

Гормональный профиль у женщин в постменопаузе: нужна ли терапия андрогенами?

Я.З. Зайдиева, д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Hormonal profile in postmenopausal women: do they need androgen therapy?

Ya.Z. Zaydieva

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology; Moscow, Russia

Резюме

Влияние андрогенов на здоровье женщины изучено недостаточно. У женщин в постменопаузе уровни циркулирующих тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) снижаются постепенно, тогда как во время менопаузального перехода наблюдаются их транзиторные подъемы. Считается, что высокий уровень тестостерона сопровождается повышенным риском развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Гипоандрогения у женщин проявляется наличием пониженного уровня андрогенов в крови, приводит к сексуальным нарушениям, снижению либидо, депрессивному настроению, признакам и симптомам ограниченного действия андрогенов, таким как сниженная мышечная масса, сниженная плотность костей и пониженная оценка самочувствия.

Ключевые слова: менопаузальные симптомы, профиль андрогенов, гипо- и гиперандрогения, постменопауза.

Summary

The effect of androgen on women's health has not been fully elucidated. Circulating levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) gradually decrease with age in postmenopausal women, although transient increases have been observed during the menopausal transition. High testosterone level has been suggested to be associated with increased risk of cardiovascular disease, increased triglyceride, insulin resistance and increase in the risk of developing breast cancer in postmenopausal women. Female androgen insufficiency, which is characterized by the presence of reduced androgen level in circulation, leads to an impairment in sexual drive, reduced libido, depressed mood, and signs and symptoms of limited androgen exposure such as decreased muscle mass, reduced bone density and decreased sense of well-being.

Key words: menopausal symptoms, androgens, testosterone, female sexual dysfunction, postmenopause.

Возрастные изменения эстрогенов у женщин

На протяжении жизни женщины наблюдаются динамические изменения уровня циркулирующего эстрадиола: повышение в период менархе и снижение в период менопаузы (рис. 1) [1, 2].

Динамическое снижение уровня эстрадиола вызывает у женщин комплекс менопаузальных симптомов (приливы жара и ночную потливость, урогенитальные симптомы и др.), а также остеопороз, ишемическую болезнь сердца, инсульты и др. Однако не только эстрогены, но и другие гормоны способствуют развитию данных заболеваний. Недостаточно внимания уделено роли эндогенных андрогенов у женщин, несмотря на результаты исследований, предполагающих, что андрогены могут играть при этом важную роль. Андрогены важны для нормальной физиологии женщин и играют ключевые роли в физическом, сексуальном и эмоциональном самочувствии женщин [3]. Следовательно, при изучении состояния здоровья женщин в периоде климактерия необходимо принимать во внимание не только роль эстрогенов, но и андрогенов.

Изменения уровней андрогенов у женщин

Изменения уровней тестостерона

У женщин репродуктивного возраста ежедневная секреция тестостерона одинаково распределяется между яичниками и надпочечниками и составляет при-

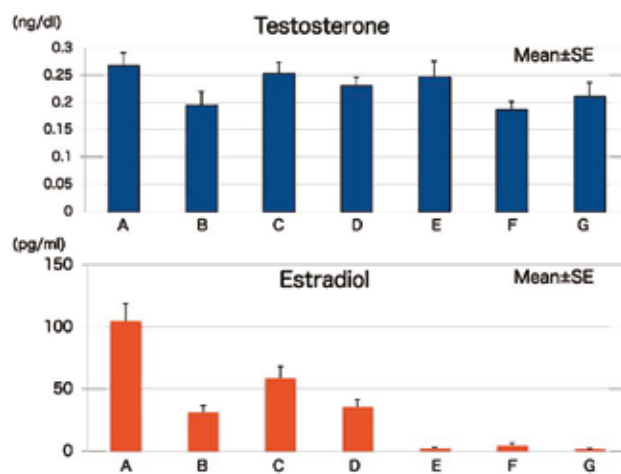


Рисунок 1. Изменения уровней $T_{\text{общ}}$ и эстрадиола у женщин.

Гр. А: ранний репродуктивный период. Гр. В: поздний репродуктивный период. Гр. С: ранний период менопаузального перехода. Гр. D: поздний период менопаузального перехода. Гр. E: женщины около года постменопаузы. Гр. F: женщины до пяти лет постменопаузы. Гр. G: женщины более пяти лет постменопаузы.

мерно треть циркулирующего в крови тестостерона. Оставшиеся две трети тестостерона в кровотоке образуются путем периферического превращения стероидных предшественников андрогенов в тестостерон в тканях, не продуцирующих стероиды. Эти соотношения меня-

ются после менопаузы, когда яичники женщин стареют. Относительно изменений уровней циркулирующего тестостерона на протяжении жизни женщин существуют разногласия. Одни авторы сообщают, что уровни общего и свободного тестостерона с возрастом (от 15 до 60 лет) падают [4], а биодоступность тестостерона снижается примерно на 28% от 25 до 85 лет [5]. Однако другими исследователями было доказано, что уровень тестостерона не меняется во время менопаузального перехода [6]. В одном исследовании обнаружено, что у женщин общий тестостерон с возрастом постепенно падает, но эти изменения не были значимыми, в то время как уровни свободного и биодоступного тестостерона достоверно снижались [2]. Недавно опубликованы данные, свидетельствующие о том, что уровень общего тестостерона у женщин повышается в период от 43 до 50 лет, но не позже [7].

Менопаузальный переход характеризуется изменениями продолжительности цикла и повышением ФСГ. С целью оценки этих параметров Американское общество репродуктивной медицины создало рабочую программу по периодам репродуктивного старения (STRAW) [8].

Уровень общего тестостерона значимо не менялся, хотя во время менопаузального перехода наблюдалось небольшое его повышение. Изменения уровней свободного и биодоступного тестостерона были схожи с изменениями общего тестостерона. С другой стороны, уровень эстрадиола резко снизился, но отмечено его транзитное повышение в ранний период менопаузального перехода, вероятно, вследствие повышения стимуляции ФСГ. Отношение тестостерона к эстрадиолу (Т/Е), показатель баланса тестостерона и эстрадиола, постепенно увеличивалось во время менопаузального перехода и достоверно выше в период постменопаузы (рис. 2). Позднее Torrens J. I. и соавт. установили, что относительная гиперандрогения и повышенный показатель баланса Т/Е у женщин во время менопаузального перехода сопровождались повышенной частотой метаболического синдрома независимо от этнической принадлежности [9].

