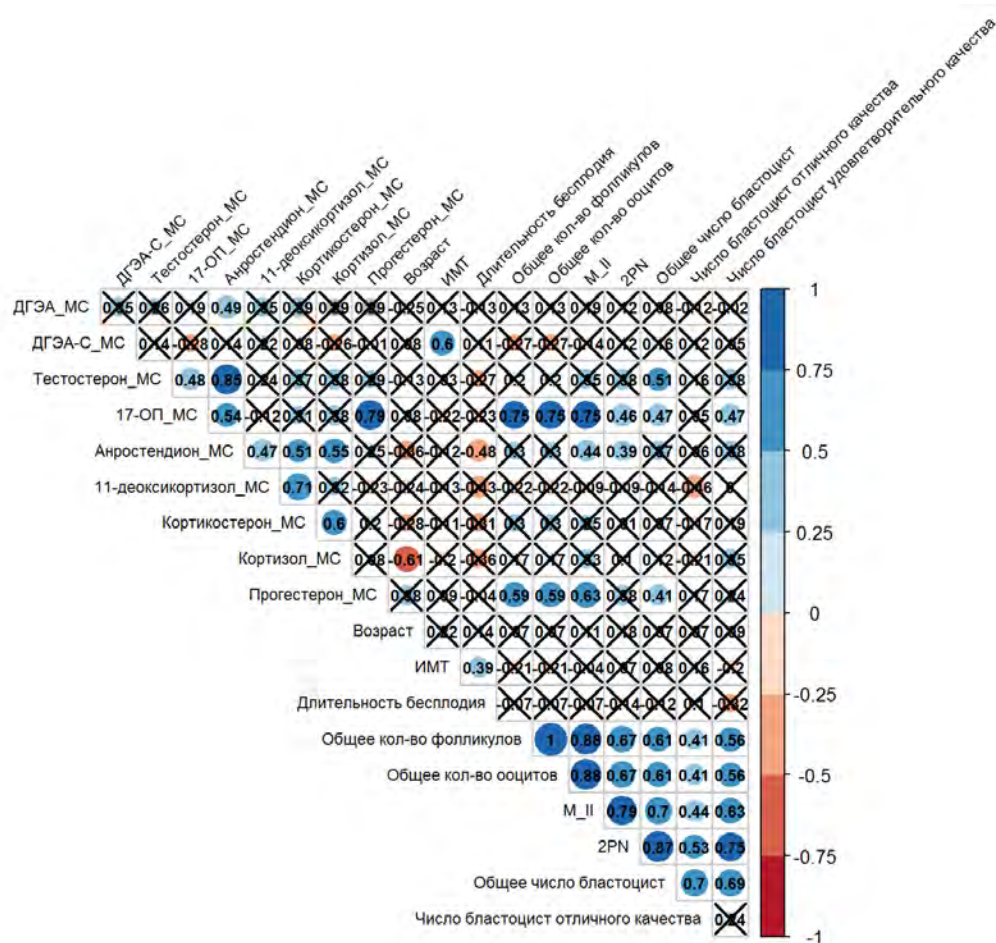
концентрацией А и КАФ (коэффициент корреляции 0,43), количеством ооцитов (коэффициент корреляции 0,43) и числом зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,41) и средние прямые корреляции между концентрацией 17-ОП и КАФ (коэффициент корреляции 0,55), количеством аспирированных ооцитов (коэффициент корреляции 0,55), числом зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,55), зигот (коэффициент корреляции 0,49).



**Рисунок 3.8.8.** Коэффициенты корреляции содержания гормонов в сыворотке крови с эмбриологическими параметрами в возрастной группе от 18 до 34 лет

В группе женщин среднего репродуктивного возраста (35-38 лет) выявлены сильные прямые взаимосвязи между концентрацией 17-ОП и КАФ (коэффициент корреляции 0,75), количеством полученных ооцитов (коэффициент корреляции 0,75), числом зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,75), умеренные концентрации между 17-ОП и числом зигот (коэффициент корреляции 0,46), количеством бластоцист (коэффициент

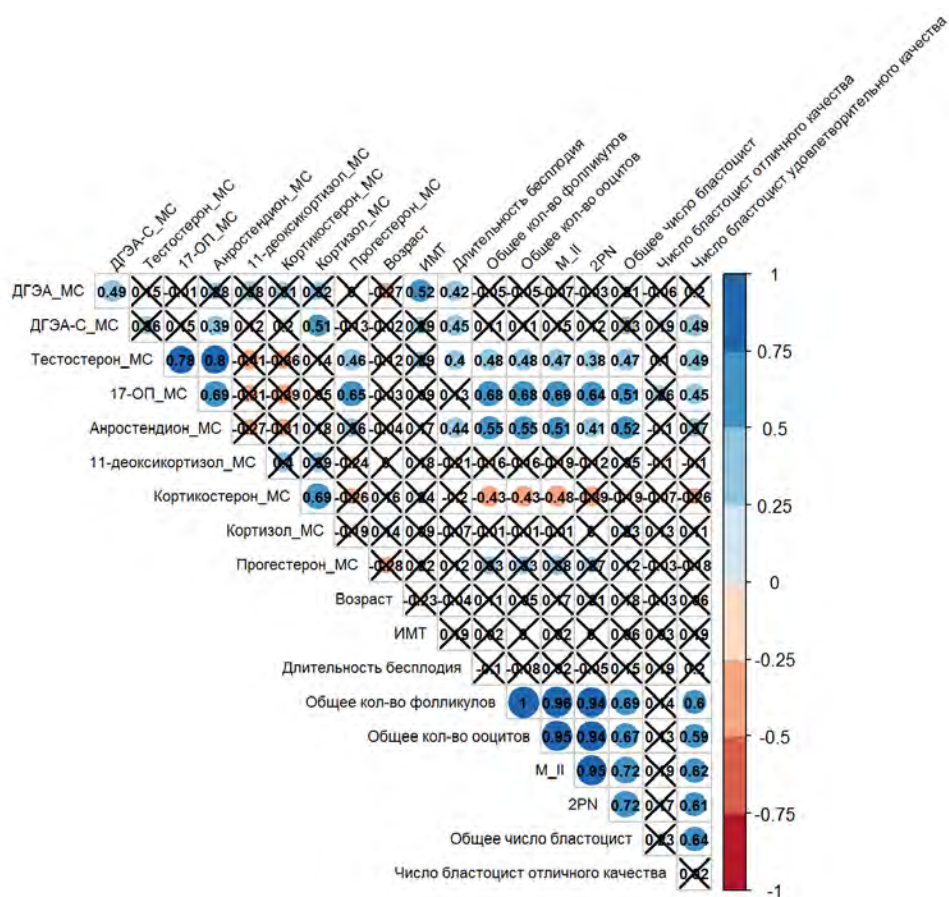
корреляции 0,47), умеренные прямые корреляции между концентрацией А и числом зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,44) и числом зигот (коэффициент корреляции 0,39) и умеренная обратная корреляция между концентрацией А и длительностью бесплодия (коэффициент корреляции - 0,48).



**Рисунок 3.8.9.** Коэффициенты корреляции содержания гормонов в сыворотке крови, взятой на момент ТВП, с эмбриологическими параметрами в возрастной группе 35-38 лет

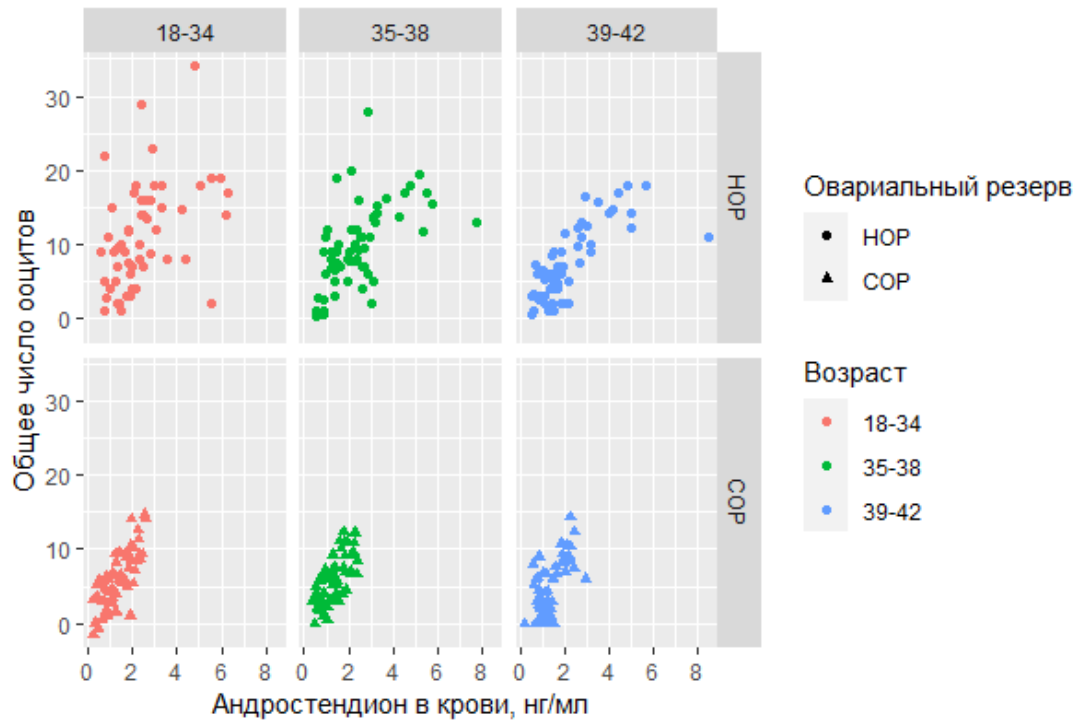
В группе женщин с ПРВ (38-42 года) выявлены средние прямые взаимосвязи между концентрацией 17-ОП и КАФ (коэффициент корреляции 0,68), количеством полученных ооцитов (коэффициент корреляции 0,68), числом зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,69), зигот (коэффициент корреляции 0,54) и числом blastocysts (коэффициент корреляции 0,51), средние прямые корреляции между концентрацией А и КАФ (коэффициент корреляции 0,55), количеством ооцитов (коэффициент корреляции 0,55),

зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,51), общее число бластоцист (коэффициент корреляции 0,52), умеренные корреляции между Тобщ и КАФ (коэффициент корреляции 0,48), количеством ооцитов (коэффициент корреляции 0,48), числом зрелых ооцитов (коэффициент корреляции 0,47) числом зигот (коэффициент корреляции 0,3) и количеством бластоцист (коэффициент корреляции 0,47), умеренные прямые корреляции между концентрацией А и числом зигот (коэффициент корреляции 0,41).

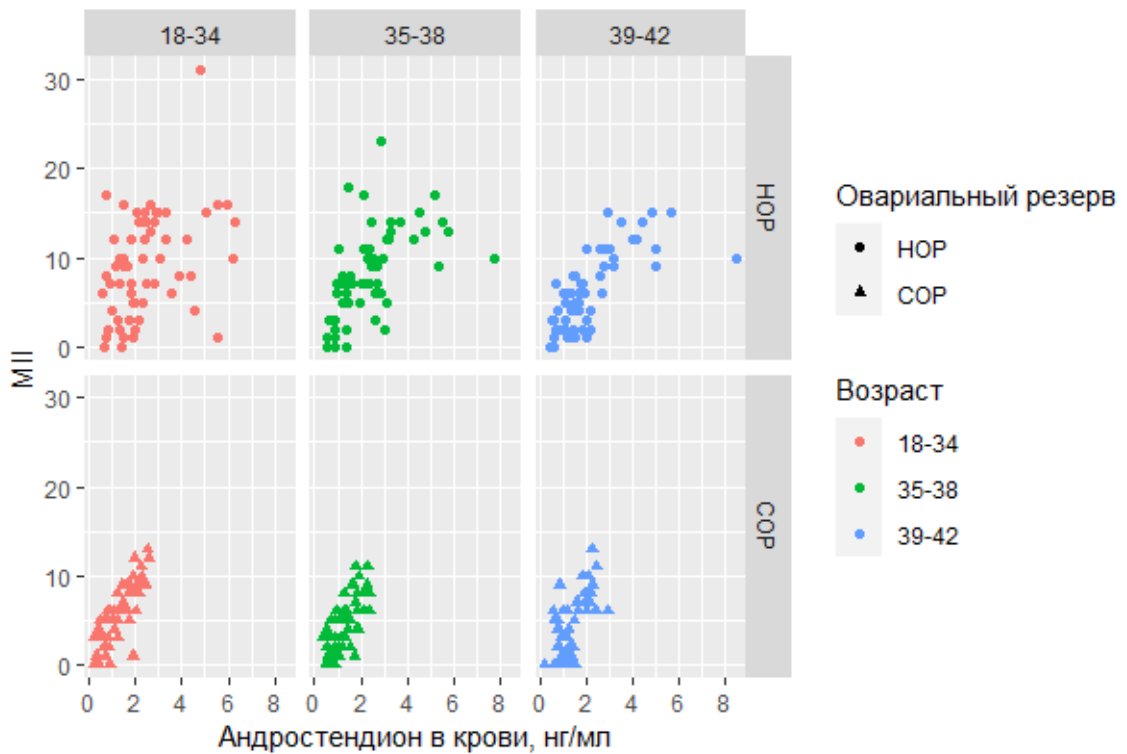


**Рисунок 3.8.10.** Коэффициенты корреляции содержания гормонов в сыворотке крови, взятой на момент ТВП, с эмбриологическими параметрами в возрастной группе 39-42 лет

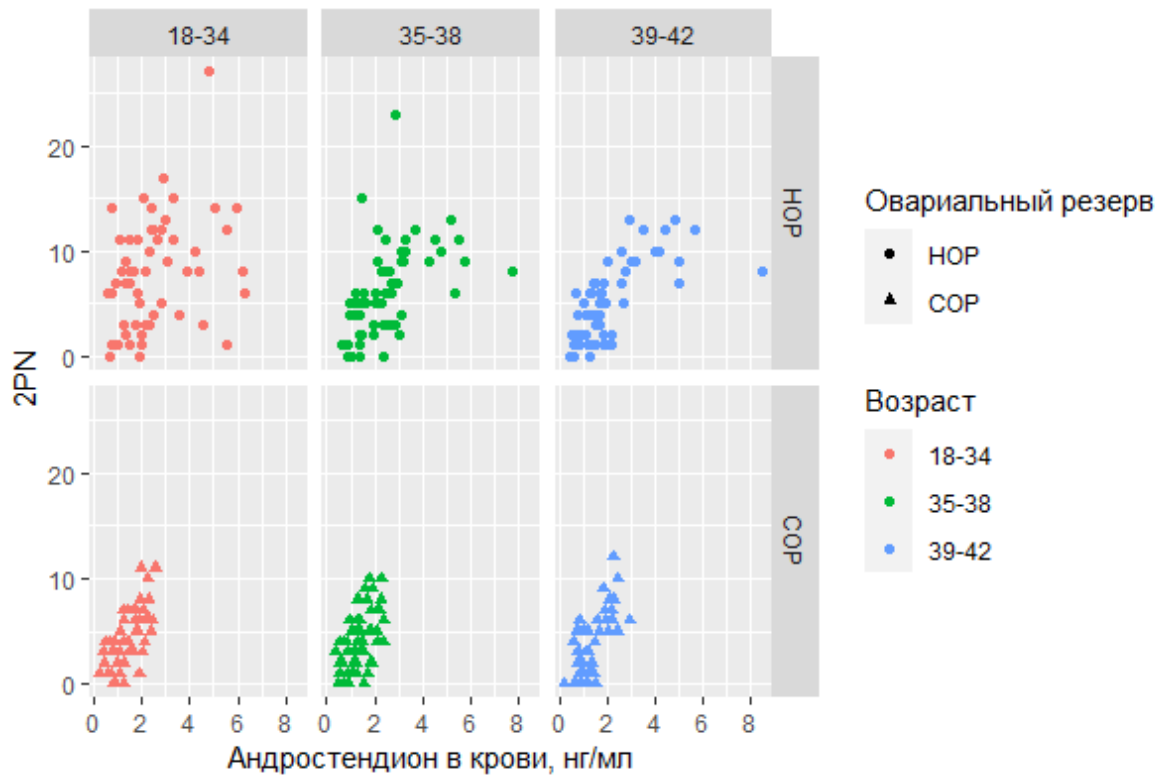
Ниже представлены корреляционные взаимосвязи уровня А с эмбриональными параметрами (Рисунок 3.8.11. - 3.8.15.), на которых отслеживается прямая зависимость снижения показателей оо- и эмбриогенеза в зависимости от возраста и овариального резерва.



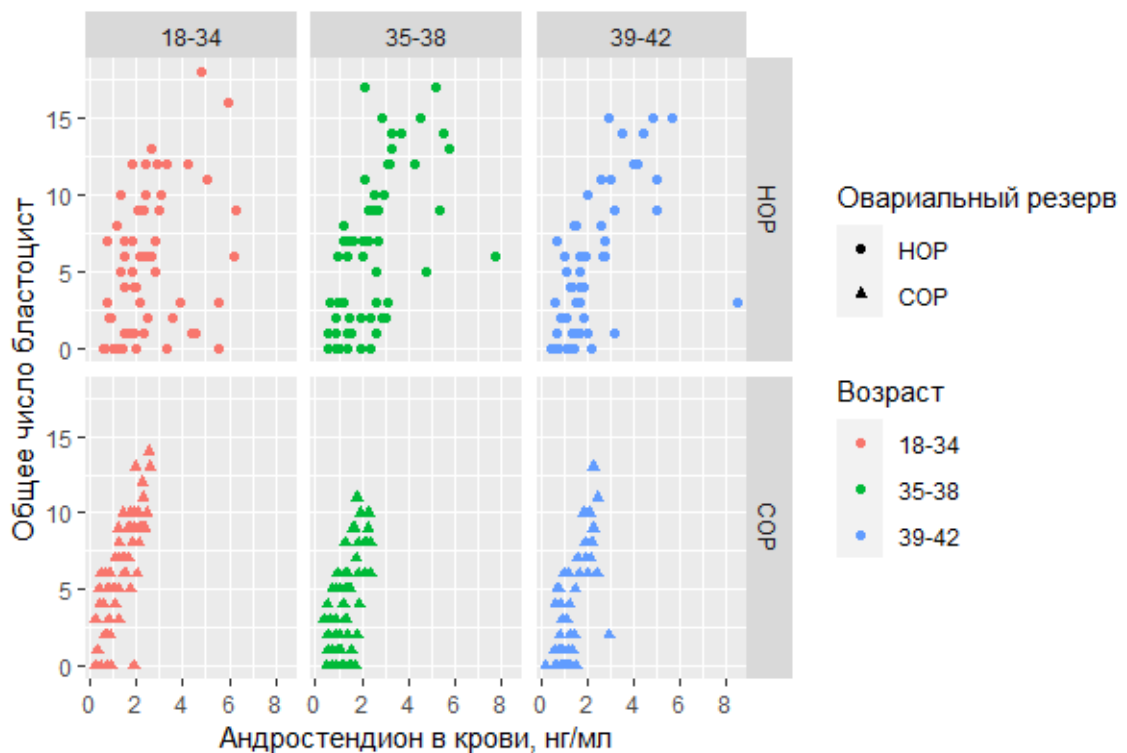
**Рисунок 3.8.11.** Зависимость количества ооцитов от концентрации А в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови



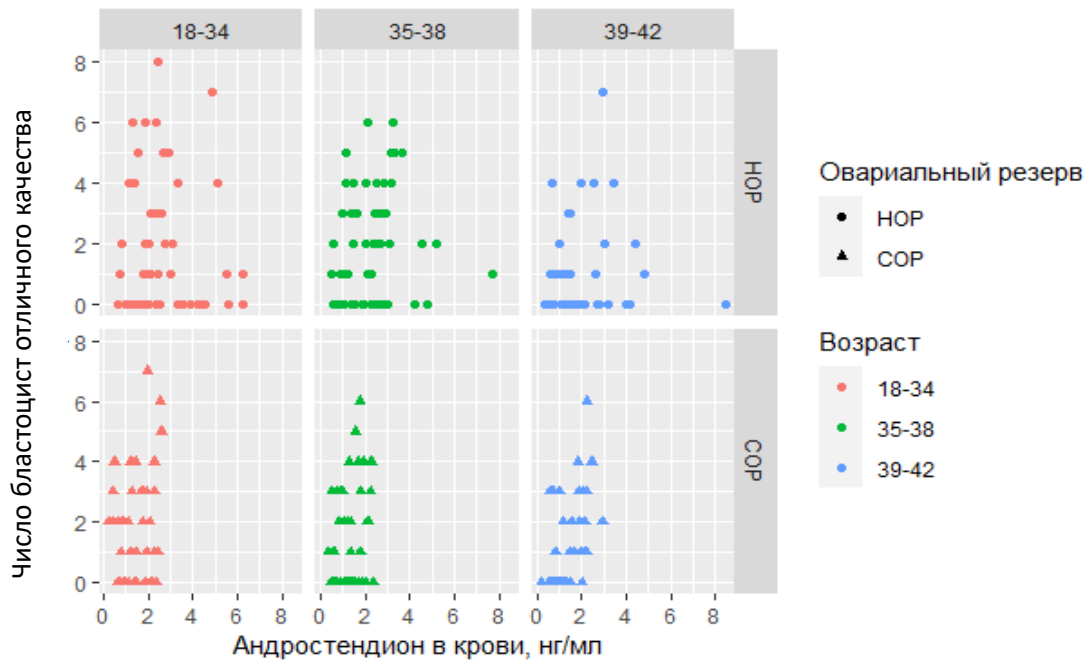
**Рисунок 3.8.12.** Зависимость числа зрелых ооцитов от концентрации А в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови



**Рисунок 3.8.13.** Зависимость 2PN от концентрации А в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови

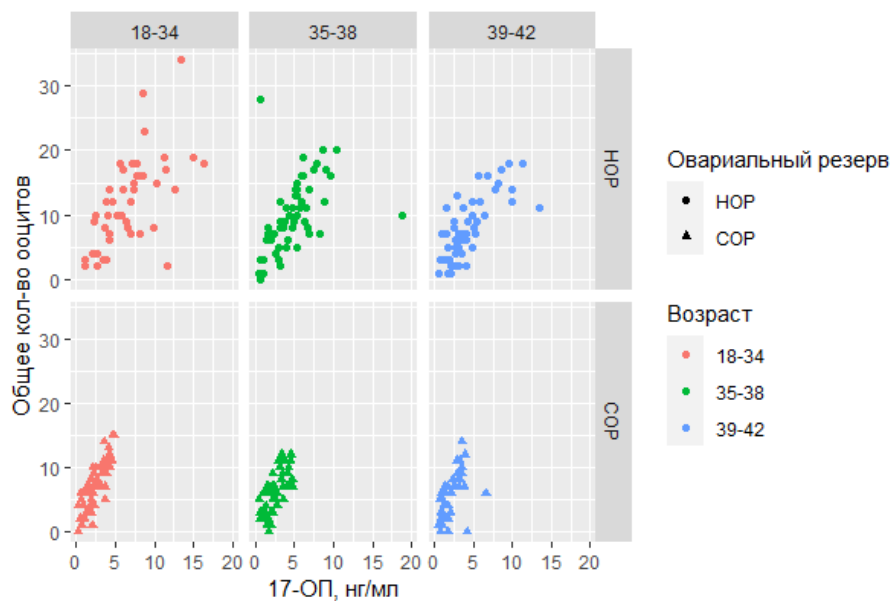


**Рисунок 3.8.14.** Зависимость числа бластоцист от концентрации А в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови

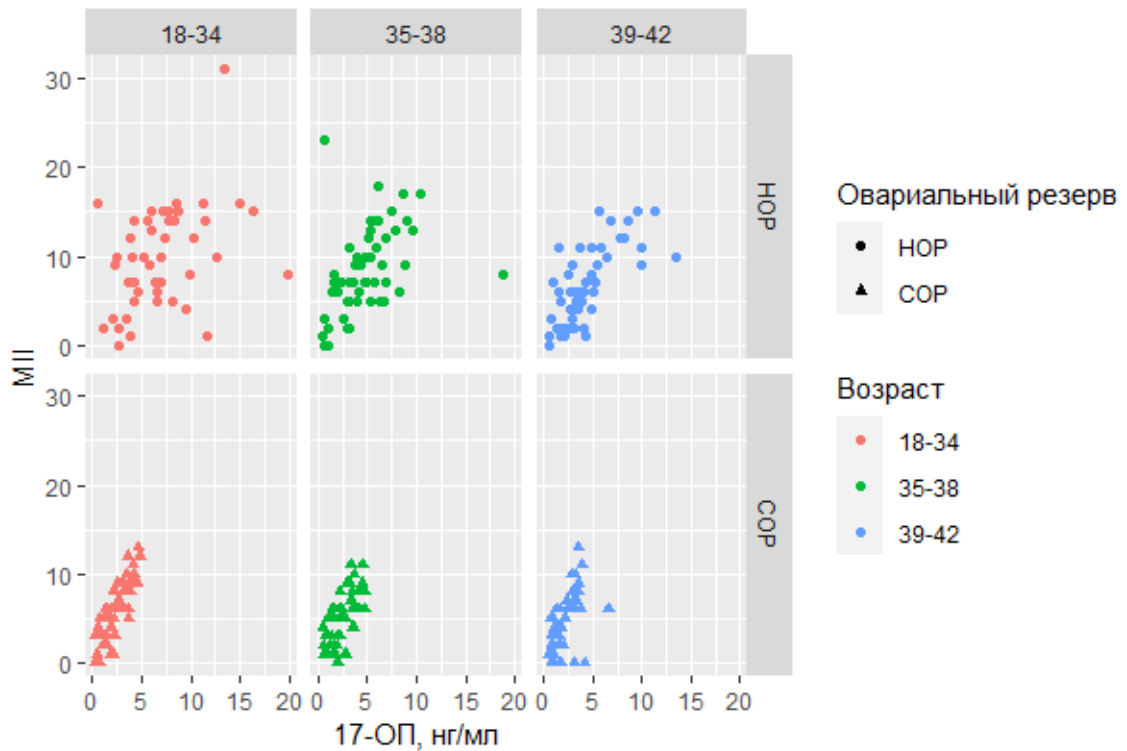


**Рисунок 3.8.15.** Зависимость числа бластоцист отличного качества от концентрации А в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови

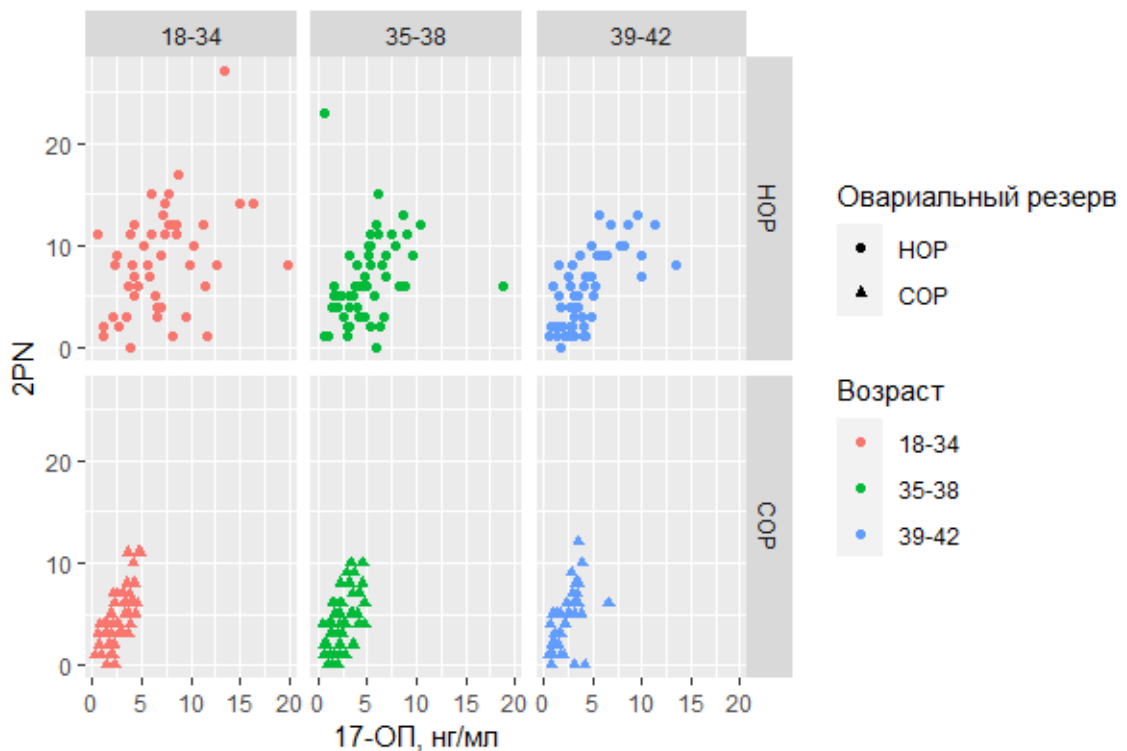
Также был проведен корреляционный анализ между концентрацией 17-ОП в крови с эмбриональными параметрами (Рисунок 3.8.16. - 3.8.19.) с подобной А тенденцией ухудшения результатов программ ВРТ в зависимости от увеличения возраста и снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста.



**Рисунок 3.8.16.** Зависимость количества ооцитов от концентрации 17-ОП в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови

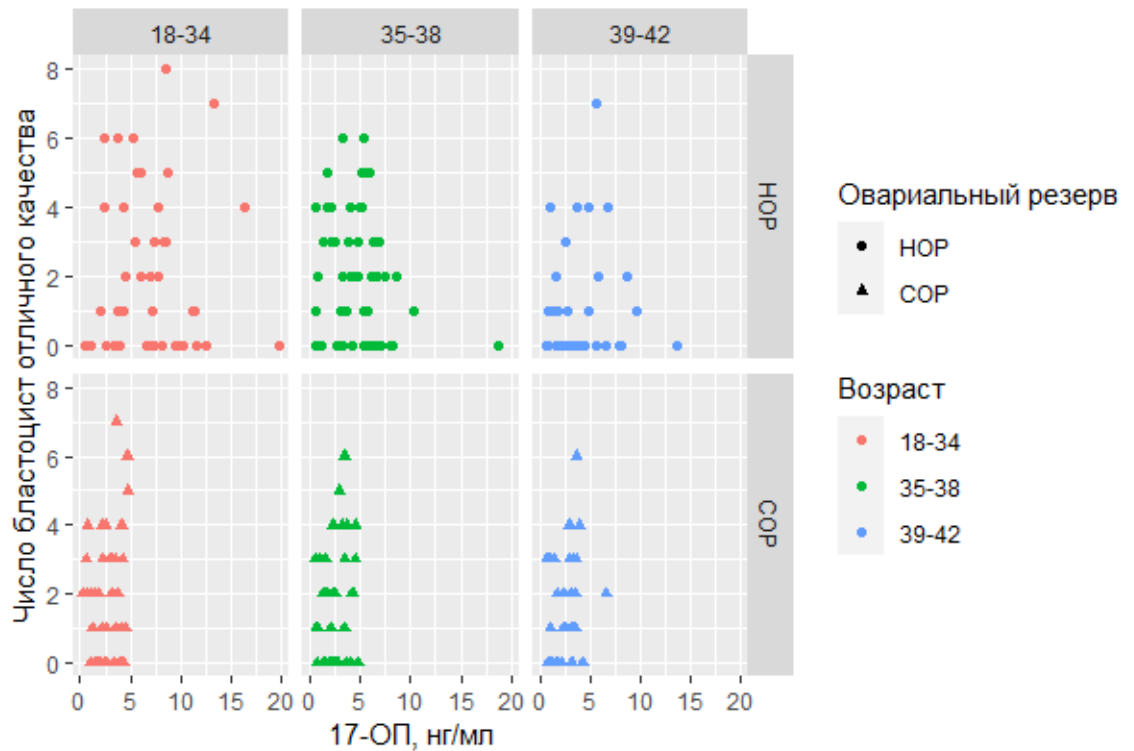


**Рисунок 3.8.17.** Зависимость количества зрелых ооцитов от концентрации 17-ОП в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови



**Рисунок 3.8.18.** Зависимость количества эмбрионов на стадии зиготы от концентрации 17-ОП в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови





**Рисунок 3.8.19.** Зависимость количества бластоцист отличного качества от концентрации 17-ОП в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови

Клинические исходы программ ВРТ у исследуемых женщин представлены в таблице 3.8.4.

**Таблица 3.8.4. Исходы программ ВРТ у исследуемых женщин**

| Исходы ВРТ   | Группа СОР (n=256) |       | Группа НОР (n=240) |       | p*     |
|--|--------------------|-------|--------------------|-------|--------|
|  | n                  | %     | n                  | %     |        |
| Число переносов нативных эмбрионов                         | 78                 | 30,5% | 169                | 70,7% | <0,001 |
| Частота наступления беременности на (на число циклов с ПЭ) | 19                 | 24,4% | 64                 | 37,8% | <0,001 |
| Частота клинической беременности (на число циклов с ПЭ)    | 17                 | 21,8% | 59                 | 34,9% | <0,001 |
| Частота живорождения (на число циклов с ПЭ)                | 15                 | 19,2% | 54                 | 32%   | <0,001 |

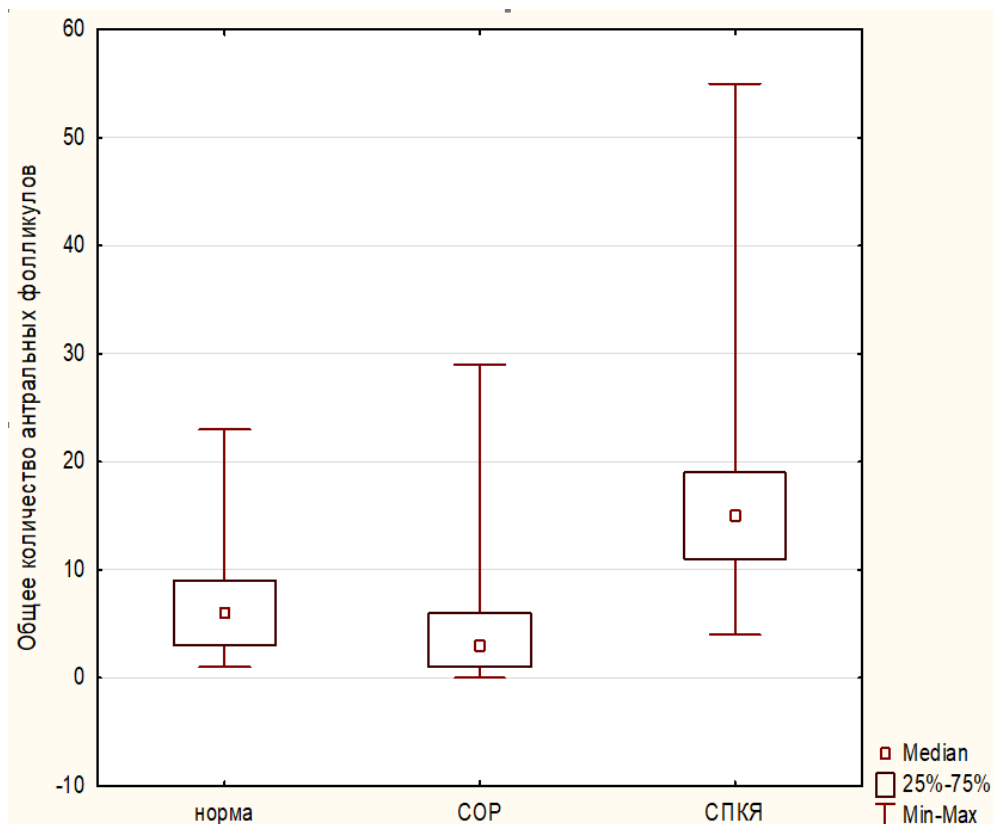
\* $\chi^2$ -тест

**Таким образом,** была выявлена прямая значимая корреляционная связь между всеми параметрами оогенеза и эмбриогенеза и уровнем андрогенных стероидов во всех возрастных группах женщин.

