

Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин

С. Ю. Калинин^{1, 2}, И. А. Тюзиков², Ю. А. Тишова^{1, 2}, Л. О. Ворслов¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва

² Клиника профессора Калининко, г. Москва

Цель обзора: анализ физиологических эффектов тестостерона у женщин.

Основные положения. Традиционные представления о том, что физиологическая роль тестостерона у женщин ограничивается регулированием сексуальности и либидо, следует признать устаревшими, так как они не соответствуют результатам новейших клинико-экспериментальных исследований, доказавших наличие у тестостерона целого спектра физиологических эффектов, необходимых для нормального функционирования женского организма (влияние на настроение, психоэмоциональный статус, мнестико-когнитивные функции, строение тела и на репродуктивную систему, тесное взаимодействие с другими половыми гормонами при физиологическом старении женщины (менопауза) и другие). Именно эти аспекты рассмотрены в данной статье.

Заключение. На основе анализа имеющихся доказательных научных данных и рекомендаций ведущих научных сообществ сделан вывод, что тестостерон у женщин является активным стероидным гормоном, изучение проблемы дефицита которого будет способствовать поддержанию и улучшению качества жизни женщин.

Ключевые слова: тестостерон, дефицит тестостерона, женщины, физиология, эндокринология, физиологические эффекты.

Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women

S. Yu. Kalinchenko^{1, 2}, I. A. Tyuzikov², Yu. A. Tishova^{1, 2}, L. O. Vorslov¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Prof. Kalinchenko's Clinic, Moscow

Objective of the Review: To analyze the physiological functions of testosterone in women.

Key Points: Traditionally, in terms of physiology, testosterone has been regarded only as a substance that regulates sexuality and libido. However, the latest clinical and experimental studies do not support this opinion; thus, it should be considered obsolete. These studies have proven that testosterone in women provides a wide range of physiological effects required for normal physical functioning, including mood, psychological and emotional well-being, memory and cognitive functions, body morphology, reproductive system, close interaction with other sexual hormones during physiological aging [menopause], and some others. All these issues are covered in this paper.

Conclusion: An analysis of evidence-based research data and recommendations from the leading scientific communities led to the following conclusion: In women, testosterone is an active steroid hormone, and an evaluation of conditions associated with its deficiency will help maintain and improve women's quality of life.

Keywords: testosterone, testosterone deficiency, physiology, endocrinology, physiological effects.

В настоящее время в научной литературе и клинической практике неуклонно растет интерес к такой проблеме, как дефицит тестостерона у женщин. Согласно имеющимся публикациям, лечение тестостероном сегодня все чаще рассматривается не только как патогенетическая терапия для мужчин с его дефицитом (гипогонадизмом), но и как физиологически необходимая и патогенетически целесообразная гормональная фармакотерапевтическая опция для женщин в разные периоды жизни, особенно в пре- и постменопаузе [23, 41, 48, 57]. Тем не менее следует признать, что проблема дефицита тестостерона у женщин, к сожалению, пока очень далека от своего окончательного разрешения и формирования общего научного консенсуса. Это можно объяснить целым рядом причин.

Во-первых, до настоящего времени не существует четкого и принятого большинством научно-профессиональных сообществ определения термина «андрогенный дефицит (дефицит тестостерона) у женщин», несмотря на то что об этой проблеме женского здоровья стали писать еще 10–15 лет назад [9, 14].

Во-вторых, проблема изучения данного аспекта гендерной эндокринологии связана с методологическими сложностями точного определения более низких, чем у мужчин, уровней тестостерона, характерных для женщин. Известно, что даже у мужчин точное определение уровня общего тестостерона в крови на основе наиболее распространенных в клинической практике методов радиоиммунного анализа зачастую становится сложнейшей лабораторной задачей, так как эти методы характеризуются высокими уровнями погрешности при

Ворслов Леонид Олегович — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: levors@mail.ru

Калининко Светлана Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО РУДН; научный руководитель ООО «Клиника профессора Калининко». 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: kalinchenko@list.ru

Тишова Юлия Александровна — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО РУДН; заведующая отделением эндокринологии ООО «Клиника профессора Калининко». 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Тюзиков Игорь Адамович — к. м. н., профессор РАЕ, консультант ООО «Клиника профессора Калининко». 127015, г. Москва, Бутырская ул., д. 4, стр. 2. E-mail: phoenix-67@list.ru

определении концентрации стероидных гормонов. В нижних терцилях диапазона концентраций общего тестостерона, свойственного женщинам, погрешность особенно велика. Более того, плазменный уровень тестостерона как у мужчин, так и у женщин может не соответствовать его истинной концентрации в клетках органов-мишеней с учетом возможности связывания половых стероидов с белками-переносчиками плазмы крови (необратимо, например с ГСПС, или обратимо — с альбуминами плазмы) и наличия механизмов внутриклеточного синтеза из надпочечниковых и яичниковых прогормонов.