Изменения уровня ДГЭА у женщин

ДГЭА и ДГЭА-С — стероидные гормоны, синтезируемые преимущественно сетчатой зоной коры надпочечников. Ежедневно синтезируется 6–8 мг ДГЭА, причем 50% — сетчатой зоной коры надпочечников. У женщин 20% ДГЭА синтезируется в тека-клетках яичников, а оставшееся количество образуется из ДГЭА-С под воздействием сульфатазы. Изменения уровней ДГЭА-С с возрастом отличаются среди разных этнических групп. Так, наименьший уровень снижения ДГЭА-С с возрастом наблюдается у японок, а наибольший — у лиц белой расы [10].

В дополнение к этому было показано транзитное повышение уровня ДГЭА-С в поздний период перименопаузы и ранней постменопаузы. Согласно результатам Lasley B. L. и др. подъем ДГЭА-С в период менопаузального перехода у женщин с овариэктомией в большей степени происходит за счет секреции этого гормона надпочечниками [11].

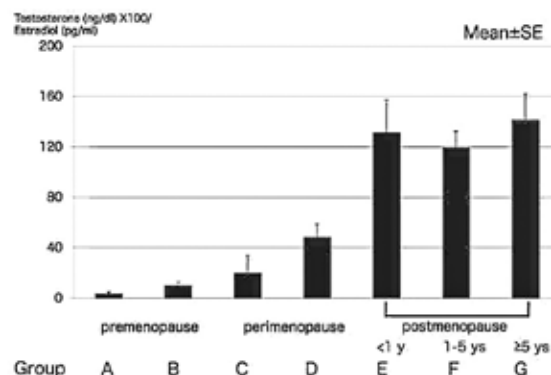


Рисунок 2. Динамика соотношения тестостерона и эстрадиола у женщин.

Гр. А: ранний репродуктивный период, Гр. В: поздний репродуктивный период, Гр. С: ранний период менопаузального перехода, Гр. D: поздний период менопаузального перехода, Гр. E: женщины около года постменопаузы, Гр. F: женщины до пяти лет постменопаузы, Гр. G: женщины более пяти лет постменопаузы.

Считается, что ДГЭА и ДГЭА-С являются прогормонами, оказывающими андрогенные и эстрогенные эффекты после периферического превращения в небольшом объеме в тестостерон и эстрадиол [12].

Эффекты эндогенных андрогенов

Дефицит андрогенов у женщин

Долгое время тестостерон обсуждался в печати применительно к сексуальности мужчин, но сексуальная дисфункция у женщин и методы ее лечения встретили большие противоречия. Старение и менопаузу связывают со снижением либидо: 52,4% женщин с естественной менопаузой в возрасте 40–70 лет и 36,4% женщин с хирургической менопаузой (возраст более 45 лет), после овариэктомии (не ранее 45 лет) имеют жалобы на снижение сексуального желания [13]. В 2012 году на конференции, проходившей в г. Пристоне, принято решение, согласно которому синдром недостаточности андрогенов у женщин должен быть определен как *тип клинических симптомов и признаков при наличии сниженного уровня свободного тестостерона и нормальном уровне эстрогенов*. Клинические симптомы дефицита андрогенов включают снижение либидо, половую рецептивность и удовольствие, плохое самочувствие и дисфоричное настроение и (или) снижение мотивации, постоянную необъяснимую усталость, а также снижение костной и мышечной массы и силы, перераспределение жировой ткани, алопецию и изменения сознания или памяти [14]. Существуют много причин, приводящих к снижению уровня тестостерона у женщин, включая дисфункцию гипоталамо-гипофизарной оси, хирургическую или медикаментозную овариэктомию, хирургическую или медикаментозную адреналэктомию, преждевременную недостаточность яичников, синдром Кушинга, облучение и (или) химиотерапию и заболевания щитовидной железы. Определение основной причины низкой секреции

андрогенов у женщин является важным, потому что соответствующее лечение может улучшить качество жизни многих женщин.

Симптомы у женщин, зависящие от эндогенных андрогенов

Физическое самочувствие

Во многих публикациях обсуждается вопрос взаимосвязи эндогенных андрогенов с качеством жизни женщин старших возрастных групп.

Имеются сообщения, что уровень циркулирующего общего тестостерона влияет на физическое самочувствие женщин 49–65 лет [15], хотя в другом исследовании значимой связи у женщин в возрасте 42–52 лет не было выявлено [16]. Согласно данным Santoro N. и соавт. [16] ДГЭА оказывает умеренное влияние на физическое самочувствие и имеет обратную связь со степенью ограничения физической трудоспособности [15]. Bell R.J. и соавт. выявили, что уровень ДГЭА-С сопровождается большей жизнеспособностью женщин в пременопаузе, в то время как тестостерон и ДГЭА-С не влияют на самочувствие женщин в постменопаузе [17].

Депрессия

Связь уровней циркулирующих в крови тестостерона и ДГЭА-С у женщин с депрессивным настроением в климактерии противоречива. Некоторые исследования не выявили достоверной связи между уровнем тестостерона и депрессивным настроением [15, 18, 19], хотя другими авторами была обнаружена обратная зависимость уровня свободного тестостерона и депрессивных симптомов у пожилых женщин [20]. Недавно проведенное долгосрочное исследование показало, что высокие уровни тестостерона могут привести к более тяжелым депрессивным симптомам у женщин в период менопаузального перехода [21]. Однако другие авторы считают, что очень низкие уровни ДГЭА-С связаны со степенью депрессивных симптомов у женщин в возрасте 49–65 лет [15]. В нескольких исследованиях выявлена значимая связь низкого уровня ДГЭА-С с наличием депрессивных симптомов у женщин старшего возраста [20, 22, 23], в то время как в других исследованиях были получены противоположные результаты [24, 25].

Когнитивная функция

Связь уровня эндогенного тестостерона с когнитивной функцией женщин данного возраста до сих пор противоречива. Тестостерон оказывает нейропротективное действие в головном мозге путем регуляции накопления β -амилоидного протеина, что можно расценивать как профилактику болезни Альцгеймера [26]. Имеются публикации, где обнаружена связь уровня тестостерона с когнитивной деятельностью в зависимости от пола [27, 28]. Согласно результатам Ryan J. и др. высокий коэффициент Т/Е является предиктором улучшения смысловой памяти у женщин в постменопаузе [29]. Несколько исследований не смогли обнаружить связь между уровнем ДГЭА-С и когнитивной деятельностью [24, 30], хотя Hillen T. и др. сообщили, что более низкий уровень ДГЭА-С наблюдается у женщин с болезнью Альцгеймера [31].

