

## **ВЛИЯНИЕ УМЕРЕННОЙ УМСТВЕННОЙ НАГРУЗКИ НА УРОВЕНЬ АНДРОГЕНОВ КРОВИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ**

**Пузикова О.З., Московкина А.В., Беженарь В.Ф., Попова В.А., Авруцкая В.В.**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: moskangel@bk.ru*

Целью исследования явилось выявление особенностей гормональной реакции на психоэмоциональный стресс у девочек пубертатного возраста с синдромом гиперандрогении. На основании проведения теста («счет в уме») у девочек пубертатного возраста с синдромом гиперандрогении отмечено достоверное возрастание уровня андрогенов в крови по сравнению с условно здоровыми подростками. У пациенток с СГА отмечалось более значимое повышение уровня андрогенов по сравнению с контрольной группой, именно в позициях, касающихся адренальных андрогенов – ДГЭА, ДГЭА-С, 17-ОП, причем у пациенток с нарушениями цикла это повышение было более выраженным, нежели у подростков с СГА без клинических признаков овариальной дисфункции. Почти у половины пациенток с синдромом гиперандрогении было выявлена высокая личностная тревожность по сравнению с группой контроля. При наличии генетических предпосылок, способствующих снижению активности кортизолового звена и усилению активности секреции андрогенов, как у пациентов нашей выборки, можно предположить значимую роль стрессов в инициации и поддержании гиперпродукции андрогенов, в частности ДГЭА. Полученные данные предполагают, что особенности реагирования на стресс пациенток с СГА следует учитывать при диагностике и лечении данного состояния и свидетельствуют об избыточной нейроэндокринной стрессовой активации у подростков с СГА, вероятно, как вследствие генетически запрограммированных особенностей реагирования гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси, так и вследствие сниженной толерантности к стрессу данного контингента пациентов.

Ключевые слова: синдром гиперандрогения, девочки-подростки, стресс, овариальная дисфункция.

## **EFFECTS OF A MODERN MENTAL LOAD AT THE LEVEL OF ANDROGEN BLOOD AT ADOLESCENT GIRLS WITH HYPERANDROGEN SYNDROME**

**Puzikova O.Z., Moskovkina A.V., Bezhenar V.F., Popova V.A., Avrutskaya V.V.**

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: moskangel@bk.ru*

The aim of the study was to identify the characteristics of the hormonal reaction to psy-choemotional stress in adolescent girls with hyperandrogenism syndrome. Based on the test (“mental arithmetic”), girls of pubertal age with hyperandrogenism syndrome showed a significant increase in the level of androgens in the blood compared to conditionally healthy adolescents. In patients with hyperandrogenism there was a more significant increase in the level of androgens compared with the control group, namely in the positions related to adrenal androgens - DHEA, DHEA-C, 17-OP, and this increase was more pronounced in patients with cycle disorders than in adolescents with hyperandrogenism without clinical signs of ovarian dysfunction. Almost half of the patients with hyperandrogenism syndrome showed high personal anxiety compared to the control group. In the presence of genetic prerequisites that reduce the activity of the cortisol link and increase the activity of androgen secretion in patients in our sample, we can assume the significant role of stress in the initiation and maintenance of androgen hyperproduction. The findings suggest that the features of the stress response of patients with hyperandrogenism should be taken into account when diagnosing and treating this condition and indicate excessive neuroendocrine stress activation in adolescents with hyperandrogenism, probably as a result of the genetically programmed features of the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and due to the reduced tolerance to stress of this cohort of patients.

Keyword: hyperandrogenism, adolescent girls, stress, ovarian dysfunction.

Проблема сохранения и обеспечения общего и репродуктивного здоровья девочек имеет в современных условиях первостепенную важность, так как данная возрастная категория рассматривается мировым сообществом истинным резервом воспроизводства.

На сегодняшний день весьма актуальным является вопрос формирования гиперандрогенных состояний, особенно ранних и начальных их форм, когда патологические процессы еще возможно обратимы, а патогенетически обоснованные лечебно-профилактические мероприятия могут сохранить человеку репродуктивную функцию, возможность снизить риск формирования тяжелых, порой необратимых форм поражений яичников, таких как синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В результате клинико-эпидемиологических исследований установлено, что частота развития СПКЯ, а, значит, и связанных с ним репродуктивных и метаболических последствий составляет от 5–10% женщин репродуктивного возраста и достигает 80%, а по некоторым данным, даже 90% всех форм гиперандрогении [1; 2].

