

ВЛИЯНИЕ НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Петров Ю.А., Купина А.Д.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – группа заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. Неклассическая форма ВДКН является одним из самых часто встречающихся наследственных эндокринных заболеваний. Главным звеном патогенеза в большинстве случаев является недостаточное количество фермента 21 α -гидроксилазы (более 5%), который необходим для синтеза глюкокортикоидов. В результате этого усиливается синтез надпочечниковых андрогенов, а также нарушается работа гипоталамо-гипофизарной системы. Выраженность патологии зависит от степени дефицита фермента 21 α -гидроксилазы. Таким образом, возникают трудности при постановке диагноза неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие развития неоднородной по выраженности клинической картины у пациенток. Однако нарушения, развивающиеся при данной патологии, постепенно могут привести к грубым сбоям в работе репродуктивной системы и невозможности зачатия или вынашивания ребенка данными пациентками. Неклассическая форма ВДКН может способствовать развитию и усугублять течение таких нарушений, как недостаточность лютеиновой фазы цикла, хроническая ановуляция, вторичный синдром поликистозных яичников, которые в конечном счете приводят к возникновению бесплодия. В случае наступления беременности у пациенток с неклассической формой ВДКН возможны нарушение имплантации плодного яйца, развитие плацентарной недостаточности и невынашивание беременности.

Ключевые слова: неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперандрогенемия, гиперпролактинемия, бесплодие, недостаточность лютеиновой фазы цикла, синдром Форбса–Олбрайта, хроническая ановуляция, синдром поликистозных яичников

INFLUENCE OF NON-CLASSICAL FORM OF CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX ON REPRODUCTIVE HEALTH

Petrov U.A., Kupina A.D.

FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Congenital dysfunction of the adrenal cortex (CDAC) is a group of diseases inherited in an autosomal recessive manner. Nonclassical form CDAC is one of the most common hereditary endocrine diseases. The main link pathogenesis is a deficit of the enzyme 21 α -hydroxylase (more than 5%), which is necessary for the synthesis of glucocorticoids. As a result, the synthesis of adrenal androgens is enhanced, and the hypothalamic-pituitary system is also impaired. The severity of the pathology depends on the degree of deficiency of the enzyme 21 α -hydroxylase. In this way, it is difficult to make a diagnosis of a non-classical form of congenital dysfunction of the adrenal cortex due to the development of a heterogeneous clinical findings. However, disorders that develop in this pathology can gradually lead to gross violations of the reproductive system and the impossibility of conceiving or carrying a child with these patients. The nonclassical form of CDAC can contribute to the development and aggravate the course of such disorders as the luteal-phase defect, chronic anovulation, and the secondary syndrome of polycystic ovaries, which ultimately lead to infertility. In the case of pregnancy in patients with non-classical form of CDAC possible violation of the implantation of the ovum, the development of placental insufficiency and miscarriage.

Keywords: non-classical form of congenital dysfunction of the adrenal cortex, hyperandrogenemia, hyperprolactinemia, Forbes-Albright syndrome, polycystic ovarian syndrome

Врожденная дисфункция коры надпочечников представляет собой группу заболеваний, обусловленных дефицитом ферментов, необходимых для синтеза стероидных гормонов надпочечников. В результате нарушения образования конечных продуктов происходит накопление веществ-предшественников, а именно 17ОН-прогестерона. Его

избыток сбрасывается на синтез мужских половых гормонов в сетчатой зоне коры надпочечников. При неклассическом варианте течения ВДКН дефицит фермента не столь значителен, как при сольтеряющей или вирильной форме, однако длительно существующий гормональный дисбаланс как на уровне желез внутренней секреции, так и на уровне высших звеньев регуляции может приводить к разнообразным нарушениям в работе репродуктивной системы, которые являются причиной бесплодия и невынашивания беременности у пациенток.