Сексуальная активность

Наиболее распространенный симптом дефицита андрогенов у женщин — это снижение либидо [32]. Имеются данные, что уровень эндогенного тестостерона оказывает минимальное влияние на уровень сексуального желания у женщин 42–52 лет [16]. Однако в других исследованиях доказана корреляция между низким уровнем тестостерона и снижением либидо у женщин в пременопаузе [33, 34]. Alarslan D. и др. также считают, что низкий уровень тестостерона является предиктором сексуальной дисфункции [35]. Что касается уровня ДГЭА-С у женщин в постменопаузе со сниженным сексуальным желанием, то установлено, что этот гормон также был ниже, чем в контрольной группе женщин соответствующего возраста [36]. Представляет интерес сообщение, что у женщин в пре- и постменопаузе с отсутствием либидо уровни общего, свободного тестостерона и ДГЭА-С были ниже, чем у здоровых волонтеров соответствующего возраста с сопоставимым ИМТ и менопаузой [37].

Влияние эндогенного андрогена на кости и липидный профиль женщин

Состояние костной ткани

Андрогены играют важную роль в физиологии костной системы. Рецепторы к андрогенам обнаружены в клетках костной ткани: остеокластах, остеocyтах и в большом количестве в остеобластах [38]. Выявлено, что женщины в период постменопаузы с переломом бедра имеют статистически значимо более низкий уровень свободного тестостерона и более высокий уровень ГСПГ по сравнению с женщинами соответствующего возраста без переломов [39]. В когортном исследовании, проведенном Cummings S.R. и соавт., также подтверждено повышение относительного риска переломов бедра при низком уровне свободного тестостерона и высоком уровне ГСПГ у женщин в возрасте 65 лет и более [40].

Метаболизм липидов, сердечно-сосудистые заболевания и смертность

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что высокий уровень эндогенного тестостерона сопровождается неблагоприятным влиянием на липидный профиль крови, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсулинорезистентность у женщин в климактерии. Для общего и свободного тестостерона доказаны положительные корреляции с общим холестерином, ЛПНП и ТГ и отрицательные корреляции с ЛПВП [41, 42]. Высокий уровень свободного тестостерона сопровождается повышенной частотой ССЗ [43, 44] и инсулинорезистентностью [45, 46]. Недавно было доказано, что высокий уровень тестостерона связан с субклиническим атеросклерозом у здоровых женщин менопаузального возраста [47]. В популяционном исследовании уровень свободного тестостерона положительно коррелировал с ИМТ у женщин, но не у мужчин.

С другой стороны, взаимосвязь ДГЭА-С с метаболизмом липидов, частотой ССЗ и смертностью противоречива. В более ранних исследованиях указывалось, что уровень

ДГЭА-С не влияет на риск развития смертельного ССЗ [48], смертность [49] и липидный спектр [50] у женщин. Однако Triverdi D. P. и др. сообщили, что наибольший уровень смертности наблюдался при наивысшем quartile ДГЭА-С у женщин 65–76 лет, в то время как наибольший уровень смертности у пожилых мужчин наблюдался при наименьшем quartile ДГЭА-С [51]. Установлено, что уровень ДГЭА-С положительно коррелировал с ЛПНП у японок [52]. Последние данные, опубликованные в литературных источниках, свидетельствуют о том, что ДГЭА-С обладает протективным эффектом на сосуды. Так, Yoshida S. и др. установили, что ДГЭА-С сопровождается повышенным кровотоком в сонных артериях у пожилых женщин [53]. Более низкие уровни ДГЭА-С могут быть связаны с высокой смертностью от ССЗ у женщин в постменопаузе с факторами риска развития ССЗ [54]. Было также показано, что низкий уровень ДГЭА-С сопровождается повышенной частотой сужения артерий у женщин менопаузального возраста [47]. Casson P. R. и др. выявили корреляцию между высоким уровнем тестостерона и максимальной кислородной емкостью крови у женщин без ожирения, а высокий уровень ДГЭА-С коррелирует с большей чувствительностью к инсулину. Авторы полагают, что этот эндогенный андроген может играть роль в поддержании метаболических, морфометрических и функциональных параметров у женщин в постменопаузе [55].

Эндогенные андрогены и рак молочной железы у женщин

Механизмы, с помощью которого эстрогены могут ускорять развитие рака молочной железы у женщин, были четко описаны. Однако роль андрогенов менее ясна, хотя было показано, что андрогены могут прямо стимулировать рост раковых клеток в молочной железе человека [56]. Другими авторами установлено, что высокие уровни тестостерона и эстрадиола в сыворотке предшествуют развитию раку молочной железы у женщин в период постменопаузы [57]. Анализ мировых проспективных исследований показал четкую связь уровней тестостерона и ДГЭА-С с риском развития рака молочной железы у женщин в период постменопаузы [58]. Подобные выводы были получены в исследовании «случай — контроль» [59] и крупном многоцентровом когортном исследовании [60]. Недавнее исследование показало, что высокие уровни циркулирующих общего и свободного тестостерона сопровождаются риском развития рака молочной железы у женщин в период постменопаузы, в то время как уровень циркулирующего эстрадиола не сопровождался риском развития рака молочной железы [61]. Высокий уровень общего тестостерона также значимо сопровождается повышенным риском развития эстроген-рецепторнозависимых раков молочных желез. Однако Danforth K. N. и др. не обнаружили значимых связей между общим баллом риска развития рака молочной железы и уровнями андрогенов, таких как тестостерон, свободный тестостерон и ДГЭА-С [62].

Результат исследования здоровья медсестер (Nurses' Health Study) представляет данные 20-летнего последующего периода после оценки гормонального статуса

женщин. Авторы исследования пришли к следующему заключению: «результаты исследования поддерживают гипотезу, что единственное измерение уровня половых гормонов в крови может предсказать повышение риска рака молочной железы в течение 16–20 лет до его диагностирования. У женщин, имевших самые высокие значения эстрадиола, свободного эстрадиола, тестостерона, свободного тестостерона и ДГЭА-С и низкий уровень ГСПГ, риск рака молочной железы выше на 50–110 %, $p \leq 0,001$ » [100].