Трудность точного определения уровней фракций тестостерона у женщин в рутинной практике в настоящее время не позволяет объективно оценить взаимосвязь между концентрацией тестостерона и возможными клиническими проявлениями его дефицита в разные периоды жизни женщины. Однако, согласно мнению мировых экспертов, решение методологических проблем корректного измерения концентрации тестостерона у женщин (как и у мужчин) может быть связано с более широким внедрением в клиническую практику самого точного метода определения уровней стероидных гормонов в крови — хромато-масс-спектрометрии [32, 56].

В целом следует отметить, что проблема дефицита тестостерона у женщин по-прежнему остается источником мифов и недопонимания, причиной которых являются, в частности, неправильные представления о физиологической роли тестостерона в жизни женщины. При этом отношение к проблеме в разных странах мира также крайне противоречивое. Например, в Великобритании и Австралии лицензированы препараты натурального тестостерона для женщин старше 60 лет [41]. С другой стороны, с 2013 г. в США нет лицензированных для женщин препаратов натурального тестостерона, а все препараты тестостерона включены в классификацию лекарственных средств как «класс X — тератогены», что вызывает недоумение и разочарование у многих экспертов [23].

В данном литературном обзоре предпринята попытка взглянуть на физиологическую роль тестостерона в организме женщины в разные периоды ее жизни с точки зрения, возможно, весьма отличающейся от общепринятых представлений и потому кажущейся парадоксальной или неправильной. Однако накопленные за последние годы доказательные научные данные позволяют говорить о том, что тестостерон является половым гормоном, значение которого для женщин явно недооценено, а полноценной и всесторонней объективной оценке мешают существующие мифы и недопонимание.

ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ТЕСТОСТЕРОНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ДРУГИМИ ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ

Синтез и метаболизм андрогенов у женщин тесно связаны с яичниками, надпочечниками и периферическими тканями, которые принимают активное участие в их биотрансформации. Андрогены у женщин, как и у мужчин, представлены дегидроэпиандростерон-сульфатом, дегидроэпиандростероном, андростендионом, тестостероном и 5 α -дегидротестостероном (5 α -ДГТ), однако, в отличие от мужчин, концентрация первых трех гормонов у женщин выше, чем двух последних. Секретия андрогенов в надпочечниках у женщин регулируется адренокортикотропным, а в яичниках — лютеинизирующим гормоном (ЛГ), а также некоторыми другими интрагландулярными, аутопаракринными механизмами [13].

У женщин около 25% андрогенов образуется в яичниках, 25% — в надпочечниках, остальные синтезируются в периферических тканях из одних и тех же исходных гормональных субстратов: дегидроэпиандростендиона и дегидроэпиандростендион-сульфата, — которые являются универсальными прогормонами, синтезирующимися в надпочечниках, причем в количествах, превышающих уровень секреции кортизола, а содержание дегидроэпиандростендиона в крови уступает только уровню холестерина [33, 46].

Циркулирующий в крови тестостерон у женщин функционирует как прогормон, способный к конверсии в 5 α -ДГТ или 17 β -эстрадиол в тканях-мишенях. Кроме того, тестостерон может синтезироваться в тканях-мишенях «по требованию». Тестостерон у женщин способен оказывать как прямое действие на органы-мишени, в которых экспрессируются рецепторы к тестостерону (в частности, он необходим для синтеза мозговых нейростероидов, обеспечивающих либидо и болевую перцепцию, а также активно участвует в метаболизме жировой и, в большей степени, мышечной ткани, в том числе детрузора и сфинктеров мочевого пузыря), так и опосредованное влияние через трансформацию в 5 α -ДГТ, регулирующий метаболизм волосных фолликулов, рост волос и синтез кожного сала.

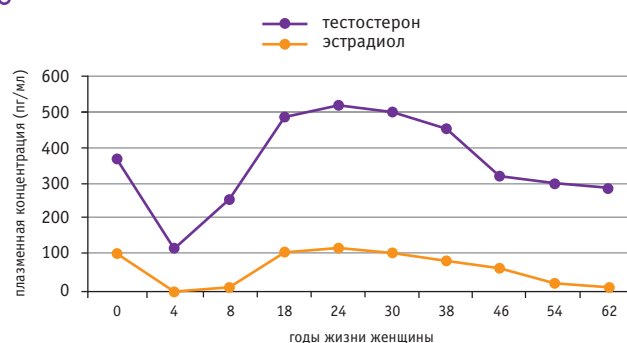
Синергические взаимодействия тестостерона с эстрогенами крайне необходимы для обеспечения полноценных физиологических эффектов в ЦНС, костной ткани, ткани молочной железы, яичников и т. д. [21]. Поэтому любые нарушения синтеза или метаболизма тестостерона могут иметь негативные последствия как для многих составляющих женского здоровья (репродуктивной, мочеполовой, костно-мышечной системы, сексуальной сферы, ЦНС), так и для качества жизни женщины в целом [2–4, 8, 21, 42, 51].