Избыточный синтез андрогенов может происходить в яичниках и надпочечниках - двух органах, имеющих общий онтогенез. Система, контролирующая активность продукции стероидов, глюко- и минералокортикоидов, универсальна, однако экспрессия различных подтипов ферментов цитохрома P450C отличается в гонадах и надпочечниках [3]. Множество работ в области изучения патогенеза СГА было направлено на попытки выделения овариальной и надпочечниковой форм СГА, в том числе у девочек-подростков. Ранее нами была показана ведущая роль андрогенов адреналового происхождения в генезе гиперандрогенных состояний у девочек-подростков [4]. В то же время гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система является основной структурой, обеспечивающей нейроэндокринную реакцию на стресс [5].

Общеизвестен также феномен тесного взаимодействия и взаимного влияния и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при стрессе [6; 7]. При этом за пределами научного внимания оставалось комплексное изучение факторов, ведущих к поражению яичников при данном синдроме. К примеру, не определена роль факторов, модулирующих патогенное влияние СГА на яичники в подростковом и юношеском возрасте, в частности, не изучено влияние эмоционального и интеллектуального перенапряжения на клинико-гормональные проявления СГА.

Целью исследования явилось выявление особенностей гормональной реакции на психоэмоциональный стресс у девочек пубертатного возраста с синдромом гиперандрогении.

Для реализации поставленных задач нами было проведено комплексное обследование 125 девочек в возрасте от 14 до 17 лет 11 месяцев, которые были разделены на 2 клинические группы: в I группу вошли 61 девочка-подросток с андрогензависимой дермопатией (акне, гирсутизм) и нормальным менструальным циклом, II группу составили 64 девочки-подростка с андрогензависимой дермопатией (акне, гирсутизм) и нарушениями

менструального цикла по типу первичной, вторичной олигоменореи или вторичной аменореи, находившихся на лечении в гинекологическом отделении ФГБОУ ВО «РостГМУ НИИАП» Минздрава России.

С целью оценки адаптационных возможностей организма применялся тест «счёт в уме», который известен как стандартизированный лабораторный стресс-тест, вызывающий измеряемые физиологические изменения. Длительность теста составляла 5 минут, в течение которых испытуемая вычитала из 1000 число 13. Обследование осуществлялось по единому протоколу, включавшему исследование содержания в сыворотке крови базальных и стимулированных в результате теста показателей тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, дигидротестостерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, андростендиона методом иммуноферментного анализа на 4-5-й день менструального цикла с 8 до 9 часов утра (при помощи заранее установленного кубитального катетера). Родители всех детей, принимавших участие в обследовании, дали письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен местным локально-этическим комитетом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Применяли многофакторный анализ главных компонент и корреляционный анализ по Спирмену. Достоверность показателей определена по коэффициенту Стьюдента (t). За критический уровень значимости принято значение  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании утренних показателей андрогенов и их предшественников (табл. 1) в крови установлено их повышение по сравнению с контрольной группой. При этом в группе с нарушениями менструального цикла было выявлено достоверное повышение уровня всех андрогенов по сравнению с группой контроля, а в I группе статистически значимым по сравнению с контрольной группой признано повышение уровня ДГТ и ДГЭА-С.

Таблица 1

Показатели базального уровня андрогенов у пациенток обследуемых групп

Показатели Группы	17- ОП (нг/мл)	ДГЭА (нг/мл)	ДГЭА-С (мкг/мл)	ДГТ (пг/мл)	Т (нг/мл)
I группа (n=61)	1,1±0,23	9,8±2,51*	3,6±0,73*	410,0±38,6*	1,25±0,22
II группа (n=64)	1,6±0,27*	13,6±3,42*	4,9±0,84*	570,0±75,0*/**	2,10±0,53*/**
Контрольная группа (n=30)	0,9±0,12	5,70±1,21	2,10±0,43	240,0±15,5	1,10±0,21

\*- достоверность различий по сравнению с контрольной группой;

\*\* - достоверность различий между группами.