### 3.9. Андрогенный профиль и маркеры овариального резерва

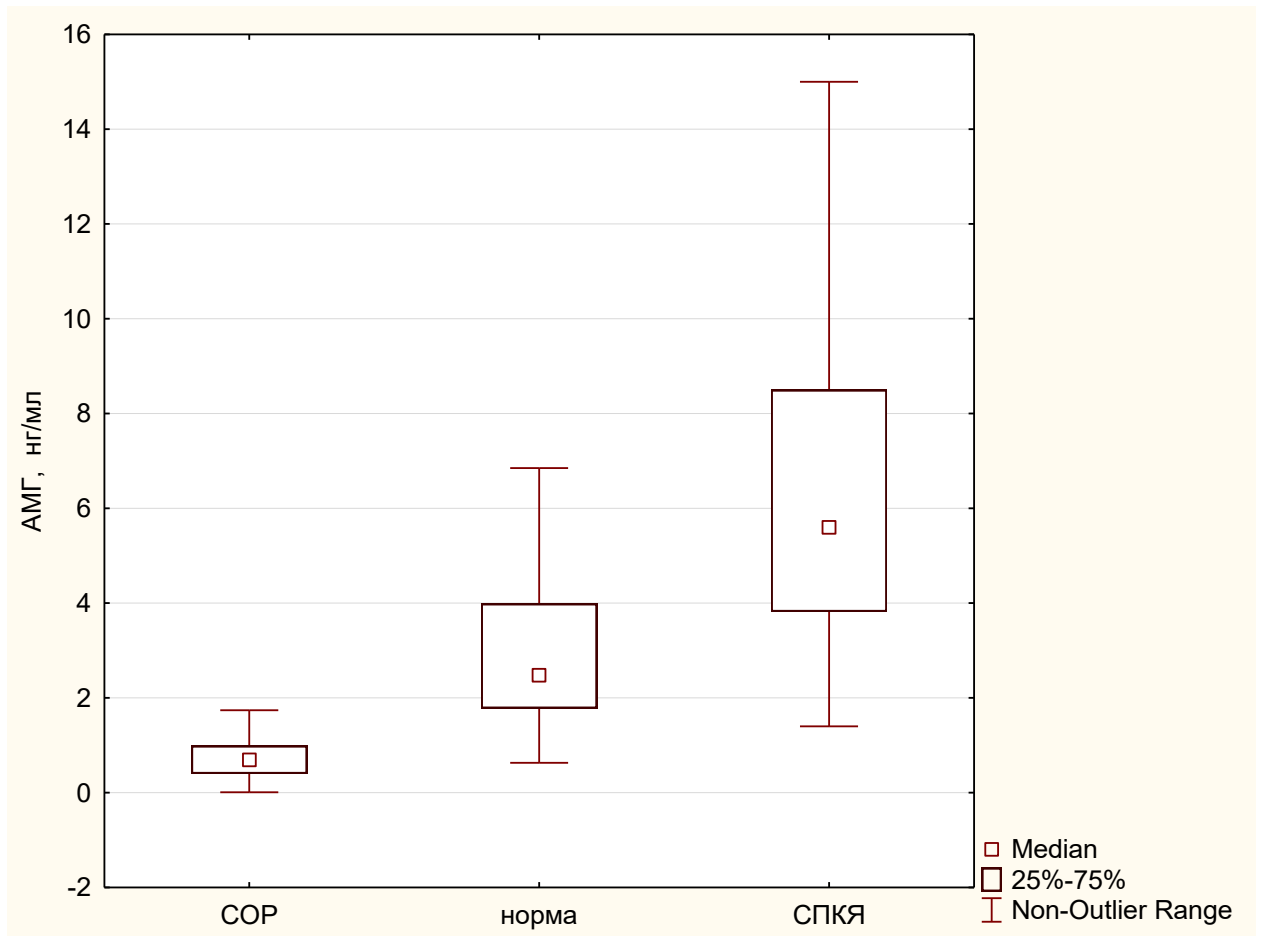
Для оценки влияния андрогенных стероидов на показатели маркеров овариального резерва нами был проведен анализ связи маркеров овариального резерва от андрогенного статуса. В качестве исследуемых моделей к обследуемым группам была добавлена группа женщин с СПЯ, как модель гиперандрогенных состояний, в количестве n=100 женщин.

Коробочный график, иллюстрирующий КАФ в зависимости от уровня андрогенов, демонстрирует значимые отличия между тремя группами и показывает, что среднее значение КАФ для женщин с СПЯ выше и имеет тенденцию к большему показателю даже после 35 лет, несмотря на общий тренд изменения овариального резерва с возрастом (Рисунок 3.9.1.).



**Рисунок 3.9.1.** Коробочный график, отражающий количество антральных фолликулов (в зависимости от уровня андрогенов)

При оценке уровня АМГ, который представлен на коробочном графике, характеризующего данный показатель у женщин с различными уровнями андрогенов отражены наиболее высокие его значения для группы женщин с гиперандрогенией при СПЯ, а также нормальных показателях нормального овариального резерва или с уровнем АМГ в пределах нормальных значений, тогда как для женщин с СОР данный показатель был статистически значимо наименьшим (Рисунок 3.9.2.).



**Рисунок 3.9.2.** Коробочный график, отражающий уровень АМГ у женщин с различным андрогенным статусом

При оценке уровня АМГ у женщин РРВ в группе с СОР данный показатель составил 0,8 (0,4-1,3) нмоль/л, тогда как у женщин с НОР – 2,8 (1,6-4,1) нмоль/л, а у женщин с СПЯ – 7,4 (3,6-11,3) нмоль/л, различия носили статистически значимый характер ( $p < 0,001$ ). КАФ в группе женщин с СОР составило 4 (1-6), было меньше, чем в группе с НОР (2,8 (1,6-4,1)) и СПЯ (20 (12-31)) ( $p < 0,001$ ). Объем яичника также статистически значимо ( $p < 0,001$ )

отличался в трех группах, составив 4,9 (3,6; 6,4) в группе СОР, 8,3 (8,0;9,8) в группе НОР и 20,3 (18,3;28,1) в группе СПЯ (Таблица 3.9.1), что также является одним из маркеров функциональной активности яичников в зависимости от возраста.

**Таблица 3.9.1. Показатели АМГ и КАФ в группах у женщин раннего репродуктивного возраста**

| <b>РРВ<br/>(18-34 лет)</b>        | <b>СОР (N=120)</b>                       | <b>НОР (N=126)</b>                       | <b>СПЯ (N=65)</b>                        | <b>P*</b>        |
|-----------------------------------|--|--|--|------------------|
|                                   | <b>Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)</b> | <b>Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)</b> | <b>Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)</b> |                  |
| АМГ, нг/мл                        | 0,8 (0,4-1,3)                            | 2,8 (1,6-4,1)                            | 7,4 (3,6-11,3)                           | <b>&lt;0,001</b> |
| КАФ                               | 4 (1-6)                                  | 10 (7-14)                                | 20 (12-31)                               | <b>&lt;0,001</b> |
| Объем яичника,<br>см <sup>3</sup> | 4,9 (3,6; 6,4)                           | 8,3 (8,0;9,8)                            | 20,3(18,3;28,1)                          | <b>&lt;0,001</b> |

\*критерий Крускала-Уоллиса

У женщин РРВ с СОР средний уровень АМГ составил – 0,6 (0,4-0,9), у женщин с НОР – 2,0 (1,3-3,1), а у женщин с СПЯ – 5,7 (3,6-11,3), что статистически значимо различимо и показывает снижение данного показателя в том числе с возрастом независимо от андрогенного статуса. Показатели КАФ и объема яичников варьировали во всех группах, однако между группами наблюдались статистически значимые отличия. Самый высокий уровень КАФ наблюдался в группе СПЯ (15 (12-19)) однако этот показатель был ниже по сравнению с группой РРВ.

**Таблица 3.9.2. Показатели АМГ и КАФ в группах у женщин позднего репродуктивного возраста**

| <b>РРВ<br/>(35-42 лет)</b>        | <b>СОР (n=136)</b>                       | <b>НОР<br/>(n=114)</b>                   | <b>СПЯ (n=35)</b>                        | <b>P*</b>        |
|-----------------------------------|--|--|--|------------------|
|                                   | <b>Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)</b> | <b>Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)</b> | <b>Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)</b> |                  |
| АМГ, нг/мл                        | 0,6 (0,4-0,9)                            | 2,0 (1,3-3,1)                            | 5,7 (3,6-11,3)                           | <b>&lt;0,001</b> |
| КАФ                               | 3 (1-6)                                  | 9 (6-14)                                 | 15 (12-19)                               | <b>&lt;0,001</b> |
| Объем яичника,<br>см <sup>3</sup> | 4,1 (2,5; 5,7)                           | 7,0 (4,0;9,5)                            | 15,1 (10,1;18,2)                         | <b>&lt;0,001</b> |

\* критерий Крускала-Уоллиса

Были исследованы значения уровня АМГ и КАФ у женщин с низкими, нормальными и повышенными уровнями андрогенных стероидов.

Взаимосвязь между уровнем АМГ и концентрациями андрогенных стероидов в плазме крови носила значимый характер прямой корреляционной зависимости.

В настоящей клинической практике не представлены пороговые уровни андрогенных стероидов, при которых можно было бы прогнозировать риски развития снижения овариального резерва и бедного ответа.

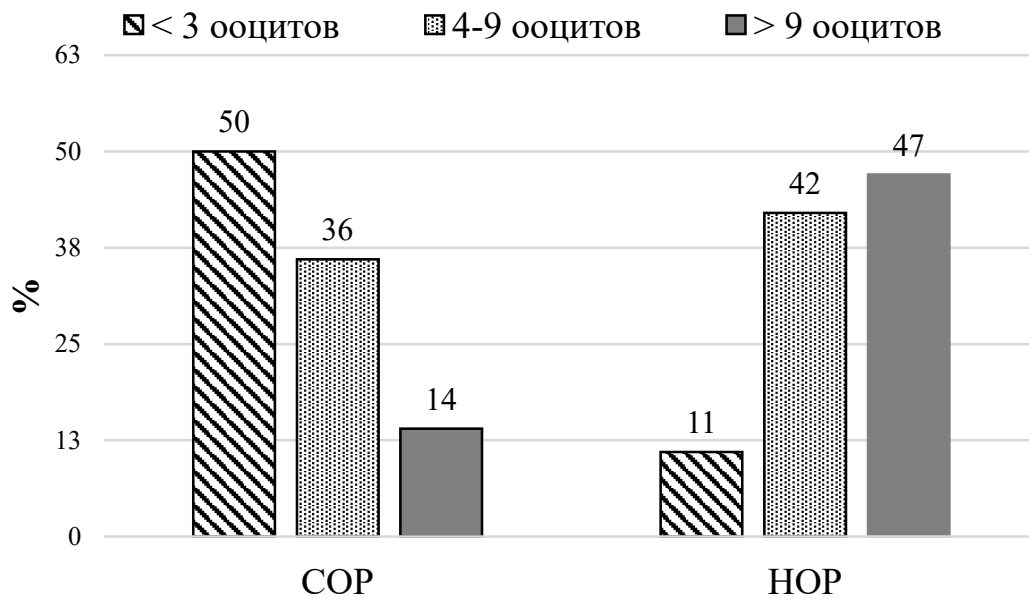
На основании ранее полученных значений гормонов выявлено, что при снижении концентрации А менее 7 нмоль/л, риск снижения овариального резерва увеличивается у женщин РРВ в 8,56 раз, а у женщин ПРВ – в 7,34 раза (Таблица 3.9.3.).

**Таблица 3.9.3. Расчет отношения рисков бедного овариального ответа от концентрации А и ДГЭА-С**

| <b>Бедный овариальный ответ</b>              | <b>ОР (95% ДИ)</b>  |
|--|---------------------|
| <b><i>Ранний репродуктивный возраст</i></b>  |                     |
| А <7 нмоль/л                                 | 8,56 (4,26 - 17,21) |
| ДГЭА-С < 4,2 мкмоль/л                        | 5,31 (2,69 - 10,46) |
| <b><i>Поздний репродуктивный возраст</i></b> |                     |
| А <7 нмоль/л                                 | 7,34 (3,65 - 15,21) |
| ДГЭА-С < 4,2 мкмоль/л                        | 3,15 (1,41 – 6,08)  |

При сравнительной оценке, характеризующей овариальный ответ в зависимости от наличия СОР, нами было выявлено, что для женщин с СОР было характерно снижение овариального ответа и в 50% случаев получение менее 3 ооцитов в программах ЭКО/ИКСИ, субоптимальный ответ был характерен для 36% женщин, и лишь 14% женщин характеризовались нормальным овариальным ответом – более 9 ооцитов, что не исключает начальный этап формирования андрогенного дефицита и тенденцию к формированию субоптимального и бедного овариального ответа у этой группы женщин.

Тогда как у женщин без СОР субоптимальный ответ был характерен в 42% случаев в программах ЭКО/ИКСИ, нормальный овариальный ответ – более 9 ооцитов, характерен для 47% женщин, и только 11% женщин без СОР отмечали бедный овариальный ответ. Безусловно, такое распределение свидетельствует о возможном вкладе андрогенных стероидов в формирование андрогенного дефицита за счет снижения функциональной активности яичников (Рисунок 3.9.3.).

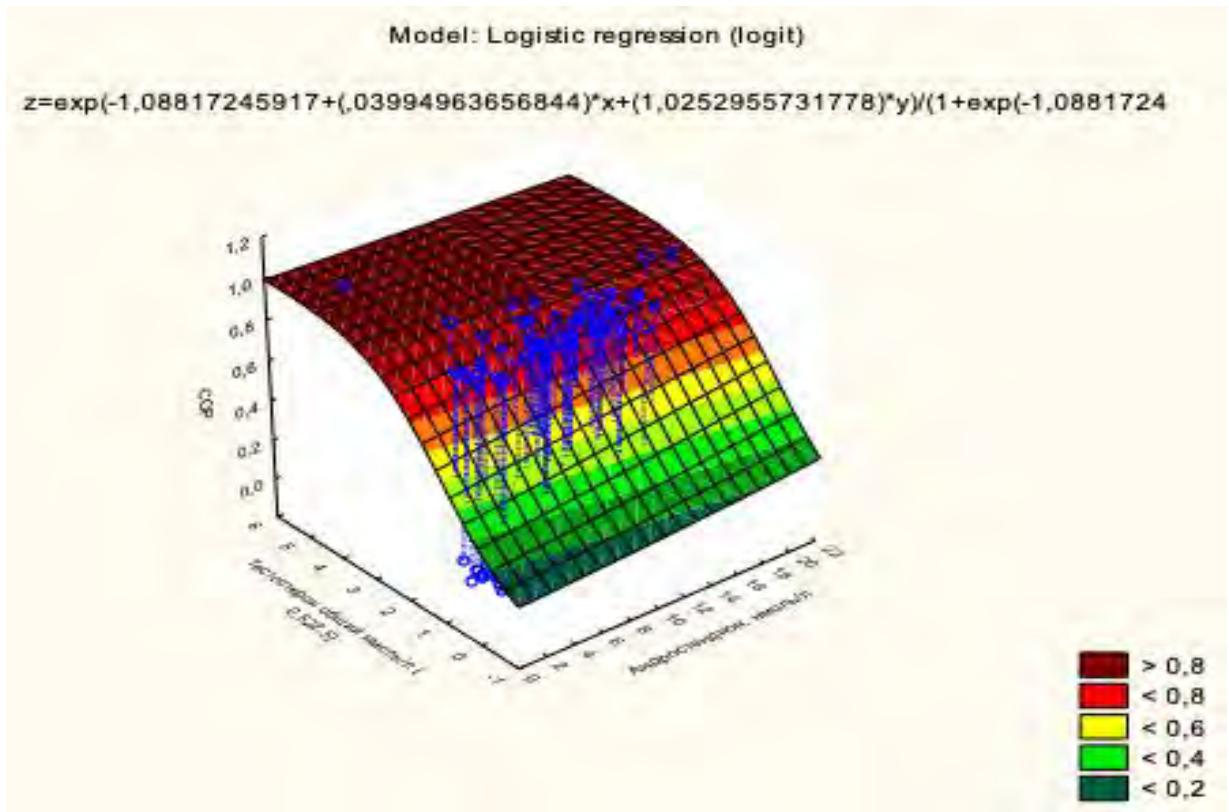


**Рисунок 3.9.3.** График распределения количества ооцитов, полученных при ТВП в программах ЭКО/ИКСИ у женщин в зависимости от наличия СОР

Учитывая роль андрогенных стероидов в фолликулогенезе и обеспечении репродуктивного потенциала, мы попытались создать патогенетическую модель для прогнозирования снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста в зависимости от показателей гормонального профиля, по результатам которой была подтверждена взаимосвязь маркеров сниженного овариального резерва и показателей андрогенного профиля.

Для подтверждения взаимосвязи наличия СОР и показателей андрогенного профиля был проведен бинарный логистический регрессионный анализ. Получена достоверная модель взаимосвязи.

В зависимости от показателей А и Т<sub>общ.</sub> было выведено уравнение расчета вероятности снижения овариального резерва (Рисунок 3.9.4.).



**Рисунок 3.9.4.** Модель взаимосвязи между характеристиками овариального резерва и уровнями андрогенов

Результаты проведенного гормонального обследования женщин выявили статистически значимые отличия показателей андрогенного профиля в группах в зависимости от овариального резерва, а именно более низкие значения Т<sub>общ.</sub> ( $p < 0,001$ ), андростендиона ( $p = 0,003$ ) и 17-ОП ( $p = 0,02$ ) в группе женщин с СОР (Таблица 3.9.4.).

Таблица 3.9.4. **Андрогенный профиль в зависимости от уровня андрогенов**

|                            | <b>СОР(n=256)</b> | <b>НОР (n=240)</b> | <b>СПЯ (n=100)</b> | <b>P*</b>        |
|----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| T <sub>общ</sub> , нмоль/л | 0,7 (0,5;1,2)     | 1,1 (0,6;1,7)      | 3,0 (0,8-3,4)      | <b>&lt;0,001</b> |
| T <sub>св</sub> , пг/мл    | 1,7 (0,6;2,1)     | 2,1 (0,7;3,3)      | 1,9 (1,5-2,8)      | 0,47             |
| ДГТ, пг/мл                 | 294 (152;554)     | 269(201,5;422,0)   | 304(301,6-327,3)   | 0,08             |
| ДГЭА-С, мкмоль/л           | 4,5 (2,4;6,8)     | 4,6 (2,6;7,7)      | 4,1 (3,5-6,4)      | 0,2              |
| 17-ОП, нмоль/л             | 2,2 (1,0;4,3)     | 3,15 (2,3;3,8)     | 2,9 (2,7-3,8)      | <b>0,02</b>      |
| А, нмоль/л                 | 4,5 (2,5;7,0)     | 8,9 (7,1;11,6)     | 9,0 (5,5-11,1)     | <b>0,003</b>     |

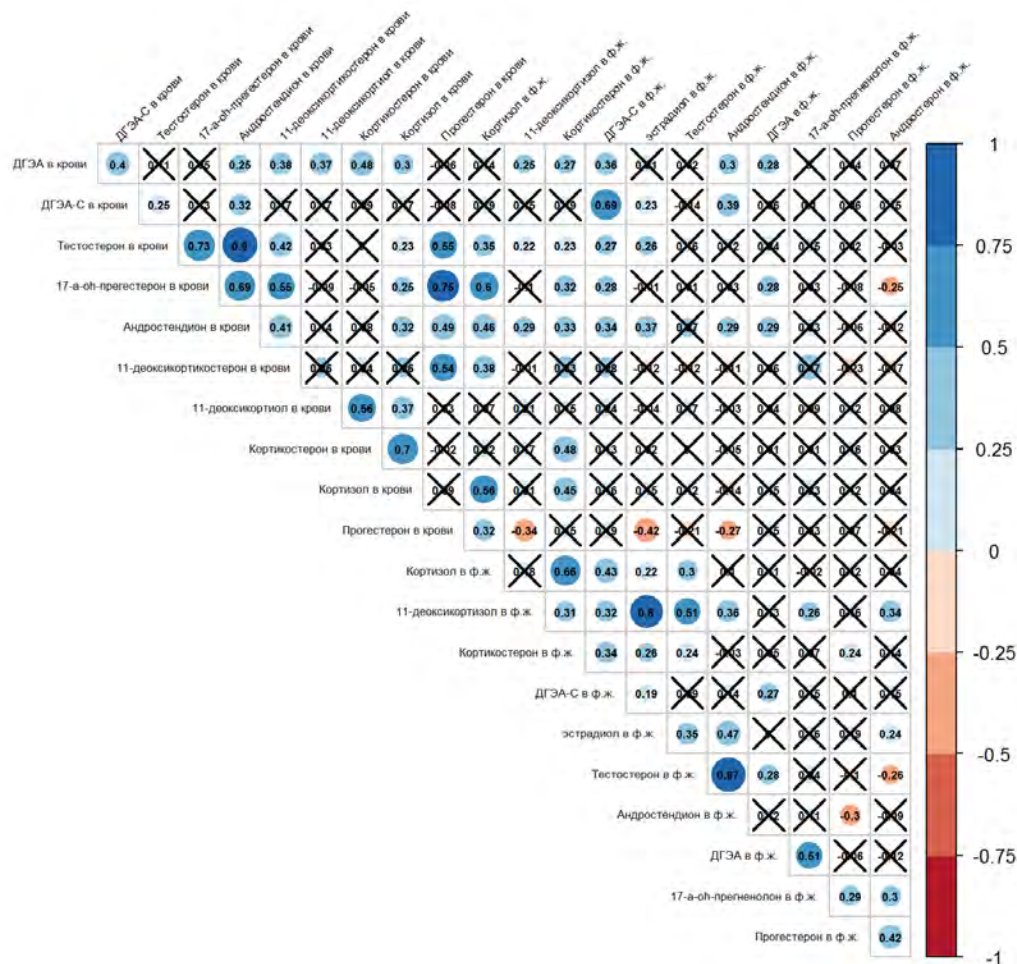
\*медиана (интерквартильный интервал), тест Крускала-Уоллиса

**Таким образом,** была выявлена значимая связь между уровнем андрогенных стероидов и параметрами овариального резерва. При снижении концентрации А менее 7,0 нмоль/л, риск снижения овариального резерва увеличивается у женщин РРВ в 8,56 раз, а у женщин ПРВ – в 7,34 раза.

### **3.10. Связь гормональных параметров в сыворотке и фолликулярной жидкости со снижением ответа и параметрами раннего эмбриогенеза**

Был проведен сравнительный анализ данных о концентрациях гормонов, полученных в плазме крови и в ФЖ в день аспирации ооцитов методом ВЭЖХ-МС. Значения концентрации большинства анализируемых гормонов (ДГЭА-С, T<sub>общ</sub>, 17-ОП, А) в плазме крови и в ФЖ коррелировали между собой (Рисунок 3.10.1.). Выявлена корреляция между уровнями А в крови и в ФЖ (коэффициент корреляции 0,29), умеренная корреляция между ДГЭА-С в крови и в ФЖ (коэффициент корреляции 0,69). Сильная корреляция между концентрациями А и Т в крови (коэффициент корреляции 0,86) и А и Т в ФЖ (коэффициент корреляции 0,88) патогенетически может объяснить снижение овариального резерва и связь уровня андрогенных стероидов и фолликулогенеза.

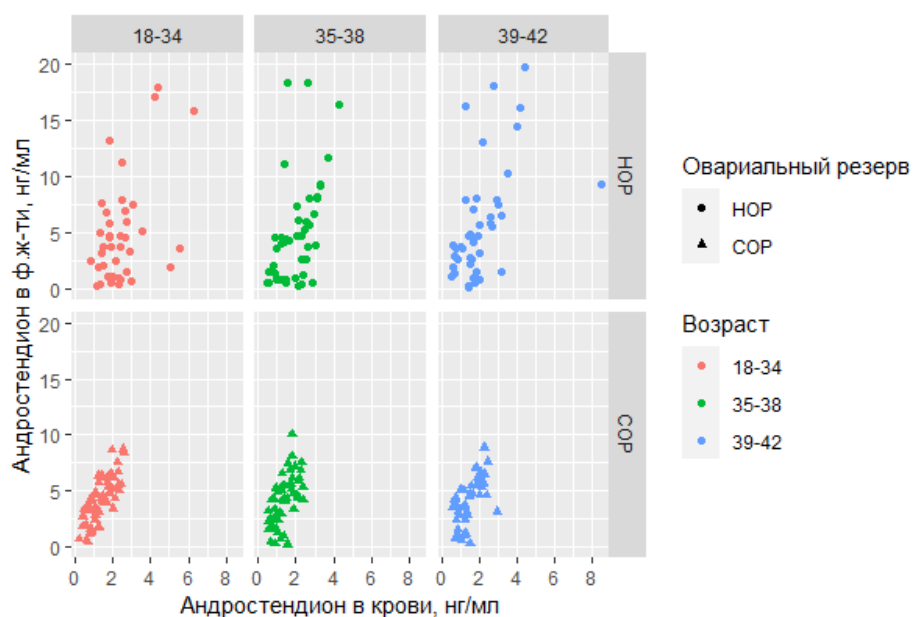




**Рисунок 3.10.1.** Коэффициенты корреляции между концентрациями гормонов в сыворотке плазме крови и ФЖ методом ВЭЖХ-МС у женщин с бесплодием и СОР

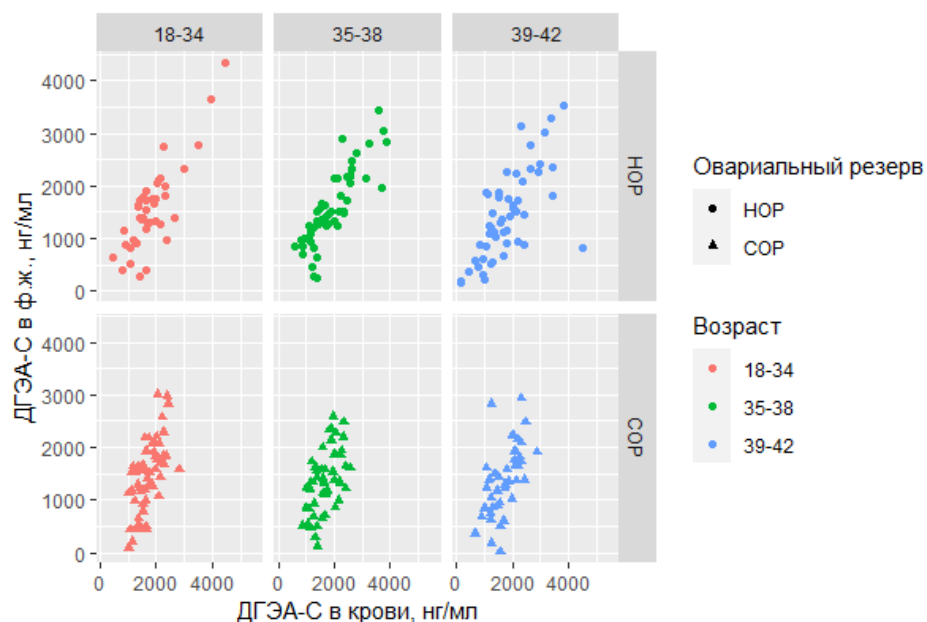
С целью детального анализа зависимости концентраций андрогенных стероидов в крови и в ФЖ от возраста женщины ПРВ (от 35-42 лет) были разделены на подгруппы 35-38 лет и 39-42 лет.

На рисунке 3.10.2. по данным сравнительного анализа концентраций А в крови и в ФЖ выявлено снижение уровня А в обеих биологических средах по мере снижения овариального резерва.



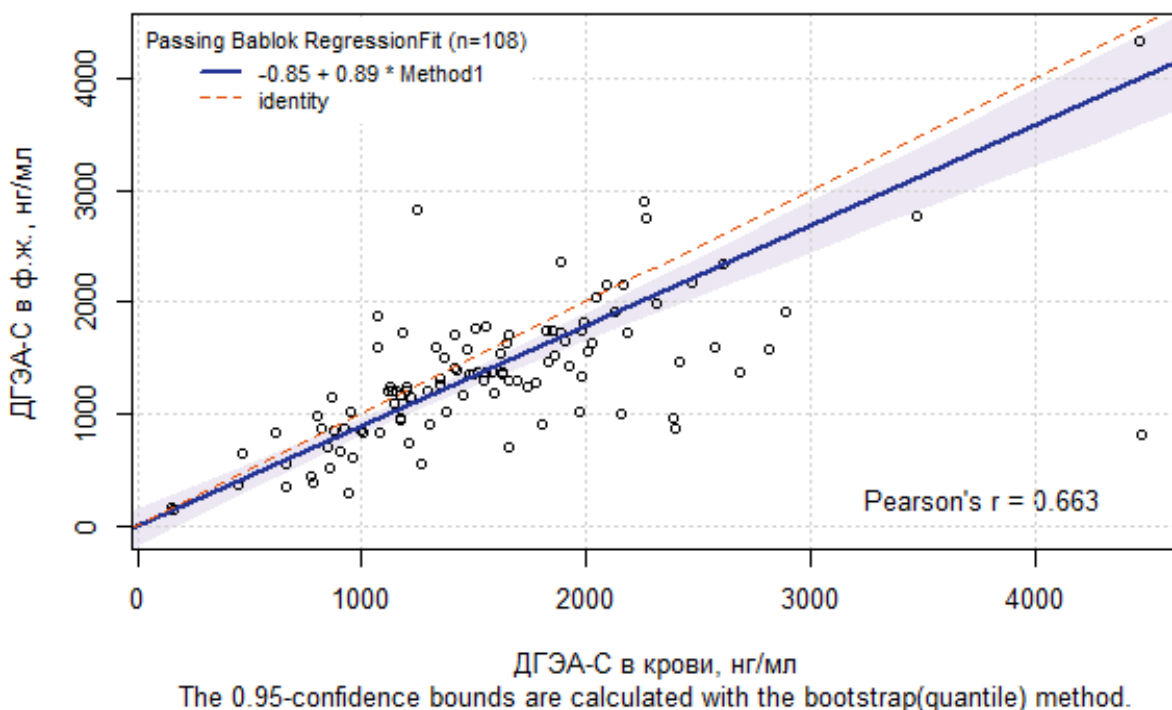
**Рисунок 3.10.2.** Зависимость концентрации А в ФЖ от его концентрации в плазме крови для разных возрастных групп: младше 35 лет (группа 1), от 35 до 38 лет включительно (группа 2), старше 39 лет (группа 3) с СОР (подгруппа 1) и НОР (подгруппа - 0)

На рисунке 3.10.3. по данным сравнительного анализа концентраций ДГЭА-С в крови и в ФЖ отмечено также снижение его уровня в обеих биологических средах по мере снижения овариального резерва.



**Рисунок 3.10.3.** Зависимость концентрации ДГЭА-С в ФЖ от его концентрации в плазме крови для разных возрастных групп: младше 35 лет (группа=1), от 35 до 38 лет включительно (группа=2), старше 39 лет (группа=3) с СОР (группа=1) и НОР (группа - 0 норма)

Даже без стратификации по группам в зависимости от возраста и СОР можно увидеть прямую линейную зависимость для ДГЭА-С (Рисунок 3.10.4.), что свидетельствует о его ценности, как предшественника А и маркера андрогенной активности вне зависимости от возраста.



**Рисунок 3.10.4.** Корреляционный и линейный регрессионный анализ по всем точкам данных между концентрациями ДГЭА-С в крови и в ФЖ

Было обнаружено статистически значимое снижение концентрации  $T_{\text{общ}}$  и А в крови в зависимости от снижения овариального резерва и овариального ответа. У женщин со сниженным овариальным ответом статистически значимо было отмечено снижение в крови показателей  $T_{\text{общ}}$ , 0,438 (0,325; 0,553) и А 1,795 (1,443; 2,509) по сравнению с женщинами с НОР и НОО ( $T_{\text{общ}}$  – 0,654 (0,523; 0,945), 17-ОП – 6,508 (5,537; 7,938), А – 2,624 (2,145; 3,273)). Изменение концентрации  $T_{\text{общ}}$  в ФЖ показало такую же зависимость, как и в крови, однако статистически незначимую, составив у женщин с НОО и НОР 0,352 (0,117; 0,782) нг/мл, с НОР и СОО – 0,314 (0,106; 0,674) нг/мл, с СОР и БО – 0,159 (0,097; 1,422) нг/мл. Также выявлено снижение концентрации ДГЭА-С в ФЖ со снижением овариального резерва и ответа яичников. Для А в ФЖ отмечена обратная тенденция, однако статистически незначимая, с более

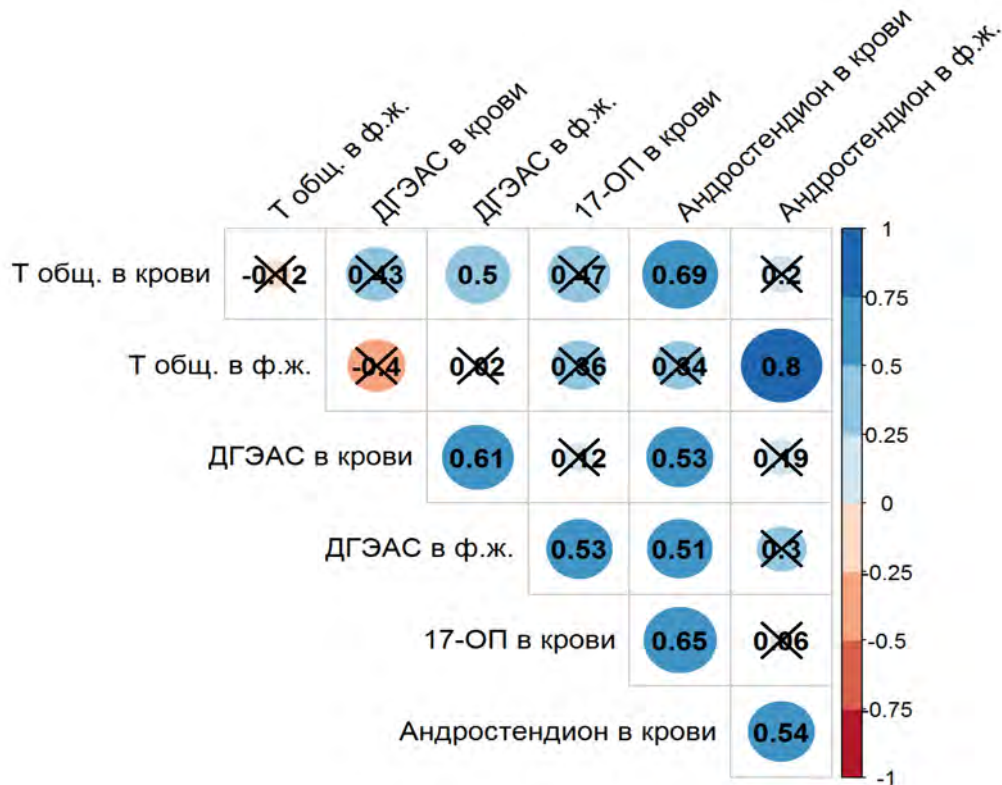
низкими показателями у женщин с НОО и НОР, составив 1,795 (1,443; 2,509) нг/мл, тогда как у женщин с НОР и СОО концентрация А составила 2,238 (1,899; 2,914) нг/мл, а у женщин с СОР 2,553 (1,448; 2,965) нг/мл (Таблица 3.10.1.).