Терапия тестостероном и ДГЭА-С женщинам с дефицитом андрогенов

Логично, что женщинам с дефицитом андрогенов показана терапия экзогенным тестостероном. В последние годы достигнут значительный прогресс в фармакотерапии тестостероном (пластыри, кремы и гели для чрескожного введения тестостерона). В исследовании, проведенном Goldstat R. и соавт., выявлено, что применение крема с тестостероном в течение 12 недель улучшает самочувствие, настроение и сексуальную функцию без каких-либо побочных эффектов действия у женщин в пременопаузе с низким либидо и низким уровнем тестостерона [63]. Другие авторы считают, что трансдермальный тестостерон в дозе 300 мкг в день эффективен в плане повышения сексуального желания у женщин с хирургической и естественной менопаузой [64] и у женщин с гипоактивным нарушением сексуального желания после хирургической менопаузы [65, 66] без каких-либо значимых побочных эффектов. Трансдермальное использование тестостерона, согласно данным Davis S. R. и соавт., приводит к умеренному повышению сексуальной функции у женщин в постменопаузе [67]. Согласно исследованиям Burger H. G. и соавт. импланты эстрадиола и тестостерона у женщин в постменопаузе повышают сниженное либидо и недостаточную концентрацию внимания, снижают усталость [68]. Результаты кохрановского мета-анализа показали, что гормональная терапия (ГТ) с добавлением тестостерона повышает либидо, сексуальную функцию и сексуальную активность по сравнению с применением стандартной ГТ [69]. Положительный эффект комбинированной терапии на костный метаболизм наблюдали Barrett-Connor E. и соавт.: моноэстроген отдельно и эстроген вместе с тестостероном повышали МПКТ в области бедра и позвоночника у женщин в постменопаузе, но наибольший эффект отмечен у женщин с хирургической менопаузой при приеме высоких доз комбинации эстрогена и тестостерона [70]. Следовательно, тестостерон оказывает благоприятное влияние на самочувствие, повышает МПКТ и снижает общую слабость, а также улучшает сексуальную функцию и повышает сексуальную активность. С другой стороны, имеются публикации о том, что короткий курс лечения тестостероном не влияет на вербальную память у здоровых женщин в постменопаузе [71].

Однако до сих пор существуют противоречия относительно применения терапии тестостероном у женщин. К сообщаемым рискам и побочным эффектам терапии тестостероном относят появление гирсутизма, акне, ало-

печии, печеночной недостаточности, снижение тембра голоса, аномальные изменения липидного профиля и вирилизацию плода женского пола при беременности. Другой серьезный вопрос применения тестостерона заключается в том, оказывает ли он стимулирующее влияние на молочные железы или эндометрий. Предполагаемые механизмы действия тестостерона включают конверсию его в эстроген под воздействием ароматазы или прямую стимуляцию андрогеновых рецепторов в ткани молочной железы. Результаты проспективного когортного исследования Nurses' Health Study свидетельствуют о наличии повышенного относительного риска развития рака молочной железы у женщин, применяющих эстроген с тестостероном, по сравнению с теми, кто никогда не применял этой терапии, и риск был значительно выше, чем риск при терапии только эстрогенами [72]. Однако некоторые авторы не подтверждают концепцию повышения риска развития рака молочной железы при применении тестостерона и предполагают, что он не влияет или снижает риск рака молочной железы с помощью антагонистического действия с эстрогенами на молочные железы [73]. С другой стороны, мало данных по безопасности влияния терапии тестостероном на эндометрий. Лишь в одном опубликованном Panzer С. и соавт. исследовании указывается, что менопаузальная терапия тестостероном у женщин с хирургической и естественной менопаузой с низким сексуальным желанием не повышает риск развития рака молочной железы или эндометрия [74].

При приеме тестостерона внутрь не выявлено повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний (нарушений артериального давления, сосудистой реактивности, вязкости крови, концентраций гемоглобина, факторов свертывания или чувствительности к инсулину) и наблюдается снижение ЛПНП [73]. Кроме того, не установлено повышенного риска гепатотоксичности тестостерона при его использовании в виде трансдермального пластыря или геля, когда отсутствует первичный пассаж в печени [75]. В настоящее время терапию тестостероном рекомендуют сократить до короткого курса, пока нет ответов на вопросы отдаленной безопасности. Некоторые побочные эффекты при терапии тестостероном у женщин были снижены после оптимизации протоколов лечения для достижения физиологических уровней тестостерона [67].

Физиологическая роль ДГЭА до конца не понятна. Несмотря на широкое применение ДГЭА как пищевой добавки, ни одно разработанное научное исследование не установило эффективность и безопасность терапии ДГЭА. Ни одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование не выявило благоприятного влияния ДГЭА на сознание, внимание или память [76]. Только Wolkowitz О. М. и соавт. сообщили, что лечение ДГЭА обладает значимым полезным влиянием на депрессивные симптомы у пациентов с депрессией [77]. На основании проведенных собственных исследований Cameron D. R. и соавт. сделали вывод, что при приеме внутрь ДГЭА в дозах 30–50 мг достигается физиологический уровень андрогенов в сыворотке крови, а доза 50 мг ДГЭА улучшает сексуальную функцию и настроение и сни-

жает симптомы усталости и истощения у женщин [78]. Недавнее исследование выявило, что введение ДГЭА во влагалище может быть использовано в лечении атрофии влагалища [79].

Влияние гестагенов с андрогенным эффектом

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) показана женщинам с менопаузальными симптомами. Добавление гестагена необходимо при проведении терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой, даже если доза эстрогена низкая, так как имеются сообщения, что у женщин с интактной маткой при применении ультранизких доз эстрогена наблюдаются гиперплазия эндометрия и рак эндометрия [80]. Известно, что некоторые гестагены (медроксипрогестерон, левоноргестрел и норэтистерона ацетат) обладают андрогенной активностью [81]. Эстроген оказывает благоприятное влияние на чувствительность к инсулину, артериальное давление и метаболизм липидов, но андрогенные эффекты гестагенов обладают негативным влиянием на перечисленные выше эффекты эстрогена. Кроме того, есть данные о том, что гестагены, относящиеся к классу нортестостерона, такие как левоноргестрел и норэтистерон, связаны с повышением риска рака молочной железы [82]. Следовательно, при применении вышеуказанных гестагенов необходимо уделять внимание метаболизму липидов, чувствительности к инсулину и риску развития рака молочной железы.

ГСПГ и андрогены

Определение общего тестостерона недостаточно для оценки андрогенного статуса в системном кровотоке у женщин. Менее 2 % тестостерона циркулирует в абсолютно свободном состоянии в крови. Примерно 60–65 % тестостерона циркулирует в периферической крови в связанном состоянии с ГСПГ, оставшееся количество связано с альбумином (35–40 %) и в небольшом количестве — с кортикостероидсвязывающим глобулином (КСГ) (менее 5 %). Поскольку связь с альбумином и КСГ относительно слабая, тестостерон может легко отщепляться от этих белков и взаимодействовать со своими рецепторами. ГСПГ выполняет функцию циркулирующего резервуара этого сильного андрогена.

Изменение уровня ГСПГ

До сих пор противоречиво мнение об изменении уровня циркулирующего ГСПГ у женщин с возрастом. Имеются данные, что уровень ГСПГ с возрастом постепенно падает [7]. Однако есть сообщения, что ГСПГ фактически не меняется у женщин, в то время как у мужчин он увеличивается более чем в два раза на протяжении жизни [5]. Популяционное исследование показало, что уровень ГСПГ у женщин постепенно снижается в период перед наступлением менопаузы и увеличивается с возрастом после менопаузы, в то время как уровень ГСПГ положительно коррелирует с возрастом у мужчин. В дополнение к этому кривая изменения уровня ГСПГ имеет U-образный тип во время семи этапов менопаузального перехода [99].