При анализе коэффициента постстрессового/базального уровня аденоидных андрогенов были отмечены статистически значимые различия между показателями 17-ОП во II клинической группе по сравнению с контрольной группой и показателями тестостерона, ДГЭА, ДГЭА-С, ДГТ в I и II группах по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Показатели уровня андрогенов после теста у пациенток обследуемых групп

Показатели Группы	17- ОП (нг/мл)	ДГЭА (нг/мл)	ДГЭА-С (мкг/мл)	ДГТ (пг/мл)	Т (нг/мл)
<b>I группа</b> (n=61)	1,28±0,33	10,30±2,8*	3,68±0,42*	430,5±61,2*	1,38±0,27
<b>II группа</b> (n=64)	2,01±0,62*	15,8±3,7*	5,5±0,65*	663,5±108,6*	2,62±0,82*/**
<b>Контрольная группа</b> (n=30)	0,95±0,25	6,31±1,66	1,91±0,47	228,0± 21,5	1,10±0,18

\* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой;

\*\* - достоверность различий между группами.

По сравнению с исходными значениями наиболее существенное возрастание показателей изучаемых андрогенов в ходе интеллектуальной нагрузки отмечено у пациенток II группы. Так, уровень у них 17-ОП повысился на 25,6% , ДГЭА – на 16,2%, ДГЭА-С – на 12,2%, ДГТ – на 16,3%, Т – на 23,8%, тогда как у подростков с СГА без нарушений менструального цикла данные показатели возросли соответственно на 16,3, 5,1, 2,2, 4,8, 10,4%. При этом показатели у здоровых девочек в ходе теста менялись незначительно (рис. 1-5).