Таким образом, тестостерон играет важную роль в физиологии женщины в течение всей ее жизни. Уровень плазменного тестостерона у женщин превышает в десятки раз уровень плазменного эстрадиола, что позволяет говорить о том, что тестостерон — один из наиболее активных половых стероидных гормонов у женщин (рис. 1) [23].

Несмотря на то что эстрогены традиционно рассматриваются как основные компоненты МГТ у женщин, еще в 1937 г. было показано положительное действие тестостерона на некоторые симптомы женской менопаузы [45].

Никто сегодня не будет оспаривать известный факт, что и у мужчин, и у женщин имеются рецепторы ко всем половым стероидным гормонам: к эстрогенам (эстрогеновые рецепторы), к тестостерону (андрогеновые рецепторы) и к прогестерону. Отсюда следует вывод, что для обеспечения нормальных физиологических функций женскому организ-

Рис. 1. Возрастная динамика уровней тестостерона и эстрадиола у женщин в течение жизни [23]



му в любом возрасте нужны эффекты всех трех половых стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов). Об этом свидетельствуют результаты современных исследований, показавших большое значение всех трех половых гормонов в регуляции различных физиологических процессов в клетке (в регуляции транскрипции и внутриклеточной передачи сигнала, связывании цинка, кальция и ДНК, в обеспечении нормальной функции митохондрий клеток, направленной не только на синтез энергии, но и на инактивацию свободных радикалов кислорода).

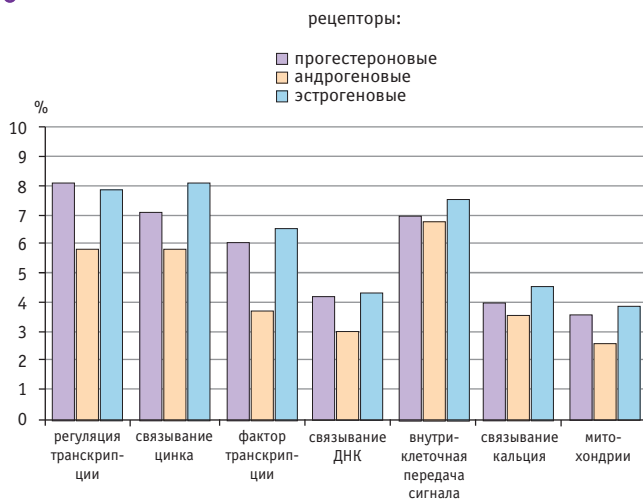
В этих процессах участвуют и эстрогены (активация эстрогеновых рецепторов приводит к модулированию экспрессии около 600 генов), и прогестерон (активация прогестероновых рецепторов вызывает модулирование около 1800 генов), и тестостерон (активация андрогеновых рецепторов ведет к изменениям экспрессии около 250 генов) [7] (рис. 2).

ОБЩИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТЕСТОСТЕРОНА В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ

Научные данные последнего времени свидетельствуют о том, что роль тестостерона у женщин не ограничивается регуля-

цией сексуальной функции и либидо — это лишь небольшая часть физиологических эффектов тестостерона у женщин, отражающая общепринятое (и, с нашей точки зрения, весьма узкое) понимание физиологической роли тестостерона в женском организме, которое зафиксировано в том числе и в рекомендациях Международного общества по менопаузе [14, 18, 20, 31, 41, 57]. Следует напомнить, что андрогеновые рецепторы у женщин находятся в клетках подавляющего большинства тканей, включая молочные железы, сердце, кровеносные сосуды, ЖКТ, легкие, головной и спинной мозг, периферические нервы, мочевой пузырь, уретру, матку, яичники, влагалище, кожу, костную ткань, костный мозг, синовиальные оболочки, мышечную и жировую ткани [8, 10, 39, 40, 54]. Поэтому дефицит тестостерона у женщин может проявляться не только сексуальными нарушениями (снижением либидо, нарушением сексуальной удовлетворенности и оргазма), но и другими патологическими симптомами, включая дисфорическое настроение (тревогу, раздражительность, депрессию), плохое самочувствие, физическую усталость, потерю костной и мышечной массы (остеопороз и саркопению), ожирение, изменения познавательной и когнитивной функций (болезнь Альцгеймера), нарушения памяти, хроническую боль, нарушения мочеиспускания, в том числе недержание мочи, репродуктивные нарушения и т. д., которые в обобщенном виде представлены на рисунке 3 [5, 6, 8, 17, 19, 20, 22, 24, 29, 35, 37, 40, 42, 47, 48, 52, 57].