Цель работы: анализ литературы, посвященной современным представлениям о влиянии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников на репродуктивное здоровье женщин. Раскрытие роли нейроэндокринных нарушений в возникновении патологий организма и развитии бесплодия у пациенток.

По данным ВОЗ около 15% семейных пар репродуктивного возраста во всем мире сталкиваются с проблемой бесплодия [1]. Так, распространенность бесплодных браков в европейских странах составляет около 10%, в США – около 15%, в России – 17,5% (4–4,5 млн супружеских пар) [2]. Согласно данным Росстата за последние десятилетия все чаще регистрируется диагноз «бесплодие». С 1990 по 2012 гг. этот показатель вырос на 85% [3]. Такая тенденция обусловлена влиянием множества факторов, таких как генитальная и экстрагенитальная патология одного или обоих супругов, неблагоприятные социально-экономические условия, вредные привычки (курение, употребление алкоголя в больших количествах, избыток или дефицит массы тела), экологическая обстановка. Ведущими формами женского бесплодия являются трубно-перитонеальная, эндокринная, маточная, шеечная, иммунологическая. Эндокринное женское бесплодие, возникающее вследствие нарушения нормального фолликулогенеза в яичниках и овуляции, выявляется у 30% бесплодных пар [4]. К наиболее распространенным наследственным эндокринным заболеваниям, вызывающим нарушение работы репродуктивной системы, относится неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нфВДКН) [5].

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, синдром Уилкинса) представляет собой наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выделяют три формы адреногенитального синдрома: классическая (или сольтеряющая), вирильная и неклассическая (или постпубертатная). Последняя форма является самой распространенной и регистрируется в 0,1–0,2% случаев, а в некоторых обособленных группах при наличии близкородственных связей частота встречаемости может достигать 1–2% [6]. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников развивается вследствие дефицита ферментов, участвующих в стероидогенезе. Наиболее часто данная патология возникает из-за нехватки фермента 21 α -гидроксилаза (90% случаев)

или 11 β -гидроксилаза [7]. Причиной развития нфВДКН является мутация структурных генов – преимущественно гена CYP21, который кодирует образование фермента 21 α -гидроксилазы [8]. Исходя из того, какая мутация произошла – точечная микроконверсия или крупные нарушения в виде делеции и конверсии, – будет наблюдаться разная степень недостаточности фермента. При сохранении его активности более 5% говорят о неклассической форме ВДКН [6].



Патогенез развития неклассической формы ВДКН при дефиците фермента 21 α -гидроксилазы [6]

Главным звеном патогенеза нфВДКН является блок на стадии синтеза кортизола. Известно, что холестерин служит предшественником прогестерона и 17-ОН-прогестерона. Под действием фермента 21 α -гидроксилазы данные соединения переходят в альдостерон и кортизол, однако в отсутствие фермента наблюдается их снижение, накапливается 17-ОН-прогестерон (маркер ВДКН). Не использованный в пучковой зоне коры надпочечников, он утилизируется в сетчатой зоне, что сопровождается увеличением синтеза надпочечниковых андрогенов, преимущественно дегидроэпиандростерона (ДЭА) [6]. ДЭА является предшественником андростендиона и тестостерона. Из-за недостатка кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулируется выработка АКТГ, и порочный круг замыкается (рисунок). Развивается непрерывная гиперсекреция АКТГ, ведущая к стойкой гиперстимуляции коркового вещества надпочечников. Гиперфункция коры надпочечников приводит к ее патологической гиперплазии [4].

Диагностика нфВДКН представляет собой проблему, что связано, во-первых, с разной степенью выраженности клинических проявлений заболевания. У пациенток отмечаются нерегулярный менструальный цикл, рост волос по мужскому типу, себорея, акне, возникающие в постпубертатном периоде. Перечисленные симптомы зависят от степени дефицита фермента и могут не проявляться клинически. Во-вторых, это связано с недостаточной осведомленностью врачей о ВДКН и преуменьшением значения этой эндокринопатии в патологии репродуктивной системы. Таким образом, диагностика не проводится, назначается симптоматическое лечение юношеского акне и гирсутизма, а нерегулярный менструальный цикл связывают с подростковым возрастом.