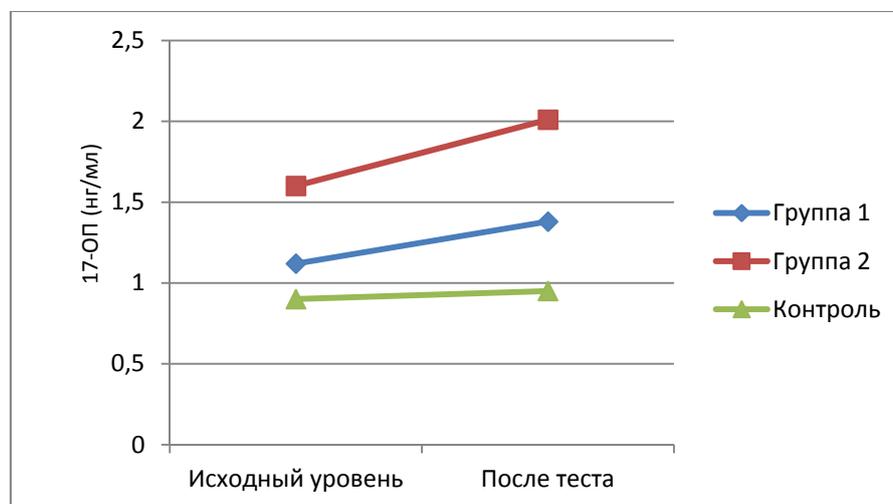


Рис. 1. Динамика показателей 17-ОП в ходе теста у пациенток обследуемых групп

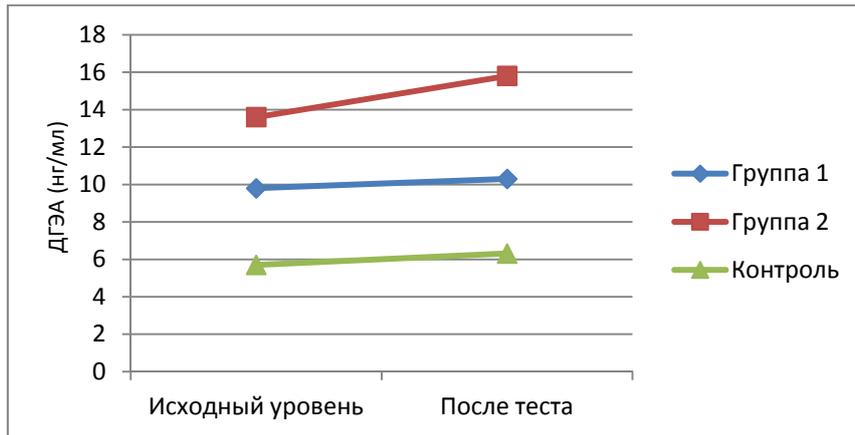


Рис. 2. Динамика показателей ДГЭА в ходе теста у пациенток обследуемых групп

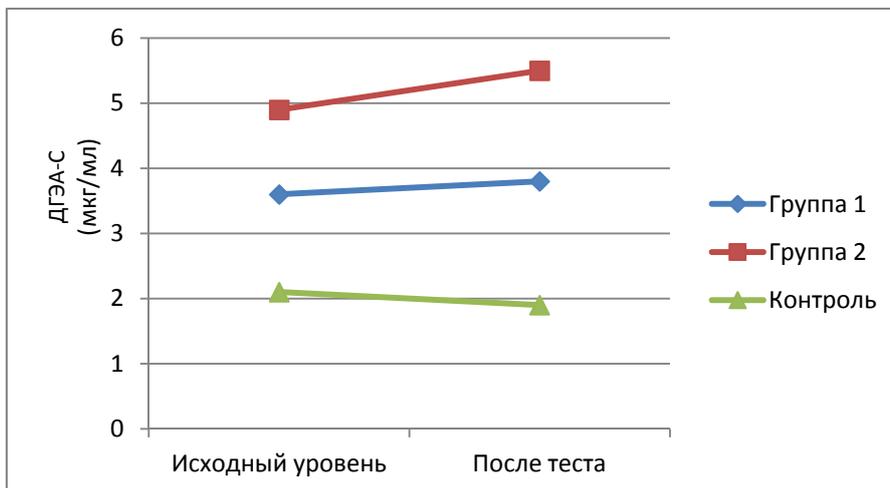


Рис. 3. Динамика показателей ДГЭА-С в ходе теста у пациенток обследуемых групп

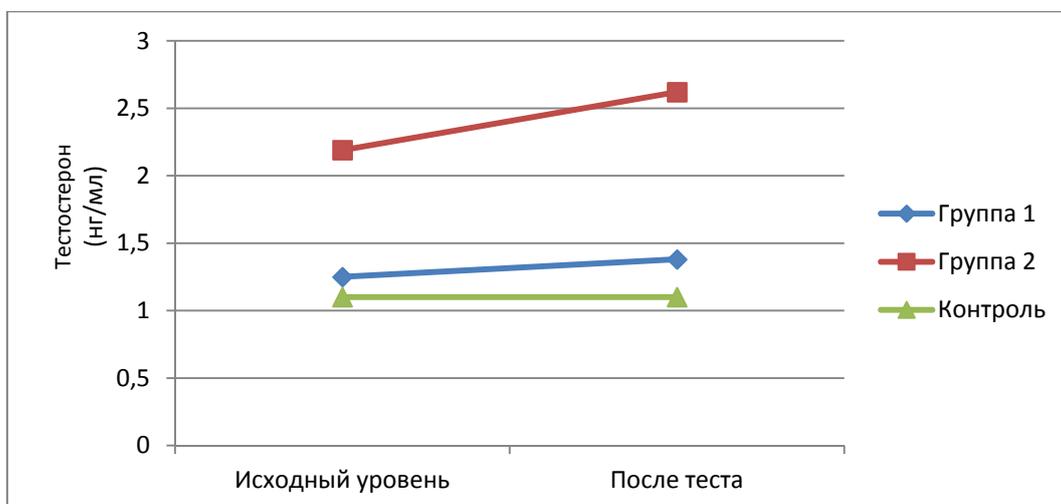


Рис. 4. Динамика показателей Т в ходе теста у пациенток обследуемых групп

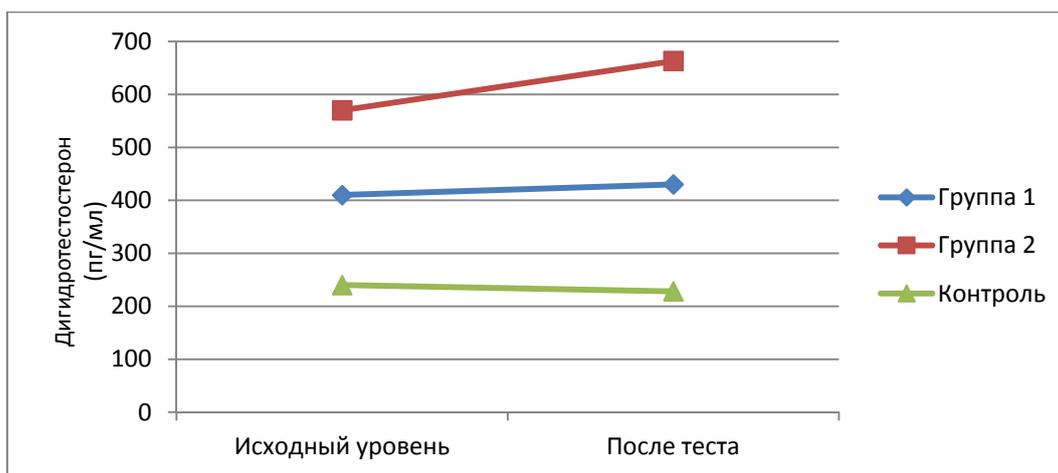


Рис. 5. Динамика показателей ДГТ в ходе теста у пациенток обследуемых групп

Связь между стрессом и усилением секреции адrenaловых андрогенов была показана в целом ряде исследований, например, повышение секреции ДГЭА, ДГЭА-С и андростендиона отмечено у постменопаузальных женщин в течение нескольких дней после хирургической операции [8]. Получены данные о повышении уровня ДГЭА в ответ на стрессовую реакцию у женщин с высоким уровнем личностной тревоги, при этом имелись определенные расхождения между секрецией ДГЭА и кортизолом. Многие авторы предположили благотворное действие ДГЭА на чувство благополучия. Эта благотворная роль может быть связана с двойным действием ДГЭА: прямым эффектом, обеспечиваемым его превращением в половые гормоны, и косвенным, опосредованным его конкуренцией с кортизолом, из которых уменьшается его синтез и, следовательно, снижается соответствующая активность [9]. В монографии А. Леннартсон предложено использовать ДГЭА, ДГЭА-С как биологические маркеры стресса, помимо кортизола и других маркеров [10].

При наличии генетических предпосылок, способствующих снижению активности кортизолового звена и усилению активности секреции андрогенов, как у пациентов нашей выборки, можно предположить значимую роль стрессов в инициации и поддержании гиперпродукции андрогенов, в частности ДГЭА.