Таблица 3.10.1. Клинико-лабораторная характеристика женщин со сниженным овариальным резервом и бедным ответом в программе ВРТ

| n=150<br>нг/мл              | Группа 1<br>СОР<br>бедный ответ<br>n=50 | Группа 2<br>НОР n=100                                |   | p  |
|-----------------------------|---|--|---|--|
|                             |   | Группа 2а<br>нормальный<br>овариальный<br>ответ n=50 | Группа 2б<br>Сниженный<br>овариальный<br>ответ n=50 |  |
|                             | Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )   | Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )                | Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )               |  |
| T <sub>общ</sub><br>в крови | 0,325<br>(0,236; 0,45)                  | 0,654<br>(0,523; 0,945)***                           | 0,438<br>(0,325;<br>0,553)***                       | p <sub>12a</sub> <0,001<br>p <sub>12b</sub> = 0,068<br>p <sub>2a2b</sub> =0,001  |
| T <sub>общ</sub> в ФЖ       | 0,159<br>(0,097; 1,422)                 | 0,352<br>(0,117; 0,782)                              | 0,314<br>(0,106; 0,674)                             | p <sub>12a</sub> = 0,597<br>p <sub>12b</sub> = 0,827<br>p <sub>2a2b</sub> =0,627 |
| ДГТ<br>в крови              | 0,220<br>(0,209; 0,231)                 | 0,218<br>(0,200; 0,238)                              | 0,204<br>(0,178; 0,23)                              | p <sub>12a</sub> = 1<br>p <sub>12b</sub> = 0,686<br>p <sub>2a2b</sub> =0,719     |
| ДГТ в ФЖ                    | <0,058                                  | <0,058   | <0,058  |  |
| ДГЭА-С<br>в крови           | 1609,5<br>(1151,0; 2087,3)              | 1583 (1411;<br>1981)                                 | 1549<br>(1149,3;<br>1866,8)                         | p <sub>12a</sub> = 0,777<br>p <sub>12b</sub> = 0,563<br>p <sub>2a2b</sub> =0,329 |
| ДГЭА-С в<br>ФЖ              | 1210 (855,6;<br>1635,5)                 | 1369 (1154,5;<br>1718,3)                             | 1252,0 (894,4;<br>1633,0)                           | p <sub>12a</sub> = 0,311<br>p <sub>12b</sub> = 0,964<br>p <sub>2a2b</sub> =0,207 |
| 17-ОП в<br>крови            | 1,997<br>(1,463; 2,223)                 | 6,508<br>(5,537; 7,938)                              | 4,026<br>(2,905; 4,790)                             | p <sub>12a</sub> <0,001<br>p <sub>12b</sub> <0,001<br>p <sub>2a2b</sub> <0,001   |
| 17-ОП в<br>ФЖ               | >12,39                                  | >12,39 нг/мл   | >12,39 нг/мл  |  |
| А в крови                   | 1,185<br>(0,907; 1,483)<br>**           | 2,624<br>(2,145;3,273)<br>***                        | 1,795<br>(1,443;2,509)**<br>***                     | p <sub>12a</sub> <0,001<br>p <sub>12b</sub> =0,0004<br>p <sub>2a2b</sub> =0,001  |
| А в ФЖ                      | 2,553<br>(1,448; 2,965)                 | 1,795<br>(1,569; 2,302)                              | 2,238<br>(1,899; 2,914)                             | p <sub>12a</sub> = 0,939<br>p <sub>12b</sub> = 0,241<br>p <sub>2a2b</sub> =0,125 |

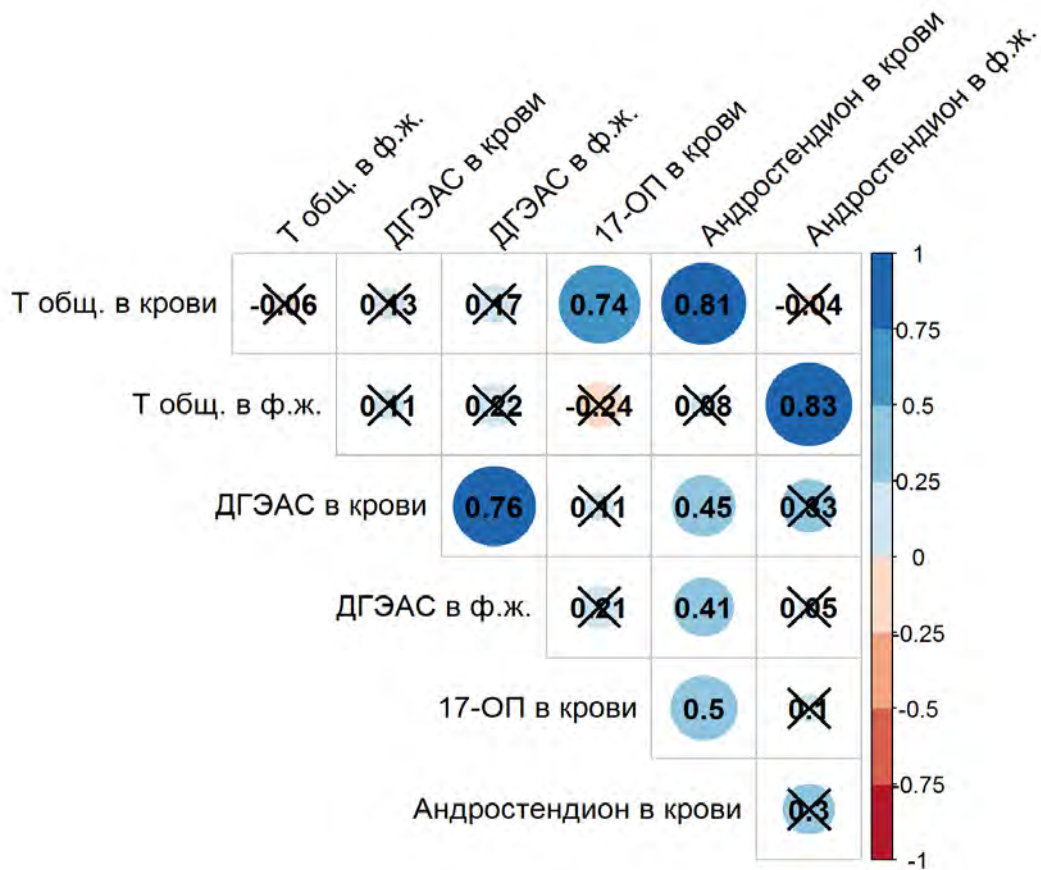
\*p-value<sub>12a</sub> <0,05, \*\* p-value<sub>12b</sub> <0,05, \*\*\* p-value<sub>2a2b</sub> <0,05

В группе с СОР и БО наблюдалась сильная корреляция между уровнями А и  $T_{\text{общ.}}$  в ФЖ ( $r=0,8$ ), умеренные корреляции между А и  $T_{\text{общ.}}$  в крови ( $r=0,69$ ), концентрациями А и 17-ОП в крови ( $r=0,65$ ), концентрациями ДГЭА-С в крови и ФЖ ( $r=0,61$ ), концентрациями А в крови и ФЖ ( $r=0,54$ ), А в крови и ДГЭА-С в ФЖ ( $r=0,51$ ) и ДГЭА-С ФЖ и  $T_{\text{общ.}}$  в крови ( $r=0,5$ ) (Рисунок 3.10.5.).



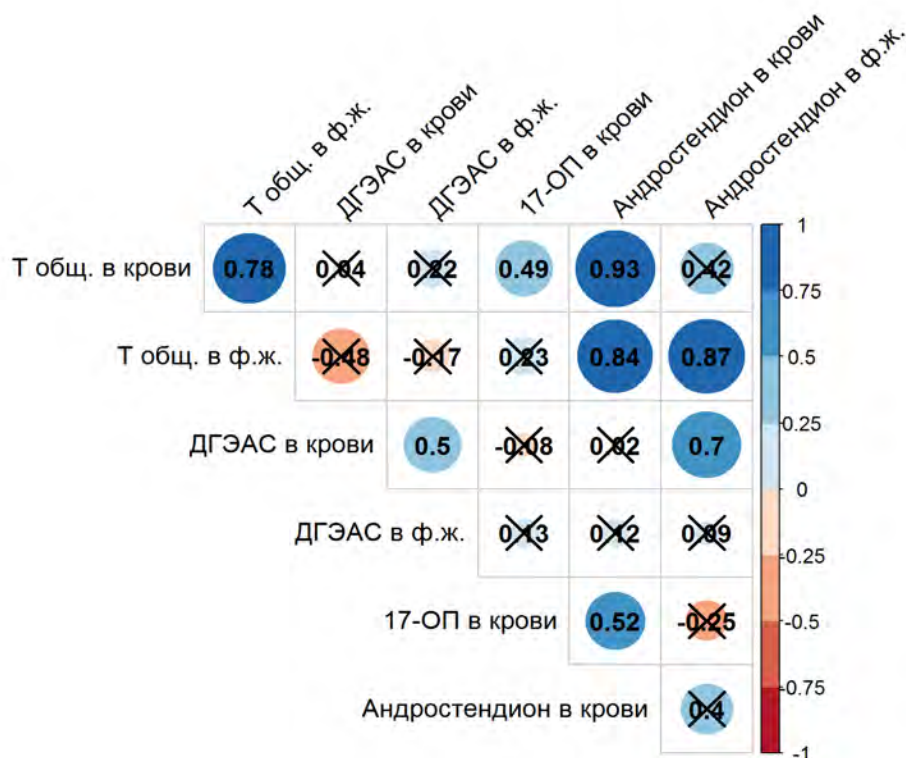
**Рисунок 3.10.5.** Коэффициенты корреляции (по Спирмену) между концентрацией стероидных гормонов в крови и ФЖ в группе с СОР и бедным овариальным ответом.

В группе с НОР и бедным овариальным ответом наблюдалась сильная корреляция между уровнями А и  $T_{\text{общ.}}$  в ФЖ ( $r=0,83$ ), А и  $T_{\text{общ.}}$  в крови ( $r=0,76$ ) и умеренная корреляции между 17-ОП и  $T_{\text{общ.}}$  в крови ( $r=0,74$ ) (Рисунок 3.10.6.).



**Рисунок 3.10.6.** Коэффициенты корреляции (по Спирмену) между концентрацией стероидных гормонов в крови и ФЖ в группе с нормальным овариальным резервом и бедным овариальным ответом.

В группе с НОР и нормальным овариальным ответом наблюдалась сильная корреляция между уровнями А и Т<sub>общ.</sub> в крови ( $r=0,93$ ), А и Т<sub>общ.</sub> в ФЖ ( $r=0,87$ ), А в крови и Т<sub>общ.</sub> в ФЖ ( $r=0,84$ ), Т<sub>общ.</sub> в крови и ФЖ ( $r=0,78$ ) и умеренная корреляция между ДГЭА-С в крови и А в ФЖ ( $r=0,7$ ), ДГЭА-С в крови и ФЖ ( $r=0,5$ ) (Рисунок 3.10.7.).



**Рисунок 3.10.7.** Коэффициенты корреляции (по Спирмену) между концентрацией стероидных гормонов в крови и ФЖ в группе с нормальным овариальным резервом и нормальным овариальным ответом.

Таким образом, концентрации большинства анализируемых гормонов (ДГЭА-С, T<sub>общ.</sub>, 17-ОП, А) в плазме крови и в ФЖ коррелировали между собой и снижались как в крови, так и в ФЖ у женщин с СОР и бедным ответом яичников на овариальную стимуляцию.

### 3.11. Влияние терапии препаратами с андрогенными свойствами на гормональный профиль и эффективность программ ВРТ

Известно, что AP локализуются в нейронах медиального аркуатного ядра гипоталамуса. Терапия препаратами с андрогенными свойствами может интенсифицировать экспрессию AP, что побудило нас к изучению влияния применения препаратов с андрогенными свойствами при подготовке к программам ВРТ на качество жизни женщин с бесплодием и СОР. Ввиду раннего формирования клинических проявлений андрогенного дефицита, манифестирующих в репродуктивном возрасте по данным опросника FAD (глава 3.4, суммарный балл  $31,7 \pm 6,2$ ) и вовлеченность психоэмоциональной

сферы, изменений сексуального функционирования по данным FSFI (глава 3.6, суммарный балл  $15,17 \pm 3,0$ ) и репродуктивной системы в данный процесс с целью купирования вышеперечисленных проявлений была проведена их коррекция и исследование влияния применения двух видов препаратов с андрогенными свойствами как патогенетической терапии андрогенного дефицита и для оценки влияния на исходы программ ВРТ. В качестве андрогенных препаратов использовались Т-содержащий гель и пероральная форма ДГЭА.

Была сформирована лечебная группа из 315 женщин с бесплодием, СОР, клиническими проявлениями андрогенного дефицита по данным опросника FAD и множественными неудачами программ ЭКО/ИКСИ в анамнезе (более 2-х), согласившихся принять участие в исследовании. Проведено рандомизированное контролируемое исследование с блочной рандомизацией по 105 человек в каждую группу. Однако в ходе проведения исследования 7 женщин из группы 2 и 3 женщины из группы 3 отказались от дальнейшего участия в исследовании. Поэтому, в итоге в исследовании участвовали 305 женщин:

Группа 1 – назначен пероральный прием ДГЭА 25 мг 3 раза в сутки ежедневно в течение 4 недель до проведения овариальной стимуляции, n=105.

Группа 2 – назначен трансдермальный прием Т – 1 г геля (10 мг Т) /сутки ежедневно в течение 4 недель до проведения овариальной стимуляции, n=98.

Группа 3 – не назначены препараты с андрогенными свойствами до проведения овариальной стимуляции, n=102.

Для определения степени выраженности андрогенного дефицита и мониторинга проводимой терапии было проведено психодиагностическое тестирование женщин с бесплодием и СОР с помощью опросника FAD. По данным анкетирования отмечены статистически значимые изменения с улучшением на фоне андрогенного прайминга по сравнению с исходными данными (Таблица 3.11.1). Статистически значимый характер изменений на фоне терапии свидетельствует о ее влиянии на ЦНС и в том числе на



когнитивную функцию и сексуальное функционирование и, тем самым, на качество жизни не только у мужчин, но и у женщин.

Таблица 3.11.1. Проявления андрогенного дефицита по данным психодиагностического тестирования - опросник FAD

| Характеристика женщин  | До терапии (n=203) | После терапии (n=203) | P*     |
|--|--------------------|-----------------------|--------|
| Психологические факторы  | 10,51(3,75)        | 8,6(2,83)             | <0,001 |
| Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, бессонница, ощущение недосыпания)                                 | 2,5(1,2)           | 2,22(1,02)            | 0,009  |
| Нервозность (раздражительность и /или агрессивность и /или беспокойство и /или плаксивость и/или тревожность)                    | 3,27(1,38)         | 2,69(1,32)            | <0,001 |
| Потеря мотивации к чему-либо   | 2,46(1,25)         | 1,8(0,9)              | <0,001 |
| Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)                              | 2,28(1,08)         | 1,89(0,75)            | 0,004  |
| Соматические факторы   | 10,28(2,44)        | 7,54(2,16)            | <0,001 |
| Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения, скорость движения в целом)           | 2,72(1,28)         | 2,05(0,95)            | <0,001 |
| Боль и ломота в мышцах и суставах  | 2,5(1,05)          | 1,89(0,81)            | <0,001 |
| Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения) | 2,44(1,24)         | 1,86(1,37)            | <0,001 |
| Снижение мышечной силы (ощущение слабости)   | 2,65(0,9)          | 1,77(0,93)            | <0,001 |
| Сексуальные факторы  | 10,23(2,79)        | 6,78(1,84)            | <0,001 |
| Снижение способности и частоты сексуальных отношений   | 2,83(1,17)         | 1,75(0,72)            | <0,001 |
| Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)                | 2,75(1,12)         | 1,67(0,77)            | <0,001 |
| Отсутствие оргазма при половых контактах   | 2,55(1,11)         | 1,85(0,75)            | <0,001 |
| Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений  | 2,09(1,15)         | 1,51(0,66)            | <0,001 |
| Сумма баллов   | 31,01(5,9)         | 22,92(4,6)            | <0,001 |

\*среднее (стандартное отклонение), t-тест для парных выборок

Учитывая наличие АР в медиальных ядрах гипоталамуса и доминирующую роль андрогенных гормонов в сексуальном функционировании, были оценены его нарушения и мониторинг проводимой терапии по результатам опросника FSFI.

Детализация сексуального функционирования еще раз показала, что у женщин отмечались нарушения сексуального функционирования, соответствующие суммарному баллу 14,6 (13,9;15,4), что характерно для выраженных проявлений. Уже на фоне приема препаратов с андрогенными свойствами в течение 1 месяца отмечалась минимизация или нормализация нарушений сексуального функционирования (Таблица 3.11.2.).

**Таблица 3.11.2 Характеристики сексуального функционирования женщин на фоне андрогенного прайминга по данным опросника FSFI**

| <b>Характеристика женщин</b> | <b>До терапии (n=203)</b>                | <b>После терапии (n=203)</b>             | <b>P</b>         |
|------------------------------|--|--|------------------|
|                              | <b>Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)</b> | <b>Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)</b> |                  |
| Влечение                     | 2,4 (2,4;3,6)                            | 3,4 (2,2;4,6)                            | <b>0,003</b>     |
| Возбуждение                  | 2,1 (1,5;2,4)                            | 3,31 (1,1;4,1)                           | <b>0,002</b>     |
| Лубрикация                   | 2,7 (2,7;3,0)                            | 3,6 (3,0;4,6)                            | <b>&lt;0,001</b> |
| Оргазм                       | 2,4 (2,0;2,8)                            | 3,1 (2,2;4,8)                            | <b>&lt;0,001</b> |
| Удовлетворение               | 2,6 (1,6;3,2)                            | 3,4 (2,8;4,6)                            | <b>0,002</b>     |
| Боль                         | 2,8 (2,0;2,8)                            | 3,4 (2,4;4,7)                            | <b>&lt;0,001</b> |
| Сумма                        | 14,6 (13,9;15,4)                         | 19,01 (15,4;28,6)                        | <b>&lt;0,001</b> |

\* медиана (интерквартильный интервал), Sign-тест

Группы женщин были исходно сопоставимы по возрасту, ИМТ и длительности бесплодия ( $p > 0,05$ ). Средний возраст составил 37,6(4,9) лет. У всех женщин отмечался регулярный менструальный цикл. Средний ИМТ составил 23,5(4,2) кг/м<sup>2</sup>, средняя длительность бесплодия - 5,7(2,0) лет (Таблица 3.11.3.).

Таблица 3.11.3. Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

| Характеристика женщин        | Группа 1 (ДГЭА) (n=105) | Группа 2 (Т)(n=98) | Группа 3 (n=102) | р      |
|------------------------------|-------------------------|--------------------|------------------|--------|
| Возраст                      | 37,6 (5,2)              | 38,0 (4,7)         | 37,3 (4,8)       | 0,34*  |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )     | 23,5 (4,1)              | 24,0 (4,9)         | 23,1 (3,5)       | 0,22*  |
| Длительность бесплодия (лет) | 6,0 (1,8)               | 5,4 (1,7)          | 5,6 (2,4)        | 0,41*  |
| Первичное бесплодие (%)      | 51 (48,6%)              | 48 (49%)           | 62 (60,8%)       | 0,14** |
| Вторичное бесплодие (%)      | 54 (51,4%)              | 50 (51%)           | 40 (39,2%)       |        |

\*среднее (стандартное отклонение), ANOVA; \*\*абсолютное значение (%),  $\chi^2$ -тест

Проведена сравнительная оценка параметров гормонального профиля в группах 1 и 2 на фоне 1 месяца андрогенного прайминга.

У женщин обеих групп отмечалось значимое увеличение исходно низких уровней андрогенов и КАФ через 4 недели приема терапии (Таблица 3.11.4. и 3.11.5).

Таблица 3.11.4. Характеристика гормонального профиля и маркеров овариального резерва у женщин на фоне применения ДГЭА

| Показатели                      | Группа ДГЭА до лечения (n=105) | Группа ДГЭА после лечения (n=105) | р                 |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| ФСГ, мМЕ/мл                     | 9,3 (1,8)                      | 8,6 (1,1)                         | <b>0,04*</b>      |
| ЛГ, мМЕ/мл                      | 5,2 (0,7)                      | 7,2 (0,9)                         | <b>0,003*</b>     |
| Е2, пмоль/л                     | 135,6 (56,4)                   | 149,8(61,3)                       | 0,114             |
| Т <sub>общ</sub> , нмоль/л      | 0,29 (0,05)                    | 0,39 (0,05)                       | <b>&lt;0,001*</b> |
| А, нмоль/л                      | 1,2 (0,1)                      | 5,2 (0,15)                        | <b>&lt;0,001*</b> |
| АМГ, нг/мл                      | 0,84 (0,2)                     | 1,1 (0,25)                        | 0,34              |
| КАФ                             | 3,2(0,3)                       | 4,7(0,3)                          | <b>&lt;0,001*</b> |
| Объем яичников, см <sup>3</sup> | 4,6 (2,4; 6,4)                 | 4,9 (2,5; 7,1)                    | 0,312**           |

\*среднее (стандартное отклонение), t-тест; \*\* медиана (интерквартильный размах), Sign тест

Таблица 3.11.5. Характеристика гормонального профиля и маркеров овариального резерва у женщин на фоне применения Т-содержащего геля

| Показатели                      | Группа Т до лечения (n=98) | Группа Т после лечения(n=98) | Р                 |
|---------------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------|
| ФСГ, мМЕ/мл                     | 10 (2,4)                   | 8,7 (2,3)                    | <b>0,024*</b>     |
| ЛГ, мМЕ/мл                      | 8 (1,3)                    | 7,6 (2,6)                    | 0,427*            |
| Е2, пмоль/л                     | 137,5 (60,8)               | 152,6 (54,9)                 | 0,314*            |
| Т <sub>общ</sub> , нмоль/л      | 0,4 (0,2)                  | 0,44 (0,05)                  | <b>&lt;0,001*</b> |
| А, нмоль/л                      | 1,3 (0,6)                  | 5,6 (0,6)                    | <b>&lt;0,001*</b> |
| АМГ, нг/мл                      | 0,87 (0,3)                 | 1,0 (0,2)                    | 0,344*            |
| КАФ                             | 3,4(0,5)                   | 4,4(0,5)                     | <b>&lt;0,001*</b> |
| Объем яичников, см <sup>3</sup> | 4,5 (2,5; 6,3)             | 4,8 (2,6; 7,2)               | 0,429**           |

\*среднее (стандартное отклонение), t-тест; \*\* медиана (интерквартильный размах), Sign test

При сравнительном анализе гормонального профиля групп 1 и 2 после проведения терапии препаратами с андрогенными свойствами в рамках подготовки к программам ВРТ с группой 3 отмечены статистически значимые отличия уровня А ( $p < 0,001$ ), свидетельствующие о его роли как предшественника половых гормонов, указывая на его ценность для диагностики андрогенного дефицита и СОР у женщин с бесплодием. Также отмечено статистически значимое увеличение КАФ в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3 ( $p < 0,001$ ) (Таблица 3.11.6.).

Таблица 3.11.6. Сравнительная оценка гормонального профиля и маркеров овариального резерва у женщин с бесплодием и СОР на фоне андрогенного прайминга

| Гормоны крови                   | Группа 1 ДГЭА (n = 105) | Группа 2 Т (n=98) | Группа 3 (n=102) | Р (критерий ANOVA) |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| ФСГ, МЕ/л                       | 8,6 (1,1)               | 8,7 (2,3)         | 9,6 (0,8)        | <b>0,04*</b>       |
| ЛГ, МЕ/л                        | 7,2 (0,9)               | 7,6 (2,6)         | 7,9 (0,9)        | 0,73*              |
| Е2, пмоль/л                     | 149,8(61,3)             | 152,6 (54,9)      | 182,0(73,6)      | <b>0,007*</b>      |
| Т <sub>общ</sub> , нмоль/л      | 0,39 (0,05)             | 0,44 (0,05)       | 0,47 (0,03)      | 0,54*              |
| А, нмоль/л                      | 5,2 (0,15)              | 5,6 (0,6)         | 1,9 (0,1)        | <b>&lt;0,001*</b>  |
| АМГ, нг/мл                      | 1,1 (0,25)              | 1,0 (0,2)         | 0,94 (0,3)       | 0,35*              |
| КАФ                             | 4,7 (0,3)               | 4,4 (0,5)         | 3,3 (0,5)        | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Объем яичников, см <sup>3</sup> | 4,9 (2,5; 7,1)          | 4,8 (2,6; 7,2)    | 6,2 (4,2;8,0)    | <b>0,002**</b>     |

\*среднее (стандартное отклонение), ANOVA; \*\* медиана (интерквартильный размах), тест Крускала-Уоллиса

Для оценки влияния андрогенного профиля на эмбриологический этап был проведен сравнительный анализ показателей оо- и эмбриогенеза до (в прошлых программах ВРТ) и после применения препаратов с андрогенными свойствами (в настоящей программе ВРТ).

По данным анализа эмбриологического этапа на фоне приема ДГЭА выявлены статистически значимые различия по числу ооцитов, в том числе зрелых, зигот, бластоцист и частоте бластуляции (Таблица 3.11.7.).

Таблица 3.11.7. Эмбриологические характеристики до и после применения ДГЭА

| Показатели  | Группа ДГЭА до лечения (n=105) | Группа ДГЭА после лечения (n=105) | p       |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Длительность стимуляции (дней)                        | 9,1(2,2)                       | 8,6(2)                            | 0,53*   |
| Суммарная доза Гн                                     | 2086,7(764,4)                  | 2129,2(772,7)                     | 0,82*   |
| Число полученных ооцитов                              | 2,9(0,3)                       | 4,4(0,3)                          | <0,001* |
| Число ооцитов на стадии М2                            | 1,8(1)                         | 3,3(1,05)                         | <0,001* |
| Число зигот (2PN)                                     | 1,2(0,6)                       | 2,1(0,7)                          | <0,001* |
| Число бластоцист                                      | 0,8(0,4)                       | 1,4(0,6)                          | <0,001* |
| Частота бластуляции (число бластоцист/ число ооцитов) | 27,6%                          | 31,8%                             | 0,04**  |

\*среднее (стандартное отклонение), t-тест, \*\*абсолютное значение (%), тест Мак-Немара

При анализе клинических показателей программ ВРТ на фоне терапии ДГЭА не отмечено статистически значимых изменений ( $p > 0,05$ ) (Таблица 3.11.8.).

Таблица 3.11.8. Клинические характеристики программ ВРТ на фоне применения ДГЭА

| Показатели  | Группа ДГЭА до лечения (n=105) | Группа ДГЭА после лечения (n=105) | p*   |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|------|
| Частота наступления беременности (число положительных тестов $\beta$ -ХГ /число начатых циклов) | 9/105 (8,6%)                   | 12/105 (11,4%)                    | 0,32 |
| Частота клинической беременности  | 8/105 (7,6%)                   | 11/105 (10,5%)                    | 0,52 |
| Частота живорождения  | 6/105 (5,7%)                   | 8/105 (7,6%)                      | 0,47 |

\* абсолютное значение (%), тест Мак-Немара

Анализ эмбриологического этапа на фоне Т-содержащего геля показал статистически значимые различия по числу ооцитов, зрелых ооцитов, зигот, бластоцист и частоте бластуляции, однако в этой группе выявлена большее изменение частоты наступления беременности с 9,2% до 14,3% ( $p=0,18$ ) после терапии по сравнению с группой ДГЭА, где отмечено статистически незначимое увеличение ЧНБ с 8,6% до терапии до 11,4% после ( $p=0,32$ ) (Таблица 3.11.9.).

Таблица 3.11.9. Эмбриологические характеристики до и после применения Т-содержащего геля

| Показатели   | Группа Т до лечения (n=98) | Группа Т после лечения (n=98) | p        |
|--|----------------------------|-------------------------------|----------|
| Длительность стимуляции (дней)                         | 8,1(2,8)                   | 8,9(1,8)                      | 0,76*    |
| Суммарная доза Гн                                      | 2170,5(854,3)              | 2168,1(1194,6)                | 0,83*    |
| Число полученных ооцитов                               | 3,0(0,5)                   | 4,1(0,5)                      | <0,001*  |
| Доля ооцитов на стадии М2                              | 1,74(0,5)                  | 3,4(0,6)                      | <0,001*  |
| Число зигот (2PN)                                      | 1,1(0,4)                   | 2,2(0,6)                      | <0,001*  |
| Число бластоцист                                       | 0,6(0,3)                   | 1,5(0,7)                      | <0,001*  |
| Частота бластуляции) (число бластоцист/ число ооцитов) | 20,0%                      | 36,6%                         | <0,001** |

\*\*среднее (стандартное отклонение), t-тест, \*\*абсолютное значение (%), тест Мак-Немара

При анализе клинических показателей программ ВРТ на фоне терапии Т не было выявлено статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) (Таблица 3.11.10.).

Таблица 3.11.10. Клинические характеристики программ ВРТ на фоне применения Т-содержащего геля

| Показатели   | Группа Т до лечения (n=98) | Группа Т после лечения (n=98) | p    |
|--|----------------------------|-------------------------------|------|
| Частота наступления беременности (число положительных тестов $\beta$ -ХГ/число начатых циклов) | 9/98 (9,2%)                | 14/98 (14,3%)                 | 0,18 |
| Частота клинической беременности   | 8/98 (8,2%)                | 12/98 (12,2%)                 | 0,27 |
| Частота живорождения   | 6/98 (6,1%)                | 9/98 (9,2%)                   | 0,42 |

\* абсолютное значение (%), тест Мак-Немара

При сравнительном анализе параметров эмбриологического этапа групп было выявлено статистически значимое изменение количества ооцитов, в том числе зрелых, улучшение показателей раннего эмбриогенеза и бластуляции в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3, что ассоциировано с положительным влиянием применения препаратов с андрогенными свойствами и подтверждает его влияние на ранние исходы ВРТ (Таблица 3.11.11.).

**Таблица 3.11.11. Сравнительная оценка эмбриональных параметров на фоне применения препаратов с андрогенными свойствами**

|  | <b>Группа 1 ДГЭА<br/>(n = 105)</b> | <b>Группа 2<br/>Т (n=98)</b> | <b>Группа 3<br/>(n=102)</b> | <b>р</b>           |
|--|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Число полученных ооцитов                                   | 4,4 (0,3)                          | 4,1 (0,5)                    | 3,1 (0,5)                   | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Число зрелых ооцитов МП                                    | 3,3 (1,05)                         | 3,4 (0,6)                    | 2,9 (0,4)                   | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Число зигот (2PN)  | 2,1 (0,7)                          | 2,2 (0,6)                    | 1,1 (0,5)                   | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Число бластоцист   | 1,4 (0,6)                          | 1,5 (0,7)                    | 0,7 (0,35)                  | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Частота бластуляции (число бластоцист/число ооцитов) *100% | 31,8%                              | 36,6%                        | 23,9%                       | <b>&lt;0,001**</b> |

\*среднее (стандартное отклонение), ANOVA; \*\*абсолютное значение (%),  $\chi^2$ -тест

При оценке клинических параметров программ ВРТ стоит отметить, что ЧНБ в лечебной группе варьировала от 11,4% в группе ДГЭА до 14,3% в группе Т, тогда как частота клинической беременности соответствовала 10,5% в группе ДГЭА и 12,2% в группе Т. В группе 3 данный показатель был ниже и составил 8,8% и 6,9% соответственно. Частота живорождения в группе ДГЭА составила 7,6%, в группе Т-содержащего прайминга несколько выше – 9,2%, в группе 3 данный показатель не превышал 2,9%. Хотя статистически значимой разницы при оценке всех параметров выявлено не было, следует отметить, что при применении препаратов с андрогенными свойствами все показатели были выше (Таблица 3.11.12.).

**Таблица 3.11.12. Сравнительная оценка клинических параметров программ ВРТ на фоне применения препаратов с андрогенными свойствами**

|  | <b>Группа 1<br/>ДГЭА<br/>(n = 105)</b> | <b>Группа 2<br/>Т<br/>(n=98)</b> | <b>Группа 3<br/>(n=102)</b> | <b>Р*</b> |
|--|--|----------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Частота наступления беременности на ПЭ | 12/105<br>(11,4%)                      | 14/98<br>(14,3%)                 | 9/102<br>(8,8%)             | 0,28      |
| Частота клинической беременности       | 11/105<br>(10,5%)                      | 12/98<br>(12,2%)                 | 7/102<br>(6,9%)             | 0,69      |
| Частота живорождения                   | 8/105<br>(7,6%)                        | 9/98<br>(9,2%)                   | 3/102<br>(2,9%)             | 0,46      |

\*абсолютное значение (%),  $\chi^2$ -тест

Применение препаратов с андрогенными свойствами в рамках подготовки к программе ВРТ не оказало влияния на длительность проводимой стимуляции (группа ДГЭА –  $p=0,53$ , группа Т –  $p=0,76$ ) и суммарную дозу Гн (группа ДГЭА  $p=0,82$ , группа Т –  $p=0,83$ ) во всех исследуемых группах. На фоне терапии андрогенсодержащими препаратами не было выявлено побочных эффектов.