В современном представлении нфВДКН рассматривается как полиэндокринопатия, так как дисбаланс стероидных гормонов не только отражается в нарушениях на уровне надпочечников, но и вызывает изменения в регуляции высших звеньев репродуктивной системы и приводит к развитию ряда нарушений.

Данная патология может быть причиной возникновения недостаточности лютеиновой фазы цикла вследствие развития гиперпролактинемии, что проявляется нарушением формирования желтого тела, снижением выработки прогестерона и уменьшением толщины эндометрия матки < 10 мм к концу второй фазы менструального цикла (при норме до 17 мм) [9]. Избыток пролактина при нфВДКН обусловлен повышением уровня гестагена 17-ОН-прогестерона, оказывающего «пролактиногенный» эффект, и снижением тормозного влияния дофамина за счет ускорения его обратного захвата под действием стероидов надпочечников [10]. Кроме этого, к пролактинингибирующим факторам относят глюкокортикоиды, уровень которых снижен при нфВДКН [11]. Однако их влияние на пролактинотрофы значительно меньше. Патогенез нарушения репродуктивной системы обусловлен тем, что из-за воздействия избытка пролактина возрастает количество опиоидных нейропептидов (эндорфинов, энкефалинов) – ингибиторных модуляторов, действующих на синтез гонадолиберина в гипоталамусе, а также нарушается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам [12]. Следовательно, уменьшается синтез ЛГ и ФСГ в гипофизе. Также пролактин конкурентно ингибирует рецепторы гонадотропного гормона в яичниках, что обуславливает торможение стероидогенеза и снижение уровня эстрогенов. Блокируя рецепторы, пролактин нарушает стимулирующее действие ФСГ на ароматазу P450arom, препятствуя переходу андрогенов в эстрогены. Вследствие уменьшения образования эстрогенов нарушается созревание фолликулов и развитие лютеинового тела, что приводит к снижению синтеза прогестерона. Нечувствительность рецепторов яичников к ФСГ и ЛГ постепенно делает овуляцию невозможной [13]. Таким образом, возникает стойкая гипофункция яичников, которая

дополнительно усиливается возросшим уровнем надпочечниковых андрогенов, синтез которых стимулирует пролактин за счет увеличения выработки АКТГ. Клинически недостаточность лютеиновой фазы проявляется укорочением цикла менее 21 дня, олиго- или полименореей, ановуляторными циклами, галактореей, невынашиванием беременности и бесплодием. Также повышенная концентрация пролактина проявляется в снижении либидо и развитии кист, аденом и рака молочных желез [14].

Более подробное изучение нфВДКН позволило по-новому взглянуть на причины возникновения синдрома Форбса–Олбрайта [10]. Как известно, данный синдром сопровождается гиперпролактинемией и увеличением надпочечниковых андрогенов, что клинически проявляется гирсутизмом, галактореей и отсутствием менструации, а также ожирением [15, 16]. Ранее считалось, что причиной возникновения данного синдрома являются нарушения деятельности гипофиза, однако недостаточное изучение стертых форм ВДКН и проведение гормонального обследования пациенток только при ярко выраженной клинической картине, сопровождающейся длительной аменореей, привело к искажению понимания причинно-следственных связей. Сейчас изучается теория, в которой нфВДКН рассматривается как причина возникновения синдрома Форбса–Олбрайта, так как доказано, что повышение уровня 17-ОН-прогестерона, ДЭАС и тестостерона (надпочечниковых андрогенов) приводит к гиперпролактинемии. Повышенная концентрация пролактина обуславливает развитие нарушений в работе репродуктивной системы – аменореи и галактореи, а увеличение надпочечниковых андрогенов и 17-ОН-прогестерона – ожирение и гирсутизм.