Рис. 2. Процент генов основных функциональных категорий при активации различных стероидных рецепторов [7]

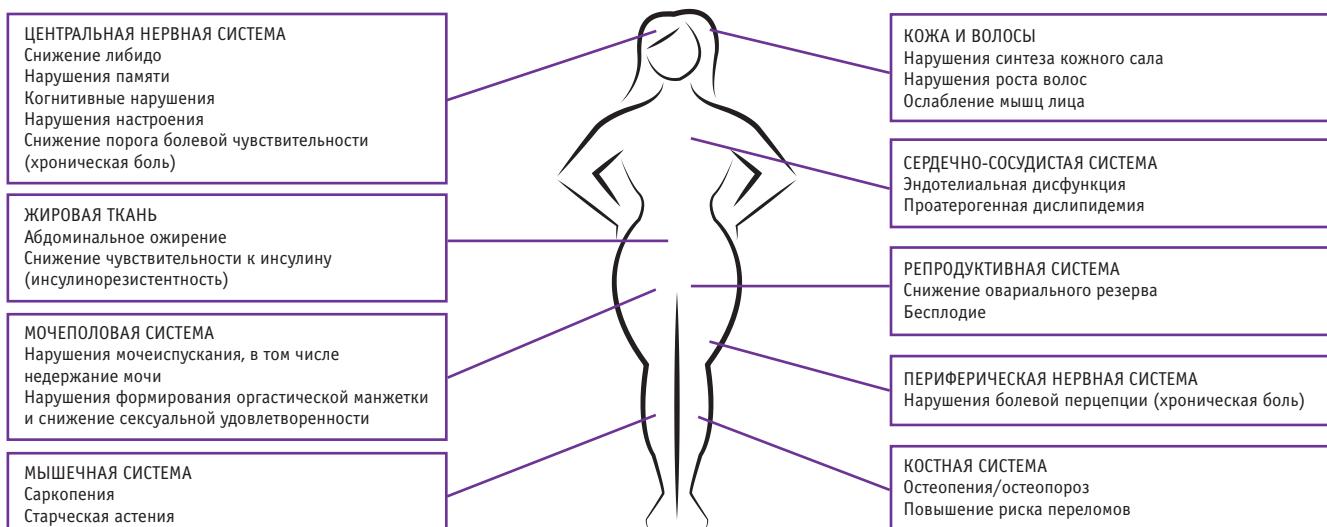


ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА У ЖЕНЩИН В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Тестостерон, наряду с эстрогенами и прогестероном, является активным участником регуляции менструального цикла и овуляции у женщин в репродуктивном возрасте. Об этом свидетельствует относительное повышение его плазменной концентрации в период овуляции по сравнению с другими фазами менструального цикла, что схематично изображено на рисунке 4 [12, 13, 55].

Для объяснения этого эндокринологического феномена можно обратиться к работам N. Gleicher и соавт. (2008–2014), выдвинувших новую концепцию патогенеза репродуктивных нарушений у женщин [25–27]. Согласно их теории «старения среды внутри яичников», снижение фертильности у женщин может быть обусловлено не только «старением яйцеклетки», но и нарушениями гормонального гомео-

Рис. 3. Возможные последствия дефицита тестостерона у женщин (по данным [5, 6, 8, 17, 19, 20, 22, 24, 29, 35, 37, 40, 42, 47, 48, 52, 57])



стаза внутри самих яичников [25–27]. Авторы установили, что в ранней фолликулярной фазе менструального цикла существует механизм возможного взаимодействия между андрогенами и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) [25–27]. Очевидно, описанный ранее подъем плазменного уровня тестостерона у женщин в перiovуляторном периоде может быть отражением этой связи.

В одном из последних исследований на самках лабораторных мышей с искусственно созданной моделью мутаций андрогеновых рецепторов (нокаутированные по андрогеновым рецепторам самки) было показано статистически значимое снижение их фертильности вследствие недостаточной нейроэндокринной отрицательной обратной связи с гипофизом, что сопровождалось уменьшением концентрации ЛГ в крови до уровня, соответствовавшего таковому после овариэктомии, на основании чего был сделан вывод, что дефицит тестостерона может приводить к нарушениям созревания яйцеклеток [16].