Мы провели сравнение исходов наступившей беременности у всех, включенных в исследование женщин (Таблица 3.11.13.). Не было выявлено статистически значимых отличий в доли выкидышей и преждевременных родов, а также в состоянии рожденных детей. Не было выявлено ни одного случая больших акушерских синдромов, таких как преэклампсия и задержка роста плода, а также пороков развития плода в группах женщин.



Таблица 3.11.13. **Исходы беременности у пациенток, включенных в исследование**

| <b>Исходы беременности у включенных в исследование женщин</b> | <b>Группа 1<br/>ДГЭА<br/>(n = 105)</b> | <b>Группа 2<br/>Т (n=98)</b> | <b>Группа 3<br/>(n=102)</b> | <b>р</b> |
|---|--|------------------------------|-----------------------------|----------|
| Частота с/выкидышей*  | 3 (27,3%)                              | 3 (25%)                      | 4 (57,1%)                   | 0,206*   |
| Частота живорождения*   | 8 (7,6%)                               | 9 (9,2%)                     | 3 (2,9%)                    | 0,460*   |
| Частота преждевременных родов*                                | 2/8<br>(25%)                           | 2/9<br>(22,2%)               | 1/3<br>(33,3%)              | 0,149*   |
| Рост новорожденных (см)**                                     | 50,5(2,1)                              | 50,1(1,5)                    | 49 (1,4)                    | 0,455**  |
| Масса тела новорожденных (г)**                                | 3025<br>(324)                          | 3112<br>(271)                | 3233<br>(153)               | 0,215**  |
| Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (балл)***                 | 8 (8-9)                                | 8 (8-9)                      | 8 (6-9)                     | 0,415*** |
| Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (балл)***                 | 8 (8-9)                                | 8 (8-9)                      | 8 (7-9)                     | 0,465*** |

\* абсолютное значение (%),  $\chi^2$ -тест; \*\* среднее значение (стандартное отклонение), ANOVA; \*\*\* медиана (интерквартильный интервал), тест Крускала-Уоллиса.

**Таким образом,** терапия препаратами с андрогенными свойствами в рамках подготовки к программе ВРТ у женщин с бесплодием, СОР и бедным овариальным ответом на овариальную стимуляцию, имеющих множественные неудачи программ ЭКО/ИКСИ в анамнезе, позволяет улучшить как эмбриологические, так и клинические результаты программ ВРТ: повышение ЧНБ на 2,9-4% по сравнению с прошлыми попытками ЭКО/ИКСИ и на 3,6-5,3% по сравнению с группой без терапии, частоты живорождения на 1,9-3,1% по сравнению с прошлыми попытками ЭКО/ИКСИ и на 4,7-6,3% по сравнению с группой без терапии.

### **3.12. Алгоритм диагностики и терапии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста**

По результатам проведенного исследования и полученных нами данных был разработан алгоритм диагностики и терапии проявлений андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с бесплодием в программах

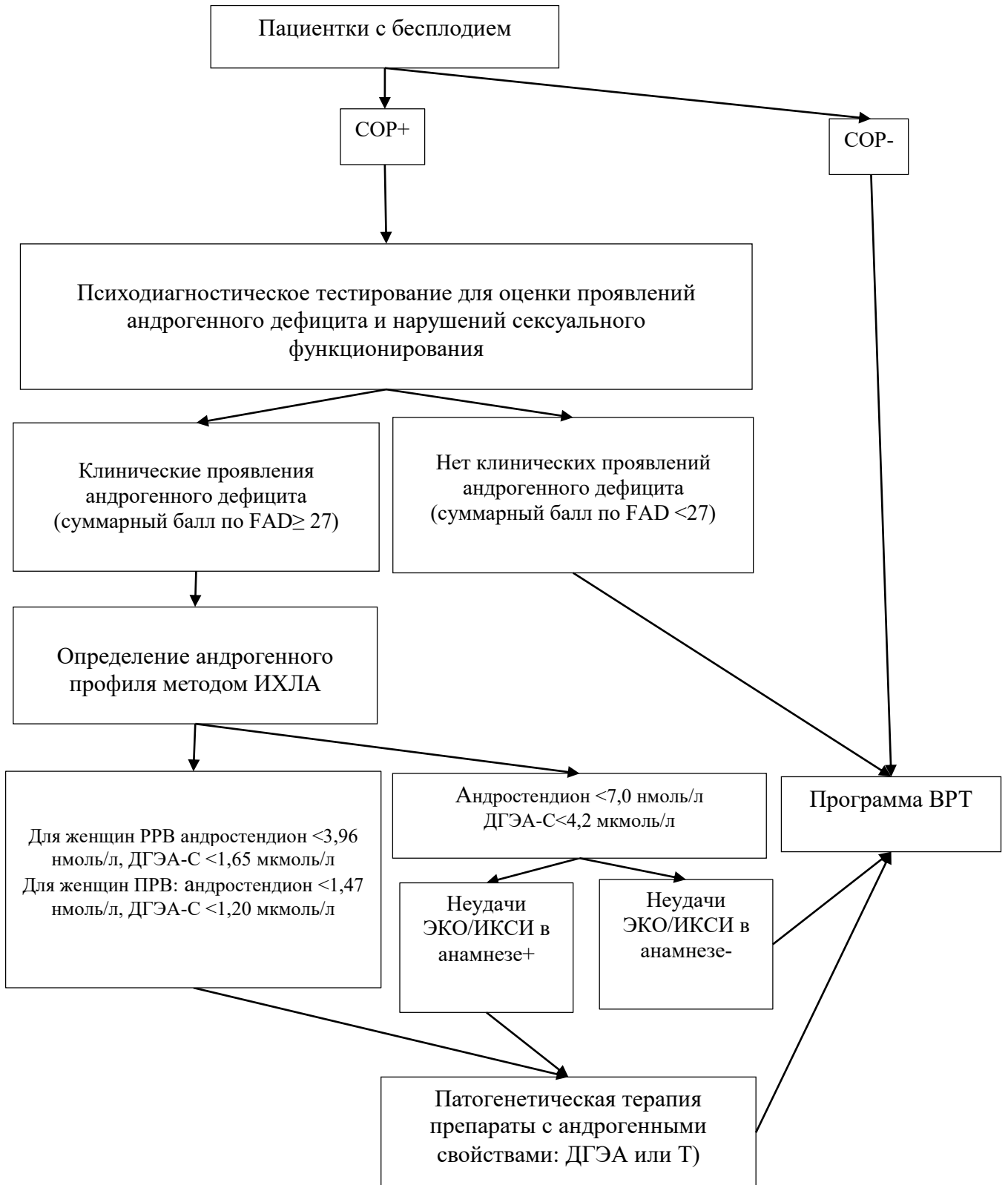
ЭКО/ИКСИ.

У женщин с бесплодием и клинико-лабораторном проявлении СОР целесообразно проводить психодиагностическое тестирование для выявления проявлений андрогенного дефицита.

При суммарном балле 27 и более по данным психодиагностического тестирования рекомендовано исследование уровня андрогенных стероидов в сыворотке крови. Диагноз андрогенного дефицита подтверждается при наличии в сыворотке крови уровня  $A < 1,47$  нмоль/л и ДГЭА-С  $< 1,20$  мкмоль/л для женщин ПРВ и уровня  $A < 3,96$  нмоль/л и ДГЭА-С  $< 1,65$  мкмоль/л для женщин РРВ по данным ИХЛА. Начальные проявления андрогенного дефицита диагностируются при уровне  $A < 7,0$  нмоль/л, уровне ДГЭА-С  $< 4,2$  мкмоль/л.

При подтверждении диагноза патогенетически обоснованным и рекомендованным является использование препаратов с андрогенными свойствами (ДГЭА или Т-содержащий гель) в течение 4-х недель для купирования симптомов андрогенного дефицита и подготовки к программе ЭКО/ИКСИ.

При наличии клинических симптомов андрогенного дефицита и уровне  $A < 7,0$  нмоль/л и ДГЭА-С  $< 4,2$  мкмоль/л (начальных проявлениях андрогенного дефицита) при указании на и множественные неудачные попытки ЭКО/ИКСИ в анамнезе также патогенетически обоснованным является назначение ДГЭА или Т-содержащего геля в течение 4-х недель перед программой ВРТ (Рисунок 3.12.1.).



**Рисунок 3.12.1.** Алгоритм диагностики и терапии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с бесплодием

### **3.13. Особенности метаболизма ДГЭА и современные возможности его использования для коррекции нарушений репродуктивной функции**

Нами разработана оригинальная неописанная в литературе трансдермальная технология введения водонерастворимых стероидов с использованием водного геля, где в качестве карьера для введения стероида используется природный биосовместимый полисахарид деацетилованный хитин (хитозан). Она концептуально отличается от зарубежных аналогов химических гелей с содержанием этилового спирта до 70%. Все зарубежные химические полимерные гели, используемые для трансдермальной заместительной стероидной терапии, при попадании через слои кожи в кровотоки несут серьезную токсикогенную нагрузку на печень и другие органы и ткани. Кроме этого, наличие в геле этилового спирта исключает возможность их использования в слизистой ткани. Спирт в данной композиции вызывает мацерацию эпидермиса и выполняет функцию карьера.

Вследствие положительного заряда хитозан обладает важным свойством для использования в качестве карьера проникновения через кожу или слизистую оболочку лекарственных препаратов, которые имеют отрицательный заряд. В результате молекулы стероида «поглощающиеся» хитозаном электростатическим механизмом быстро проникают через слои кожи в капиллярный кровоток.

Состав разработанной композиции и способ ее трансдермального применения позволяет решить проблему биоаккумуляции ДГЭА, его биодоступности, и снизить в несколько раз дозу стероида, по сравнению с импортными аналогами на основе химического геля. Кроме этого, водный гель идеально совместим также со слизистыми тканями и, при необходимости, оптимален для внутривлагалищного введения. При попадании в организм, хитозан быстро и эффективно подвергается биодegradации хитоназами.

Используемый нами хитозан хорошо известен как нетоксичный биологически совместимый природный полимер производных хитина, который представляет собой линейный полисахарид, состоящий из случайно

связанных D-глюкозаминовых и N-ацетил – D- глюкозаминовых звеньев. Это полимер глюкозы, в котором гидроксильная группа C-2 замещена на N-ацетил-аминогруппу (NHCOCH<sub>3</sub>). Хитозан является деацетилированным хитином, получаемым из панцирей крабов и других ракообразных в виде аморфного порошка.

Чрезкожная аппликация ДГЭА позволяет снизить дозу его физиологического уровня (от 5 до 10 мг/день), в отличие от перорально применяемых фармакологических доз ДГЭА (40-50 мг в день и более) а также исключает метаболическую нагрузку на печень и обеспечивает оптимальную необходимую фармакокинетику и более высокую концентрацию в крови и слюне.

Биологические свойства хитозана одобрены и широко используется в фармацевтическом и пищевом производстве Японии, Италии, Финляндии, США и Германии. Благодаря положительному заряду молекулы, он нашел применение в препарате для остановки профузного маточного кровотечения за счет механизма электростатического действия на отрицательно заряженные оболочки эритроцитов, а также в армии США для остановки кровотечения и заживления ран с помощью обработанного хитозаном перевязочного материала [29,30]

Изложенные выше фундаментальные исследования профессора Labrie F по изучению процесса метаболизма ДГЭА и его внутриклеточной ферментативной трансформации в тканях-мишенях в более биологически активные эстрогены и Т показали наличие соответствующих ферментных систем, которые осуществляют локально биологический эффект, не попадая в системный кровоток [31,32]

Особенно это важно для женщин в период менопаузы и постменопаузы, когда яичники утрачивают гормональную функцию, а основным предшественником Е<sub>2</sub> и Т является ДГЭА, который продуцируется надпочечниками. Его концентрация в периферической крови у менопаузальных женщин снижена, однако уровень его секреции достаточен

для обеспечения внутриклеточного образования Е2 и Т в периферических тканях, прежде всего в жировой ткани.

В клинических исследованиях, проведенных в «ФГБУ НЦМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России приняли участие 4 женщины-волонтера в возрасте 51-56 лет с диагнозом: хирургическая менопауза после двухсторонней овариэктомии (продолжительность 1-14 лет), климактерический синдром, тяжелая вульвовагинальная атрофия.

До применения терапии отмечались «приливы жара» несколько раз в сутки. Индекс влагалищного здоровья (ИВЗ) был равен 1-2 баллам, рН среды влагалища - более 6. Определена вульвовагинальная атрофия, низкая эластичность стенок, выраженная сухость, кровоточивость слизистой влагалища при осмотре. Биocenоз влагалища был представлен *Euterococcus faecalis* и *Escherichia coli* при отсутствии *Lactobacillus*.

Всем женщинам было назначено ежедневное влагалищное введение композиции ДГЭА в дозе 5 мг в 1 мл хитозанового геля в течение трех месяцев.

В результате терапии через 2 месяца существенно уменьшились проявления вегетативных и эмоциональных расстройств, Шкала Green снизилась с 30 до 22 баллов, ИВЗ увеличился с 1-2 до 4 баллов, рН – 4. Бактериологический анализ также показал существенное улучшение микрофлоры отделяемого влагалища: *Lactobacillus* –  $1 \cdot 10^5$ , *Euterococcus faecalis*  $1 \cdot 10^5$ , выявлены также положительные эффекты по нормализации мочеиспускания.

По окончании 3-х месяцев терапии, все вегетативные симптомы еще более уменьшились, а состояние влагалища практически нормализовалось, ИВЗ повысился до 3.5 баллов. Значимо улучшился качественный состав микрофлоры влагалища.

Все женщины, благодаря положительной динамике общего состояния на фоне проводимой терапии, выразили желание продолжить прием ДГЭА.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Влияние андрогенных стероидов на женское здоровье изучается с момента их открытия, как при увеличении их концентрации, так и снижении, однако их роль до конца не изучена. Являясь половыми гормонами и предшественниками биосинтеза эстрогенов, андрогенные стероиды необходимы для функционирования женской репродуктивной системы и поддержания гормонального гомеостаза в различные возрастные периоды жизни женщины.

Концентрация андрогенных стероидов в организме обеспечивается за счет их синтеза в яичниках и надпочечниках, а также периферических тканях. К числу наиболее остро реагирующих на изменение концентрации андрогенных стероидов относятся ткани, в которых наблюдается экспрессия АР: ЦНС, яичники и надпочечники, слизистая влагалища, в связи с чем могут развиваться клинические проявления андрогенного дефицита в виде снижения когнитивных функций, астении, субдепрессивного и депрессивного фона настроения, ощущения усталости и снижения мотивации, истончения волос, снижения мышечной активности и либидо, нарушений сна, уверенности в себе, ощущения благополучия, стрессоустойчивости, способности к обучению, скорости принятия решений, визуальных навыков и способности речи [40].

Более ранними исследованиями показано, что уровень биодоступного Т в крови при депрессии ниже, чем у здоровых людей. При этом, низкие уровни Т обратно пропорциональны степени тяжести депрессии. У женщин отмечено улучшение самочувствия и повышение настроения при добавлении супрафизиологических доз Т к менопаузальной гормональной терапии, чем при монотерапии эстрогенами [209].

Несмотря на прорывные достижения в лабораторных методах диагностики, до настоящего времени отсутствуют единые подходы определения уровня андрогенных стероидов и их предшественников, как при гиперандрогенных состояниях, так и при гипоандрогемии. Представленные

в клинической практике синдромы (врожденная дисфункция коры надпочечников, вирильная форма, и синдром поликистозных яичников) демонстрируют трудности интерпретации результатов, так как определенный андрогенный профиль не всегда соответствует клинической картине заболевания. С одной стороны, это объясняется отсутствием единой базы референсных значений ввиду большого числа производителей реактивов и сложностями в постановке и проведении исследований, ассоциированных с низкой молекулярной массой Т.

В многочисленных проведенных современных исследованиях, изучающих роль андрогенных стероидов в половой дифференцировке и обеспечении поведенческих реакций, представлен их вклад в функцию, поддерживающую и обеспечивающую качество жизни не только у мужчин, но и у женщин. Более того, изучение андрогенных стероидов важно в аспекте их влияния на репродуктивную функцию у женщин.

По результатам анализа женщин по обращаемости на прием в наше отделение каждая третья женщина со сниженным овариальным резервом и бесплодием имеет сложности с достижением беременности даже с использованием ВРТ. При этом, не всегда диагностируются сниженные уровни андрогенных стероидов, так как отсутствуют стратифицированные нижние референсные интервалы для женщин. Также нет консенсуса о конкретных андрогенных стероидах и их пороговых уровнях, отражающих нижние референсные значения и андрогенный дефицит у женщин репродуктивного возраста. Более того, молекула Т обладает низкой молекулярной массой, что создает технические трудности его определения.

Все выше перечисленное определило актуальность данного исследования. Исследование было проведено в несколько этапов:

- 1) определение нижних референсных интервалов андрогенных стероидов у женщин разного возраста;
- 2) сравнение различных методов определения уровня андрогенных стероидов (ИХЛА и ВЭЖХ-МС);



- 3) создание и валидация опросника, позволяющего оценить клинические проявления андрогенного дефицита у женщин;
- 4) поиск панели андрогенных стероидов и их порогового уровня, наиболее точно отличающих женщин репродуктивного возраста с клиническими проявлениями андрогенного дефицита;
- 5) изучение влияния андрогенных стероидов на эмбриологические и клинические исходы программ ВРТ;
- 6) оценка эффективности применения препаратов с андрогенными свойствами у женщин с бесплодием и клиническими проявлениями андрогенного дефицита в программах ВРТ.

С целью уточнения роли снижения андрогенных стероидов и их влияния на психоэмоциональное состояние, соматический статус и сексуальное функционирование у женщин репродуктивного возраста нами было инициировано и проведено исследование, результаты которого представлены выше. Одним из методов диагностики, которые мы применили в нашем исследовании для оценки изменений в вышеперечисленных сферах является психодиагностическое тестирование, которое позволило напрямую оценить клинические проявления заболевания, а также их динамику на фоне терапии. Для оценки проявлений андрогенного дефицита у мужчин используется международный опросник возрастных нарушений, в то время как подобного опросника для женщин в доступной литературе мы не обнаружили. Детальная оценка дефицита половых стероидов у женщин основана на шкале выявления дефицита эстрогенов в менопаузальном периоде, резюмированной как индекс Куппермана, а сексуального функционирования у женщин – FSFI – Индекс женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index) [13; 216].

Нами был разработан и валидирован опросник FAD у женщин, как инструмент для раннего выявления проявлений андрогенного дефицита, влияющих на психоэмоциональный фон и сексуальное функционирование у женщин репродуктивного возраста. Подтверждена понятность формулировок и легкость ответов на вопрос женщинами. Показана устойчивая структура

данного опросника, свидетельствующая о его удовлетворительной конструктивной валидности и являющаяся основной для проведения корректной оценки симптомов, влияющих на качество жизни.

Ключевыми психометрическими характеристиками, подтверждающими пригодность применения опросника в клинической практике, являлись надежность - способность опросника выполнять точную оценку проявлений андрогенного дефицита, и способность отражать клинические различия в состоянии женщин (дискриминантная и критериальная валидность), а также чувствительность к лабораторным методам оценки андрогенного профиля. Продемонстрированная устойчивость структуры опросника является важным результатом исследования, свидетельствующего о его удовлетворительной конструктивной валидности и приемлемости его использования для оценки проявлений андрогенного дефицита. Результаты оценки внутреннего постоянства опросника FAD указывают на его надежность, а полученная величина коэффициента  $\alpha$ -Кронбаха (0,83) характеризует высокое внутреннее постоянство - высокую точность получаемых результатов.

Все вопросы по шкалам, затрагивающие как психологические факторы (проблемы со сном, нервозность, потеря мотивации, депрессивные состояния), так и соматические факторы (ухудшение общего самочувствия, боль и ломота в мышцах и суставах, повышенная потливость, снижение мышечной силы), равно, как и вопросы, относящиеся к сексуальному функционированию, продемонстрировали надежность (соответствовали средним коэффициентам  $\alpha$ -Кронбаха, составив 0,815-0,826; 0,821-0,838; 0,819-0,844, соответственно).

Наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между суммарным баллом по опроснику FAD и количеством женщин со сниженным овариальным резервом имело статистически значимую отрицательную сильную связь ( $r=-0,76$ ;  $p<0,001$ ). Чем больше симптомов и проблем, связанных с заболеванием, испытывает женщина, тем хуже его показатели качества жизни и выраженнее проявления андрогенного дефицита. Полученный результат отражает хорошую критериальную валидность

опросника.

Анализ чувствительности и дискриминантной валидности опросника FAD показал суммарный балл статистически значимо ниже у женщин с нормальным овариальным резервом, по сравнению с женщинами со сниженным овариальным резервом: 18,4(4,1) – против 31,7(6,2), что подтверждает способность опросника определять выраженность проявлений андрогенного дефицита в зависимости от овариального резерва и подтверждает роль андрогенных стероидов в функционировании женского организма.

К сожалению, не представилось возможности сравнить разработанный нами опросник с какой-либо аналоговой шкалой, также широко затрагивающей аспекты психологических, соматических и сексуальных факторов у женщин, но и имеющаяся аналоговая шкала у мужчин, на первый взгляд, не соответствовала условиям проведения такого сравнительного анализа.

При разработке опросника для мужчин AGMS коллегами из Германии был проведен анализ 6 баз данных как мужчин, так и женщин в зависимости от возраста (см. Приложение 6), который показал увеличение жалоб с возрастом, доли женщин, как мужчин, так и женщин с жалобами в возрастном диапазоне 30-39 лет и 40-49 лет у женщин, что свидетельствует о влиянии возраста. Это особенно характерно для женщин после 35 лет и старше, когда отмечается снижение уровней А и ДГЭА-С, как основных предшественников стероидных гормонов [20; 70]. Учитывая важную роль половых стероидов в функциональной активности репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин, предположили, что дефицит андрогенных стероидов влияет на оба пола, но выраженность проявлений манифестирует клинически по-разному. Более того, репродуктивная активность женщин во времени сокращена в отличие от мужчин, что объясняется высокими концентрациями андрогенных стероидов в мужском организме, тогда как у женщин андрогенные стероиды являются предшественниками эстрогенов и требуется их правильная

идентификация.

Из существующих методов оценки проявлений андрогенного метаболизма все возможные балльные шкалы сфокусированы на симптомах гиперандрогении. Признавая роль андрогенных стероидов в функционировании женского организма, также как и A. Graziottin, мы сочли необходимым провести корреляционный анализ между суммарными показателями опросников FAD и FSFI и показателями сексуального функционирования, в результате которого выявили взаимосвязь и валидность ( $r=0.752$ ) [128].

Разработанный опросник FAD показал симптомы и проблемы, формирующиеся при снижении андрогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста, пригодность его применения в клинической практике: надежность и способность опросника выполнять точную оценку проявлений андрогенного дефицита, а также отражать клинические различия в состоянии женщин (дискриминантная и критериальная валидность) и чувствительность к лабораторным методам оценки андрогенного профиля, что было продемонстрировано у женщин после проведения гормонального прайминга андроген-содержащими препаратами с изменением суммарного балла по двум опросникам, как FAD, так и FSFI.

Таким образом, можно резюмировать, что валидированный опросник FAD для женщин, в соответствии с международными и отечественными стандартами, особенно необходим для оценки ранних проявлений андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста при сниженном овариальном резерве и бесплодии для оценки эффективности проводимой терапии андроген-содержащими препаратами.

Полученные статистически значимые изменения по всем пунктам шкал опросников при сравнительной оценке двух групп женщин в зависимости от овариального резерва были выявлены у женщин со сниженным овариальным резервом и средним суммарным баллом 31,7 (6,2), который соответствовал начальным проявлениям андрогенного дефицита, по сравнению с группой

женщин с нормальным овариальным резервом, где средний суммарный балл 18,4 (4,1) соответствовал отсутствию проявлений и объясняется наличием нормальных концентраций андрогенных стероидов. В результате проведенная стратификация женщин в соответствии с Болонскими критериями подтвердила сопряженность уровня андрогенных стероидов с проявлениями андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста.

Нами было выявлено, что женщины со сниженным овариальным резервом в долях статистически значимо чаще имели нервозность (89,8%), снижение мотивации к чему-либо (75,4%), также при анализе психологических факторов у них значительно чаще были отмечены проблемы со сном, по сравнению с группой нормального овариального резерва и депрессивные изменения. Детализация соматических жалоб показала, что женщины со сниженным овариальным резервом чаще отмечали проблемы со сном. Более того, перечисленный симптомокомплекс, выявленный у женщин со сниженным овариальным резервом встречается в 1,5-2 раза чаще по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом и отсутствием проявлений андрогенного дефицита. Полученные результаты подтверждают роль андрогенных стероидов в обеспечении и поддержке как психоэмоционального фона, так и сексуального функционирования женщины, а также репродуктивного потенциала. Мы предположили, что группа женщин с нормальным овариальным резервом является контрольной группой. У женщин репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и бесплодием суммарный балл, по данным опросника FAD равный 27 и более, свидетельствует о начальных проявлениях андрогенного дефицита. Последний может применяться в клинической практике для диагностики андрогенного дефицита и необходимости его коррекции.

Влияние андрогенов на сексуальное функционирование было подтверждено в нашем исследовании уменьшением суммарного балла по данным FAD и увеличением суммарного балла по данным FSFI у женщин, принимавших препараты с андрогенными свойствами, что показало

чувствительность опросника FAD: выявлено повышение либидо и сексуального удовлетворения у женщин. Взаимосвязь андрогенных стероидов с сексуальным функционированием была подтверждена в наблюдательном исследовании оценки взаимосвязи уровня Т и сексуального желания и частоты половых отношений у женщин в постменопаузе [15], что объясняется изменением гемодинамических показателей во время сексуального возбуждения, повышающихся под действием андрогенных стероидов [159].

Нарушения женского сексуального функционирования многогранны, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, так, среди 1749 обследованных - нарушения сексуального функционирования чаще выявлялись у женщин 18-59 лет - в 43%, по сравнению с мужчинами в 31 % случаев [18], что детально изучено А. Graziottin в многочисленных исследованиях влияния снижения уровня андрогенных стероидов на сексуальное функционирование у женщин [81; 127; 128]. В нашем исследовании женщины со сниженным овариальным резервом статистически значимо чаще отмечали в целом тенденцию к нарушениям сексуального функционирования с клиническими изменениями в сторону ухудшения, тогда как у женщин с нормальным овариальным резервом данные проявления отмечались реже. По всей видимости, изменение концентрации андрогенных стероидов в сыворотке крови приводит к снижению экспрессии AR и их транспорта в структурах головного мозга, что меняет психоэмоциональный фон и, как следствие, влияет на соматический статус, что объясняется чувствительностью и нейропластичностью структур медиальных ядер гиппокампа к концентрациям андрогенных стероидов.

Детализируя компоненты сексуального функционирования, можно резюмировать нарушения по всем пунктам: возбуждение, лубрикация, оргазм, удовлетворение и боль, что реализуется статистически значимо большим баллом у женщин со сниженным овариальным резервом, чем с нормальным овариальным резервом, и подтверждает выраженные нарушения сексуального функционирования по каждой характеристике в отдельности.

Снижение половых стероидов усугубляет психологический дискомфорт

женщины, что было показано в нашем исследовании у женщин с бесплодием и сниженным овариальным резервом, для которых в большей степени были характерны нарушения психоэмоциональной сферы и сексуального функционирования. Эти данные согласуются с исследованием Bemenderfer женщин в постменопаузе, где снижение уровня андрогенных стероидов сопровождалось снижением либидо [60].

По данным нашего исследования снижение уровней андрогенных стероидов, таких как  $T_{\text{общ}}$ , ДГТ, 17-ОП и А коррелирует с клиническими проявлениями андрогенного дефицита и снижением сексуального функционирования. Аналогично нашим данным, в исследовании женщин с гипоактивным нарушением сексуального функционирования, был выявлен статистически значимо более низкий уровень А и ДГЭА-С. Вместе с тем, в исследовании Davis и соавт., включающем 1423 женщины от 18 до 75 лет, зависимости снижения уровня  $T_{\text{общ}}$  и  $T_{\text{св}}$  и сексуальной активностью обнаружено не было [70], что, вероятно, обусловлено общей выборкой женщин и отсутствием четкого дизайна, однако, отмечена взаимосвязь сексуального желания со сниженной концентрацией ДГЭА-С, что согласуется с данными нашего исследования. В работе G.D. Braunstein и коллег при изучении роли андрогенов при урогенитальной атрофии показано, что заместительная терапия препаратами с андрогенными свойствами у таких женщин не только увеличивала уровень Т в крови, но и коррелировала с повышением частоты сексуальной активности и либидо [221]. В тоже время, по мнению V.S. Cain и др., уровень андрогенных стероидов, включая Т, не является предиктором снижения женского сексуального функционирования [236]. Dennerstein и соавт. также не удалось выявить связь между уровнем  $T_{\text{общ}}$  и большинством аспектов сексуального функционирования у женщин после наступления менопаузы [21].

Снижение уровней андрогенных стероидов с возрастом вносит значимый и, возможно, определяющий вклад в изменение психоэмоционального и сексуального функционирования, что объясняется

снижением их синтеза и, соответственно, эстрогенов. Данный постулат заслуживает внимания для понимания вероятного снижения концентрации не только АР, но и рецепторов к эстрогенам ввиду лимитов, ассоциированных с ограничением окна терапевтических возможностей.

Понимая роль проявлений андрогенного дефицита на общее благополучие женщины, стоит рассмотреть включение данного синдрома в дифференциальную диагностику клинико-лабораторного симптомокомплекса у женщин репродуктивного возраста с сохраненным ритмом менструации.

Тем не менее, наличие результатов психодиагностического тестирования требует лабораторного подтверждения. Мы исходили из предположения, что уровни андрогенных стероидов могут явиться значимыми маркерами овариального резерва и исходов программ ЭКО. Вместе с тем, препятствием для формирования понятия андрогенный дефицит служило отсутствие на сегодняшний день объективных лабораторных дефиниций, определяющих уровни андрогенных стероидов и те из их числа, которые могли бы служить объективными маркерами гипоандрогенных состояний.

В этой связи, следующим этапом работы явилась попытка определить референсные значения андрогенных стероидов, которые могли бы подтвердить наличие или отсутствие андрогенного дефицита и выявить его ранние клинико-лабораторные маркеры.

Анализ литературных данных показал отсутствие нижних значений референсных интервалов для определения пороговых концентраций андрогенных стероидов, сопряженных с возможными клиническими проявлениями андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста. Это связано с отсутствием единой базы референсных интервалов и большим количеством представленных реактивов оценки стероидных гормонов в современных лабораториях. Стоит отметить, что референсные интервалы андрогенных стероидов, согласно различным производителям, представлены для возраста от 20 до 49 лет без детализации по возрасту, а снижение овариальной функции у женщин начинается после 35 лет. Все



вышеперечисленное побудило нас к проведению исследования гормонального статуса, в том числе определения уровней андрогенных стероидов со стратификацией 1140 женщин в зависимости от репродуктивного возраста: РРВ (18-34 года) и ПРВ (35-49 лет) с дальнейшей стратификацией группы ПРВ на две подгруппы: СРВ (35-39 лет) и ПРВ (40-49 лет).

Согласно полученным нами данным, для  $T_{\text{общ}}$ , нижний референсный предел в группе РРВ составил 0,24 нмоль/л, СРВ - 0,19 нмоль/л, для ПРВ - 0,15 нмоль/л, что подтверждает описанную ранее тенденцию к снижению средних значений и нижнего референсного интервала с возрастом [171].

В более ранних исследованиях установлено, что при изменении уровня ГСПС с возрастом целесообразно проводить измерение  $T_{\text{св}}$ , а не  $T_{\text{общ}}$  [286], однако в нашем исследовании для ГСПС нижнее референсное значение не имело значимого отличия между женщинами ПРВ (19,5 нмоль/л) и РРВ (15,9 нмоль/л), также как для  $T_{\text{св}}$ . нижний референсный предел не был различим у женщин РРВ и ПРВ, составив 0,30 пг/мл и 0,28 пг/мл, соответственно.

При определении референсного интервала наиболее активной биологической стероидной молекулы - ДГТ, нами были получены данные о снижении его показателей, как верхнего, так и нижнего референсных значений с увеличением возраста женщин, более выраженном после 40 лет, и предложена стратификация по нижнему нормативному значению женщин: 18-34 лет равная 125,35 пг/мл, 35-49 лет - 92,90 пг/мл, однако объем выборки женщин в возрасте 40-49 лет был недостаточен.

Оценка уровней А выявила почти трехкратное его уменьшение с возрастом (18-34 лет - 3,96 нмоль/л, 35-49 лет - 1,47 нмоль/л).

Такая же тенденция снижения нижних референсных значений отмечена и для ДГЭА-С [118]: в 20-34 года - 1,65 мкмоль/л, в 35-39 лет - 1,40 мкмоль/л, и в 40-49 лет - 0,96 мкмоль/л.

Таким образом, предложенные нами референсные интервалы андрогенных стероидов для женщин со стратификацией по возрасту могут быть использованы после соответствующей валидации в других клиничес-

диагностических лабораториях, согласно требованиям CLSI.

В настоящий момент основным методом определения андрогенных стероидов, используемым в клинической практике, является ИХЛА, однако при сравнительной оценке результатов, полученных при определении концентраций стероидных гормонов у одной и той же группы двумя разными методиками – ИХЛА и ВЭЖХ-МС, их результаты противоречивы и их интерпретация неоднозначна. В связи с чем нами было проведено сравнительное исследование и оценка специфичности и точности ИХЛА и ВЭЖХ-МС [157]. Так, для А коэффициент корреляции между результатами измерений методами ВЭЖХ-МС и ИХЛА для всего диапазона измерений [6] не превышал 0.1 при более высоких значениях результатов измерений ИХЛА, относительно данных ВЭЖХ-МС. В нашем исследовании для концентраций А больше 7 нг/мл наблюдалась значительная разница между результатами измерений ИХЛА (для LIAISON) и ВЭЖХ-МС, однако в работе Fenghua Chen и коллег [67] наблюдалась корреляция результатов ИХЛА (Siemens) с данными ВЭЖХ-МС, где коэффициенты корреляции лежали в диапазоне 0.7-0.9 в зависимости от платформы (для концентраций выше 0.69 нмоль/л).

Поиск достоверных маркеров биосинтеза биоактивных андрогенных стероидов до сих пор не теряет своей остроты для адекватной интерпретации возможных андроген-зависимых клинических состояний. Так, по данным Европейского общества эндокринологов, оценку уровней  $T_{\text{общ}}$  и ГСПС необходимо проводить с расчетом ИСА, а не с уровнем  $T_{\text{св}}$ , так как доступные высокоточные методы его определения отсутствуют [285], однако в нашем исследовании мы не получили статистически значимой разницы величины ИСА в группе РРВ и ПРВ при различных показателях концентраций Т и отсутствии статистической разницы ГСПС.