Гормональный дисбаланс, имеющийся при нфВДКН, может способствовать развитию хронической ановуляции [17]. Причинами ее возникновения являются избыточный уровень пролактина и появление у женщин с дисфункцией надпочечников синдрома поликистозных яичников [18]. Механизм развития нарушений репродуктивной системы при гиперпролактинемии сводится к влиянию избытка гормона, во-первых, на гипоталамус, что сопровождается подавлением выработки гонадолиберина и, следовательно, угнетением образования гонадотропина гипофизом. Во-вторых, в яичниках пролактин снижает образование стероидных гормонов, а также уменьшает их чувствительность к регуляторным влияниям гипофиза и подавляет секрецию прогестерона лютеинов телом.

Длительно существующая гиперандрогенемия подавляет в яичниках фолликулогенез. Это приводит к развитию синдрома вторичных поликистозных яичников (СПКЯ). Повышение количества андрогенов и яичникового, и надпочечникового генеза в конечном счете приводит к формированию порочного круга и развитию идентичных клинических симптомов. Диагноз СПКЯ регистрируется у четверти женщин репродуктивного возраста,

столкнувшихся с проблемой бесплодия. При этом поликистозные яичники выявляют у 80–90% женщин с разными формами гиперандрогенемии [9]. Под влиянием избыточного количества мужских половых гормонов в яичниках происходит рост примордиальных и первичных фолликулов [12]. Дисбаланс половых гормонов с повышением уровня андрогенов вызывает ускорение роста фолликулов до антральных, препятствует их атрезии и инициирует поликистозную трансформацию яичников [19]. Также гиперандрогенемия сопровождается ускоренным созреванием желтого тела и кистозной атрезией доминантного фолликула [18]. При гистологическом исследовании обнаруживаются гиперплазированные клетки оболочки фолликулов (тека-клеток), часто с признаками лютеинизации, и гиперплазия стромы яичников, что обусловлено действием повышенного уровня ЛГ. Данные нарушения свидетельствуют об увеличении продукции андрогенов [3, 4]. Снижение секреции ФСГ обуславливает торможение образования эстрадиола и накопление андрогенов вследствие недостаточной стимуляции зернистых клеток и нарушения образования энзимов, ароматизирующих андрогены в эстрогены, – P450arom [20]. Чем более выражен дефицит ФСГ и эстрогенов, тем больше накапливается незрелых гранулезных клеток, что приводит к постепенному увеличению выработки ингибина. Однако по принципу короткой петли обратной связи стимулируется выброс гонадотропного релизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом. ГнРГ сильнее стимулирует выработку ЛГ, чем ФСГ, что проявляется относительной недостаточностью ФСГ, то есть возникает гонадотропная дисфункция. Таким образом, нарушение выработки ФСГ обусловлено действием ингибинов и ГнРГ. Описанные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, нарушения стероидогенеза, угнетение пролиферации фолликулярных клеток и утолщение белочной оболочки яичника способствуют развитию хронической ановуляции.

Прогрессирование патологических процессов в звеньях репродуктивной системы при адреногенитальном синдроме развивается постепенно. Отличительной чертой СПКЯ на фоне ВДКН является то, что вследствие повышенного уровня надпочечниковых андрогенов сначала поражается только один яичник, а нарушение структуры второго происходит позднее [4]. Таким образом, при исследовании пациенток с ВДКН выявляется разная степень патологических изменений в яичниках. Также в отличие от первичных поликистозных яичников при адреногенитальном синдроме возможна спонтанная овуляция и даже беременность за счет функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Однако неполноценное формирование фолликулов, недостаточность желтого тела и, следовательно, дефицит прогестерона приводят к нарушению имплантации и ранней плацентации [4].