Согласно данным исследования, проведенного почти у половины пациенток с синдромом гиперандрогении, была выявлена высокая личностная тревожность, тогда как в группе контроля ее частота была незначительной. Является ли повышенная секреция андрогенов в организме фоном, способствующим изменению течения нервных процессов, или, напротив, конституционально обусловленное снижение стрессоустойчивости организма способствует повышению активности гипоталамо-гипофизарно-адrenaловой системы и

усиливает активность звена, продуцирующего андрогены под воздействием кортикотропин рилизинг гормона и АКТГ, - вопрос остается открытым. Выявленные ранее в нашем исследовании корреляции уровня тревожности с уровнем адренкортикотропного гормона, пролактином, а в группе с нарушениями цикла – также с антимюллеровым гормоном и увеличением объема яичников, доказывают наличие возможной взаимосвязи между эмоциональной нестабильностью и развитием овариальной дисфункции [11].

Согласно нашим данным, полученным в ходе теста, у пациенток с СГА отмечалось более значимое повышение уровня андрогенов по сравнению с контрольной группой, именно в позициях, касающихся адреналовых андрогенов – ДГЭА, ДГЭА-С, 17-ОП, причем у пациенток с нарушениями цикла это повышение было более выраженным, нежели у подростков с СГА без клинических признаков овариальной дисфункции. Следовательно, можно предполагать, что наличие психотравмирующей ситуации у подростков с гиперандрогенией может явиться фактором, усугубляющим повышенную секрецию адреналовых андрогенов и становится пусковым и поддерживающим фактором формирования овариальной дисфункции. Действительно выраженные нарушения эмоционального фона сопровождают овариальную дисфункцию примерно у половины пациенток с СПКЯ [12]. Возможное снижение толерантности к стрессу может быть важным фактором, предрасполагающим к проявлению овариальной дисфункции у части пациенток с СГА.