Также рассматривается целесообразность определения уровня А в сыворотке крови при неизмененных концентрациях  $T_{\text{общ}}$  и  $T_{\text{св}}$ , что побудило нас обратить внимание на данный гормон ввиду его способности к широкому спектру преобразований [196]. Поиск чувствительных и специфичных методов

определения необходим для точной оценки  $T_{св}$  и других показателей андрогенного профиля [75]. Отделение  $T_{св}$  от  $T_{общ}$ , связанного с белками, проводят с помощью ультрафильтрации (УФ), высокоспецифичного метода, который используется для определения низкой концентрации  $T_{св}$ . Долгое время метод равновесного диализа для определения  $T_{св}$  и других стероидов рассматривался как "золотой стандарт". В 2003 г. Европейским комитетом по стандартизации диагностических систем и их компонентов было принято решение о замене термина "золотой стандарт" определением "референсная измерительная процедура". В качестве референсного метода для стероидных гормонов используется ВЭЖХ-МС. Современная ВЭЖХ-МС не является трудоемкой процедурой для подготовки биологического материала и может быть использована для рутинной диагностики.

В нашем исследовании результаты измерений концентрации андрогенных стероидов и их метаболитов методами ВЭЖХ-МС и ИХЛА имеют хорошую степень корреляции, что подтверждает точность метода ИХЛА у женщин репродуктивного возраста как диагностического метода. Концентрации А для исследуемой выборки женщин показали приемлемую степень корреляции для ВЭЖХ-МС и ИХЛА.

Концентрации Т, полученные с помощью метода ИХЛА, носят качественный, а не количественный характер, о чем свидетельствует совпадение диапазона полученных значений для женской популяции относительно данных ВЭЖХ-МС. При необходимости определения точных данных концентрации  $T_{общ}$  целесообразно измерять его методом ВЭЖХ-МС, а в случае недоступности данного метода исследования, вычислять по формулам регрессионной зависимости по значениям концентрации А (ИХЛА). Более того, полученные результаты на модели женщин репродуктивного возраста в нашем исследовании показали чувствительность и специфичность как ИХЛА, так и ВЭЖХ-МС для диагностики изменений концентрации андрогенных стероидов.

При необходимости верификации лабораторных данных, полученных с

помощью метода ИХЛА, и несовпадений лабораторных данных с клинической картиной для уточнения диагноза андрогенный дефицит можно рекомендовать проведение анализа А в сыворотке крови методом ВЭЖХ-МС с последующим расчетом по модели логистической регрессии в качестве второго референса.

Традиционно рассматривается, что абсолютным порогом, ниже которого диагностируется андрогенный дефицит, является уровень  $T_{св}$  в крови равный или ниже самой низкой квантили референсного диапазона в сравнении с женщинами репродуктивного возраста в сочетании со специфическими клиническими симптомами гипоандрогении.

По заключению Принстонского консенсуса для точной верификации андрогенного дефицита необходимо на первом этапе возмещение дефицита эстрогенов, однако у женщин репродуктивного возраста с сохраненным циклическим ритмом менструального цикла и овуляцией, несмотря на сниженный уровень андрогенных стероидов и наличие ранних проявлений андрогенного дефицита, наблюдается достаточная концентрация эстрогенов. Таким образом, вопрос о целесообразности применения экзогенных эстрогенов можно обсуждать.

Таким образом, вполне обоснована точка зрения о раннем формировании андрогенного дефицита у женщин с исходно нормальным овариальным резервом в репродуктивном периоде с продолжающимся развитием к возрасту менопаузы: изменением КАФ и уровня АМГ, что также характерно для гиперандрогении.

Нами было показано, что у женщин при НОР лабораторные данные в большей степени соответствовали норме, где  $A > 7$  нмоль/л и ДГЭА-С  $> 4,2$  мкмоль/л, тогда как у женщин со сниженным овариальным резервом и бесплодием данные показатели соответствовали меньшим значениям, этому также была посвящена работа E. Garzia, где была показана диагностическая ценность А в качестве предиктора овариального ответа и овариального резерва [58]. Это позволило обобщить клинические и лабораторные характеристики и впервые сформулировать понятие андрогенный дефицит у женщин

репродуктивного возраста, как раннего, так и позднего в соответствии с состоянием овариального резерва.

Одним из важных этапов исследования стало определение влияния уровня андрогенных стероидов на показатели овариального резерва и исходы программ ВРТ (ЭКО). Нам удалось выявить убедительную взаимосвязь сниженных показателей овариального резерва с клиническими и лабораторными характеристиками андрогенного дефицита.

Установлено, что одним из независимых факторов функционирования яичников является возраст. Однако скорость снижения КАФ и АМГ может варьировать и различаться у женщин одного и того же возраста, что свидетельствует о том, что показано на модели женщин со сниженным овариальным резервом с изменением показателей оо- и эмбриогенеза как в РРВ, так и ПРВ, по сравнению с такими же показателями у женщин с нормальным овариальным резервом, и подтверждено в многочисленных исследованиях, в результате которых были сформированы критерии группы Посейдон [53; 6; 241].

Оценка факторов бесплодия основана на концентрации АМГ, КАФ, однако они показывают низкую прогностическую ценность, в то время как при бедном овариальном ответе у женщин с нормальным овариальным резервом поиск новых маркеров, задействованных в биомеханизме возникновения бесплодия, приобретает все большее значение. Известны многочисленные работы о гиперответе у женщин на фоне проводимой овариальной стимуляции (на модели женщин с СПЯ), где с целью профилактики в настоящий момент проводится замена триггера и сегментация цикла, что обусловлено целым комплексом биохимических и гормональных особенностей. Одним из главных является высокий уровень А, как предшественника Т, и высокий уровень АМГ на фоне увеличенных фракций Т [1]. Несмотря на установленные Роттердамские критерии определения СПЯ, отсутствие прогностической ценности при измененных показателях АМГ  $<1,2$  и КАФ  $< 5$ , порой создает сложности для правильной интерпретации и оценки исходов программ ВРТ у

таких женщин независимо от возраста. В то время как некоторые факторы показывают свою предиктивную ценность и успех ЭКО/ИКСИ, другие нуждаются в дальнейшем изучении для применения в клинической практике.

Увеличение ответа яичников на овариальную стимуляцию с целью достижения большего числа ооцитов и эмбрионов и улучшения их качества является актуальной проблемой в условиях увеличения возраста женщин с бесплодием. Несмотря на длительное существование терапии препаратами с андрогенными свойствами, интерес к ней является волнообразным и не угасает с 2000 года по настоящий момент. По мнению Yin и соавт., потенциальным предиктором результатов ЭКО/ИКСИ является количество и качество антральных фолликулов и ооцитов, что определяется термином овариальный резерв [258], а согласно исследования La Marca и соавт. снижение количества и качества ооцитов является потенциальной причиной ухудшения исходов беременности [265].

Следует отметить, что наличие маркеров овариального резерва имеет первостепенное значение для формирования персонализированных подходов и выбора терапии. Сывороточные уровни ФСГ и АМГ и КАФ, считаются базовыми предиктивными параметрами овариального резерва [101; 120; 180; 201; 91].

Недостаточное количество первичных фолликулов и ускоренная их атрезия приводят к преждевременной дисфункции фолликулогенеза и снижению овариального резерва [255]. Более того, качество ооцитов является искомой целью и составляющей овариального резерва, что продемонстрировано на модели женщин ПРВ, где резкое снижение фертильности у женщин старше 42 лет со сниженным овариальным резервом было ассоциировано с ухудшением качества ооцитов [265]. В нашем исследовании было показано ухудшение параметров оо- и эмбриогенеза у женщин со сниженным овариальным резервом независимо от репродуктивного возраста, что ухудшало исходы программ ЭКО ввиду меньшего количества ооцитов, зигот, частоты бластуляции и достижения

эмбрионов хорошего и отличного качества.

Безусловно, формирование андрогенного дефицита является гораздо большей проблемой, выходящей за границы репродуктивной медицины, так как в целом весь процесс взросления организма в исследованиях ассоциирован со снижением секреции ДГЭА-С надпочечниками и изменением ферментативной активности 17 $\alpha$ -гидроксилазы и 7,20-лиазы [123;70].

Как предшественники женских половых гормонов, андрогенные стероиды косвенно защищают формирующийся пул фолликулов от дальнейшей атрезии [135] и ароматазной активности в культуре гранулезных клеток [191; 196]. Стоит отметить, что активность яичников определяется скоростью атрезии фолликулов, ассоциированной в том числе с активностью АР, которые также могут усиливать атрезию и апоптоз с последующей дегенерацией ооцитов. Более того при анализе длины аллелей САG-повтора было показано, что более короткая длина САG-повтора (<17) ассоциирована с более высокими уровнями  $T_{\text{общ}}$  [148].

Богатое распределение АР в ткани яичника и в фолликулярном аппарате на разных этапах развития свидетельствует о роли андрогенов в формировании овариального резерва и процессов овуляции, а их нарушения приводят к особенностям оо- и эмбриогенеза при изменении ферментативной активности и дальнейшим нарушениям в ооцит-кумулясных комплексах, что отражается на качестве эмбрионов и частоте оплодотворения [56, 107, 173]. Это было показано и в нашем исследовании по результатам проведенного анализа репродуктивного анамнеза и программ ВРТ.

С целью уточнения взаимосвязей уровня андрогенных стероидов в крови и ФЖ, которая является трансудатом активности клеток гранулезы и тека-клеток, мы сочли необходимым оценить концентрации андрогенных стероидов в программе ВРТ.

Нами были выявлены статистически значимые изменения концентрации одного из маркеров андрогенного дефицита, А, в ФЖ и крови в зависимости от овариального резерва, что подтверждает влияние исходных концентраций

андрогенных стероидов. В нашем исследовании у женщин с нормальным овариальным ответом и овариальным резервом наиболее высокая концентрация А в крови и низкая в ФЖ свидетельствовала об адекватном взаимодействии андроген-рецептор на уровне тека-клеток и клеток гранулезы доминантных фолликулов, также как и в исследовании Nogue и соавт. [134]. В тоже время у женщин с бедным овариальным ответом и нормальным овариальным резервом, также, как и со сниженным овариальным резервом отмечены более высокие показатели А в крови и в фолликулярной жидкости, что можно объяснить нарушением взаимодействия гормон-рецептор в доминантных фолликулах. Полученные результаты показывают разнонаправленные изменения концентраций андрогенных стероидов в зависимости от овариального ответа и резерва, в патогенезе которых имеет роль активность ферментов, участвующих в синтезе овариальных андрогенных стероидов и оказывающих негативное влияние на регуляцию AP в клетках гранулезы.

Приводимые в исследованиях D.R. Meldrum данные об оценке концентрации Т в биологических жидкостях: сыворотке крови и фолликулярной жидкости методом ВЭЖХ-МС, достаточно противоречивы. Так, ни возрастного снижения уровня Т в сыворотке крови, ни снижения его концентрации в фолликулярной жидкости у женщин с бедным ответом в естественном цикле не обнаружено [27]. Полученные в нашем исследовании противоположные результаты, по-видимому, можно объяснить дизайном и выборкой женщин, что согласуется с анализом андрогенных стероидов в сыворотке крови и ФЖ у женщин с бедным овариальным ответом в программе ЭКО в исследовании A.Fuentes, где их уровни у женщин с нормальным овариальным ответом были выше[117].

Можно сформировать точку зрения о влиянии низких концентраций периферических андрогенных стероидов у женщин с бедным овариальным ответом, которые еще больше снижаются с возрастом и могут быть недостаточными для торможения апоптоза фолликулов. В исследовании



Chimote и соавт. в фолликулярной жидкости уровни ДГЭА-С были снижены у женщин с бедным овариальным ответом, тогда как у женщин с СПЯ концентрации ДГЭА-С превышали исходные на 20-70% [68]. В тоже время, по мнению Klein и соавт., низкая концентрация периферических андрогенных стероидов в сыворотке крови не связана с концентрацией андрогенных стероидов в фолликулярной жидкости [135].

Таким образом, следует отметить, что полученные нами результаты подтверждают концепцию зависимости концентраций андрогенных стероидов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и от овариального ответа и фолликулярного пула. Подобные данные также продемонстрированы в исследовании Ung при оценке фолликулярных концентраций ДГЭА-С в программе ВРТ на фоне перорального приема ДГЭА, где были отмечены более высокие его концентрации в фолликулярной жидкости у женщин на фоне терапии за счет активности фолликулярной сульфатазы, трансформирующей ДГЭА в ДГЭА-С.

По нашим данным, более высокие значения  $T_{\text{общ}}$  в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови, а также более высокие уровни А в сыворотке крови и низкие в фолликулярной жидкости, сопряжены с лучшими показателями оогенеза, что продемонстрировано E. Anderson и соавт. [32]. Следуя вышесказанному, можно сделать вывод, что подобные изменения андрогенного профиля во время овуляции необходимы для окончательного созревания ооцитов, улучшения овариального ответа и репродуктивного успеха.

В нашей работе модель снижения овариального ответа и полученные результаты демонстрируют разнонаправленный характер снижения концентрации андрогенных стероидов и формируют точку зрения о том, что андрогенный дефицит у женщин ассоциирован со снижением овариального резерва и бесплодием, а четкая взаимосвязь уровня А с овариальным резервом позволяет рассмотреть его в качестве биохимического маркера не только гиперандрогенных состояний, но и андрогенного дефицита, в том числе у

молодых женщин.

Таким образом, полученные нами результаты исследования подтверждают роль андрогенных стероидов в процессах фолликулогенеза. Однако физиология овариальных процессов достаточно сложна и для изучения патогенетических механизмов снижения овариального резерва и исходов программ ВРТ в будущем необходимы более углубленные и детальные исследования. Полученные нами данные также подтверждают патогенетическую целесообразность проведения исследований по влиянию применения препаратов с андрогенными свойствами в рамках подготовки к программе ВРТ у женщин с бесплодием и сниженным овариальным резервом в качестве фактора, блокирующего апоптоз фолликулов и увеличивающего чувствительность к ФСГ.

Ориентируясь на результаты предыдущих разделов работы, убедительно доказавших наличие клинических и лабораторных симптомов андрогенного дефицита, преимущественно у женщин, имеющих сниженные показатели овариального резерва и «бедный ответ» на гонадотропную стимуляцию, мы попытались использовать экзогенное назначение препаратов с андрогенными свойствами для улучшения результатов программ ЭКО.

Известно, что AP локализуются в нейронах медиального аркуатного ядра гипоталамуса. Терапия андрогенами может интенсифицировать экспрессию AP, что привело к изучению влияния андрогенного прайминга на психоэмоциональный фон, соматический статус и сексуальное функционирование. Ввиду раннего формирования проявлений андрогенного дефицита, по данным опросника FAD (суммарный балл  $31,7 \pm 6,2$ ) и вовлеченность психоэмоциональной сферы, изменений сексуального функционирования, по данным FSFI (суммарный балл  $15,17 \pm 3,0$ ) у женщин со сниженным овариальным резервом с целью купирования вышеперечисленных проявлений проведена коррекция в виде терапии андроген-содержащими препаратами (Т-содержащий гель и пероральная форма ДГЭА) в рамках подготовки к программам ВРТ и оценка влияния на их исходы с отмеченной

минимизацией всех клинических проявлений андрогенного дефицита на фоне терапии в течение 1 месяца. Также отмечено увеличение КАФ, что объясняется увеличением количества растущих фолликулов на самых ранних стадиях фолликулогенеза и чувствительностью клеток гранулы к ФСГ, экспрессии фермента CYP17, который катализирует превращение прегненолона в ДГЭА через 17-ОН-прегненолон, продукцией А и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [20]. Подобная положительная динамика сопряжена с улучшением показателей эмбриогенеза в виде количества ооцитов, зигот и частоты бластуляции, что объясняется активацией кальциевых каналов и способностью соединяться с рецепторами к эстрогенам [178].

Последние исследования *in vitro* выявили значительное снижение регуляции AR в гранулезных клетках в присутствии ЛГ, что свидетельствует о том, что экспрессия AR находится под контролем ЛГ [115]. Однако рЛГ начинает экспрессироваться в гранулезных клетках только во время отбора фолликулов, при диаметре 8-10 мм, а регуляция экспрессии AR на более ранних стадиях фолликулогенеза у человека не описана.

Несмотря на отсутствие T-содержащих препаратов, одобренных FDA для женщин, исследования терапии препаратами с андрогенными свойствами в рамках подготовки к программам ВРТ продолжают во многих странах и ведущих клиниках мира [180; 248].

Вопрос выбора рациональной терапии у женщин репродуктивного возраста с СОР и бесплодием в программах ЭКО/ИКСИ является достаточно сложным и дискуссионным, несмотря на имеющиеся данные [116]. ДГЭА используется для лечения андрогенного дефицита у женщин, как с естественной менопаузой, так и при овариэктомии и надпочечниковой недостаточности в виде различных лекарственных форм [278]. Для клинической практики представляет большой интерес применение трансдермальных форм лекарственных средств ввиду исключения печеночного метаболизма [168].

Согласно данным Кокрановского обзора за 2015г, как ДГЭА, так и Т, повышает эффективность проведения программы ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом, повышая частоту прогрессирующей беременности при приеме ДГЭА до 15-26 % (вместо 12% при плацебо) и при приеме Т до 10-32% (вместо 8% плацебо) [24] (см. Приложение 7). Однако включенные в исследования группы женщин неоднородны; они варьировались от бесплодных женщин с нормальными показателями овариального резерва до женщин в период менопаузального перехода с тяжелой формой сниженного овариального резерва. Возможно, добавки ДГЭА могут быть полезны в подгруппах женщин со сниженным овариальным резервом, но адъювантное лечение ДГЭА следует считать экспериментальным. В настоящее время ожидается дальнейшее РКИ с изучением адъювантной терапии ДГЭА .

Одним из ключевых вопросов представляется продолжительность терапии перед началом стимуляции яичников, особенно если учесть продолжительность фолликулогенеза у человека (70-80 дней) и тот факт, что андрогенные стероиды, по-видимому, определяют рост первичных фолликулов во вторичные и преантральные фолликулы [288]. Продолжительность и доза применения тестостерон-содержащих препаратов, используемых в исследованиях, были неоднородны, причем в большинстве случаев Т применялся только во время предыдущей лютеиновой фазы цикла стимуляции яичников [52; 102; 147; 202; 276; 277]. Однако можно утверждать, что, учитывая длительный фолликулогенез, короткие схемы, действующие только в течение нескольких дней до начала стимуляции яичников, не будут эффективны для восстановления уровня андрогенов на уровне первичных фолликулов, и, следовательно, это может быть причиной того, что Т не доказал свою эффективность в ряде исследований. Поэтому мы предположили, что использование препаратов Т при снижении овариального резерва может быть эффективным только при применении в течение нескольких недель, начиная с ранних стадий фолликулогенеза.

Наиболее распространённая длительность терапии препаратами с

андрогенными свойствами составляет 4-12 нед. в дозе от 50-100 мг [260]. В нашем исследовании влияния терапии андроген-содержащими препаратами у женщин с бесплодием, сниженным овариальным резервом и бедным овариальным ответом в программе ЭКО/ИКСИ ДГЭА использовался в дозе 75мг/сут не менее 1 месяца.

Согласно данным Yeung TWY и соавт., применение ДГЭА в течение 3-4 недель позволило увеличить концентрацию Т и ДГЭА-С в сыворотке крови, однако не повлияло на концентрации этих гормонов в фолликулярной жидкости, а при использовании в течение 16 нед. увеличивал концентрацию ДГЭА-С в фолликулярной жидкости [24].

В одном из первых исследований Kim и соавт. изучения продолжительности применения Т в дозе 12,5 мг в день в течение 2, 3 и 4 недель выявлено на фоне более 3-4 недель терапии – большее количество, однако, лучшие показатели по частоте наступления беременности отмечены при 4-х-недельной длительности терапии Т с улучшением стромального кровотока в яичнике и увеличением индекса резистентности уже после 3-ех недель применения Т [185].

В нашем исследовании на фоне применения исследуемых препаратов в указанных дозах побочных эффектов не выявлено, хотя в литературе описаны: выпадение волос, гирсутизм, склонность к акне и увеличению активности сальных желез на фоне приема ДГЭА - 75 мг [49; 180]. При использовании трансдермального геля Т Singh и соавт. зарегистрировали случаи акне, увеличения активности сальных желез, гирсутизма [22], однако большая часть исследований не сообщат о значимых побочных эффектах [202; 253; 276], что также не выявлено в нашем исследовании.

Интересно, что уровень Т был исходно сопоставим как в группе ДГЭА, так и в группе Т. Более высокая концентрация Т в сыворотке, возможно, объясняется феноменом регуляции экспрессии АР в яичниках, поскольку большее количество Т связывается с рецептором и меньшее количество остается в сыворотке (и, следовательно, поддается измерению). У женщин,

принимавших ДГЭА в течение 8 недель, была обнаружена активация АР так же, как и в исследовании Ну и соавт. [257] и в исследовании FOLLPRIM [52], где было обнаружено увеличение количества АР после терапии препаратами Т.

В 2018 году Saharkhiz и соавт. в исследовании с использованием Т по 25 мг в день во время стимуляции яичников, сообщают о большем количестве ооцитов и эмбрионов в лечебной группе [259].

По нашим данным на фоне терапии препаратами с андрогенными свойствами в программах ЭКО/ИКСИ было получено большее количество зрелых ооцитов, процент фертилизации и количество бластоцист, отмечен больший процент наступления клинической беременности, однако статистически незначимо, что подтверждается данными многочисленных исследований влияния применения андроген-содержащих препаратов на исходы ВРТ и также показано в исследовании Davison SL и соавт., в котором выявлена прямая положительная корреляция между концентрацией Т и количеством аспирированных ооцитов [42].

В исследовании Barbieri и соавт. также была подтверждена положительная корреляция между исходными уровнями Т в плазме и количеством аспирированных ооцитов [214].

В то же время, по данным мета-анализа 2022г, использование ДГЭА не оказывало влияния на эффективность программы ЭКО, не было обнаружено статистически значимой разницы в числе полученных ооцитов, числе зрелых ооцитов, в частоте наступления клинической беременности, частоте живорождения и частоте прерывания беременности при сравнении с группой плацебо. На фоне использования Т-содержащего геля отмечены противоположные результаты: увеличение числа полученных ооцитов, а также частоты наступления клинической беременности и живорождения [180].

Zhang и соавт. пришли к выводу, что только ДГЭА и коэнзим Q10 улучшили показатели беременности, а использование Т не оказало положительного влияния на частоту наступления беременности, хотя

количество эмбрионов, доступных для переноса, увеличилось, что согласуется с нашими результатами [28]. Noventa и соавт. в мета-анализе 2019 г. 7 РКИ без стратификации по Болонским критериям (2019) оценили только эффект Т, по результатам которого выявлено улучшение показателей живорождения (относительный риск 2,29) и клинической беременности (относительный риск 2,32), а также количества ооцитов [253].

Следует отметить, что использование Т и ДГЭА показало значительное улучшение овариального ответа (количество антральных фолликулов, аспирированных фолликулов), параметров ооцитов и эмбриогенеза (ооцитов, количество зигот, частоты бластуляции и бластоцист хорошего и отличного качества), согласно результатам нашего исследования. Достижение более высоких уровней андрогенных стероидов перед стимуляцией яичников в лечебной группе привело к улучшению клинических результатов. Это согласуется с результатами более ранних исследований, которые демонстрировали благоприятный исход. Полученные данные суммируют в настоящей дискуссии позитивное статистически значимое влияние препаратов с андрогенными свойствами на психоэмоциональный фон, сексуальное функционирование, соматический статус.

Применение ДГЭА и Т в программах ВРТ (ЭКО/ИКСИ) у женщин со сниженным овариальным резервом улучшает эмбриологический этап проводимой программы ЭКО/ИКСИ и увеличивают ее эффективность. Эти результаты подтверждают преимущества андрогенов как дирижеров фолликулогенеза и показывают клиническую эффективность при своевременном применении у женщин со сниженным овариальным резервом и бесплодием с необходимостью детализации в зависимости от возраста, длительности бесплодия и уровня АМГ.

Таким образом, использование как ДГЭА, так и Т-содержащего геля у женщин со сниженным овариальным резервом при подготовке к ВРТ приводит к улучшению показателей эмбриологического этапа программы ЭКО/ИКСИ при сравнении с группой женщин без их применения, что отражается в

увеличении эффективности программы ЭКО/ИКСИ, несмотря на отсутствие статистической разницы. Учитывая длительность развития фолликулов по разным данным от 70 до 120 дней [125], дальнейшим перспективным направлением исследования является стратификация длительности и дозы андроген-содержащих препаратов с последующим выбором наиболее эффективной схемы терапии.

Для верификации андрогенного дефицита и подбора терапии необходимо предварительное определение уровня андрогенов, что подтверждается при наличии в сыворотке крови уровня А <1,47 нмоль/л и ДГЭА-С <1,20 мкмоль/л для женщин ПРВ и уровня А <3,96 нмоль/л и ДГЭА-С <1,65 мкмоль/л для женщин РРВ по данным ИХЛА. Начальные проявления андрогенного дефицита диагностируются при уровне А <7,0 нмоль/л, уровне ДГЭА-С <4,2 мкмоль/л. Определение нижних референсных значений андрогенных стероидов позволило оценить объективную связь между снижением овариального резерва и андрогенным дефицитом, что явилось основанием для проведения терапевтических мероприятий при выявленном андрогенном дефиците и было показано, что применение препаратов с андрогенными свойствами оказывает мультисистемный эффект, купируя клинические симптомы андрогенного дефицита и улучшая исходы программ ВРТ, что можно рассматривать как неинвазивные молекулярные подходы в рамках активации функции яичника и фолликулогенеза.

В нашем исследовании мы впервые продемонстрировали взаимосвязь низких уровней андрогенных стероидов с исходами ВРТ с позиции андрогенного дефицита и сопряженность данных нарушений андрогенного метаболизма в репродуктивном периоде с бесплодием. Несмотря на полученные результаты и накопленные данные, патогенетически перспективным направлением и методом коррекции является сохранение и поддержание функциональной активности органов репродуктивной системы в аспекте растущей проблемы бесплодия.



## ВЫВОДЫ

1. Критериями андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, являются: снижение овариального резерва яичников; сумма баллов опросника FAD, отражающего клинические проявления данного состояния в виде психологических, соматических и сексуальных нарушений, 27 и выше; снижение в сыворотке крови уровня андростендиона менее 1,47 нмоль/л и уровня ДГЭА-С менее 1,20 мкмоль/л для женщин 35-49 лет, уровня андростендиона менее 3,96 нмоль/л и уровня ДГЭА-С менее 1,65 мкмоль/л для женщин 18-34 лет (иммунохемилюминесцентный метод).

2. У женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, критериями начальных проявлений андрогенного дефицита являются: снижение овариального резерва яичников; сумма баллов опросника FAD 27 и выше; снижение в сыворотке крови уровня андростендиона менее 7,0 нмоль/л и уровня ДГЭА-С менее 4,2 мкмоль/л (иммунохемилюминесцентный метод).

3. Факторами риска развития андрогенного дефицита у женщин в репродуктивном возрасте являются: указание на более раннюю менопаузу у матери пациентки и наличие аутоиммунных заболеваний.

4. Для оценки уровня андрогенов в сыворотке крови могут быть использован как иммунохемилюминесцентный метод, так и метод высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии, между которыми была продемонстрирована сильная корреляционная связь. Чувствительность и специфичность для ВЭЖХ-МС составила 84% и 87%, соответственно, для ИХЛА – 77% и 100%. Наиболее высокую корреляцию уровня гормонов по данным ВЭЖХ-МС и ИХЛА продемонстрировали ДГЭА-С и андростендион, что делает возможным их определение двумя методами как маркеров андрогенного дефицита у пациенток репродуктивного возраста.

5. Андрогенный дефицит имеет место у 19,5% пациенток с бесплодием и снижением овариального резерва и встречается в 2 раза чаще в позднем репродуктивном возрасте (35-49 лет).

6. Уровень андрогенных стероидов прямо влияет на параметры оогенеза и эмбриогенеза. У пациенток с бесплодием и снижением овариального резерва с начальными проявлениями андрогенного дефицита в программах вспомогательных репродуктивных технологий было получено значительно меньшее количество зрелых ооцитов, зигот, бластоцист, в том числе отличного качества.

7. Имеет место прямая корреляционная связь между уровнями ДГЭА-С и андростендиона в сыворотке крови с их интрафолликулярными концентрациями, как андрогенов, сопряженных с фолликулогенезом.

8. Использование препаратов с андрогенными свойствами у пациенток с бесплодием, сниженным овариальным резервом и бедным овариальным ответом на овариальную стимуляцию, имеющих множественные неудачи программ ЭКО/ИКСИ в анамнезе, позволяет улучшить как эмбриологические, так и клинические результаты программ ВРТ: повышение частоты наступления беременности на 3,6-5,3%, частоты живорождения на 4,7-6,3% по сравнению с отсутствием терапии.

9. Применение трансдермального геля с тестостероном позволяет в короткие сроки устранить проявления андрогенного дефицита, в том числе нарушения сексуального функционирования, тогда как на фоне приема ДГЭА отмечены более выраженные, но отсроченные во времени эффекты, что может быть рекомендовано у пациенток с начальными проявлениями андрогенного дефицита.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток со сниженным овариальным резервом и жалобами на бесплодие рекомендовано проведение анкетирования на основании разработанной анкеты FAD, сочетающей оценку соматических, психологических и сексуальных проявлений андрогенного дефицита. При суммарном балле 27 и более по данным анкеты FAD рекомендовано исследование уровня андрогенов в сыворотке крови методом ИХЛА. При этом, ВЭЖХ-МС является методом, который может быть использован в тестовом режиме для подтверждения результатов оценки андрогенного профиля иммунохимическими методами.

2. Для диагностики состояния андрогенного дефицита у пациенток репродуктивного возраста рекомендовано использовать следующие критерии: наличие клинико-лабораторного подтверждения снижения овариального резерва (АМГ  $<1,2$  нг/мл, КАФ  $<5$  в обоих яичниках), суммы баллов опросника FAD, отражающего клинические проявления данного состояния в виде психологических, соматических и сексуальных нарушений, 27 и выше, снижения в сыворотке крови уровня андростендиона менее  $1,47$  нмоль/л и уровня ДГЭАС менее  $1,20$  мкмоль/л для женщин 35-49 лет, уровня андростендиона менее  $3,96$  нмоль/л и уровня ДГЭАС менее  $1,65$  мкмоль/л для женщин 18-34 лет (метод ИХЛА).

3. Для диагностики начальных проявлений андрогенного дефицита у пациенток с бесплодием рекомендовано использовать следующие критерии: наличие клинико-лабораторного подтверждения снижения овариального резерва (АМГ  $<1,2$  нг/мл, КАФ  $<5$  в обоих яичниках), суммы баллов опросника FAD, отражающего клинические проявления данного состояния в виде психологических, соматических и сексуальных нарушений, 27 и выше, снижения в сыворотке крови уровня андростендиона менее  $7,0$  нмоль/л и уровня ДГЭАС менее  $4,2$  мкмоль/л (метод ИХЛА).

4. При наличии клинических симптомов андрогенного дефицита, уровне андростендиона  $<7,0$  нмоль/л и ДГЭА-С  $<4,2$  мкмоль/л (начальные проявления андрогенного дефицита), указании на множественные неудачные попытки

ЭКО/ИКСИ в анамнезе, патогенетически обоснованным является использование препаратов с андрогенными свойствами (ДГЭА или тестостерон-содержащий гель) в течение 4 недель для купирования симптомов андрогенного дефицита и в программе подготовки к ВРТ.