Действие ГСПГ

Многими исследованиями доказано, что у женщин высокий уровень ГСПГ сопровождается благоприятным липидным профилем и снижением частоты ССЗ и метаболического синдрома. ГСПГ отрицательно коррелирует с общим холестерином, ЛПНП и ТГ и положительно — с ЛПВП [42, 83–85]. Низкий уровень ГСПГ сопровождается увеличением частоты ССЗ [43, 44]. Уровень ГСПГ имеет отрицательную связь с гиперинсулинемией [86] и риском развития метаболического синдрома [16, 87]. Также доказано, что уровень ГСПГ отрицательно коррелирует с индексом оценки гомеостаза как у мужчин, так и у женщин [88]. Следовательно, ГСПГ может оказывать биологическое воздействие в регуляции уровня свободных радикалов половых стероидных гормонов и играть важную роль в метаболизме липидов и чувствительности к инсулину.

На уровень циркулирующего в системном кровотоке ГСПГ оказывают влияние многие факторы (см. табл.).

Места продукции андрогенов у женщин в период постменопаузы

Остается спорным, вырабатывают ли яичники андрогены в период постменопаузы. Сообщается, что циркулирующие андрогены у женщин в период постменопаузы образуются не в яичниках, а в надпочечниках, так как уровни андрогенов у женщин в постменопаузе не отличаются при естественном и хирургическом ее наступлении [89]. Позднее в перекрестном исследовании было показано, что уровни общего и свободного тестостерона у женщин 55 лет и старше с двухсторонней овариэктомией были значимо ниже, чем у женщин соответствующего возраста [90]. Длительное исследование также показало снижение на 42 % уровня тестостерона у женщин в период постменопаузы, которым была проведена овариэктомия, предполагая, что постменопаузальный яичник является гормонально активным и вносит значительный вклад в пул циркулирующего тестостерона [91]. Некоторые исследования также показали, что у женщин с двухсторонней овариэктомией уровни тестостерона были ниже, чем у женщин с естественной менопаузой [92–94]. Вuì Н. N. и соавт. обнаружили значительное падение уровней тестостерона после двусторонней овариэктомии, но значимой разницы после естественной менопаузы при применении изотопной жидкостной хроматографической масс-спектрометрии не выявлено [95]. Однако совсем недавно было показано, что уровни тестостерона и ДГЭА-С не отличаются значимо между женщинами с хирургической и естественной менопаузой [96].

Определение тестостерона

Определение уровня общего или свободного тестостерона необходимо для установления диагноза истинного дефицита андрогенов. Однако применяемые в настоящее время методы для определения уровня тестостерона у женщин, особенно в период климактерия, далеки от совершенства [97]. Последние достижения по применению ультравысокочувствительных методов, таких как тандемная масс-спек-

Таблица
Факторы, влияющие на уровень ГСПГ

Повышают уровень ГСПГ	Снижают уровень ГСПГ
Эстрогены	Пролактин
Дефицит тестостерона	Терапия андрогенами
Дефицит гормона роста	Акромегалия и гормон роста
Гипертиреоз	Гипотиреоз
Гепатиты	Нефротический синдром
Циррозы печени	Кортикостероиды
Фентоин	Гиперинсулинемия
Возраст	Гестагены
	Недостаточное питание
	Избыточная масса тела

трометрия с газовой или жидкостной хроматографией, улучшили технологию оценки тестостерона. Прогресс в технологии могут помочь клиницистам выявлять дефицит андрогенов у женщин и облегчат возможности лечения при заместительной терапии тестостероном.

Заключение

Высокие или низкие уровни циркулирующих андрогенов могут оказать отрицательное влияние на здоровье женщины. Чрезмерный уровень эндогенного тестостерона может сопровождаться неблагоприятными профилями липидов, инсулинорезистентностью и развитием рака молочной железы у женщин в постменопаузе. С другой стороны, недостаток тестостерона приводит к нарушению сексуальной жизни, снижению либидо и депрессивному настроению. Для оптимального физиологического и психологического здоровья женщин необходимо, чтобы уровни циркулирующего тестостерона находились в пределах нормативных значений. Соответствующий уровень андрогенов может играть важную роль в метаболических, психологических и сексуальных функциях у женщин. Различные симптомы и заболевания вследствие недостаточности тестостерона у женщин в постменопаузе могут быть вызваны индивидуальным различием или уровнем ГСПГ. Согласно гипотезе эстрогенового порога, выдвинутой Barbieri R. L., ткани различаются по своей чувствительности к эстрадиолу [98]. Так же как и эстроген, чувствительность к андрогену может отличаться в разных тканях, даже если порог узкий. Кроме того, влияние тестостерона и ДГЭА-С у женщин может отличаться.

У большинства женщин в постменопаузе уровень андрогенов снижается. Роль дефицита андрогенов в развитии сексуальной дисфункции до конца не изучена. Скорее всего, она носит многофакторный характер. Клинические исследования подтверждают эффективность применения трансдермальных препаратов, содержащих низкие дозы тестостерона у женщин со сниженным либидо. Однако женщины должны быть предупреждены о достоинствах и недостатках этой терапии, не утвержденной FDA. В России нет препаратов, содержащих тестостерон, разрешенных к применению у женщин.

В идеале гормональная менопаузальная терапия (МГТ) должна оказывать тканеспецифическое действие, причем эстрогенный компонент устраняет приливы и предотвращает потерю костной ткани, в то время как прогестинный компонент защищает эндометрий. МГТ должна также оказывать положительные эффекты на сосудистую систему и влагалище, не вызывая неблагоприятных эффектов на метаболические пути, управляемые печенью, и не стимулируя пролиферативные процессы в эндометрии и ткани молочных желез.

Рассматривая МГТ с этих позиций, следует особо остановиться на синтетическом стероиде тиболоне, структурная молекула которого аналогична норэтинодрелу. С 2003 года тиболон относился к классу STEAR — селективный тканеспецифичный модулятор эстрогеновых рецепторов. С 2008 года — к классу гестагенов.

Среди широкого спектра лекарственных средств, предназначенных для гормонотерапии менопаузальных расстройств у женщин в постменопаузе, при наличии у женщин гипогонадизма следует выбирать тиболон (лидибон). В отличие от других препаратов, применяемых для гормонотерапии, тиболон представляет собой молекулу гестагена, относящегося к классу норстероидов. При приеме тиболона внутрь образуются три метаболита (3 α -ОН тиболон, 3 β -ОН тиболон, 4 Δ -изомер), которые избирательно связываются с андрогенными, прогестероновыми и эстрогенными рецепторами в тканях-мишенях. Так, 4 Δ -изомер связывается в матке только с рецепторами прогестерона, оказывая антипролиферативный эффект. Положительное влияние тиболона на сексуальную функцию у женщин в пери- и постменопаузе подтверждено многими исследованиями.