Результаты данного фрагмента исследования поднимают некоторые философские вопросы о социальном звучании проблемы гиперандрогении. Возрастание количества пациенток с патологией, ассоциированной с гиперандрогенией, которое мы наблюдаем в наше время, с одной стороны, может быть обусловлено накоплением и распространением в популяции генетических мутаций, ведущих к проявлению СГА. Данный феномен может быть обусловлен определенными успехами как в консервативном лечении гиперандрогении, так и современными достижениями в области вспомогательных репродуктивных технологий, позволившими большему количеству женщин с СГА осуществлять репродуктивную задачу и, следовательно, приумножать количество людей с соответствующими генетическими особенностями. Но, с другой стороны, увеличение стрессовой нагрузки современной жизни ведет к повышению давления хронического психоэмоционального перенапряжения на биологические основы женского организма, что может, на наш взгляд, являться основным триггером, запускающим каскад гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых реакций, ведущих к гиперсекреции андрогенов.

Полученные данные свидетельствуют, что особенности реагирования на стресс пациенток с СГА следует учитывать при диагностике и лечении данного состояния.

Представляется целесообразным включение в схему лечения пациентов с СГА препаратов, улучшающих состояние психоэмоционального фона, а также психологической коррекции, повышающей стрессоустойчивость организма. Знание этих аспектов поможет улучшить результаты диагностики и лечения пациенток с СГА, профилируя исходы данного состояния в тяжелые формы овариальной дисфункции.

Таким образом, у пациенток с СГА в результате проведения стандартизированного лабораторного стресс-теста «счет в уме» отмечалось достоверное возрастание уровня андрогенов в крови по сравнению с условно здоровыми подростками. У пациенток с СГА и нарушением менструального цикла как исходные показатели, так и степень их возрастания в ходе теста были существенно выше, чем в группе подростков без клинических признаков овариальной дисфункции. Полученные данные свидетельствуют об избыточной нейроэндокринной стрессовой активации у подростков с СГА, вероятно, как вследствие генетически запрограммированных особенностей реагирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, так и вследствие сниженной толерантности к стрессу данного контингента пациентов.

### Список литературы

1. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // *Consillium Medicum*. 2002. Т. 4. № 10. С. 16-19.
2. Dunaif A., Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999. Vol. 28 (2). P. 341-59.
3. Penning T.M. Molecular endocrinology of hydroxysteroid dehydrogenases. *Endocr Rev*. 2010. Vol. 18. No 3. P. 281-305.
4. Московкина А.В., Линде В.А., Пузикова О.З., Дударева М.В., Маршалко В.И. Ермоленко Е.Н. Способ дифференциальной диагностики овариальной и адреналовой гиперандрогении у девочек пубертатного возраста, патент № 2592235. 2015.
5. Кузнецов С.Л., Капитонова М.Ю., Дегтярь Ю.В., Загребин В.Л. Стресс и нейроэндокринная система: морфофункциональные аспекты // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018. № 2 (26). С. 10-15.
6. Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Лупачев В.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10 (5). С. 1010-1014.
7. Московкина А.В., Линде В.А., Пузикова О.З. Особенности нейроэндокринной регуляции при стрессе у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении // *Медицинский*

вестник Юга России. 2013. № 4. С. 107-111.

8. Batrinos M., Panitsa-Fafliа C., Koutsoumanis C., Vourlioti T., Koutsilieris M. Surgical stress induces a marked and sustained increase of adrenal androgen secretion in postmenopausal women *Vivo*. 1999. Vol. 13 (2). P. 147-50.
9. Boudarene M., Legros J.J., Timsit-Berthier M. Study of stress response: Role of anxiety, cortisol DHEAs. *Encephale*. 2002. Vol. 28. P. 139-146.
10. Lennartsson A.K., Theorell T., Kushnir M.M., Bergquist J., Jonsdottir I.H. Perceived stress at work is associated with attenuated DHEA-S response during acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38 (9). P. 1650-1657. DOI: 10.1016/.
11. Московкина А.В. Роль гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы в генезе нарушений менструального цикла у девочек с пубертатной гиперандрогенией // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11269> (дата обращения: 24.07.2019).
12. Scaruffi E., Gambineri A., Cattaneo S. Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014. Vol. 12. No 5. P. 185. DOI: 10.3389/.