5. У пациенток репродуктивного возраста с бесплодием при наличии выраженных соматических, психологических нарушений и нарушений сексуального функционирования по данным опросника FAD применение тестостерона более предпочтительно по сравнению с ДГЭА.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|         |  |
|---------|--|
| 17-ОП   | -17-оксипрогестерон  |
| А       | - андростендион  |
| аГнРГ   | - агонисты гонадотропин-рилизинг гормона                             |
| антГнРГ | - антогонисты гонадотропин-рилизинг гормона                          |
| АКТГ    | - адренокортикотропный гормон  |
| АТ-ТГ   | - антитела к тиреоглобулину  |
| АТ-ТПО  | - антитела к тиреопероксидазе  |
| мРНК    | - матричная рибонуклеиновая кислота                                  |
| рФСГ    | - рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон                       |
| АМГ     | - антимюллеров гормон  |
| АР      | - андрогенный рецептор   |
| БО      | - «бедный» овариальный ответ   |
| ВИЧ     | - вирус иммунодефицита человека                                      |
| ВРТ     | - вспомогательные репродуктивные технологии                          |
| ВЭЖХ-МС | - высокоэффективная жидкостная хроматография –масс-спектрометрия     |
| ГК      | - глюкокортикоиды  |
| ГнРГ    | - гонадотропин рилизинг гормон                                       |
| Гн      | - гонадотропины  |
| ГСФС    | - глобулин, связывающий половые стероиды                             |
| ДГТ     | - дигидротестостерон   |
| ДГЭА    | - дегидроэпиандростерон  |
| ДГЭА-С  | - дегидроэпиандростерон-сульфат                                      |
| ДИ      | - доверительный интервал   |
| ДНК     | - дезоксирибонуклеиновая кислота                                     |
| Е2      | - эстрадиол  |
| ЗГТ     | - заместительная гормональная терапия                                |
| ИКСИ    | - интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита |
| ИМТ     | - индекс массы тела  |
| ИППП    | - инфекции, передающиеся половым путем                               |
| ИФР-1   | - инсулиноподобный фактор роста - 1                                  |
| ИФА     | - иммуноферментный анализ  |
| ИХЛА    | - иммунохемилюминесцентный анализ                                    |

|                   |   |
|-------------------|---|
| КАФ               | - количество антральных фолликулов              |
| КОК               | - комбинированные оральные контрацептивы        |
| ЛГ                | - лютеинизирующий гормон                        |
| МГТ               | - менопаузальная гормональная терапия           |
| МПКТ              | - минеральная плотность костной ткани           |
| ОР                | - относительный риск                            |
| ОШ                | - отношение шансов                              |
| ОШ <sub>кор</sub> | - скорректированное отношение шансов            |
| ПГТ               | - предимплантационное генетическое тестирование |
| ПЦР               | - полимеразная цепная реакция                   |
| ПЭ                | - перенос эмбрионов                             |
| РА                | - ревматоидный артрит                           |
| РИА               | - радиоиммунный анализ                          |
| РКИ               | - рандомизированное клиническое исследование    |
| СГЯ               | - синдром гиперстимуляции яичников              |
| СКВ               | - системная красная волчанка                    |
| СО                | - стандартное отклонение                        |
| СОР               | - сниженный овариальный резерв                  |
| СПЯ               | - синдром поликистозных яичников                |
| СТГ               | - соматотропный гормон                          |
| Т                 | - тестостерон                                   |
| Т <sub>общ.</sub> | - общий тестостерон                             |
| Т <sub>св.</sub>  | - свободный тестостерон                         |
| ТВП               | - трансвагинальная пункция яичников             |
| ТТГ               | - тиреотропный гормон                           |
| Т4                | - тироксин свободный                            |
| УЗИ               | - ультразвуковое исследование                   |
| ФСГ               | - фолликулостимулирующий гормон                 |
| ХГ                | - хорионический гонадотропин                    |
| ЦНС               | -центральная нервная система                    |
| ЧМГ               | -человеческий менопаузальный гонадотропин       |
| ЭДТА              | - этилендиаминтетрауксусная кислота             |
| ЭКО               | - экстакорпоральное оплодотворение              |
| β-ХГ              | - β субъединицы хорионического гонадотропина    |
| AGM               | - Aging Males Symptoms                          |

|        |   |
|--------|---|
| AUC    | - Area Under the Curve (площадь под кривой)   |
| ESHRE  | - European society of human reproduction and Embryology (Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии) |
| FSFI   | - Female Sexual Function Index  |
| HBs-Ag | - специфический антиген вируса гепатита В   |
| HCV    | - вирус гепатита С  |
| ROC    | - Receiver Operating Characteristic (операционная характеристика надежности)  |

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андрогенный профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников и его взаимосвязь с метаболической дисфункцией / Г. Е. Чернуха, А. А. Найдуква, М. А. Удовиченко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – N. 11. – С. 122-128.
2. Белова, И. С. Современные аспекты роли инсулинорезистентности, системного воспаления и оксидативного стресса в патогенезе гиперандрогении и нарушений фолликулогенеза у пациенток с синдромом поликистозных яичников / И. С. Белова, Е. П. Хащенко, Е. В. Уварова // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – N. 5. – С. 55-63.
3. Бурдули, А. Г. Андрогеновый статус у пациенток в программах ЭКО / А. Г. Бурдули // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – Т. 3\_2019. – С. 40-44.
4. Гончаров, Николай Петрович. Гормон здоровья и долголетия / Н. П. Гончаров, Г. В. Кацяя. – М.: АдамантЪ, 2012. - 159 С.
5. Гончаров, Николай Петрович. Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения / Н. П. Гончаров, Г. В. Кацяя, Г. С. Колесникова; М-во здравоохранения Рос. Федерации, Эндокринологический. науч. центр. – М.: АдамантЪ, 2014. - 231 С.
6. Гормональный анализ в диагностике болезней эндокринных желез / Н. П. Гончаров, Г. В. Кацяя, Г. С. Колесникова, А. Д. Добрачева; под ред. Н. П. Гончарова. – М.: АдамантЪ, 2009. - 327 С.
7. Дисбаланс метаболизма стероидных гормонов и его роль в патогенезе нарушений репродуктивной функции [Текст] / Гончаров Н. П., Гависова А. А., Долгушина Н. В., Сухих Г. Т.; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения. - 2020. – 355 С.
8. Зайдиева Я. З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: Автореф.дис. ...докт. мед. наук – 1997. - 36 С.
9. Клинические рекомендации «Женское бесплодие». – 2021. - 50 С.
10. Ключевые критерии диагностики синдрома поликистозных яичников у подростков с учетом уточненных возрастных нормативов гормонального и



- метаболического статуса / Е. П. Хащенко, Е. В. Уварова, Т. Ю. Иванец [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 9. – С. 102-110.
11. Макарова, Н. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека / Н. Макарова, Л. Ф. Курило. – 2012. – 305 С.
12. Назаренко, Т. А. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. / Т. А. Назаренко, К. В. Краснопольская. – М.: МЕДпре. – 2012. – 80 С.
13. Распространенность и структура сексуальных дисфункций у женщин при обращении в гинекологическую клинику / Н. Н. Стеняева, Д. Ф. Хритинин, А. Чаусов, Г. Т. Сухих // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 3. – С. 101-107.
14. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические Рекомендации «Менопауза И Климактерическое Состояние У Женщины» / Российское общество акушеров-гинекологов. – 2021. – С. 1-85.
15. Руководство по клинической эмбриологии / О. В. Шурыгина, В. А. Пекарев, Т. А. Кодылева, О. Н. Булдина. – Издательст. – Самара, 2015. – 407 С.
16. Тюзиков И. А. Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиология, клинические «маски» и фармакотерапия с применением трансдермальных форм тестостерона / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин, С. С. Апетов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 33-43.
17. Штадмауэр, Л. А. Ультразвуковая диагностика в репродуктивной медицине / Л. А. Штадмауэр, А. Т.-К. П. с англ; Под. ред. А. И. Гуса. – 2017. – 488 С.
18. Эндокринная система человека в различные периоды его жизни / Н. П. Гончаров, И. И. Дедов, А. А. Гависова, Г. Т. Сухих. – 2020. – 556 С.
19. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton, IMS Writing Group // *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. – 2016. – Vol. 19., № 2. – P. 109-150.
20. A new ‘aging males’ symptoms’ rating scale / L. A. J. Heinemann, T. Zimmermann, A. Vermeulen [et al.] // *The Aging Male*. – 1999. – Vol. 2., № 2. – P. 105-114.
21. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone

sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition / H. G. Burger, E. C. Dudley, J. Cui [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2000. – Vol. 85., № 8. – P. 2832-2838.

22. A prospective study on role of dehydroepiandrosterone (DHEA) on improving the ovarian reserve markers in infertile patients with poor ovarian reserve / N. Singh, R. Zangmo, S. Kumar [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2013. – Vol. 29., № 11. – P. 989-992.

23. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders / T. W. Y. Yeung, J. Chai, R. H. W. Li [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 102., № 1. – P. 108-115.

24. A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial on the Effect of Dehydroepiandrosterone for 16 Weeks on Ovarian Response Markers in Women with Primary Ovarian Insufficiency / T. W. Y. Yeung, R. H. W. Li, V. C. Y. Lee [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Vol. 98., № 1. – P. 380-388.

25. Absence of effect of adjuvant growth hormone therapy on follicular responses to exogenous gonadotropins in women: normal and poor responders / A. G. Shaker, R. Fleming, M. E. Jamieson [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 1992. – Vol. 58., № 5. – P. 919-923.

26. Adashi, E. Y. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland / E. Y. Adashi // *Fertility and sterility*. – 1994. – Vol. 62., № 1. – P. 20-27.

27. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study / A. Wisner, O. Gonen, Y. Ghetler [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2010. – Vol. 25., № 10. – P. 2496-2500.

28. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis / Y. Zhang, C. Zhang, J. Shu [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2020. – Vol. 26., № 2. – P. 247-263.

29. Adrenal function in hirsutism I. Diurnal change and response of plasma

androstenedione, testosterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, LH and FSH to dexamethasone and 1/2 unit of ACTH / J. R. Givens, R. N. Andersen, J. B. Ragland [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1975. – Vol. 40., № 6. – P. 988-1000.

30. Aedo, A. R. Studies on ovarian and adrenal steroids at different phases of the menstrual cycle: II. A comparative assessment of the circadian variation in steroid and lutropin levels during the follicular, periovulatory and luteal phases / A. R. Aedo, B. M. Landgren, E. Diczfalusy // *Contraception*. – 1981. – Vol. 23., № 4. – P. 407-424.

31. Agreement of self-reported and genital measures of sexual arousal in men and women: a meta-analysis / M. L. Chivers, M. C. Seto, M. L. Lalumière [et al.] // *Archives of sexual behavior*. – 2010. – Vol. 39., № 1. – P. 5-56.

32. Ahmad, N. The optimal timing of blood collection during the menstrual cycle for the assessment of endogenous sex hormones: can interindividual differences in levels over the whole cycle be assessed on a single day? / N. Ahmad, T. M. Pollard, N. Unwin // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2002. – Vol. 11., № 1. – P. 147-151.

33. Alexander, G. M. Sex steroids, sexual behavior, and selection attention for erotic stimuli in women using oral contraceptives / G. M. Alexander, B. B. Sherwin // *Psychoneuroendocrinology*. – 1993. – Vol. 18., № 2. – P. 91-102.

34. Allolio, B. DHEA: why, when, and how much--DHEA replacement in adrenal insufficiency / B. Allolio, W. Arlt, S. Hahner // *Annales d'endocrinologie*. – 2007. – Vol. 68., № 4. – P. 268-273.

35. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting / Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2011. – Vol. 26., № 6. – P. 1270-1283.

36. An initial low response predicts poor outcome in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection despite improved ovarian response in

consecutive cycles / Z. Veleva, I. Y. Järvelä, S. Nuojua-Huttunen [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2005. – Vol. 83., № 5. – P. 1384-1390.

37. Anderiesz, C. The effect of testosterone on the maturation and developmental capacity of murine oocytes in vitro / C. Anderiesz, A. O. Trounson // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 1995. – Vol. 10., № 9. – P. 2377-2381.

38. Andersen C. Y. Increased intrafollicular androgen levels affect human granulosa cell secretion of anti-müllerian hormone and inhibin -B / C. Y. Andersen, K. Lossl // *Fertility and Sterility*. – 2008. – Vol. 89., № 6. – P. 1760-1765.

39. Anderson, E. Polycystic ovarian condition in the dehydroepiandrosterone-treated rat model: hyperandrogenism and the resumption of meiosis are major initial events associated with cystogenesis of antral follicles. / E. Anderson, G. Y. Lee, K. O'Brien // *The Anatomical record*. – 1997. – Vol. 249., № 1. – P. 44-53.

40. Androgen deficiency in women. / H. P. Fonseca, A. Scapinelli, T. Aoki, J. M. Aldrighi // *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. – Vol. 56., № 5. – P. 579-582.

41. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications / L. M. Rivera-Woll, M. Papalia, S. R. Davis, H. G. Burger // *Human reproduction update*. – Vol. 10., № 5. – P. 421-432.

42. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy / S. L. Davison, R. Bell, S. Donath [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2005. – Vol. 90., № 7. – P. 3847-3853.

43. Androgen levels in women with various forms of ovarian dysfunction: associations with cardiometabolic features. / N. M. P. Daan, L. Jaspers, M. P. H. Koster [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2015. – Vol. 30., № 10. – P. 2376-2386.

44. Androgen receptor in human skin / C. Bonne, J. H. Saurat, M. Chivot [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 1977. – Vol. 97., № 5. – P. 501-503.

45. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes / J. D. Marsh, M. H. Lehmann, R. H. Ritchie [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98., № 3. – P. 256-261.

46. Androgen Status and Sexual Life in Perimenopausal Women / A. Floter, J. Nathorst-Böös, K. Carlstrom, B. von Schoultz // *Menopause (New York, N.Y.)*. – 1997.

– Vol. 4., № 2. – P. 95-100.

47. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. E. Wierman, W. Arlt, R. Basson [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2014. – Vol. 99., № 10. – P. 3489-3510.
48. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline / M. E. Wierman, R. Basson, S. R. Davis [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2006. – Vol. 91., № 10. – P. 3697-3710.
49. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction / H. E. Nagels, J. R. Rishworth, C. S. Siristatidis, B. Kroon // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015.
50. Androgens are associated with hemostatic and inflammatory factors among women at the mid-life / M. R. Sowers, M. Jannausch, J. F. Randolph [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2005. – Vol. 90., № 11. – P. 6064-6071.
51. Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception / S. M. Nelson, R. W. Yates, H. Lyall [et al.] // *Human Reproduction*. – 2008. – Vol. 24., № 4. – P. 867-875.
52. Antral Follicle Priming Before Intracytoplasmic Sperm Injection in Previously Diagnosed Low Responders: A Randomized Controlled Trial (FOLLPRIM) / A. M. Escriva, C. Diaz-Garcia, M. Monterde [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Vol. 100., № 7. – P. 2597-2605.
53. Appelt H. Psychoendocrinology of female sexuality / H. Appelt, B. Strauss // *Der Gynecologe*. – 1986. – Vol. 19., № 1. – P. 11-18.
54. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry // *Fertility and Sterility*. – 2007. – Vol. 87., № 6. – P. 1253-1266.
55. Bachmann, G. A. Sexuality in sexagenarian women / G. A. Bachmann, S. R. Leiblum // *Maturitas*. – 1991. – Vol. 13., № 1. – P. 43-50.
56. Barad, D. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function / D. Barad, H. Brill, N. Gleicher // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2007. – Vol. 24., № 12. – P. 629-634.

57. Barad, D. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF / D. Barad, N. Gleicher // Human reproduction (Oxford, England). – 2006. – Vol. 21., № 11. – P. 2845-2849.
58. Basal serum level of  $\Delta$ 4-androstenedione reflects the ovaries' ability to respond to stimulation in IVF cycles: setting up a new reliable index of both ovarian reserve and response / E. Garzia, V. Galiano, L. Guarnaccia [et al.] // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2022. – Vol. 39., № 8. – P. 1917-1926.
59. Baulieu, E. E. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? / E. E. Baulieu // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 1996. – Vol. 81., № 9. – P. 3147-3151.
60. Bemserfer, S. A revised psychoanalytic view of menopause. / S. Bemserfer // Journal of the American Psychoanalytic Association. – 1996. – Vol. 44 Suppl. – P. 351-369.
61. Bemserfer, S. Psychoanalytic Aspects of Menopause / S. Bemserfer // Journal of the American Psychoanalytic Association. – 1996. – Vol. 44., № 2. – P. 631-638.
62. Bolour S. Testosterone therapy in women: a review / S. Bolour, G. Braunstein // International journal of impotence research. – Vol. 17., № 5. – P. 399-408.
63. Bottiglioni, F. Female sexual activity as a function of climacteric conditions and age / F. Bottiglioni, D. De Aloysio // Maturitas. – 1982. – Vol. 4., № 1. – P. 27-32.
64. Braunstein, G. D. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues / G. D. Braunstein // Fertility and sterility. – 2002. – Vol. 77 Suppl 4. – P. S94-9.
65. C-19-O-2 STEROIDS AND SOME OF THEIR PRECURSORS IN BLOOD FROM NORMAL HUMAN ADRENALS. / R. G. WIELAND, C. DECOURCY, R. P. LEVY [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 1965. – Vol. 44. – P. 159-168.
66. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature / R. Södergård, T. Bäckström, V. Shanbhag, H. Carstensen // Journal of steroid biochemistry. – 1982. – Vol. 16., № 6. – P. 801-810.
67. Chen, F. Detecting Total Serum Testosterone by Chemiluminescence Immunoassays, Radioactive Assays, and Liquid-Chromatography Tandem Mass Spectrometry: A Comparative Study / F. Chen // Cohesive Journal of Microbiology &

Infectious Disease. – 2021. – Vol. 4., № 5.

68. Chimote B. N. Correction to: Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) concentrations stringently regulate fertilization, embryo development and IVF outcomes: are we looking at a potentially compelling ‘oocyte-related factor’ in oocyte activation? / B. N. Chimote, N. M. Chimote // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2021. – Vol. 38., № 8. – P. 2223-2223.

69. Chimote B. N. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and Its Sulfate (DHEA-S) in Mammalian Reproduction: Known Roles and Novel Paradigms / B. N. Chimote, N. M. Chimote. – 2018. – P. 223-250.

70. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women / S. R. Davis, S. L. Davison, S. Donath, R. J. Bell // JAMA. – 2005. – Vol. 294., № 1. – P. 91-96.

71. Circulating androgen levels before and after oophorectomy in premenopausal and postmenopausal women / F. Z. Stanczyk, S. Chaikittisilpa, I. Sriprasert [et al.] // Climacteric: the journal of the International Menopause Society. – 2019. – Vol. 22., № 2. – P. 169-174.

72. Clinical Prediction Rules / J. H. Wasson, H. C. Sox, R. K. Neff, L. Goldman // New England Journal of Medicine. – 1985. – Vol. 313., № 13. – P. 793-799.

73. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles / U. Ulug, I. Ben-Shlomo, E. Turan [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. – 2003. – Vol. 6., № 4. – P. 439-443.

74. Cooper, J. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn, text revision) (DSM–IV–TR) Washington, DC: American Psychiatric Association 2000. 943 pp. ISBN 0 89042 025 4 / J. Cooper // British Journal of Psychiatry. – 2001. – Vol. 179., № 1. – P. 85-85.

75. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women’s health across the nation / N. Santoro, J. Torrens, S. Crawford [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2005. – Vol. 90., № 8. – P. 4836-4845.

76. Daily and circadian variations in serum free testosterone levels are not clinically significant / R. C. Strickler, W. G. Wiest, R. Borth, C. A. Woolever // American journal

of obstetrics and gynecology. – 1981. – Vol. 140., № 3. – P. 317-321.

77. Daily variation of serum cortisol, 17-hydroxyprogesterone and five androgens in healthy women / M. Mikulecky, A. Kreze, Z. Putz, M. Moravcik // Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. – 1995. – Vol. 28., № 4. – P. 485-490.

78. Davis, S. R. Androgen therapy in women, beyond libido. / S. R. Davis // Climacteric: the journal of the International Menopause Society. – 2013. – Vol. 16 Suppl 1. – P. 18-24.

79. Davis, S. R. Testosterone in women--the clinical significance / S. R. Davis, S. Wahlin-Jacobsen // The lancet. Diabetes & endocrinology. – 2015. – Vol. 3., № 12. – P. 980-992.

80. Declining adrenal androgens: an association with bone loss in aging women / R. A. Wild, J. R. Buchanan, C. Myers, L. M. Demers // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.). – 1987. – Vol. 186., № 3. – P. 355-360.

81. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: Advocating expansion and revision / R. Basson, S. Leiblum, L. Brotto [et al.] // Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology. – 2003. – Vol. 24., № 4. – P. 221-229.

82. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation improves in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders, especially in women with low serum concentration of DHEA-S: a retrospective cohort study / C.-U. Chern, K.-H. Tsui, S. G. Vitale [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2018. – Vol. 16., № 1. – P. 90.

83. Dehydroepiandrosterone administration before IVF in poor responders: a prospective cohort study / N. Vlahos, M. Papalouka, O. Triantafyllidou [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. – 2015. – Vol. 30., № 2. – P. 191-196.

84. Dehydroepiandrosterone decreases the age-related decline of the in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years old / M. Tartagni, M. V Cicinelli, D. Baldini [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2015. – Vol. 13., № 1. – P. 18.

85. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor



- responders: a case series / P. R. Casson, M. S. Lindsay, M. D. Pisarska [et al.] // *Human reproduction* (Oxford, England). – 2000. – Vol. 15., № 10. – P. 2129-2132.
86. Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis / M. Zhang, W. Niu, Y. Wang [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2016. – Vol. 33., № 8. – P. 981-991.
87. Demers, L. M. Androgen deficiency in women; role of accurate testosterone measurements. / L. M. Demers // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 67., № 1. – P. 39-45.
88. Demographic characteristics and clinical profile of poor responders in IVF / ICSI: A comparative study / N. Padhy, S. Gupta, A. Mahla [et al.] // *Journal of Human Reproductive Sciences*. – 2010. – Vol. 3., № 2. – P. 91.
89. DHEA supplementation improves follicular microenvironment in poor responder patients / P. Giovanni Artini, G. Simi, M. Ruggiero [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2012. – Vol. 28., № 9. – P. 669-673.
90. Diagnosis of central precocious puberty: endocrine assessment / L. Iughetti, B. Predieri, M. Ferrari [et al.] // *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. – 2000. – Vol. 13 Suppl 1. – P. 709-715.
91. Doan, H. T. The effectiveness of transdermal testosterone gel 1% (androgel) for poor responders undergoing in vitro fertilization / H. T. Doan, L. H. Quan, T. T. Nguyen. – Text: electronic // <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1332586>. – 2017. – Vol. 33., № 12. – P. 977-979. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2017.1332586> (date accessed: 02.11.2022).
92. Does dehydroepiandrosterone sulfate (Dheas) co-treatment improve art outcome? A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial / A. E. Divita, L. S. Kanzevolsky, J. A. Notrica [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2003. – Vol. 80. – P. 111-112.
93. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve? / M. Kara, T. Aydin, T. Aran [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2014. – Vol. 173. – P. 63-65.

94. Drillich, A. Androgen therapy in women: what we think we know / A. Drillich, S. R. Davis // *Experimental gerontology*. – 2007. – Vol. 42. – № 6. – P. 457-462.
95. Dunn, J. F. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma / J. F. Dunn, B. C. Nisula, D. Rodbard // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1981. – Vol. 53., № 1. – P. 58-68.
96. Effect of Dehydroepiandrosterone Administration in Patients with Poor Ovarian Response According to the Bologna Criteria / B. Xu, Z. Li, J. Yue [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9., № 6. – P. e99858.
97. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women / F. Labrie, D. Archer, C. Bouchard [et al.] // *Menopause (New York, N.Y.)*. – Vol. 16., № 5. – P. 923-931.
98. Effects of aromatase inhibition on sexual function and well-being in postmenopausal women treated with testosterone: a randomized, placebo-controlled trial / S. R. Davis, R. Goldstat, M.-A. Papalia [et al.] // *Menopause (New York, N.Y.)*. – Vol. 13., № 1. – P. 37-45.
99. Effects of dehydroepiandrosterone supplement on health-related quality of life in glucocorticoid treated female patients with systemic lupus erythematosus / G. Nordmark, C. Bengtsson, A. Larsson [et al.] // *Autoimmunity*. – 2005. – Vol. 38., № 7. – P. 531-540.
100. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial / C. M. Gordon, E. Grace, S. J. Emans [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2002. – Vol. 87., № 11. – P. 4935-4941.
101. Effects of testosterone replacement in human immunodeficiency virus-infected women with weight loss / H. H. Choi, P. B. Gray, T. W. Storer [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2005. – Vol. 90., № 3. – P. 1531-1541.
102. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique--a prospective, randomized, double-blind study / N. Massin, I. Cedrin-Durnerin, C. Coussieu [et al.]. – Text: electronic // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2006. – Vol. 21. – № 5. – P. 1204-1211.

103. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis / M. González-Comadran, M. Durán, I. Solà [et al.] // *Reproductive biomedicine online*. – 2012. – Vol. 25. № 5. – P. 450-459.
104. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria / A. P. Ferraretti, A. La Marca, B. C. J. M. Fauser [et al.] // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26., № 7. – P. 1616-1624.
105. ESHRE guideline: female fertility preservation / ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, R. A. Anderson, F. Amant [et al.] // *Human reproduction open*. – 2020. – Vol. 2020., № 4.
106. Evans J. A randomised, double blinded, placebo controlled, single centre trial comparing dehydroepiandrosterone (DHEA) and placebo in the treatment of women with resistant ovaries prior to in vitro fertilisation (IVF) and intra cytoplasmic sperm injection (ICSI). / J. Evans // *RCOG World Congress*. – 2013.
107. Evidence-based management of poor ovarian response / C. A. Venetis, E. M. Kolibianakis, T. B. Tarlatzi, B. C. Tarlatzis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1205., № 1. – P. 199-206.
108. Evidence for an androgen receptor in the human placenta / P. D. McCormick, A. J. Razel, T. C. Spelsberg, C. B. Coulam // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1981. – Vol. 140., № 1. – P. 8-13.
109. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen / S. Worboys, D. Kotsopoulos, H. Teede [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2001. – Vol. 86., № 1. – P. 158-161.
110. Expected poor ovarian response in predicting cumulative pregnancy rates: a powerful tool / D. J. Hendriks, E. R. te Velde, C. W. Looman [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2008. – Vol. 17., № 5. – P. 727-736.
111. Experimental evidence that changes in oocyte growth influence meiotic chromosome segregation / C. A. Hodges, A. Ilagan, D. Jennings [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2002. – Vol. 17., № 5. – P. 1171-1180.
112. Exploratory study of the association of steroid profiles in stimulated ovarian

- follicular fluid with outcomes of IVF treatment / M. M. Kushnir, T. Naessén, K. Wanggren [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2016. – Vol. 162. – P. 126-133.
113. Expression of androgen receptors in upper human fetal reproductive tract. / Y. Sajjad, S. M. Quenby, P. Nickson [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2004. – Vol. 19., № 7. – P. 1659-1665.
114. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment / G. Bachmann, J. Bancroft, G. Braunstein [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2002. – Vol. 77., № 4. – P. 660-665.
115. Follicular hyperandrogenism downregulates aromatase in luteinized granulosa cells in polycystic ovary syndrome women / F. Yang, Y.-C. Ruan, Y. Yang [et al.] // *REPRODUCTION*. – 2015. – Vol. 150. – № 4. – P. 289-296.
116. Fouany M. R. Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve? / M. R. Fouany, F. I. Sharara // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2013. – Vol. 30., № 9. – P. 1239-1244.
117. FRIDÉN B. Using anti-Müllerian hormone to identify a good prognosis group in women of advanced reproductive age / B. FRIDÉN, P. SJÖBLOM, J. MENEZES // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2011. – Vol. 51., № 5. – P. 411-415.
118. From adrenarche to aging of adrenal zona reticularis: precocious female adrenopause onset / E. Nunes-Souza, M. E. Silveira, M. C. Mendes [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2020. – Vol. 9., № 12. – P. 1212-1220.
119. Gardner, D. In vitro culture of human blastocysts / D. Gardner, W. B. Schoolcraft // *Fertility and Genetics*. – 1999.
120. Genetic Polymorphisms Influence the Ovarian Response to rFSH Stimulation in Patients Undergoing In Vitro Fertilization Programs with ICSI / R. Boudjenah, D. Molina-Gomes, A. Torre [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7., № 6. – P. e38700.
121. Gill, A. Androgens promote maturation and signaling in mouse oocytes independent of transcription: a release of inhibition model for mammalian oocyte meiosis / A. Gill, M. Jamnongjit, S. R. Hammes // *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. –

2004. – Vol. 18., № 1. – P. 97-104.

122. Gleicher, N. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR) / N. Gleicher, D. H. Barad // *Reproductive biology and endocrinology: RB&E.* – 2011. – Vol. 9. – P. 67.

123. Gleicher, N. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve / N. Gleicher, A. Weghofer, D. H. Barad // *Fertility and sterility.* – 2010. – Vol. 94., № 7. – P. 2824-7.

124. Goldstein, I. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes / I. Goldstein, J. R. Berman // *International journal of impotence research.* – 1998. – Vol. 10 Suppl 2. – P. S84-90; discussion S98-101.

125. Gougeon, A. Human ovarian follicular development: From activation of resting follicles to preovulatory maturation / A. Gougeon // *Annales d'Endocrinologie.* – 2010. – Vol. 71., № 3. – P. 132-143.

126. Graziottin, A. Libido: the biologic scenario. / A. Graziottin // *Maturitas.* – 2000. – Vol. 34 Suppl 1. – P. S9-16.

127. Graziottin, A. Female Sexual Dysfunctions: A Clinical Perspective on HSDD, FAD, PGAD, and FOD / A. Graziottin, E. Maseroli, L. Vignozzi // *Practical Clinical Andrology.* – Cham: Springer International Publishing, 2023. – P. 89-112.

128. Graziottin, A. Aetiology, diagnostic algorithms and prognosis of female sexual dysfunction / A. Graziottin, A. Serafini, S. Palacios // *Maturitas.* – 2009. – Vol. 63., № 2. – P. 128-134.

129. Grino, P. B. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone / P. B. Grino, J. E. Griffin, J. D. Wilson // *Endocrinology.* – 1990. – Vol. 126., № 2. – P. 1165-1172.

130. Harel, D. A linear algorithm for finding dominators in flow graphs and related problems / D. Harel // *Proceedings of the seventeenth annual ACM symposium on Theory of computing - STOC '85.* – New York, New York, USA: ACM Press, 1985. – P. 185-194.

131. High Androgens in Postmenopausal Women and the Risk for Atherosclerosis and Cardiovascular Disease: The Rotterdam Study / C. Meun, O. H. Franco, K. Dhana [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2018. – Vol. 103., № 4. – P. 1622-1630.
132. Hillier, S. G. Follicular oestrogen synthesis: the “two-cell, two-gonadotrophin” model revisited / S. G. Hillier, P. F. Whitelaw, C. D. Smyth // *Molecular and cellular endocrinology*. – 1994. – Vol. 100., № 1-2. – P. 51-54.
133. Hormones, mood and sexuality in lactating women / E. M. Alder, A. Cook, D. Davidson [et al.] // *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. – 1986. – Vol. 148. – P. 74-79.
134. Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to oestrogen and progesterone receptor expression / K. Horie, K. Takakura, H. Fujiwara [et al.] // *Human Reproduction*. – 1992. – Vol. 7., № 2. – P. 184-190.
135. Impact of dehydroepianrosterone (DHEA) supplementation on serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A dose-response meta-analysis of randomized controlled trials / M. Xie, Y. Zhong, Q. Xue [et al.] // *Experimental gerontology*. – 2020. – Vol. 136. – P. 110949.
136. Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles / T.-H. Lee, C.-H. Liu, C.-C. Huang [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2009. – Vol. 7., № 1. – P. 100.
137. Increased gonadotrophin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve / D. N. Lekamge, M. Lane, R. B. Gilchrist, K. P. Tremellen // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2008. – Vol. 25., № 11-12. – P. 515-521.
138. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods / H. W. Vesper, S. Bhasin, C. Wang [et al.] // *Steroids*. – 2009. – Vol. 74., № 6. – P. 498-503.
139. Interventions for “poor responders” to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF) / Z. Pandian, A. R. McTavish, L. Aucott [et al.] // *Cochrane*

Database of Systematic Reviews. – 2010.

140. Iqbal, M. J. Purification and characterization of human sex hormone binding globulin. / M. J. Iqbal, M. W. Johnson // *Journal of steroid biochemistry*. – 1979. – Vol. 10., № 5. – P. 535-540.

141. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double blind placebo controlled study in postmenopausal women / J. Nathorst-Böös, I. Wiklund, L. A. Mattsson [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 1993. – Vol. 72., № 8. – P. 656-660.

142. Jakiel, G. Androgen deficiency in women / G. Jakiel, A. Baran // *Endokrynologia Polska*. – Vol. 56., № 6. – P. 1016-1020.

143. Joyner, J. Intrinsic regional differences in androgen receptors and dihydrotestosterone metabolism in human preadipocytes / J. Joyner, L. Hutley, D. Cameron // *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. – 2002. – Vol. 34., № 5. – P. 223-228.

144. Judd, H. L. Hormonal dynamics associated with the menopause / H. L. Judd // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 1976. – Vol. 19., № 4. – P. 775-788.

145. Judd H. L. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle / H. L. Judd, S. S. Yen // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1973. – Vol. 36., № 3. – P. 475-481.

146. Kaplan, H. S. Hypoactive sexual desire / H. S. Kaplan // *Journal of sex & marital therapy*. – 1977. – Vol. 3., № 1. – P. 3-9.

147. Kim, C.-H. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders / C.-H. Kim, C. M. Howles, H.-A. Lee // *Fertility and sterility*. – 2011. – Vol. 95., № 2. – P. 679-683.

148. Kinsey, A. C. Sexual behavior in the human male / A. C. Kinsey, W. R. Pomeroy, C. E. Martin // *American journal of public health*. – 2003. – Vol. 93., № 6. – P. 894-898.

149. Kirschner, M. A. Androgen production and metabolism in normal and virilized women / M. A. Kirschner, C. W. Bardin // *Metabolism: clinical and experimental*. – 1972. – Vol. 21., № 7. – P. 667-688.

150. Klusmann, D. Sexual motivation and the duration of partnership / D. Klusmann //

Archives of sexual behavior. – 2002. – Vol. 31., № 3. – P. 275-287.

151. Kotb M. M. M. Does dehydroepiandrosterone improve pregnancy rate in women undergoing IVF/ICSI with expected poor ovarian response according to the Bologna criteria? A randomized controlled trial / M. M. M. Kotb, A. M. A. Hassan, A. M. A. AwadAllah // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2016. – Vol. 200. – P. 11-15.

152. Krapf, J. M. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women / J. M. Krapf, J. A. Simon // Maturitas. – 2009. – Vol. 63., № 3. – P. 213-219.

153. Lee, A. W. Hormone effects on specific and global brain functions / A. W. Lee, D. W. Pfaff // The journal of physiological sciences: JPS. – 2008. – Vol. 58., № 4. – P. 213-220.

154. Lenie, S. Functional AR signaling is evident in an in vitro mouse follicle culture bioassay that encompasses most stages of folliculogenesis / S. Lenie, J. Smitz // Biology of reproduction. – 2009. – Vol. 80., № 4. – P. 685-695.

155. Levels of adrenal and gonadal hormones in rhesus monkeys during chronic hypokinesia / N. P. Goncharov, D. S. Tavadyan, J. E. Powell, V. C. Stevens // Endocrinology. – 1984. – Vol. 115., № 1. – P. 129-135.

156. Liquid chromatographic determination of dehydroepiandrosterone (DHEA) in dietary supplement products / R. D. Thompson, M. Carlson, R. D. Thompson, M. Carlson // Journal of AOAC International. – Vol. 83., № 4. – P. 847-857.

157. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for androstenedione, dehydroepiandrosterone, and testosterone with pediatric and adult reference intervals / M. M. Kushnir, T. Blamires, A. L. Rockwood [et al.] // Clinical chemistry. – 2010. – Vol. 56., № 7. – P. 1138-1147.

158. Lobotsky, J. Variations in the concentrations of androstenedione in peripheral plasma of women the day and during the menstrual cycle / J. Lobotsky, C. W. Lloyd // Steroids. – 1973. – Vol. 22., № 1. – P. 133-137.

159. Localization of steroid hormone receptors in the pelvic muscles / P. Smith, G. Heimer, A. Norgren, U. Ulmsten // European journal of obstetrics, gynecology, and



reproductive biology. – 1993. – Vol. 50., № 1. – P. 83-85.

160. Localized expression of aromatase in human vascular tissues / N. Harada, H. Sasano, H. Murakami [et al.] // *Circulation research*. – 1999. – Vol. 84., № 11. – P. 1285-1291.

161. Longcope, C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females / C. Longcope // *Clinics in endocrinology and metabolism*. – 1986. – Vol. 15., № 2. – P. 213-228.

162. Loutradis, D. Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results / D. Loutradis, E. Vomvolaki, P. Drakakis // *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – Vol. 20., № 4. – P. 374-378.

163. Low sexual desire in midlife and older women: personality factors, psychosocial development, present sexuality / U. Hartmann, S. Philippsohn, K. Heiser, C. Rüffer-Hesse // *Menopause (New York, N.Y.)*. – Vol. 11., № 6 Pt 2. – P. 726-740.

164. Mamas L. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone / L. Mamas, E. Mamas // *Fertility and sterility*. – 2009. – Vol. 91., № 2. – P. 644-646.

165. Marital sex frequency and midcycle female testosterone / N. M. Morris, J. R. Udry, F. Khan-Dawood, M. Y. Dawood // *Archives of sexual behavior*. – 1987. – Vol. 16., № 1. – P. 27-37.