При условии идентичности клинических характеристик и параметров стимуляции яичников в циклах ЭКО частота наступления беременности (16,18% против 40,15%, $p < 0,0001$) и имплантации эмбрионов (10,07% против 22,41%, $p = 0,002$) при значениях тестостерона крови $\leq 1,115$ нмоль/л оказалась статистически значимо ниже, чем при значениях $> 1,115$ нмоль/л. Авторы исследования полагают, что базальный уровень общего тестостерона крови у женщин $\leq 1,115$ нмоль/л может служить показателем более низкой частоты имплантации после ЭКО у женщин со сниженным фолликулярным резервом [36].

Эти положения стали теоретической основой для разработки и внедрения в практику нового направления репродуктивной медицины — андрогенного прайминга у женщин 37–42 лет со сниженным овариальным резервом, не отвечающих на стандартную стимуляцию ооцитогенеза хорионическим гонадотропином в циклах подготовки к ЭКО [25–27]. В таких случаях тестостерон используется как основа для производства эстрогенов, которые важны для нормального созревания фолликулов и подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, ведь если тестостерона становится меньше, то снижается и количество эстрогенов.

Поэтому гипоандрогенное состояние у женщины замедляет процесс созревания яйцеклеток и снижает их качество: не только зрелость — увеличивается и количество дефектов

в ядрах ооцитов. Если женщина в такой ситуации вступает в программу ЭКО, есть риск, что будет получено меньше необходимых 4–5 яйцеклеток, а также что они будут незрелыми. При этом у многих из них выявляются более низкий уровень общего тестостерона и более высокий уровень ГСПС, чем у пациенток 37–42 лет с удовлетворительным ответом на стандартную стимуляцию или у женщин более молодого возраста [38].

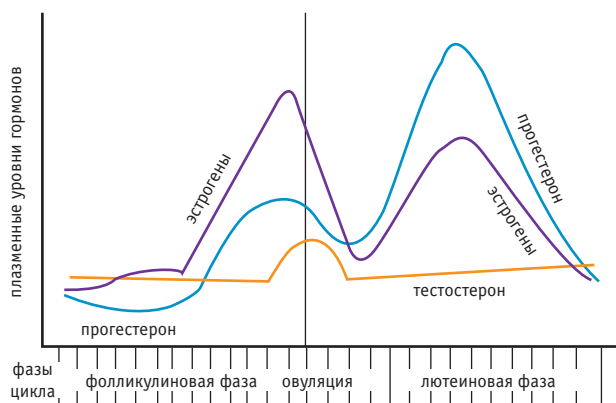
С учетом современной тенденции репродуктологии — резкого увеличения возраста женщин, впервые решающих зачать ребенка после 35 лет, — проблема получения достаточного количества зрелых яйцеклеток у этой категории пациенток становится все более и более актуальной. Андрогенный прайминг может стать одной из эффективных методик улучшения репродуктивных показателей у женщин, у которых в предшествующих программах ЭКО после стимуляции высокими дозами гонадотропинов удавалось получить 3 или менее качественных яйцеклетки.

Наиболее часто методика андрогенного прайминга применяется при сниженном овариальном резерве у женщин в возрасте 35–37,5 года и старше с уровнями антимюллера гормона $< 1,1$ нг/мл, ФСГ > 15 мЕд/л и неудовлетворительными результатами традиционной стимуляции, подтвержденными данными УЗИ яичников экспертного класса [25].

В настоящее время существует достаточная доказательная база на уровне систематических обзоров и метаанализов для утверждения, что низкий уровень тестостерона может снижать репродуктивные способности женщин, особенно в поздней фазе репродуктивного периода [11, 28, 49]. Как ни парадоксально, но, по мнению ведущих мировых специалистов в области андрогенного прайминга, именно тестостерон может играть критическую роль в регуляции женской репродукции [25, 26, 44].

Известно, что тестостерон у женщин стимулирует овуляцию, увеличивает плодовитость и в прошлом его безопасно использовали даже для лечения тошноты на ранних сроках беременности без каких-либо побочных эффектов как у плода, так и у матери [23, 53]. Кроме того, сегодня не существует доказательств какого-либо отрицательного воздействия на плод физиологических доз тестостерона [23]. Исследования на животных показали, что вирилизация плода женского пола требует чрезвычайно высоких доз тестостерона (в 30 раз выше нормального уровня тестостерона у матери или в 50–500 раз больше дозы тестостерона для человека), которые при этом должны вводиться в течение длительного времени [30]. При физиологической беременности у женщины уровень эндогенного тестостерона повышается примерно в 2,5–4 раза, но при этом плацента является буфером для избыточной диффузии гормонов и мощным источником ароматазы, метаболизирующей материнский тестостерон [50].