Тиболон улучшает эмоциональный тонус и сексуальную функцию женщин, особенно в отношении таких показателей, как желание и возбуждение, по-видимому, за счет уникального сочетания эстрогенного и слабого андрогенного влияния (данные исследования LISA). Тиболон — препарат выбора у женщин при жалобах на снижение либидо и невозможность устранить этот симптом при классической терапии МГТ [101].

Тиболон уменьшает местные вагинальные симптомы и лечит атрофию слизистой влагалища, оказывает положительное влияние на сексуальное благополучие и является более эффективным, чем пероральная ЭПТ/ЭТ в некоторых отношениях, а именно: возбуждение, желание и удовлетворение. Тиболон оказывает положительное влияние на настроение и качество жизни [102].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Randolph JF, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RD: Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: Effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1555–1561, 2004.
2. Yasui T, Uemura H, Irahara M, Arai M, Kojimahara N, Okabe R, Ishii Y, Tashiro S, Sato H: Differences in sensitivity to cold in Japanese men and postmenopausal women aged 50 years. *Gender Medicine* 4: 359–366, 2007.
3. Braunstein GD: Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 77: S94–99, 2002.
4. Spencer JB, Klein M, Kumar A, Azziz R: The age-associated decline of androgens in reproductive age and menopausal black and white women. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4730–4733, 2007.

5. Khosla S, Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL: Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2266–2274, 1996.
6. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL: A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and sex hormone binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2832–2938, 2000.
7. Sowers MFR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Karvonen-Gutierrez CA, Randolph Jr JF: Testosterone, sex hormone-binding globulin and free androgen index among adult women: chronological and ovarian aging. *Hum Reprod* 24: 2279–2285, 2009.
8. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N: Executive summary: Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 76: 874–878, 2001.
9. Torrens JL, Sifton-Tyrell K, Zhao X, Matthews K, Brockwell S, Sowers M, Santoro N: Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in mid-life women. *Menopause* 16: 257–264, 2009.
10. Crawford S, Santoro N, Laughlin GA, Sowers MF, McConnell D, Sifton-Tyrell K, Weiss G, Yuga M, Randolph J, Lasley B: Circulating Dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2945–2951, 2009.
11. Lasley BL, Crawford SL, Laughlin GA, Santoro N, McConnell DS, Crandall C, Greendale GA, Polotsky AJ, Yuga M: Circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women who underwent bilateral salpingo-oophorectomy during the menopausal transition. *Menopause* 18: 494–498, 2011.
12. Liu D, Dillon JS: Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor couple to Gi2.3. *Bio Chem* 277: 21379–21388, 2002.
13. West SL, D'Aloisio AA, Agans RP, Kalsbeck WD, Borisov NN, Thorp JM: Prevalence of low sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in a nationally representative sample of US women. *Arch Intern Med* 168: 1441–9, 2008.
14. Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG: Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 10: 421–432, 2004.
15. Haren MT, Malmstrom TK, Banks WA, Patrick P, Miller DK, Morley JE: Lower serum DHEAS levels are associated with a higher degree of physical disability and depressive symptoms in middle-aged to older African American women. *Maturitas* 57: 347–360, 2007.
16. Santoro N, Torrens J, Crawford S, Allsworth JE, Finkelstein JS, Gold EB, Korenman S, Lasley WL, Luborsky JL, McConnell D, Sowers MF, Weiss G: Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4836–45, 2005.
17. Bell RJ, Donath S, Davison SL, Davis SR: Endogenous androgen levels and well-being: differences between premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 13: 65–71, 2006.
18. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell ES: Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 15: 223–232, 2008.
19. Gallicchio L, Schilling C, Miller SR, Zacur H, Flaws JA: Correlates of depressive symptoms among women undergoing the menopausal transition. *J Psychosom Res* 63: 263–268, 2007.
20. Morsink LF, Vogelzang N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, Yaffe K, Simonsick E, Newman AB, Kritchevsky SB, Penninx BW: Health ABC Study. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC Study. *Psychoneuroendocrinol* 32: 874–883, 2007.
21. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, Randolph JF Jr, Matthews KA: Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 67: 598–607, 2010.
22. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A: Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 47: 685–691, 1999.
23. Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE: Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13410–13415, 1996.
24. Rigaud AS, Pellerin J: Neuropsychic effects of dehydroepiandrosterone. *Ann Med Interne* 152 [Suppl 3]: IS43–49, 2001.
25. Wolf OT, Kirschbaum C: Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Rev* 30: 264–288, 1999.
26. Spencer JL, Waters EM, Romeo RD, Wood GE, Milner TA, McEwen BS: Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function. *Front Neuroendocrinol* 29: 219–237, 2008.
27. Hogervorst E, Matthews FE, Brayne C: Are optimal levels of testosterone associated with better cognitive function in healthy older women and men? *Biophys Biochim Acta* 1800: 1145–1152, 2010.
28. Thilers PP, MacDonald SW, Herlitz A: The association between endogenous free testosterone and cognitive performance: a population-based study in 35 to 90-year-old men and women. *Psychoneuroendocrinol* 31: 565–576, 2006.