Установлено, что гиперандрогенемия и инсулинорезистентность часто сочетаются

при СПКЯ. Свободные андрогены блокируют рецепторы инсулина, расположенные снаружи клеточной мембраны. Также они активируют внегонадный синтез эстрогена в жировой ткани, следовательно, запускается пролиферация адипоцитов, прогрессирует ожирение, что приводит к блокировке инсулиновых рецепторов внутри клетки [21]. Избыток мужских половых гормонов, действуя на мышечную ткань, способствует увеличению в ней количества мышечных волокон 2-го типа, которые обладают меньшей чувствительностью к инсулину [22].

Помимо бесплодия, увеличение свободных андрогенов у пациенток приводит к изменениям в андрогензависимых тканях, что проявляется избыточным ростом волос по мужскому типу, себореей, появлением стрий, акне в форме комедонов, папул и кист, которые могут воспаляться и оставлять после устранения пигментные рубцы. У многих пациенток наблюдаются депрессивное подавленное состояние и избыточная масса тела (35–60% случаев) [23]. Женщины с СПКЯ входят в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, рака эндометрия и молочных желез.

Таким образом, можно сделать вывод, что полиморфизм клинических проявлений и разная степень их выраженности создают проблему не только на этапе выявления нфВДКН, но и при определении необходимости лечения. При этом особая опасность заключается в том, что многие пациентки не имеют выраженных симптомов, однако риск невынашивания беременности, мертворождения и ранней детской смертности в результате рождения детей с ВДКН является существенным. Вероятность рождения ребенка с классической формой составляет 2,5%, а с нфВДКН – не менее 15%, что также зависит от генотипа отца [24]. Необходимо подчеркнуть, что диагноз нфВДКН практически никогда не регистрируется у мужчин, так как у них не наблюдается выраженных нарушений [6]. Наибольшую угрозу для жизни новорожденного представляет сольтерьяющая форма ВДКН. Ее проявления обусловлено блоком синтеза альдостерона, что приводит к значительной нехватке этого гормона [25]. Вследствие этого в организме ребенка нарушается обратное всасывание натрия и воды, задерживаются ионы калия и хлориды. При этом варианте дисфункции надпочечников наблюдаются снижение тонуса мышц, нарушение кровоснабжения головного мозга и периферических тканей. У детей отмечаются гипотония, брадикардия, которая может переходить в атриовентрикулярную блокаду и синдром Морганьи–Адамса–Стокса, рвота, ведущая к обезвоживанию, метаболический ацидоз, нарастающая адинамия и судороги. Гиперандрогенемия у девочек приводит к развитию псевдогермафродитизма, у мальчиков половые органы развиваются по изосексуальному типу, однако это часто приводит к постановке ошибочного диагноза и выбору неправильной тактики лечения [24]. Вирильная форма ВДКН развивается без сольтерьяющего синдрома, при рождении отмечаются признаки

неправильного строения половых органов у девочек (урогенитальный синус и гипертрофия клитора), при отсутствии лечения в постнатальном периоде рано наступает половое созревание (6–7 лет), из-за преждевременного замещения эпифизарной пластики костной тканью девочки имеют низкий рост. У них также возникают нарушение развития молочных желез и первичная аменорея, связанная с подавлением деятельности гипофизарно-яичниковой системы избытком андрогенов [26].

У беременных женщин с нфВДКН избыток андрогенов нарушает имплантацию плодного яйца, вызывает склероз сосудов миометрия и хориона, что ведет к развитию плацентарной недостаточности и невынашиванию беременности (76%) Также у данных пациенток регистрируются роды с последующим вторичным бесплодием (23,8%), самопроизвольное прерывание в сроки от 8 до 28 недель, замершая беременность [27].