Рис. 4. Схема взаимодействия половых стероидных гормонов в регуляции менструального цикла и овуляции у женщин репродуктивного возраста (по данным [12, 13, 55])



ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА У ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

До сих пор существует твердая убежденность, что у женщин в перименопаузе на фоне возрастного дефицита эстрогенов закономерно развивается гиперандрогения, с которой связаны многие негативные явления. На самом деле все происходит наоборот. Известно, что уровень прогестерона снижается у многих женщин уже в 35 лет, когда клинического дефицита эстрогенов еще может не быть. Прогестерон — основной прогормон для синтеза как эстрогенов, так и тестостерона, поэтому с возрастом у женщин происходит значительное снижение уровня не только эстрогенов, но и андрогенов [6, 19, 43].

Концентрации общего и свободного тестостерона, как и надпочечниковых андрогенов (андростендиона и дегидроэпиандростерона), уже в 40–45 лет составляют в среднем 50%, в 60 лет — около 30%, в 70 лет — 10% от таковых у 20-летних женщин, что отражено во многих клинических рекомендациях по менопаузе, в частности Международного общества по изучению менопаузы [20, 48]. Таким образом, можно ожидать, что у многих женщин еще в период менопаузального перехода, когда уровень эстрогенов остается нормальным и отсутствуют яркие клинические признаки эстрогеновой недостаточности, может иметь место дефицит тестостерона с описанными ранее его клиническими проявлениями, которые продолжают прогрессировать на фоне проявления и такого же прогрессирования клинических симптомов эстрогенной недостаточности [5, 6, 8, 17, 20, 22, 24, 29, 35, 37, 40, 42, 47, 48, 57].

Развитию дефицита тестостерона в период перименопаузы и далее в постменопаузе могут способствовать известные патофизиологические изменения в организме женщины, связанные с возрастным уменьшением плотности андрогеновых рецепторов в тканях-мишенях на фоне одновременного увеличения синтеза ГСПС — белка-ловушки для половых стероидов, — что приводит к уменьшению фракции свободного (биодоступного) тестостерона. Оба эти процесса могут стать причиной снижения андрогеночувствительности тканей различных систем и органов, в частности влагалища [10]. Становится понятным, что улучшение сексуальной функции постменопаузальных женщин, возможно, связано с нормализацией андрогенового статуса, о чем свидетельствуют данные доступных метаанализов [47].

Однако в постменопаузе происходят и иные неблагоприятные метаболические события, которые в гораздо большей степени определяют прогнозы и риски для здоровья женщин в условиях возрастного дефицита половых гормонов. Речь идет о менопаузальном ожирении и высоком риске развития в связи с ним инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа у женщин именно в это период жизни, что связано с дефицитом не только эстрогенов, но и тестостерона и дополнительно — с дефицитом/недостаточностью витамина D [34].

Важная роль тестостерона в обеспечении нормального углеводного обмена у женщин с менопаузальным ожирением

подтверждается новыми данными, согласно которым достоверные связи между степенью выраженности ожирения и плазменным уровнем половых стероидных гормонов у женщин выявляются в большей степени в отношении тестостерона и витамина D, а не эстрогенов [15].

Мы полагаем, что в постменопаузе у женщин к моменту возникновения клинических проявлений дефицита эстрогенов уже может длительно существовать формирующийся раньше дефицит тестостерона, который в большинстве случаев остается недиагностированным и некорректированным, что негативно сказывается на качестве жизни [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературный обзор продемонстрировал важную физиологическую роль тестостерона не только для сексуальной жизни женщины. Доступные доказательные исследования подтверждают наличие других важных метаболических эффектов тестостерона в разные периоды ее жизни, включая репродуктивный возраст и постменопаузу. Безусловно, тема дефицита тестостерона у женщин в современной науке и клинической практике остается одной из крайне неоднозначных и противоречивых, в отличие, например, от темы возрастного дефицита эстрогенов, традиционно описываемых как ключевые женские половые гормоны.

Физиология эстрогенов достаточно хорошо изучена современной наукой, достижения которой сегодня активно и успешно применяются в клинической практике в виде эстрогенозаместительной терапии, но мы не должны при этом игнорировать роль тестостерона в женском организме, который ей зачем-то все же дан природой. Если в организме женщины синтезируется тестостерон, значит это нужно, и, закрывая глаза на проблему его дефицита у женщин, мы пытаемся тем самым отменить законы природы, что сделать никому не удастся.