166. Marsiglio, W. Sexual relations in later life: a national study of married persons / W. Marsiglio, D. Donnelly // *Journal of gerontology*. – 1991. – Vol. 46., № 6. – P. S338-344.

167. MASTERS, W. H. The human female: anatomy of sexual response / W. H. MASTERS, V. E. JOHNSON // *Minnesota medicine*. – 1960. – Vol. 43. – P. 31-36.

168. Mazer, N. A. Transdermal Testosterone for Women / N. A. Mazer, J. L. Shifren // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2003. – Vol. 58., № 7. – P. 489-500.

169. McCoy, N. L. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality / N. L. McCoy, J. M. Davidson // *Maturitas*. – 1985. – Vol. 7., № 3. – P. 203-210.

170. Meana, M. Painful coitus: a review of female dyspareunia / M. Meana, Y. M. Binik // *The Journal of nervous and mental disease*. – 1994. – Vol. 182., № 5. – P. 264-272.

171. Measurement of Free Testosterone in Normal Women and Women with Androgen

- Deficiency: Comparison of Methods / K. K. Miller, W. Rosner, H. Lee [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – Vol. 89., № 2. – P. 525-533.
172. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry / C. Wang, D. H. Catlin, L. M. Demers [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2004. – Vol. 89., № 2. – P. 534-543.
173. Measurement of total testosterone in women: comparison of a direct radioimmunoassay versus radioimmunoassay after organic solvent extraction and celite column partition chromatography / S. L. Davison, R. Bell, J. G. Montalto [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2005. – Vol. 84., № 6. – P. 1698-1704.
174. Miller K. K. Androgen Deficiency in Women<sup>1</sup> / K. K. Miller // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – Vol. 86., № 6. – P. 2395-2401.
175. Moawad, A. Long-term androgen priming by use of dehydroepiandrosterone (DHEA) improves IVF outcome in poor-responder patients. A randomized controlled study / A. Moawad, M. Shaer // *Middle East Fertility Society Journal*. – 2012. – Vol. 17., № 4. – P. 268-274.
176. Molecular study of sex steroid receptor gene expression in human colon and in colorectal carcinomas / P. Waliszewski, M. Blaszczyk, E. Wolinska-Witort [et al.] // *Journal of surgical oncology*. – 1997. – Vol. 64., № 1. – P. 3-11.
177. Nelson, L. M. Primary Ovarian Insufficiency / L. M. Nelson // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360., № 6. – P. 606-614.
178. Neunzig J. Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Stimulates the First Step in the Biosynthesis of Steroid Hormones / J. Neunzig, R. Bernhardt // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9., № 2. – P. e89727.
179. Neuroanatomy and function of human sexual behavior: A neglected or unknown issue? / R. S. Calabrò, A. Cacciola, D. Bruschetta [et al.] // *Brain and behavior*. – 2019. – Vol. 9., № 12. – P. e01389.
180. Neves, A. R. Androgens and diminished ovarian reserve: the long road from basic science to clinical implementation. A comprehensive and systematic review with meta-analysis / A. R. Neves, P. Montoya-Botero, N. P. Polyzos // *American Journal of*

Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 227., № 3. – P. 401-413.e18.

181. Oocyte-Specific Overexpression of Mouse Bone Morphogenetic Protein-15 Leads to Accelerated Folliculogenesis and an Early Onset of Acyclicity in Transgenic Mice / H. E. McMahon, O. Hashimoto, P. L. Mellon, S. Shimasaki // *Endocrinology*. – 2008. – Vol. 149., № 6. – P. 2807-2815.

182. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression / W. Arlt, H. G. Justl, F. Callies [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1998. – Vol. 83., № 6. – P. 1928-1934.

183. ORIGINAL RESEARCH—EPIDEMIOLOGY: Correlates of Sexually Related Personal Distress in Women with Low Sexual Desire / R. C. Rosen, J. L. Shifren, B. U. Monz [et al.] // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2009. – Vol. 6., № 6. – P. 1549-1560.

184. Ovarian androgen production in postmenopausal women / R. H. Fogle, F. Z. Stanczyk, X. Zhang, R. J. Paulson // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2007. – Vol. 92., № 8. – P. 3040-3043.

185. Ovarian Features after 2 Weeks, 3 Weeks and 4 Weeks Transdermal Testosterone Gel Treatment and Their Associated Effect on IVF Outcomes in Poor Responders / C.-H. Kim, J.-W. Ahn, J.-W. Moon [et al.] // *Development & Reproduction*. – 2014. – Vol. 18., № 3. – P. 145-152.

186. Ovarian reserve tests for predicting fertility outcomes for assisted reproductive technology: the International Systematic Collaboration of Ovarian Reserve Evaluation protocol for a systematic review of ovarian reserve test accuracy / N. Johnson, E. Bagrie, A. Coomarasamy [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2006. – Vol. 113., № 12. – P. 1472-1480.

187. Palacios, S. Androgens and female sexual function / S. Palacios // *Maturitas*. – 2007. – Vol. 57., № 1. – P. 61-65.

188. Palomba, S. Oocyte Competence in Women with Polycystic Ovary Syndrome / S. Palomba, J. Daolio, G. B. La Sala // *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. – 2017. – Vol. 28., № 3. – P. 186-198.

189. Panjari, M. DHEA for postmenopausal women: a review of the evidence / M.

- Panjari, S. R. Davis // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 66., № 2. – P. 172-179.
190. Panzer, C. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women / C. Panzer, A. Guay // *The journal of sexual medicine*. – 2009. – Vol. 6., № 1. – P. 8-18; quiz 19-20.
191. Parasrampur, J. Quality control of dehydroepiandrosterone dietary supplement products / J. Parasrampur, K. Schwartz, R. Petesch // *JAMA*. – 1998. – Vol. 280., № 18. – P. 1565.
192. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate serves as a prehormone for 48% of follicular fluid testosterone during treatment with menotropins / R. V Haning, R. J. Hackett, C. A. Flood [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1993. – Vol. 76., № 5. – P. 1301-1307.
193. Plasma testosterone and prolactin in the menstrual cycle / M. T. Epstein, A. S. McNeilly, M. A. Murray, T. D. Hockaday // *Clinical endocrinology*. – 1975. – Vol. 4., № 5. – P. 531-535.
194. Poor prognosis for ovarian response to stimulation: results of a randomised trial comparing the flare-up GnRH agonist protocol vs. the antagonist protocol / M. Devesa, F. Martínez, B. Coroleu [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2010. – Vol. 26., № 7. – P. 509-515.
195. Poor responders to controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilisation (IVF) / L. Kamble, A. Gudi, A. Shah, R. Homburg // *Human Fertility*. – 2011. – Vol. 14., № 4. – P. 230-245.
196. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement / W. Rosner, R. J. Auchus, R. Azziz [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2007. – Vol. 92., № 2. – P. 405-413.
197. Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor -I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial / P. R. Casson, N. Santoro, K. Elkind-Hirsch [et al.] // *Fertility and sterility*. – 1998. – Vol. 70., № 1. – P. 107-110.
198. Potential benefit of dehydroepiandrosterone supplementation for infertile but not poor responder patients in a IVF program. / M. Tartagni, G. De Pergola, G. R. Damiani

[et al.] // *Minerva ginecologica*. – 2015. – Vol. 67., № 1. – P. 7-12.

199. Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma / A. Badawy, A. Wageah, M. El Gharib, E. E. Osman // *Journal of reproduction & infertility*. – 2011. – Vol. 12., № 4. – P. 241-248.

200. Prediction of Reproductive Outcomes According to Different Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Females Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection / S. Brugo Olmedo, S. De Vincentiis, E. De Martino [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8., № 9. – P. e75685.

201. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization / I. T. Chilcott, R. Margara, H. Cohen [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2000. – Vol. 73., № 3. – P. 526-530.

202. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH / J. Balasch, F. Fábregues, J. Peñarrubia [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2006. – Vol. 21., № 7. – P. 1884-1893.

203. Progesterone promotes oocyte maturation, but not ovulation, in nonhuman primate follicles without a gonadotropin surge / S. M. Borman, C. L. Chaffin, K. M. Schwinof [et al.] // *Biology of reproduction*. – 2004. – Vol. 71., № 1. – P. 366-373.

204. Psychoendocrinological assessment of the menstrual cycle: the relationship between hormones, sexuality, and mood / S. H. Van Goozen, V. M. Wiegant, E. Endert [et al.] // *Archives of sexual behavior*. – 1997. – Vol. 26., № 4. – P. 359-382.

205. Pu, D. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF / D. Pu, J. Wu, J. Liu // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26., № 10. – P. 2742-2749.

206. Ramage, M. Female sexual dysfunction / M. Ramage // *Psychiatry*. – 2007. – Vol. 6., № 3. – P. 105-110.

207. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise / W. Daly, C. A. Seegers, D. A. Rubin [et al.] // *European journal of applied physiology*. – 2005. – Vol. 93., № 4. – P. 375-380.

208. Report of the international consensus development conference on female sexual

- dysfunction: definitions and classifications / R. Basson, J. Berman, A. Burnett [et al.] // The Journal of urology. – 2000. – Vol. 163., № 3. – P. 888-893.
209. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays / K. Sikaris, R. I. McLachlan, R. Kazlauskas [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2005. – Vol. 90., № 11. – P. 5928-5936.
210. Richardson, A. The Use of Androgen Priming in Women with Reduced Ovarian Reserve Undergoing Assisted Reproductive Technology / A. Richardson, K. Jayaprakasan // Seminars in Reproductive Medicine. – 2021. – Vol. 39., № 05/06. – P. 207-219.
211. RICHARDSON, S. J. Follicular Depletion During the Menopausal Transition: Evidence for Accelerated Loss and Ultimate Exhaustion / S. J. RICHARDSON, V. SENIKAS, J. F. NELSON // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1987. – Vol. 65., № 6. – P. 1231-1237.
212. Riley, A. Controlled studies on women presenting with sexual drive disorder: I. Endocrine status / A. Riley, E. Riley // Journal of sex & marital therapy. – Vol. 26., № 3. – P. 269-283.
213. Rittmaster, R. S. Dose-response effect of depot leuprolide acetate on serum androgens in hirsute women / R. S. Rittmaster, D. M. Arab, L. Lehman // Fertility and sterility. – 1996. – Vol. 65., № 5. – P. 912-915.
214. Role of decreased androgens in the ovarian response to stimulation in older women / D. R. Meldrum, R. J. Chang, L. C. Giudice [et al.] // Fertility and sterility. – 2013. – Vol. 99., № 1. – P. 5-11.
215. Role of dehydroepiandrosterone in improving oocyte and embryo quality in IVF cycles / R. Zangmo, N. Singh, S. Kumar [et al.] // Reproductive Bio Medicine Online. – 2014. – Vol. 28., № 6. – P. 743-747.
216. Rosen, C. Brown, J. Heiman, S. Leib R. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function / R. Rosen, C. Brown, J. Heiman, S. Leib // Journal of Sex & Marital Therapy. – 2000. – Vol. 26., № 2. – P. 191-208.

217. Rosenfield, R. L. Small diurnal and episodic fluctuations of the plasma free testosterone level in normal women / R. L. Rosenfield, J. C. Helke // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1974. – Vol. 120., № 4. – P. 461-465.
218. Rosner, W. Isolation and characterization of the testosterone-estradiol-binding globulin from human plasma. Use of a novel affinity column / W. Rosner, R. N. Smith // *Biochemistry*. – 1975. – Vol. 14., № 22. – P. 4813-4820.
219. Rosner, W. Preface. CDC workshop report improving steroid hormone measurements in patient care and research translation / W. Rosner, H. Vesper // *Steroids*. – 2008. – Vol. 73., № 13. – P. 1285.
220. ROY, S. Effect of dehydroepiandrosterone and delta4-androstenedione on the reproductive organs of female rats: production of cystic changes in the ovary / S. ROY, V. B. MAHESH, R. B. GREENBLATT // *Nature*. – 1962. – Vol. 196. – P. 42-43.
221. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial / G. D. Braunstein, D. A. Sundwall, M. Katz [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2005. – Vol. 165., № 14. – P. 1582-1589.
222. Salinas, I. Androgen-induced epigenetic modulations in the ovary / I. Salinas, N. Sinha, A. Sen // *The Journal of endocrinology*. – 2021. – Vol. 249., № 3. – P. R53-R64.
223. Sandher, R. K. Diagnosing and managing androgen deficiency in men / R. K. Sandher, J. Aning // *The Practitioner*. – 2017. – Vol. 261., № 1803. – P. 19-22.
224. Sarrel, P. M. Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors / P. M. Sarrel // *Fertility and sterility*. – 2002. – Vol. 77, Suppl 4. – P. S.63-67.
225. Sarrel, P. M. Psychosexual effects of menopause: role of androgens / P. M. Sarrel // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1999. – Vol. 180., № 3 Pt 2. – P. S319-324.
226. Schober, J. M. The neurophysiology of sexual arousal / J. M. Schober, D. Pfaff // *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. – 2007. – Vol. 21., № 3. – P. 445-461.
227. Schwenkhagen, A. Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder / A. Schwenkhagen, J. Studd // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 63., № 2. – P. 152-159.

228. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study / J. Svartberg, R. Jorde, J. Sundsfjord [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2003. – Vol. 88, № 7. – P. 3099-3104.
229. Selective retention and formation of a delta5-androstenediol-receptor complex in cell nuclei of the rat vagina. / T. C. Shao, E. Castañeda, R. L. Rosenfield, S. Liao // *The Journal of biological chemistry*. – 1975. – Vol. 250, № 8. – P. 3095-3100.
230. Sen, A. Granulosa cell-specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function. / A. Sen, S. R. Hammes // *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. – 2010. – Vol. 24, № 7. – P. 1393-1403.
231. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. / M. Soman, L.-C. Huang, W.-H. Cai [et al.] // *Menopause (New York, N.Y.)*. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 78-93.
232. Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles / C. L. Cook, Y. Siow, S. Taylor, M. E. Fallat // *Fertility and Sterility*. – 2000. – Vol. 73, № 4. – P. 859-861.
233. Serum testosterone concentrations in women throughout the menstrual cycle and following HCG administration. / U. Goebelsmann, J. J. Arce, I. H. Thorneycroft, D. R. Mishell // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1974. – Vol. 119, № 4. – P. 445-452.
234. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. / C. Slemenda, C. Longcope, M. Peacock [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1996. – Vol. 97., № 1. – P. 14-21.
235. Sexual function in well women: stratification by sexual satisfaction, hormone use, and menopause status. / S. L. Davison, R. J. Bell, M. LaChina [et al.] // *The journal of sexual medicine*. – 2008. – Vol. 5., № 5. – P. 1214-1222.
236. Sexual functioning and practices in a multi-ethnic study of midlife women: baseline results from SWAN. / V. S. Cain, C. B. Johannes, N. E. Avis [et al.] // *Journal of sex research*. – 2003. – Vol. 40., № 3. – P. 266-276.
237. Sherwin, B. B. Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. / B. B. Sherwin, M. M. Gelfand // *Psychoneuroendocrinology*. – 1985.



– Vol. 10., № 3. – P. 325-335.

238. Simpson, E. R. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. / E. R. Simpson // *Fertility and sterility*. – 2002. – Vol. 77, Suppl 4. – P. S6-10.

239. Sirinathsinghji, D. J. Concentration patterns of plasma dehydroepiandrosterone, delta 5-androstenediol and their sulphates, testosterone and cortisol in normal healthy women and in women with anorexia nervosa. / D. J. Sirinathsinghji, I. H. Mills // *Acta endocrinologica*. – 1985. – Vol. 108., № 2. – P. 255-260.

240. Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates in women with diminished ovarian reserve (DOR). / N. Gleicher, A. Kim, A. Weghofer [et al.] // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2013. – Vol. 30., № 1. – P. 49-62.

241. Steptoe, P. C. BIRTH AFTER THE REIMPLANTATION OF A HUMAN EMBRYO / P. C. Steptoe, R. G. Edwards // *The Lancet*. – 1978. – Vol. 312., № 8085. – P. 366.

242. Studies of the locus for androgen receptor: localization on the human X chromosome and evidence for homology with the Tfm locus in the mouse. / B. R. Migeon, T. R. Brown, J. Axelman, C. J. Migeon // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1981. – Vol. 78., № 10. – P. 6339-6343.

243. Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. Circadian variation in the peri-ovulatory period. / A. R. Aedo, M. Nuñez, B. M. Landgren [et al.] // *Acta endocrinologica*. – 1977. – Vol. 84. № 2. – P. 320-332.

244. Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. I. Simultaneous assays of progesterone, pregnenolone, dehydroepiandrosterone, testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, oestradiol and oestrone. / R. Guerrero, T. Aso, P. F. Brenner [et al.] // *Acta endocrinologica*. – 1976. – Vol. 81., № 1. – P. 133-149.

245. Sugrue, D. P. The consensus-based classification of female sexual dysfunction: barriers to universal acceptance. / D. P. Sugrue, B. Whipple // *Journal of sex & marital therapy*. – Vol. 27., № 2. – P. 221-226.

246. Sullivan, D. A. Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models

of Sjögren's syndrome. / D. A. Sullivan, J. A. Edwards // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 1997. – Vol. 60., № 3-4. – P. 237-245.

247. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist. Use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program. / T. L. Toth, J. T. Awwad, L. L. Veeck [et al.] // *The Journal of reproductive medicine*. – 1996. – Vol. 41., № 5. – P. 321-326.

248. Testosterone does not improve ovarian response in Bologna poor responders: a randomized controlled trial (TESTOPRIM) / J. Subirá, A. Algaba, S. Vázquez [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2021. – Vol. 43., № 3. – P. 466-474.

249. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. / S. R. Davis, P. McCloud, B. J. G. Strauss, H. Burger // *Maturitas*. – Vol. 61, № 1-2. – P. 17-26.

250. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. / J. Taieb, B. Mathian, F. Millot [et al.] // *Clinical chemistry*. – 2003. – Vol. 49, № 8. – P. 1381-1395.

251. Testosterone Patch for Low Sexual Desire in Surgically Menopausal Women: A Randomized Trial / J. E. Buster, S. A. Kingsberg, O. Aguirre [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2005. – Vol. 105, № 5, Part 1. – P. 944-952.

252. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. / J. Simon, G. Braunstein, L. Nachtigall [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2005. – Vol. 90., № 9. – P. 5226-5233.

253. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Noventa, A. Vitagliano, A. Andrisani [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2019. – Vol. 36., № 4. – P. 673-683.

254. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study / J. A. Garcia-Velasco, L. Moreno, A. Pacheco [et al.] // *Fertility and sterility*. –

2005. – Vol. 84., № 1. – P. 82-87.

255. The comparison of evaluative effectiveness between antral follicle count/age ratio and ovarian response prediction index for the ovarian reserve and response functions in infertile women / S.-J. Zhou, M.-J. Zhao, C. Li, X. Su // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99., № 36. – P. e21979.

256. The effect of circulating androgens on bone mineral density in postmenopausal women / E. C. Tok, D. Ertunc, U. Oz [et al.] // *Maturitas*. – 2004. – Vol. 48., № 3. – P. 235-242.

257. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation on ovarian response is associated with androgen receptor in diminished ovarian reserve women / Q. Hu, L. Hong, M. Nie [et al.] // *Journal of Ovarian Research*. – 2017. – Vol. 10., № 1. – P. 32.

258. The effect of medication on serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women of reproductive age: a meta-analysis / W.-W. Yin, C.-C. Huang, Y.-R. Chen [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2022. – Vol. 22., № 1. – P. 158.

259. The effect of testosterone gel on fertility outcomes in women with a poor response in in vitro fertilization cycles: A pilot randomized clinical trial / N. Saharkhiz, S. Zademoares, S. Salehpour [et al.] // *Journal of Research in Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 23., № 1. – P. 3.

260. The effects of long-term androgen treatment on the ovary / H. Amirikia, R. T. Savoy-Moore, A. S. Sundareson, K. S. Moghissi // *Fertility and sterility*. – 1986. – Vol. 45., № 2. – P. 202-208.

261. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample / H. G. Burger, E. C. Dudley, J. L. Hopper [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1995. – Vol. 80., № 12. – P. 3537-3545.

262. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome / R. Orvieto, S. Meltcer, R. Nahum [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2009. – Vol. 104., № 1. – P. 53-55.

263. The localization of androgen receptors in human bone / E. O. Abu, A. Horner, V. Kusec [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1997. – Vol. 82., № 10. – P. 3493-3497.

264. The novel POSEIDON stratification of ‘Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology’ and its proposed marker of successful outcome / P. Humaidan, C. Alviggi, R. Fischer, S. C. Esteves // *F1000Research*. – 2016. – Vol. 5. – P. 2911.
265. The number and rate of euploid blastocysts in women undergoing IVF/ICSI cycles are strongly dependent on ovarian reserve and female age / A. La Marca, M. Capuzzo, M. Longo [et al.] // *Human Reproduction*. – 2022. – Vol. 37., № 10. – P. 2392-2401.
266. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships / G. F. Erickson, D. A. Magoffin, C. A. Dyer, C. Hofeditz // *Endocrine reviews*. – 1985. – Vol. 6., № 3. – P. 371-399.
267. The relation of plasma androgen levels to sexual behaviors and attitudes of women / H. Persky, L. Dreisbach, W. R. Miller [et al.] // *Psychosomatic medicine*. – 1982. – Vol. 44., № 4. – P. 305-319.
268. The relationship between self-reported sexual satisfaction and general well-being in women / S. L. Davison, R. J. Bell, M. LaChina [et al.] // *The journal of sexual medicine*. – 2009. – Vol. 6., № 10. – P. 2690-2697.
269. The use of a sensitive equilibrium dialysis method for the measurement of free testosterone levels in healthy, cycling women and in human immunodeficiency virus-infected women / I. Sinha-Hikim, S. Arver, G. Beall [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1998. – Vol. 83., № 4. – P. 1312-1318.
270. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis / J. K. Bosdou, C. A. Venetis, E. M. Kolibianakis [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2012. – Vol. 18., № 2. – P. 127-145.
271. The use of coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve / I. Gat, S. Blanco Mejia, H. Balakier [et al.] // *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. – 2016. – Vol. 32., № 7. – P. 534-537.
272. Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women / A. Tuiten, J. Van Honk, H. Koppeschaar [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 2000. – Vol. 57., № 2. – P. 149-153; discussion 155-156.

273. Total and free testosterone and total and free 17 beta-oestradiol in normally menstruating women / F. Stahl, G. Dörner, W. Rohde, G. Schott // *Endokrinologie*. – 1976. – Vol. 68., № 1. – P. 112-114.
274. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement / W. Rosner, H. Vesper, Endocrine Society [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2010. – Vol. 95., № 10. – P. 4542-4548.
275. Traish, A. M. Benefits and Health Implications of Testosterone Therapy in Men With Testosterone Deficiency / A. M. Traish // *Sexual medicine reviews*. – 2018. – Vol. 6., № 1. – P. 86-105.
276. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial / F. Fabregues, J. Penarrubia, M. Creus [et al.] // *Human Reproduction*. – 2009. – Vol. 24., № 2. – P. 349-359.
277. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial / J. K. Bosdou, C. A. Venetis, K. Dafopoulos [et al.]. – Text: electronic // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2016. – Vol. 31., № 5. – P. 977-985. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956551/> (date accessed: 02.11.2022).
278. Triantafyllidou O. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation and IVF outcome in poor responders / O. Triantafyllidou, G. Sigalos, N. Vlahos // *Human Fertility*. – 2017. – Vol. 20., № 2. – P. 80-87.
279. Tyler, J. P. Variations in the concentration of testosterone in peripheral venous plasma from healthy women / J. P. Tyler, J. R. Newton, W. P. Collins // *Acta endocrinologica*. – 1975. – Vol. 80., № 3. – P. 542-550.
280. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones / S. Leiblum, G. Bachmann, E. Kemmann [et al.] // *JAMA*. – Vol. 249., № 16. – P. 2195-2198.
281. Valette, A. Plasma testosterone levels during the menstrual cycle / A. Valette, B. Seradour, J. Boyer // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1975. – Vol. 40., № 1. – P. 160-161.
282. Vermeulen, A. Sex hormone status of the postmenopausal woman / A. Vermeulen // *Maturitas*. – 1980. – Vol. 2., № 2. – P. 81-89.

283. Vermeulen, A. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males / A. Vermeulen, J. M. Kaufman, V. A. Giagulli // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1996. – Vol. 81., № 5. – P. 1821-1826.
284. Vermeulen, A. Plasma androgen levels during the menstrual cycle / A. Vermeulen, L. Verdonck // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1976. – Vol. 125., № 4. – P. 491-494.
285. Vermeulen, A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / A. Vermeulen, L. Verdonck, J. M. Kaufman // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1999. – Vol. 84., № 10. – P. 3666-3672.
286. Vesper, H. W. Standardization of testosterone measurements in humans / H. W. Vesper, J. C. Botelho // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2010. – Vol. 121., № 3-5. – P. 513-519.
287. Waggoner, W. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study / W. Waggoner, L. R. Boots, R. Azziz // *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. – 1999. – Vol. 13., № 6. – P. 394-400.
288. Walters, K. A. Role of androgens in normal and pathological ovarian function / K. A. Walters // *REPRODUCTION*. – 2015. – Vol. 149., № 4. – P. R193-R218.
289. Walters, K. A. Rodent models for human polycystic ovary syndrome / K. A. Walters, C. M. Allan, D. J. Handelsman // *Biology of reproduction*. – 2012. – Vol. 86., № 5. – P. 149, 1-12.
290. Women's sexual desire and arousal disorders / L. A. Brotto, J. Bitzer, E. Laan [et al.] // *The journal of sexual medicine*. – 2010. – Vol. 7., № 1 Pt 2. – P. 586-614.
291. World Health Organization. Education and treatment in human sexuality: the training of health professionals. Report of a WHO meeting / World Health Organization. – 1975. – 5-33 P.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

### Приложение 1. Анкета для сбора анамнестических данных пациенток, проходящих терапию бесплодия методом ЭКО

1. ФИО
2. Дата рождения
3. Возраст (полных лет)
4. Профессиональные вредности
5. Курение
6. Рост (см)
7. Вес(кг)
8. ИМТ
9. Наследственность
10. Возраст наступления менопаузы у матери пациентки

Соматический анамнез:

11. Детские инфекции
12. Аллергологический анамнез
13. Эндокринные заболевания (аутоиммунный тиреоидит)
14. Аутоиммунные заболевания
15. Прием лекарственных препаратов
16. Химио/лучевая терапия в анамнезе

Менструальная функция:

17. Менархе (лет)

18. Регулярность цикла
  19. Продолжительность цикла (дней)
  20. Длительность менструального кровотечения (дней)
  20. Характер менструаций (скудные, умеренные, обильные, болезненные, безболезненные)
  21. Нарушения менструального цикла
  22. Контрацепция в анамнезе
- Репродуктивная функция:
23. Количество беременностей, полученных естественных путем, в анамнезе
  24. Количество беременностей после ЭКО в анамнезе
  25. Количество родов в срок в анамнезе
  26. Количество преждевременных родов в анамнезе
  27. Количество искусственных абортов в анамнезе
  28. Количество самопроизвольных выкидышей в анамнезе (выкидыш/неразвивающаяся беременность)
  29. Количество внематочных беременностей в анамнезе
  30. Перенесенные гинекологические заболевания (ИППП, хронический вульвовагинит, хронический цервицит, эктопия шейки матки, заболевания шейки матки, миома матки, хронический эндометрит, эндометриоз, патология эндометрия, бесплодие I, бесплодие II, хронический сальпингоофорит)
  31. Перенесенные оперативные вмешательства на половых органах
- История заболевания:
33. Продолжительность бесплодия (лет)



## 34. Предыдущие овариальные стимуляции (количество)

В случае наличия бесплодия и СОР в анамнезе:

- протокол стимуляции
- дозы гонадотропинов
- количество растущих фолликулов и полученных ооцитов
- исход программы

Обследование пациентки:

| Гормональное исследование крови по данным ИХЛА | Норма I фаза | Норма II фаза |
|--|--------------|---------------|
| ФСГ (МЕ/л)                                     |              |               |
| ЛГ (МЕ/л)                                      |              |               |
| E2 (пмоль/л)                                   |              |               |
| Прогестерон (нмоль/л)                          |              |               |
| Пролактин (мМЕ/л)                              |              |               |
| Кортизол (нмоль/л)                             |              |               |
| Тестостерон общий (нмоль/л)                    |              |               |
| Тестостерон свободный (пг/мл)                  |              |               |
| ТТГ (мМЕ/л)                                    |              |               |
| ДГЭА-С (мкмоль/л)                              |              |               |
| ГСПС (нмоль/л)                                 |              |               |
| Андростендион (нмоль/л)                        |              |               |
| 17-ОП (нмоль/л)                                |              |               |
| ДГТ (пг/мл)                                    |              |               |
| АМГ (нг/мл)                                    |              |               |

## 35. УЗИ органов малого таза:

- объем яичников
- количество антральных фолликулов

**Приложение 2. Анкетирование для оценки сексуального функционирования FSFI – Индекс сексуальной функции женщин (Female Sexual Function Index)**

**Инструкция.** Пожалуйста, ответьте на эти вопросы честно и ясно насколько возможно. Ваши ответы будут сохраняться полностью конфиденциальными.

1. Как часто Вы испытывали половое влечение или интерес в последние 4 недели?

- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] В большинстве случаев (больше, чем в половине случаев).
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

2. Как Вы оценили бы ваш уровень (степень) полового влечения (желания) или интереса в последние 4 недели?

- [5] Очень высокий.
- [4] Высокий.
- [3] Умеренный.
- [2] Низкий.
- [1] Очень низкий или его не было.

3. Как часто Вы чувствуете себя активно сексуально «включенными» в течение полового контакта или общения в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Часто (больше, чем в половине случаев).
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

4. Как бы Вы оценили уровень полового возбуждения в течение полового контакта в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Очень высокий.

[4] Высокий.

[3] Умеренный.

[2] Низкий.

[1] Очень низкий или отсутствовал вообще.

5. Пробуждалась ли Ваша сексуальность в течение полового контакта в последние 4 недели?

[0] Общения и контактов не было.

[5] Почти всегда или всегда.

[4] Больше, чем в половине случаев.

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда.

6. Как часто Вы были удовлетворены вашим возбуждением (волнением) в течение полового акта или общения в последние 4 недели?

[0] Общения и контактов не было.

[5] Почти всегда или всегда.

[4] Больше, чем в половине случаев.

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда

7. Как часто появлялось увлажнение половых органов (влагалища) в процессе полового акта, за последние 4 недели?

[0] Общения и контактов не было. Никаких половых действий.

[5] Почти всегда или всегда.

[4] Больше, чем в половине случаев.

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда.

8. Насколько трудным было достижение увлажнения половых органов (влагалища) в начале полового акта в последние 4 недели?

[0] Общения и контактов не было.

[1] Чрезвычайно трудным или невозможным.

[2] Очень трудным.

[3] Трудным.

[4] Относительно трудным.

[5] Не трудным.

9. Как часто появлялась необходимость в поддержании увлажнения половых органов (влагалища) до завершения полового акта в последние 4 недели?

[0] Общшения и контактов не было.

[5] Почти всегда или всегда.

[4] Больше, чем в половине случаев.

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда.

10. Насколько трудно было сохранить увлажнение половых органов до завершения полового акта в последние 4 недели?

[0] Общшения и контактов не было.

[1] Чрезвычайно трудно или невозможно.

[2] Очень трудно.

[3] Трудно.

[4] Относительно трудно.

[5] Нетрудно.

11. Как часто Вы достигали оргазма при половом возбуждении за последние 4 недели?

[0] Общшения и контактов не было.

[5] Почти всегда или всегда.

[4] Больше, чем в половине случаев.

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда.

12. Насколько трудным для Вас было достижение оргазма при половом контакте прошлые 4 недели?

[0] Общения и контактов не было.

[1] Чрезвычайно трудным или невозможным.

[2] Очень трудным.

[3] Трудным.

[4] Относительно трудным.

[5] Не трудным.

13. Насколько Вас удовлетворяли приемы и усилия, необходимые для достижения оргазма, за последние 4 недели?

[0] Общения и контактов не было.

[5] Очень удовлетворена.

[4] Удовлетворена.

[3] Относительно одинаково удовлетворена.

[2] Неудовлетворена.

[1] Очень неудовлетворена.

14. Вы были удовлетворены эмоциональной близостью между Вами и вашим партнером в процессе полового акта в последние 4 недели?

[0] Общения и контактов не было.

[5] Очень удовлетворена.

[4] Удовлетворена.

[3] Относительно удовлетворена.

[2] Неудовлетворена.

[1] Очень неудовлетворена.

15. Удовлетворены ли Вы были сексуальными отношениями с вашим партнером в течение последних 4 недель?

[5] Очень удовлетворена.

[4] Удовлетворена.

[3] Относительно удовлетворена.

[2] Неудовлетворена.

[1] Очень неудовлетворена.

16. Насколько удовлетворены Вы были сексуальной жизнью в целом в течение прошедших 4 недель?

[5] Очень удовлетворена.

[4] Удовлетворена.

[3] Относительно удовлетворена.

[2] Неудовлетворена.

[1] Совсем неудовлетворена.

17. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе проникновения полового члена во влагалище за последние 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Почти всегда или всегда.

[2] Часто (больше, чем половине случаев).

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[4] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[5] Почти никогда или никогда.

18. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе и/или после полового акта за последние 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Почти всегда или всегда.

[2] Часто (больше, чем половине случаев).

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[4] Несколько раз (меньше, чем половине случаев).

[5] Почти никогда или никогда.

19. Как бы Вы оценили величину (степень) дискомфорта или боли в процессе и/или после полового акта за прошедшие 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Очень высокая.

[2] Высокая.

[3] Умеренная.

[4] Низкая.

[5] Очень низкая или вообще отсутствовала.

Оценка

Индекс позволяет оценить состояние сексуальное функционирования женщин с учетом ее шести основных составляющих: половое влечение,

чувствительность и возбудимость, lubricация (увлажнение влагалища), оргазм, удовлетворенность половой жизнью, коитальный и/или посткоитальный дискомфорт/боль.