Заключение. Исходя из вышеописанных изменений в организме женщин с нфВДКН можно сделать вывод, что возникающие нарушения репродуктивной и эндокринной систем могут вызывать осложнения в виде бесплодия, привычного невынашивания беременности, самопроизвольного прерывания беременности на ранних и поздних сроках гестации, рака эндометрия, яичников и молочной железы, полипов и миом матки, гиперплазии эндометрия, ожирения, развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, повышения свертываемости крови и тромбозов, а также ухудшения качества жизни. Поэтому проведение диагностики нфВДКН действительно необходимо, так как только при выборе правильной тактики лечения врач может предотвратить описанные нарушения у пациенток.

Список литературы

1. Стать матерью во что бы то ни стало: муки бесплодия // Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2010. Вып. 88. № 12.
2. Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. №4. С. 4-14.
3. Здравоохранение в России. 2015: Стат.сб. / Росстат. М., 2015. С. 54.
4. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 286-323.
5. Пшак В.П., Ризничук М.О. Аденогенитальный синдром: молекулярные механизмы развития // Международный эндокринологический журнал. 2017. №2. С. 195-200.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте: клинические рекомендации. М., 2016. С. 7-10.

7. Subbarayan A., Dattani M.T., Peters C.J., Hindmarsh P.S. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2014. no 8. P. 471-477.
8. Martin M. New genetic abnormalities in non-21 α -hydroxylase-deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Sex.Dev.* 2013. no 6. P. 289–294.
9. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 148-211.
10. Некрасова М.Ф. Роль неклассических форм врожденной дисфункции коры надпочечников в патогенезе центральных эндокринопатий: дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2004. 140 с.
11. Livadas S. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2015. Vol. 82 (4). P. 543–549.
12. Баисова Б.И., Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология: учебник, 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 315-400.
13. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия // Российский медицинский журнал. 2016. № 22 (5). С. 250-257.
14. Кроненберг Г.М., Мелмед Шломо, Кеннет С. Полонский Эндокринология по Вильямсу: Репродуктивная эндокринология / Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 158-180.
15. Нагорняк А.С., Бойразян В.С., Пасечник Д.Г., Карнаузов Н.С. Нейрообменно-эндокринный синдром // Молодой ученый. 2016. № 26(2). С. 29-30.
16. Петров Ю.А. Семья и здоровье. М.: Медицинская книга, 2014. 312 с.
17. Reichman D.E. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101 (2). P. 301–309.
18. Ito-Yamaguchi A., Suganuma R., Kumagami A., Hashimoto S., Yoshida-Komiya H., Fujimori K. Effects of metformin on endocrine, metabolic milieu and endometrial expression of androgen receptor in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015. no 31(1). P. 44-47.
19. Naver K.V., Grinsted J., Larsen S.O., Hedley P.L., Jorgensen F.S., Christiansen M., Nilas L. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with poly-cystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *BJOG*. 2014. no 121(5). P. 575-581.
20. Яковлев П.П., Коган И.Ю. Эндометрий и синдром поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. № 4. С. 60-66.
21. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. 5-е

изд. М.: МедПресс-Информ, 2015. 512 с.

22. Мишарина Е.В., Бородина В.Л., Главнова О.Б., Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. № 1. С. 75-86.

23. Довженко Т.В., Ильина Н.А., Гродницкая Е.Э Проблема психических нарушений при синдроме поликистозных яичников // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. №2. С. 94-98.

24. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // Проблемы эндокринологии. 2014. № 2. С. 42-50.

25. Speiser P.W., White P.C. Congenital Adrenal Hyperplasia. Qatar Medical Journal. 2015. no 20 (4). P. 601.

26. Дзенис И.Г., Евграфов О.В., Быкова Е.К. Врожденная дисфункция коры надпочечников – обнаружение новой мутации гена 21-гидроксилаза // Вестник РАМН. 2014. № 5. С. 697.

27. Нагорная В.Ф. Гиперандрогения как причина невынашивания беременности // Акушерство. Гинекология. Генетика. 2015. №2. С. 12-17.