Выход один — не нужно отрицать проблему дефицита тестостерона у женщин, предварительно не изучив ее полноценно и всесторонне, чтобы прийти, наконец, к ее общему и логическому пониманию. Без этого целей профилактической медицины XXI века по увеличению продолжительности качественной жизни женщин, скорее всего, нам не достичь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу) // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 6. С. 80–84.
2. Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде // *Лечащий врач*. 2009. № 3. С. 28–30.
3. Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // *Лечащий врач*. 2010. № 8. С. 78–83.
4. Калинченко С. Ю., Апетов С. С., Греков Е. А., Тишова Ю. А. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе // *Лечащий врач*. 2012. № 3. С. 20–24.
5. Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А., Греков Е. А., Апетов С. С. и др. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? // *Эксперим. и клин. урология*. 2013. № 4. С. 40–48.
6. Радзинский В. Е., Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Терапия андрогенами в гинекологической практике // *Вестн. РУДН*. 2010. № 6. С. 196–204.
7. Торшин И. Ю., Громова О. А., Сухих Г. Т., Галицкая С. А. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов // *Consilium Medicum. Гинекология*. 2009. Т. 11. № 5. С. 9–16.
8. Тюзиков И. А., Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Дефицит андрогенов у женщин к урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2014. № 1. С. 33–43.
9. Bachmann G., Bancroft J., Braunstein G. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment // *Fertil. Steril*. 2002. Vol. 77. N 4. P. 660–665.
10. Berman J., Almeida F., Jolin J. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status // *Fertil. Steril*. 2003. Vol. 79. N 4. P. 925–931.
11. Bosdou J. K., Venetis C. A., Kolibianakis E. M., Toulis K. A. et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2012. Vol. 18. N 2. P. 127–145.
12. Buia H. N., Slussb P. M., Blinckoc S., Knold D. L. et al. Dynamics of serum testosterone during the menstrual cycle evaluated by daily measurements with an ID-LC-MS/MS method and a 2nd generation automated immunoassay // *Steroids*. 2013. Vol. 78. N 1. P. 96–101.
13. Burger H. G. Androgen production in women // *Fertil. Steril*. 2002. Vol. 77. N 4. P. 3–5.