Ключ к опроснику FSFI – Индекс сексуальной функции женщин (Female Sexual Function Index)

| Домен                        | Вопросы        | Баллы             | Фактор | Мин.балл | Макс.балл | Подсчет баллов |
|------------------------------|----------------|-------------------|--------|----------|-----------|----------------|
| Влечение                     | 1, 2           | 1 – 5             | 0,6    | 1,2      | 6,0       |                |
| Возбуждение                  | 3, 4, 5, 6     | 0-5               | 0,3    | 0        | 6,0       |                |
| Лубрикация                   | 7, 8, 9,<br>10 | 0-5               | 0,3    | 0        | 6,0       |                |
| Оргазм                       | 11, 12,<br>13  | 0-5               | 0,4    | 0        | 6,0       |                |
| Удовлетворение               | 14, 15,<br>16  | 0<br>(или1)<br>-5 | 0,4    | 0,8      | 6,0       |                |
| Боль                         | 17, 18,<br>19  | 0-5               | 0,4    | 0        | 6,0       |                |
| Полный диапазон шкалы баллов |                |                   |        | 2,0      | 36,0      |                |

### **Приложение 3. Опросник оценки андрогенного дефицита у женщин (FAD – female androgen deficiency)**

#### **Психологические факторы**

1. Проблемы со сном (трудности с засыпанием, раннее пробуждение, бессонница, ощущение недосыпания)

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

2. Нервозность (раздражительность и/или агрессивность и/или беспокойство, и/или плаксивость и/или тревожность)

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

3. Потеря мотивации к чему-либо (отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

4. Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно



## **Соматические факторы**

5. Ухудшение самочувствия и общего состояния (чувство недомогания, утрата жизненных сил, снижение работоспособности)

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

6. Боль и ломота в мышцах и суставах

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

7. Потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара)

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

8. Снижение мышечной силы (ощущение слабости)

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

## **Сексуальные факторы**

9. Снижение частоты сексуальных отношений

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

10. Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

11. Отсутствие оргазма при половых контактах

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

12. Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений

- [1] Нет
- [2] Редко (меньше чем в половине случаев)
- [3] В половине случаев
- [4] Часто (больше чем в половине случаев)
- [5] Постоянно

Ключ к опроснику:

| Сумма баллов  | 12-24       | 25-36          | 37-48           | 49-60          |
|---|-------------|----------------|-----------------|----------------|
| Выраженность симптомов андрогенного дефицита у женщин | Не выражены | Слабо выражены | Сильно выражены | Резко выражены |

**Приложение 4. Рекомендуемая классификация оценки эмбрионов человека на стадии бластоцисты (Gardner D.K., Schoolcraft W.B., 1999)**  
**[119]**

| <b>Оценка степени экспансии бластоцисты (формирование полости бластоцисты)</b> |   |
|--|---|
| 1  | Морула с ярко выраженной полостью, но в которой пока невозможно оценить другие клеточные компоненты (M4Cav)   |
| 2  | Бластоциста, полость которой занимает половину или более объема эмбриона                                      |
| 3  | Полная бластоциста, полость заполняет эмбрион полностью, но блестящая оболочка не истончена                   |
| 4  | Экспандированная бластоциста, объем полости больше, чем размер ранних эмбрионов, блестящая оболочка истончена |
| 5  | Вылупляющаяся бластоциста, трофэктодерма начала выходить через блестящую оболочку                             |
| 6  | Вылупившаяся бластоциста, полностью вышедшая из блестящей оболочки  |
| <b>Оценка клеток внутренней клеточной массы</b>                                |   |
| A  | Плотно упакованная масса клеток, много клеток   |
| B  | Неплотно сгруппированная масса клеток, немногочисленные клетки  |
| C  | Внутренняя клеточная масса выражена слабо или отсутствует   |
| <b>Оценка клеток трофэктодермы</b>   |   |
| A  | Много клеток формируют сплошной эпителий, клетки одинаковой округлой формы, плотно прилегают друг к другу     |
| B  | Немногочисленные клетки образуют неплотный эпителий, размер клеток разный, единичные вытянутые клетки         |
| C  | Трофэктодерма представлена несколькими сильно вытянутыми клетками, внутри клеток дегенеративные фрагменты     |

**Приложение 5. Программа стандартизации методов измерения гормонов по уровню Т по данным Отдела лабораторных исследований Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) [286]**

|                              | No. labs | Mean | SD  | CV%  | Median | Low | High |
|------------------------------|----------|------|-----|------|--------|-----|------|
| <i>ABS-06 Method</i>         |          |      |     |      |        |     |      |
| <i>All</i>                   | 68       | 494  | 58  | 11.8 | 499    | 356 | 628  |
| Abbott Architect             | 13       | 537  | 27  | 5.1  | 531    | 501 | 574  |
| Beckman Unicel Dxl           | 7        |      |     |      | 426    | 382 | 446  |
| Mass spectrometry            | 20       | 484  | 35  | 7.2  | 483    | 423 | 578  |
| Roche Cobas e600             | 6        |      |     |      | 500    | 487 | 514  |
| Roche Cobas e801             | 7        |      |     |      | 508    | 496 | 524  |
| Siemens Advia Centaur XP/XPT | 4        |      |     |      | 549    | 481 | 628  |
| CDC reference method         |          | 460  |     |      |        |     |      |
| <i>ABS-05 method</i>         |          |      |     |      |        |     |      |
| <i>All</i>                   | 64       | 21.8 | 5.4 | 24.6 | 22     | 8   | 37   |
| Abbott Architect             | 13       | 25.3 | 2.5 | 10.0 | 25     | 20  | 29   |
| Beckman Unicel Dxl           | 7        |      |     |      | 25     | 17  | 37   |
| Mass spectrometry            | 20       | 21.9 | 2.8 | 12.7 | 22     | 12  | 26   |
| Roche Cobas e600             | 6        |      |     |      | 16     | 13  | 17   |
| Roche Cobas e801             | 7        |      |     |      | 15     | 12  | 17   |
| Siemens Advia Centaur XP/XPT | 4        |      |     |      | 25     | 24  | 32   |
| CDC reference method         |          | 22.7 |     |      |        |     |      |

**Приложение 6. Относительная частота встречаемости симптомов андрогенного дефицита по возрасту и полу по данным Л. А. Ж. Heinemann и соавт. [20]**

| Жалобы                           | Возрастные группы (в годах) | Мужчины |    | Женщины |    |
|----------------------------------|-----------------------------|---------|----|---------|----|
|                                  |                             | n       | %  | n       | %  |
| Ухудшение самочувствия           | <30                         | 1022    | 4  | 1127    | 6  |
|                                  | 30–39                       | 2123    | 6  | 2276    | 7  |
|                                  | 40–49                       | 2467    | 8  | 2143    | 12 |
|                                  | 50–59                       | 2386    | 16 | 2224    | 15 |
|                                  | ≥60                         | 1311    | 21 | 1217    | 20 |
| <b>Соматические симптомы</b>     |                             |         |    |         |    |
| Истощение, снижение энергии      | <30                         | 466     | 6  | 501     | 18 |
|                                  | 30–39                       | 908     | 6  | 979     | 16 |
|                                  | 40–49                       | 1194    | 10 | 961     | 18 |
|                                  | 50–59                       | 1227    | 19 | 1139    | 25 |
|                                  | ≥60                         | 896     | 22 | 768     | 24 |
| Слабость, снижение мышечной силы | <30                         | 466     | 20 | 1003    | 25 |
|                                  | 30–39                       | 909     | 21 | 1958    | 24 |
|                                  | 40–49                       | 1197    | 17 | 1590    | 25 |
|                                  | 50–59                       | 1229    | 26 | 1760    | 31 |
|                                  | ≥60                         | 902     | 23 | 1316    | 27 |
| Дискомфорт в суставах или мышцах | <30                         | 466     | 39 | 502     | 54 |
|                                  | 30–39                       | 909     | 49 | 980     | 53 |
|                                  | 40–49                       | 1200    | 44 | 794     | 62 |
|                                  | 50–59                       | 1229    | 52 | 880     | 65 |
|                                  | ≥60                         | 897     | 49 | 661     | 63 |
| Обильное потоотделение           | <30                         | 466     | 34 | 500     | 22 |
|                                  | 30–39                       | 907     | 35 | 981     | 23 |
|                                  | 40–49                       | 1197    | 25 | 965     | 30 |
|                                  | 50–59                       | 1226    | 24 | 1148    | 52 |
|                                  | ≥60                         | 896     | 21 | 779     | 39 |
| Непереносимость холода или жары  | <30                         | 932     | 13 | 1001    | 21 |
|                                  | 30–39                       | 1815    | 16 | 1956    | 23 |
|                                  | 40–49                       | 2017    | 16 | 1591    | 26 |

| Жалобы  | Возрастные группы (в годах) | Мужчины |     | Женщины |     |
|---|-----------------------------|---------|-----|---------|-----|
|   |                             | n       | %   | n       | %   |
|   | 50–59                       | 2124    | 21  | 1760    | 35  |
|   | ≥60                         | 1449    | 20  | 1322    | 34  |
| Головокружение, сонливость, нарушение равновесия  | <30                         | 466     | 4   | 502     | 20  |
|   | 30–39                       | 909     | 6   | 981     | 21  |
|   | 40–49                       | 1198    | 7   | 796     | 23  |
|   | 50–59                       | 1229    | 14  | 881     | 24  |
|   | ≥60                         | 899     | 14  | 659     | 28  |
| Нарушения сна                                     | <30                         | 577     | 9   | 603     | 9   |
|   | 30–39                       | 1167    | 10  | 1216    | 14  |
|   | 40–49                       | 1468    | 15  | 1256    | 25  |
|   | 50–59                       | 1625    | 21  | 1593    | 41  |
|   | ≥60                         | 1080    | 21  | 930     | 41  |
| <b>Психологические симптомы</b>                   |                             |         |     |         |     |
| Ощущение, что жизнь прошла зенит                  | <30                         | 227     | 1   | 272     | 2   |
|   | 30–39                       | 288     | 1   | 320     | 4   |
|   | 40–49                       | 602     | 5   | 233     | 3   |
|   | 50–59                       | 603     | 10  | 255     | 7   |
|   | ≥60                         | 561     | 17  | 197     | 6   |
| Полностью обескуражен, достиг мертвой точки точка | <30                         | 227     | 0.4 | 272     | 0.4 |
|   | 30–39                       | 288     | --  | 321     | 0.6 |
|   | 40–49                       | 600     | 2   | 233     | 1   |
|   | 50–59                       | 604     | 3   | 255     | 0.8 |
|   | ≥60                         | 560     | 3   | 197     | 2   |
| Проблемы с концентрацией внимания                 | <30                         | 122     | 20  | 118     | 21  |
|   | 30–39                       | 317     | 25  | 263     | 24  |
|   | 40–49                       | 288     | 27  | 242     | 26  |
|   | 50–59                       | 259     | 33  | 215     | 27  |
|   | ≥60                         | 93      | 34  | 84      | 31  |
| Депрессивное настроение, грусть, слезы            | <30                         | --      | --  | --      | --  |
|   | 30–39                       | --      | --  | --      | --  |
|   | 40–49                       | 381     | 7   | 169     | 28  |
|   | 50–59                       | 332     | 10  | 262     | 32  |
|   | ≥60                         | 353     | 9   | 112     | 38  |

| Жалобы  | Возрастные группы<br>(в годах) | Мужчины |    | Женщины |    |
|---|--------------------------------|---------|----|---------|----|
|   |                                | n       | %  | n       | %  |
| <b>Урогенитальные симптомы</b>                |                                |         |    |         |    |
| Снижение либидо или<br>сексуальной активности | <30                            | --      | -- | --      | -- |
|   | 30–39                          | --      | -- | --      | -- |
|   | 40–49                          | 373     | 5  | 161     | 16 |
|   | 50–59                          | 317     | 10 | 260     | 31 |
|   | ≥60                            | 329     | 25 | 111     | 24 |
| Снижение потенции                             | <30                            | --      | -- | --      | -- |
|   | 30–39                          | --      | -- | --      | -- |
|   | 40–49                          | 376     | 3  | --      | -- |
|   | 50–59                          | 324     | 13 | --      | -- |
|   | ≥60                            | 342     | 31 | --      | -- |
| Уровагинальные проблемы                       | <30                            | --      | -- | --      | -- |
|   | 30–39                          | -       | -- | --      | -- |
|   | 40–49                          | -       | -- | 330     | 10 |
|   | 50–59                          | -       | -- | 518     | 23 |
|   | ≥60                            | -       | -- | 220     | 23 |
| Снижение утренней<br>эрекции                  | <30                            | -       | -  | --      | -- |
|   | 30–39                          | -       | -  | --      | -- |
|   | 40–49                          | 4       | 4  | --      | -- |
|   | 50–59                          | 15      | 15 | --      | -- |
|   | ≥60                            | 28      | 28 | --      | -- |

**Приложение 7. Результаты РКИ, в которых ДГЭА использовался в качестве прайминга в программах ЭКО**

| <b>Исследование</b>   | <b>Дизайн</b>                     | <b>Количество пациентов</b>                                      | <b>Режим применения ДГЭА</b>  | <b>Исход (частота наступления клинической беременности)</b>   |
|---|-----------------------------------|--|---|---|
| Artini PG, Simi G, Ruggiero M, Pinelli S, Di Bernardino OM, Papini F, et al. [89] | ДГЭА, группа контроля без терапии | 24 пациентки с бедным овариальным ответом в возрасте 31–42 года. | ДГЭА 25 мг 3 р/сут перорально ежедневно в течение 3 месяцев до программы ЭКО                                | 3/12 в группе ДГЭА<br>2/12 в группе контроля  |
| Divita AE, Kanzepolsky LS, Notrica JA, Neuspiller FD, Polak de Fried E.[92]       | ДГЭА, плацебо                     | 31 пациентка с бедным овариальным ответом                        | ДГЭА микронизированный 40 мг 1 р/сут перорально ежедневно с 21 дня менструального цикла в протоколе с аГнРГ | 7/16 в группе ДГЭА<br>5/15 в группе контроля  |
| Evans J. [106]  | ДГЭА, плацебо                     | 41 пациентка с бедным овариальным ответом                        | ДГЭА 75 мг 1 р/сут перорально ежедневно в течение 4 месяцев до программы ЭКО                                | 1/21 в группе ДГЭА<br>1/20 в группе контроля<br>Живорождение:<br>0/21 в группе ДГЭА<br>1/20 в группе контроля         |
| Jindal A, Singh R. [215]  | ДГЭА, без терапии                 | 406 пациенток с бедным овариальным ответом                       | ДГЭА микронизированный 75 мг 1 р/сут перорально ежедневно до 6 месяцев в цикле с аГнРГ или антГнРГ          | 39/203 в группе ДГЭА<br>20/203 в группе контроля<br>Живорождение:<br>35/203 в группе ДГЭА<br>17/203 в группе контроля |
| Kara M, Aydin   | ДГЭА, без                         | 208 пациенток  | ДГЭА 25 мг 3 р/сут  | 33/104 в группе ДГЭА  |



| Исследование  | Дизайн            | Количество пациентов  | Режим применения ДГЭА  | Исход (частота наступления клинической беременности)  |
|---|-------------------|---|--|---|
| T, Aran T, Turktekin N, Ozdemir B. [93]   | терапии           | с СОР   | перорально ежедневно в течение 3 месяцев до программы ЭКО                    | 34/104 в группе контроля  |
| Moawad M, Shaeer M. [175]   | ДГЭА, без терапии | 133 пациентки с бедным овариальным ответом                    | ДГЭА 25 мг 3 р/сут перорально ежедневно в течение 3 месяцев до программы ЭКО | 12/67 в группе ДГЭА<br>8/66 в группе контроля<br>Живорождение:<br>11/67 в группе ДГЭА<br>7/66 в группе контроля   |
| Tartagni M, Pergola G, Damiani GR, Pellegrino A, Baldini D, Tartagni MV, et al. [198]   | ДГЭА, плацебо     | 52 пациентки с нормальным овариальным ответом                 | ДГЭА 75 мг 1 р/сут перорально ежедневно в течение 8 недель до программы ЭКО  | 10/26 в группе ДГЭА<br>7/26 в группе контроля<br>Живорождение:<br>10/26 в группе ДГЭА<br>4/26 в группе контроля   |
| Tartagni M, Cicinelli MV, Baldini D, Tartagni MV, Alrasheed H, DeSalvia MA, et al. [84] | ДГЭА, плацебо     | 109 пациенток, у которых проведена 1 программа ЭКО в анамнезе | ДГЭА 75 мг 1 р/сут перорально ежедневно в течение 8 недель до программы ЭКО  | 22/53 в группе ДГЭА<br>18/56 в группе контроля<br>Живорождение:<br>22/53 в группе ДГЭА<br>13/56 в группе контроля |
| Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. [27]                     | ДГЭА, без терапии | 33 пациентки с СОР  | ДГЭА 75 мг 1 р/сут перорально ежедневно в течение 6 недель до программы ЭКО  | 4/17 в группе ДГЭА<br>2/16 в группе контроля<br>Живорождение:<br>3/17 в группе ДГЭА                               |

| <b>Исследование</b>  | <b>Дизайн</b>     | <b>Количество пациентов</b>                         | <b>Режим применения ДГЭА</b>   | <b>Исход (частота наступления клинической беременности)</b>  |
|--|-------------------|---|--|--|
|  |                   |   |  | 1/16 в группе контроля   |
| Yeung TWY, Li RHW, Lee VCY, Chai J, Ng EHY, Ho PC. [24]    | ДГЭА, плацебо     | 72 пациентки с нормальным овариальным ответом       | ДГЭА 25 мг 3 р/сут перорально ежедневно в течение 12 недель до программы ЭКО | 10/36 в группе ДГЭА<br>15/36 в группе контроля<br>Живорождение:<br>7/36 в группе ДГЭА<br>11/36 в группе контроля |
| Yeung TW, Chai J, Li RH, Lee VC, Ho PC, Ng EH, et al. [23] | ДГЭА, плацебо     | 32 пациентки с ожидаемым низким овариальным ответом | ДГЭА 25 мг 3 р/сут перорально ежедневно в течение 12 недель до программы ЭКО | 3/16 в группе ДГЭА<br>4/16 в группе контроля<br>Живорождение:<br>2/16 в группе ДГЭА<br>2/16 в группе контроля    |
| Zhang HH, Xu PY, Wu J, Zou WW, Xu XM, Cao XY, et al.. [86] | ДГЭА, без терапии | 105 пациенток с SOP                                 | ДГЭА 25 мг 3 р/сут перорально ежедневно в течение 12 недель до программы ЭКО | 8/52 в группе ДГЭА<br>7/53 в группе контроля   |
| Kotb MM, Hassan AM, AwadAllah AM. [151]                    | ДГЭА, без терапии | 140 пациенток с низким овариальным ответом          | ДГЭА 25 мг 3 р/сут перорально ежедневно в течение 12 недель до программы ЭКО | 20/70 в группе ДГЭА по сравнению с 9/70 в группе контроля  |
| <b>Другие не-РКИ</b>                                       |                   |   |  |  |
| <b>Исследование</b>  | <b>Дизайн</b>     | <b>Количество пациентов</b>                         | <b>Режим ДГЭА</b>  | <b>Вывод</b>   |
| Barad D, Brill H,  | Кейс-             | 165 пациенток                                       | ДГЭА 25 мг 3 р/сут   | 13/64 в группе ДГЭА  |

| Исследование   | Дизайн                                 | Количество пациентов                       | Режим применения ДГЭА  | Исход (частота наступления клинической беременности)  |
|--|--|--|--|---|
| Gleicher N.[56]  | контроль                               | с СОР                                      | перорально ежедневно в течение 4 месяцев до программы ЭКО                    | 11/101 в группе контроля  |
| Xu B, Li Z, Yue J, Jin L, Li Y, Ai J, et al. [96]                                      | Ретроспективное когортное исследование | 386 пациенток с бедным овариальным ответом | ДГЭА 25 мг 3 р/сут перорально ежедневно в течение 12 недель до программы ЭКО | 57/189 в группе ДГЭА<br>37/197 в группе контролем   |
| Vlahos N, Papalouka M, Triantafyllidou O, Vlachos A, Vakas P, Grimbizis G, et al. [83] | Проспективное когортное исследование   | 161 пациентка с бедным овариальным ответом | ДГЭА 25 мг 3 р/сут перорально ежедневно в течение 12 недель до программы ЭКО | 1/48 в группе ДГЭА<br>8/113 в группе контроля   |
| Chern CU, Tsui KH, Vitale SG, Chen S-N, Wang P-H, Cianci A, et al. [82]                | Ретроспективное когортное исследование | 151 пациентка с бедным овариальным ответом | ДГЭА 90 мг 1 р/сут перорально.   | 16/67 в группе ДГЭА<br>6/84 в группе контроля<br>Живорождение:<br>12/67 в группе ДГЭА<br>5/84 в группе контроля |

## **Приложение 8. Клинические наблюдения применения препаратов с андрогенными свойствами**

### ***Клиническое наблюдение 1***

Пациентка А. 37 лет, без отягощенной наследственности и аллергологического анамнеза обратилась в научно-консультативное отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в июне 2017 г. с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 3-х лет регулярной половой жизни без предохранения.

Основная цель обращения к врачу-акушеру-гинекологу – реализация репродуктивной функции.

Из гинекологического анамнеза пациентки:

Менархе в 12 лет, установились сразу. Менструации регулярные, через 28 дней по 5 дней скудные, болезненные.

Паритет: 1 беременность в 2006 году, закончившаяся своевременными оперативными родами по поводу острой гипоксии плода в родах (мальчик - здоров).

Проведены 2 программы ВРТ (ЭКО/ИКСИ) без эффекта.

Перенесенные операции:

2001 год – лапароскопия, аппендэктомия без осложнений в послеоперационном периоде.

2016 год - лапароскопия, гистероскопия, резекция обоих яичников в связи с распространенным наружным генитальным эндометриозом и эндометриодными кистами обоих яичников диаметром до 2,5см по месту жительства. В последующем отмечено отсутствие менструации в течение 2 месяцев, в связи с чем рекомендован прием фемостона 2/10 с ЗМПП (скудная).

2016 год, через 3 месяца после оперативного лечения - повторная госпитализация - бужирование цервикального канала, опорожнение полости матки в связи с гематометрой в клиническом центре Первого МГМУ имени И. М. Сеченова г. Москва. Через 10 дней пациентка вновь госпитализирована с

диагнозом: клостридиозный колит, проведено лечение.

По данным опросника FAD суммарный балл составил 22 балла.

Было рекомендовано клинико-лабораторное обследование:

Гормоны крови от 26.09.2017 (2-3 день менструального цикла): АМГ -0,15 нг/мл, ФСГ-29МЕ/л, ЛГ-9,5МЕ/л, Е2 - 73,4 пмоль/л, ТТГ-1,6, Пролактин – 145 мМЕ/мл, ДГЭА – 2,29 мкмоль/л, Тобщ - 0,4 нмоль/л, Тсв –0,85 пг/мл, ГСПС-110нмоль/л, А – 4,0 нмоль/л.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза в день консультации: Тело матки в anteflexio. Размеры матки: длина 5,6 см., толщина 4,2 см., ширина 6,2 см. Миометрий диффузно неоднородной структуры. М-эхо 0,8 см определяются линейные уплотнения по базальному слою эндометрия. Шейка матки: визуализируются единичные мелкие кисты эндоцервикса по ходу цервикального канала. Правый яичник 2,3 см x 1,1 см. x 1,3 см, состояние после резекции. Определяются 2 мелких фолликула диаметром 5 мм, 4 мм. Объем яичника 1,7 см<sup>3</sup>. Левый яичник 1,8 см. x 1,1 см. x 1,2 см. состояние после резекции. Плотной структуры, фолликулярный аппарат не выражен. Объем яичника 1,2 см<sup>3</sup>. Заключение: Внутренний диффузный эндометриоз. Остаточные признаки перенесенного эндометрита. Снижение овариального резерва.

Учитывая жалобы пациентки, представленные данные результатов клинико-лабораторного обследования, свидетельствующие о резком снижении функции яичников по данным УЗИ - малое число фолликулов (2 мелких фолликула диаметром 5 мм и 4 мм в правом яичнике) и объем яичников (правый – 1,7 см<sup>3</sup>, левый – 1,2 см<sup>3</sup>), данные АМГ - 0,15 нг/мл и ФСГ - 29 МЕ/л. Был выставлен клинический диагноз: Бесплодие II. Хронический эндометрит (по УЗИ). Снижение овариального резерва. Формирующаяся ПНЯ. Наружный генитальный эндометриоз.

С пациенткой была проведена беседа с целью разъяснения возможных рисков, осложнений и эффективности проведения программы ЭКО с собственными ооцитами по результатам представленных показателей.

Пациентке было рекомендовано рассмотреть целесообразность проведения оплодотворения в программе ЭКО с ооцитами донора, но от предложенного варианта реализации репродуктивной функции пациентка отказалась.

Принимая во внимание настойчивое желание пациентки реализовать репродуктивную функцию с собственным генетическим материалом, был рекомендован прием ДГЭА по 25 мг\*3 раза в сутки под контролем биохимических показателей крови, мониторинга гормонального профиля показателей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в динамике и УЗИ-мониторинга.

На фоне приема ДГЭА через 1 месяц были отмечены следующие показатели клинико-лабораторного исследования:

Гормоны крови от 27.10.2017: ЛГ – 6,70 мМЕ/мл, ФСГ – 11,86 мМЕ/мл, Пролактин – 20,3 нг/мл, Е2 – 351,3 пг/мл

Через 3 месяца в динамике гормоны крови от 20.01.2018: ФСГ – 10,53 мМЕд/млг

УЗИ органов малого таза от 18.06.2018: Размеры матки: длина 4,1 см., толщина 3,4 см., ширина 5,0 см. Миометрий повышенной эхогенности. М-эхо 0,9 см, соответствует первой фазе цикла. Правый яичник 2,6 см. x 1,8 см. x 2,3 см. Фолликулы до 1,6 см и 0,3 см. Объем яичника 5,5 см<sup>3</sup>. Левый яичник 1,4 см. x 1,2 см. x 1,3 см. Фолликулы единичные до 0,3 см. Объем яичника 1,1 см<sup>3</sup>. Варикозное расширение вен малого таза.

Заключение: Эхографические признаки синдрома резистентных яичников, варикозного расширения вен малого таза.

Через 5 месяцев от начала приема ДГЭА пациентке с целью коррекции уровней Гн был добавлен фемостон 2/10

Через 9 месяцев после начала приема ДГЭА отмечались следующие показатели:

Гормоны крови от 06.07.2018: ЛГ – 16,59 мМЕ/мл, ФСГ – 24,27 мМЕ/мл, Е2 37,8 пг/мл, прогестерон 0,14 нг/мл

УЗИ органов малого таза от 27.08.2018: Размеры матки: длина 4,5 см.,

толщина 4,1 см., ширина 5,9 см. М-эхо 7 см. Правый яичник 2,3 см. х 2,3 х 1,6 см. Фолликулы до 2 мм. Левый яичник 1,5 см. х 1,0 см. х 1,0 см. Фолликулы до 6 мм. Варикозное расширение вен малого таза. Заключение: варикозное расширение вен малого таза

Гормоны крови от 20.10.2018: ЛГ – 20,41 мМЕ/мл, ФСГ – 34,20 мМЕ/мл, пролактин - 34,9 нг/мл, Е2 - 52,1 пг/мл, АМГ – 0,06 нг/мл, ТТГ – 2,350 мкМЕ/мл, ДГЭА – 2,29 мкмоль/л, Тобщ - 0,62 нмоль/л, Тсв – 0,85 пг/мл, ГСПС - 85 нмоль/л, А – 6,0 нмоль/л

Через 6 месяцев приема гормональной заместительной терапии (фемостон 2/10) обратилась в Центр на фоне задержки менструального цикла для решения вопроса о подборе донора ооцитов. Было рекомендовано исследование ХГЧ крови и УЗИ органов малого таза. ХГЧ от 19.12.2018г. – 200 мМЕ/мл, от 21.12.2018 г. – 484 мМЕ/мл, что соответствует 2-3 неделям беременности от зачатия. По данным УЗИ визуализировалось плодное яйцо в полости матки, соответствующее сроку беременности. Прием ДГЭА был прекращен в день консультации.

Беременность протекала без особенностей. Роды своевременные, оперативные. Показаниями к операции являлись преждевременное излитие околоплодных вод, крупный плод у повторнородящей 37 с рубцом на матке после операции кесарева сечения в 2006 году. Родился мальчик живой доношенный массой 3794 г ростом 53 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. На момент написания клинического наблюдения ребенку 10 месяцев, развивается гармонично. Физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

## *Клиническое наблюдение 2*

Пациентка В. 42 лет, без отягощенной наследственности и аллергологического анамнеза обратилась в научно-консультативное отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в марте 2020 г. с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 4 лет при регулярной половой жизни без контрацепции, снижение либидо, нарушение концентрации внимания и дисфорическое расстройство.

В анамнезе: первая программа ЭКО/ИКСИ в январе 2019 г. в частном центре города Москвы; количество антральных фолликулов (КАФ) – 7, АМГ – 1,23 нг/мл. Проведен протокол стимуляции с анГнРГ, аспирировано 3 ооцита; произошла остановка развития эмбрионов в связи с чем – отмена переноса. Вторая программа ЭКО/ИКСИ – в июне 2020 г. по месту жительства, КАФ – 6, АМГ – 1,21 нг/мл, аспирировано 2 ооцита, произведен перенос одного эмбриона на 3-и сутки развития, беременность не наступила. Через 3 месяца – повторная программа ВРТ, аспирирован 1 ооцит, произведен перенос 1 эмбриона на 3-и сутки развития, беременность не наступила.

Из гинекологического анамнеза пациентки: менархе в 11 лет, менструации регулярные, установились сразу, через 24–25 дней по 3–4 дня умеренные, безболезненные. Беременностей в анамнезе не было.

Для уточнения состояния органов репродуктивной системы пациентке было рекомендовано провести клиничко-лабораторное обследование по приказу 803н от 31.06.2020.

Гормоны крови от 01.08.2021 (2–3-й день менструального цикла): ФСГ – 9,48 мМЕ/мл (2–10), ЛГ – 3,66 мМЕ/мл (1,5–16), Е2 – 213 пмоль/л (150–450), А – 3,3 нмоль/л (1–12,2), ДГЭА-С – 0,8 мкмоль/л (0,9–11,7), Тобщ – 0,7 нмоль/л (0,69–2,5), Тсв – 0,01 нг/л (0,04–4,18), пролактин – 271 мМЕ/л (120–500), 17-ОП – 1,88 нмоль/л (2–15), ГСПС – 102 нмоль/л (26–114), ТТГ – 1,1 мМЕ/л (0,4–3,5), АМГ – 0,227 нг/мл (1–10,6), ИФР-1 – 35 нг/мл (125–311).

По данным ультразвукового исследования органов малого таза в фолликулярную фазу: Тело матки в anteflexio 5,3 × 3,4 × 5,6 см. Полость матки



без особенностей. М-эхо 0,4 см, без видимой патологии. Шейка матки обычной эхо-структуры. Правый яичник  $2,7 \times 1,5 \times 2,2$  см. Строма уплотнена, определяется доминантный фолликул диаметром 1,4 см и 4–5 мелких фолликулов по периферии, до 0,3 см. Объем яичника  $4,7 \text{ см}^3$ . Левый яичник  $2,5 \times 1,8 \times 1,7$  см. Строма уплотнена, визуализируются 2–3 мелких фолликула диаметром до 0,6 см. Объем яичника  $4 \text{ см}^3$ . Заключение: СОР.

По данным опросника FAD у пациентки было отмечено: ухудшение общего самочувствия, снижение когнитивной функции и сексуального функционирования.

Учитывая жалобы пациентки, данные клинико-лабораторного обследования, свидетельствующие о снижении функции яичников и андрогенном дефиците: КАФ менее 5, АМГ – 0,227 нг/мл, был выставлен клинический диагноз: Бесплодие I. СОР. Старший репродуктивный возраст.

С пациенткой была проведена подробная беседа с целью разъяснения возможных рисков, осложнений и эффективности проведения программ ВРТ (ЭКО/ИКСИ) с собственными ооцитами по результатам анамнеза и данных клинико-лабораторного обследования. Пациентке было рекомендовано рассмотреть целесообразность проведения оплодотворения в программе ЭКО с ооцитами донора, но от предложенного варианта реализации репродуктивной функции пациентка категорически отказалась.

Принимая во внимание настойчивое желание пациентки старшего репродуктивного возраста с выраженными проявлениями андрогенного дефицита реализовать репродуктивную функцию с собственным генетическим материалом, неудачные программы ЭКО/ИКСИ в анамнезе, в ноябре 2021 г. был рекомендован комбинированный прайминг андрогенами в сочетании с терапией, направленной на улучшение метаболизма и коррекцию возрастных изменений: ДГЭА по 25 мг 2 раза в сутки, L-тирозин по 500 мг 1 раз в сутки и инозитол по 2 саше 2 раза в сутки под контролем биохимических показателей крови, мониторинга гормонального профиля показателей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в динамике и ультразвукового мониторинга

фолликулогенеза через 3 месяца терапии.

Гормоны крови от 01.02.2022 (2–3-й день менструального цикла): ФСГ – 8,47 мМЕ/мл (2–10), ЛГ – 3,65 мМЕ/мл (1,5–16), E2 – 209 пмоль/л (150–450), А – 4,8 нмоль/л (1–12,2), ДГЭА-С – 2,64 мкмоль/л (0,9–11,7), Тобщ – 1,6 нмоль/л (0,69–2,5), Тсв – 0,1 нг/л (0,04–4,18), пролактин – 254 мМЕ/л (120–500), 17-ОП – 2,3 нмоль/л (2–15), ГСПС – 49 нмоль/л (26–114), ТТГ – 1,2 мМЕ/л (0,4–3,5), АМГ – 0,59 нг/мл (1–10,6), ИФР-1 – 153 нг/мл (125–311).

Ультразвуковое исследование: Тело матки 5,3×3,3×5,5 см. Полость матки без особенностей. М-эхо 0,4 см, без видимой патологии. Шейка матки обычной эхо-структуры. Правый яичник 2,8×1,7×2,3 см, определяется доминантный фолликул диаметром 1,1 см и 5-6 фолликулов по периферии, до 6–8 мм. Объем яичника 5,8 см<sup>3</sup>. Левый яичник 2,63×1,9×1,7 см, визуализируется 4–5 фолликулов диаметром до 6мм. Объем яичника 4,5 см<sup>3</sup>.

По данным анкетирования отмечено улучшение общего самочувствия и общего настроения. Со слов, пациентка стала более организованной, появилось желание «жить», улучшилось сексуальное функционирование и взаимоотношения с партнером.

В феврале 2022 г. после трех месяцев приема ДГЭА проведена четвертая программа ЭКО/ИКСИ в протоколе с антагонистом ГнРГ: овариальная стимуляция препаратами «Гонал F» 150 МЕ подкожно ежедневно и «Менопур» 150 МЕ подкожно ежедневно, общая доза 2100 МЕ; триггер овуляции – препарат «Овирель» 250 мкг подкожно за 36 часов до ТВП. Аспирировано 3 ооцита, криоконсервировано 2 эмбриона отличного качества (ЗАВ). Учитывая возраст пациентки, было проведено ПГТ, по результатам которого оба эмбриона эуплоидны и пригодны к переносу. В программе «криопротокол» был выполнен перенос одного криоконсервированного/размороженного эмбриона после ПГТ, в результате чего наступила клиническая беременность.