14. Burger H. G., Papalia M. A clinical update on female androgen insufficiency — testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire // *Sexual Health*. 2006. Vol. 3. N 2. P. 73–78.
15. Chang E. M., Kim Y. S., Won H. J., Yoon T. K. et al. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. N 7. P. 2526–2532.
16. Cheng X. B., Jimenez M., Desai R., Middleton L. J. et al. Characterizing the neuroendocrine and ovarian defects of androgen receptor-knockout female mice // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 305. N 6. P. 717–726.
17. Davey D. A. Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy // *Womens Health*. 2012. Vol. 8. N 4. P. 437–446.
18. Davis S. R., Moreau M., Kroll R., Bouchard C. et al. APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. N 19. P. 2005–2017.
19. Davis S. R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women—the clinical significance // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Sep 7. PII: S2213-8587(15)00284-3. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00284-3 [Epub. ahead of print].
20. De Villiers T. J., de Gass M. L. S., Haines C. J., Hall J. E. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. N 2. P. 203–204.
21. Dimitrakakis C., Zhou J., Bondy C. A. Androgens and mammary growth and neoplasia // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. Suppl. 4. P. S26–33.
22. Fernández-Carvajal J., Luz-Araujo H., Guerra-Velázquez M., Reyna-Villasmil E. et al. Lipid profile modifications in post-menopausal women treated with testosterone gel // *Endocrinol. Nutr.* 2012. Vol. 59. N 1. P. 44–49.
23. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions // *Maturitas*. 2013. Vol. 74. N 3. P. 230–234.
24. Glaser R., York A. E., Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS) // *Maturitas*. 2011. Vol. 68. N 4. P. 355–361.
25. Gleicher N., Barad D. H. Androgen priming before ovarian stimulation for IVF // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. N 12. P. 2868–2870.
26. Gleicher N., Barad D. H., Kushnir V. A., Sen A. et al. Poor responders and androgen adjuvant treatment: "Still haven't found what I'm looking for..." // *Reprod. Biomed. Online*. 2014. Vol. 29. N 5. P. 650–652.
27. Gleicher N., Weghofer A., Barad D. H. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011. Vol. 9. N 8. P. 116.
28. González-Comadran M., Durán M., Solà I., Fábregues F. et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online*. 2012. Vol. 25. N 5. P. 450–459.
29. Ho M. H., Bhatia N. N., Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 16. N 5. P. 405–409.
30. Hotchkiss A. K., Lambright C. S., Ostby J. S., Parks-Saldutti L. et al. Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female Sprague-Dawley rats // *Toxicol. Sci.* 2007. Vol. 96. N 2. P. 335–345.
31. Krapf J. M., Simon J. A. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women // *Maturitas*. 2009. Vol. 63. N 3. P. 213–219.
32. Kushnir M. M., Rockwood A. L., Roberts W. L., Pattison E. G. et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52. N 1. P. 120–128.
33. Labrie F., Luu-The V., Bélanger A., Lin S. X. et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 187. N 2. P. 169–196.
34. Le Blanc E. S., Desai M., Perrin N., Wactawski-Wende J. et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms // *Menopause*. 2014. Vol. 21. N 11. P. 1197–1203.
35. Lee S. W., Jeong B. S., Choi J., Kim J. W. Sex differences in interactions between nucleus accumbens and visual cortex by explicit visual erotic stimuli: an fMRI study // *Int. J. Impot. Res.* 2015. Vol. 27. N 5. P. 161–166.
36. Lu Q., Shen H., Li Y., Zhang C. et al. Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate: a retrospective case-control study // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014. Vol. 31. N 4. P. 485–491.
37. Maclaran K., Panay N. The safety of postmenopausal testosterone therapy // *Womens Health*. 2012. Vol. 8. N 3. P. 263–275.
38. Mskhalaya G., Gusakova D., Kalinchenko S. The effects of oral testosterone undecanoate therapy on controlled ovarian stimulation and IVF outcomes in women with poor ovarian response // *Oral Presentation. ENDO 2015. March 5–8. San-Diego, 2015.*
39. Musicki B., Liu T., Lagoda G. A., Bivalacqua T. J. et al. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6. Suppl. 3. P. S247–253.
40. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. N 4. P. 34–41.
41. Panay N., Hamoda H., Arya R., Savvas M. The 2013 British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy // *Menopause International*. 2013. Vol. 19. N 2. P. 59–68.
42. Pluchino N., Carmignani A., Cubeddu A., Santoro A. et al. Androgen therapy in women: for whom and when? // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 288. N 4. P. 731–737.
43. Prior J. C. Progesterone for symptomatic perimenopause treatment — progesterone politics, physiology and potential for perimenopause // *Facts Views Vis. Obgyn.* 2011. Vol. 3. N 2. P. 109–120.
44. Prizant H., Gleicher N., Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key // *J. Endocrinol.* 2014. Vol. 222. N 3. P. 141–151.
45. Salmon U. J. Effect of testosterone propionate upon gonadotropic hormone excretion and vaginal smears of human female castrate. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine // Society for Experimental Biology and Medicine (New York)*. 1937. N 3. P. 488–491.
46. Sluijmer A. V., Heineman M. J., De Jong F. H., Evers J. L. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. N 7. P. 2163–2167.
47. Somboonporn W., Bell R. J., Davis S. R. Testosterone for peri- and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. N 4. CD004509.
48. Sturdee D. W., Pines A.; International Menopause Society Writing Group, Archer D. F., Baber R. J., Barlow D., Birkhäuser M. H. et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. N 3. P. 302–320.
49. Sunkara S. K., Pundir J., Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online*. 2011. Vol. 22. N 6. P. 545–555.
50. Syme M. R., Paxton J. W., Keelan J. A. Drug transfer and metabolism by the human placenta // *Clin. Pharmacokinetics*. 2004. Vol. 43. N 8. P. 487–514.
51. Tan R. S., Teoh S. H. Testosterone use in women: how safe is it? // *Curr. Drug Saf.* 2013. Vol. 8. N 2. P. 120–127.
52. Tarantino U., Piccirilli E., Fantini M., Baldi J. et al. Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015. Vol. 97. N 5. P. 429–437.
53. Tarttelin M. F. Early prenatal treatment of ewes with testosterone completely masculinises external genitalia of female offspring but has no effects on early body weight changes // *Acta Endocrinol.* 1986. Vol. 113. N 1. P. 153–160.
54. Traish A. M., Kim S. W., Stancovic M., Goldstein I. et al. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina // *J. Sex. Med.* 2007. Vol. 4. N 3. P. 609–619.
55. Van Anders S. M., Watson N. V. Menstrual cycle irregularities are associated with testosterone levels in healthy premenopausal women // *Am. J. Hum. Biol.* 2006. Vol. 18. N 6. P. 841–844.
56. Vicente F. B., Smith F. A., Sierra R., Wang S. Measurement of serum testosterone using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006. Vol. 44. N 1. P. 70–75.
57. Wierman M. E., Arlt W., Basson R., Davis S. R. et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. N 10. P. 3489–3510. **D**

Библиографическая ссылка:

Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А., Тишова Ю. А., Ворслов Л. О. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 14 (115). С. 59–64.