29. Ryan J, Stanczyk FZ, Dennerstein L, Mack WJ, Clark MS, Szoek C, Kildea D, Henderson VW: Hormone levels and cognitive function in postmenopausal midlife women. *Neurobiol Aging*: Dec 14. [Epub ahead of print], 2010.
30. Vallee M, Mayo W, Le Moal M: Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Rev* 37: 301–312, 2001.
31. Hillen T, Lun A, Reischies FM, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT: DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 47: 161–163, 2000.
32. Karpf JM, Simon JA: The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas* 63: 213–219, 2009.
33. Riley A, Riley E: Controlled studies on women presenting with sexual disorders: I. Endocrine status. *J Sex Marital Ther* 26: 269–283, 2000.
34. Guay AT: Decreased testosterone in regularly menstruating women with decreased libido: a clinical observation. *J Sex Marital Ther* 27: 513–519, 2001.
35. Alarlan D, Sarandol A, Congiz C, Develioglu OH: Androgens and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women. *J Obstet Gynecol Res* 37: 1027–1034, 2011.
36. Guay AT, Jacobson J: Decreased free testosterone and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) levels in women with decreased libido. *J Sex Marital Ther* 28, Suppl 1: 129–142, 2002.
37. Turna B, Apaydin E, Semerci B, Altay B, Cikili N, Nazli O: Women with low libido: correlation of decreased androgen levels with female sexual function index. *Intern J Impotence Res* 17: 148–153, 2005.
38. Abu EO, Horner V, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE: The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3493–3497, 1997.
39. Davidson BJ, Ross RK, Paganini-Hill A, Hammond GD, Siiteri PK, Judd HL: Total and free estrogens and androgens in postmenopausal women with hip fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 115–120, 1982.
40. Cummings SR, Browner WS, Bauer DC, Stone K, Ensrud KE, Jamal S, Ettinger B: Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporosis Fractures Research Group. *N Eng J Med* 339: 733–738, 1998.
41. Shelly JM, Green A, Smith AMA, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H: Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 8: 39–45, 1998.
42. Lambroudiaki I, Christodoulakos G, Rizo D, Economou E, Argeitis I, Vlachou S, Creatsa M, Kouskouni E, Botsis D: Endogenous sex hormones and risk factors for atherosclerosis in healthy Greek postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 154: 907–16, 2006.
43. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR, Buring JE: Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 108: 1688–1693, 2003.
44. Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, Chae C, Lasley BL, Brockwell S, Pasternak RC, Lloyd-Jones D, Sowers MF, Torrens JL: Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the study of women across the nation (SWAN). *Circulation* 111: 1242–1249, 2005.
45. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI: Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: Results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1646–1652, 2003.
46. Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA: Androgenicity and obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women. *Metabolism* 53: 507–512, 2004.
47. Creatsa M, Armeni E, Stamatiopoulos K, Rizo D, Georgopoulos G, Kazani M, Alexandrou A, Dendrinos S, Augoulea A, Papamichael C, Lambroudiaki I: Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism* 2011 [Epub ahead of print].
48. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D: Dehydroepiandrosterone sulfate dose not predict cardiovascular death in postmenopausal women: The Rancho Bernardo Study. *Circulation* 91: 1757–1760, 1995.
49. Mazat J, Lafont S, Berr C, Debuire B, Tessier JF, Dartigues JF, Baulieu EE: Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 8145–8150, 2001.
50. Osmanagaoglu MA, Okumus B, Osmanagaoglu T, Bozkaya H: The relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and bone mineral density, lipids, and hormone replacement therapy in premenopausal and postmenopausal women. *J Women's Health* 13: 993–999, 2004.
51. Trivedi DP, Khaw KT: Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4171–4177, 2001.
52. Yasui T, Uemura H, Irahara M, Arai M, Kojimahara N, Okabe R, Ishii Y, Tashiro S, Sato H: Associations of endogenous sex hormones and sex hormone-binding globulin with lipid profiles in aged Japanese men and women. *Clinica Chimica Acta* 398: 43–47, 2008.
53. Yoshida S, Aihara K, Azuma H, Uemoto R, Sumitomo-Ueda Y, Yagi S, Ikeda Y, Iwase T, Nishio S, Kawano H, Miki J, Yamada H, Hirata Y, Akaike M, Sata M, Matsumoto T: Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function. *Atherosclerosis* 212: 310–315, 2010.
54. Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, Johnson BD, Shaw LJ, Azziz R, Braunstein GD, Pepine CJ, Bittner V, Vlado DA, Stanczyk FZ, Bairey Merz CN: DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4985–92, 2010.
55. Casson PR, Toth MJ, Johnson JV, Stanczyk FZ, Casey CL, Dixon ME: Correlation of serum androgens with anthropometric and metabolic indices in healthy, nonobese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4276–4282, 2010.
56. Lippman M, Bolan G, Huff K: The effects of androgens and antiandrogens on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Res* 36: 4610–4618, 1976.
57. Berrino F, Muti P, Micheli A, Bolelli G, Krogh V, Sciarino R, Pisani P, Panico S, Secreto G: Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 88: 291–296, 1996.
58. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G: Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 94: 606–616, 2002.
59. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE: Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 96: 1856–65, 2004.
60. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, Dossus L, Lukanova A, Bingham S, Khaw KT, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, van Gils CH, Grobbee D, Boeing H, Lahmann PH, Nagel G, Chang-Claude J, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Thiébaud A, González CA, Quirós JR, Tormo MJ, Ardanaz E, Amiano P, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Trichopoulos A, Kalapothaki V, Trichopoulos D, Ferrari P, Norat T, Saracci R, Riboli E: Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Endocr Relat Cancer* 12: 1071–82, 2005.
61. Sieri S, Krogh V, Bolelli G, Abagnato CA, Grioni S, Pala V, Evangelista A, Allemani C, Micheli A, Tagliabue G, Schunemann HJ, Menard S, Berrino F, Muti P: Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 169–176, 2009.
62. Danforth KN, Eliassen AH, Tworoger SS, Missmer SA, Barbieri RL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE: The association of plasma androgen levels with breast, ovarian and endometrial cancer risk factors among postmenopausal women. *Int J Cancer* 126: 199–207, 2010.
63. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR: Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 10: 390–398, 2003.
64. Nappi RE, Albani F, Santamaria V, Tonani S, Martini E, Terreno E, Brambilla E, Palatfi F: Menopause and sexual desire: the role of testosterone. *Menopause Int* 16: 162–168, 2010.
65. Simon J, Braunstein G, Natchtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S: Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5226–5233, 2005.
66. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buser JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB: Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women. *Arch Intern Med* 165: 1582–1589, 2005.
67. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, Braunstein GD, Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, Koch H, Moufargue A, Studd J: APH-RODITE Study Team: Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Eng J Med* 359: 2005–17, 2008.
68. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N: The management of persistent symptoms with estradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas* 6: 351–358, 1984.
69. Somboonporn W, Davis S, Seif M, Bell R: Testosterone for peri- and postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005: 4 [article no: CD004509].
70. Barrett-Connor E, Young R, Notelovitz M, Sullivan J, Wiita B, Yang HM, Nolan J: A two year, double-blind comparison of estrogen androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med* 44: 1012–1020, 1999.
71. Kocosko-Maras L, Zethraeus N, Radestad AF, Ellingsen T, von Schoultz B, Johansson M, Hirschberg AL: A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 95: 152–157, 2010.
72. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA: Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 166: 1483–9, 2006.
73. Braunstein GD: Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril* 88: 1–17, 2007.
74. Panzer C, Guay A: Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *J Sex Med* 6: 8–18, 2009.
75. Shufelt CL, Braunstein GD: Safety of testosterone use in women. *Maturitas* 63: 63–66, 2009.
76. Buvat J: Androgen therapy with dehydroepiandrosterone. *World J Urol* 21: 346–355, 2003.
77. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L: Double blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 156: 646–649, 1999.
78. Cameron DR, Braunstein GD: The use of dehydroepiandrosterone therapy in clinical practice. *Treat Endocrinol* 4: 95–114, 2005.

79. Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas* 70: 22–25, 2011.
80. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I: Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 29: 1824–8, 1999.
81. Nath A, Sitruk-Ware R: Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. *Climacteric* 12 Suppl 1: 96–101, 2009.
82. Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E, Braendle W, Bastert G, Hentschel S, Berger J, Chang-Claude J: Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 123: 933–41, 2008.
83. Bataille V, Perret B, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Ducimetiere P, Bard JM, Ferrières J: Sex hormone-binding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study. *Atherosclerosis* 179: 369–373, 2005.
84. Kupelian V, page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB: Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 843–850, 2006.
85. Mudai S, Dobs AS, Ding J, Cauley JA, Szklo M, Golden SH: Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: The atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1202–1209, 2005.
86. Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, Simon D: Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the telecom study. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 283–7, 1993.
87. Hajmar S, Despres JP, Couillard C, Lemieux S, Tremblay A, Prud'homme D, Tchernof A: Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metabolism* 52: 724–730, 2003.
88. Yasui T, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Uemura H, Irahara M, Arai M, Kojimahara N, Okabe R, Ishii Y, Tashiro S, Sato H: Association of adiponectin with sex hormone-binding globulin levels in aging male and female populations. *Clinica Chimica Acta* 386: 69–75, 2007.
89. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Lilgron E, Schaison G: The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5060–5066, 2001.
90. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR: Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3847–3853, 2005.
91. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ: Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3040–3043, 2007.
92. McTiernan A, Wu L, Barnabei VM, Chen C, Hendrix S, Modugno F, Rohan T, Stanczyk FZ, Wang CY: Relation of demographic factors, menstrual history, reproduction and medication use to sex hormone levels in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 108: 217–231, 2008.
93. Korse CM, Bonfrer JMG, van Beurden M, Verheijen RHM, Rookus MA: Estradiol and testosterone levels are lower after oophorectomy than after natural menopause. *Tumor Biol* 30: 37–42, 2009.
94. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group: Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *British J Cancer* 105: 709–722, 2011.
95. Bui HN, Struys EA, Martens F, de Ronde W, Thienpont LM, Kenemans P, Verhoeven MO, Jakobs C, Dijkstra-Hoem HM, Blankenstein MA: Serum testosterone levels measured by isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry in postmenopausal women versus those in women who underwent bilateral oophorectomy. *Ann Clin Biochem* 47: 248–252, 2010.
96. Alarslan D, Sarandol A, Cengiz C, Develioglu OH: Androgen and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 37: 1027–1034, 2011.
97. Demers LM: Androgen deficiency in women: role of accurate testosterone measurements. *Maturitas* 67: 39–45, 2010.
98. Barbieri RL: Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 166: 740–745, 1992.
99. Yasui T, Matsui S, Tani A, Kunimi K, Yamamoto S, Irahara M. Androgen in postmenopausal women. *The Journal of Medical Investigation* Vol. 59: 12–27, 2012.
100. Zhang X., Tworoger SS., Eliassen AH., Hankinson SE: Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 137: 883–92, 2013.
101. Nijland E. A., Weijmar-Schultz W. C., Nathorst-Boos J. et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial // *J. Sex Med.* 2008. Vol. 5. P. 646–656.
102. Baber R.J., Panay N., Fenton A. Collaborative Group. International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *IMS. Climacteric*, 2016; 19, 109–150.

Для цитирования. Зайдиева Я.З. Гормональный профиль у женщин в постменопаузе: нужна ли терапия андрогенами? // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 32–40.





XII РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Мать и Дитя



**26–28 июня
2019 года**



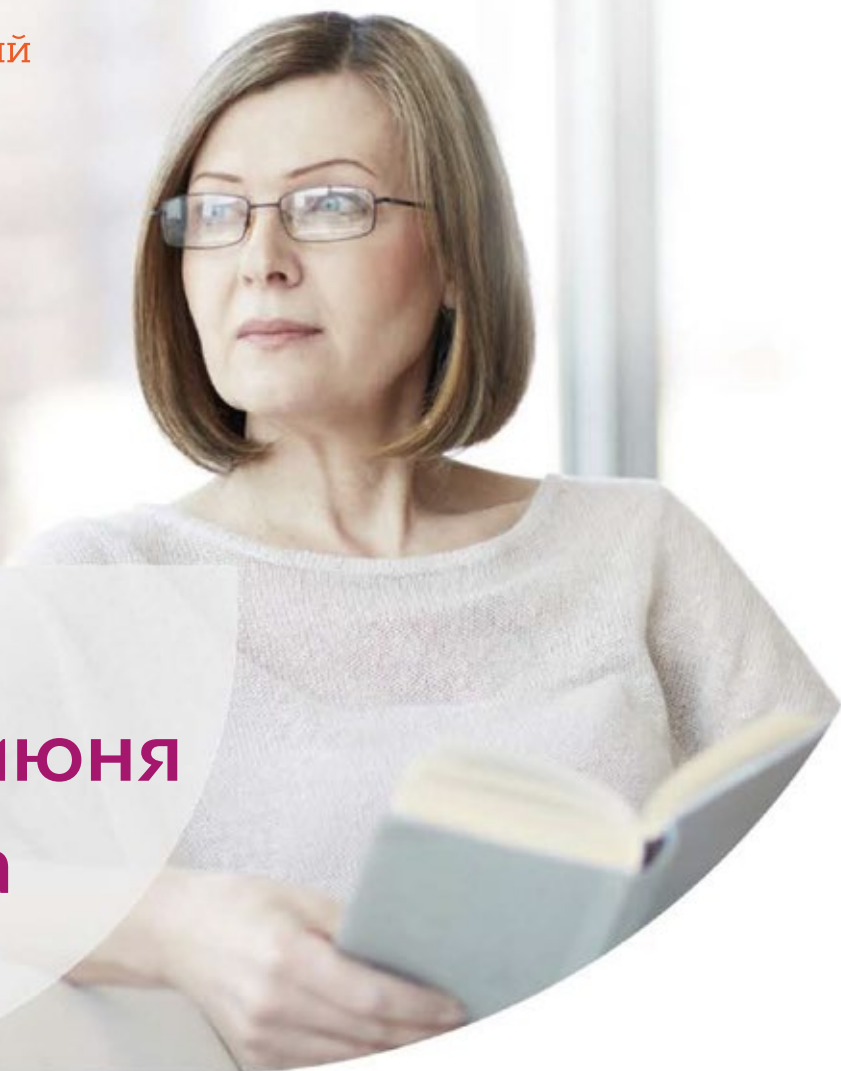
**г. Сочи,
Конференц центр
Гостиничного комплекса
Пулман Сочи Центр
Меркьюр Сочи Центр**



mother-child.ru
mediexpo.ru



I Национальный
Конгресс по
Менопаузе



31 мая – 02 июня
2019, Москва

I Национальный конгресс по менопаузе
с международным участием



*Место
проведения*

Москва, ФГБУ «Научный
медицинский исследовательский
центр эндокринологии»
Минздрава России



Аудитория

Гинекология, эндокринология,
дерматология, урология,
кардиология, геронтология,
неврология, ревматология, терапия

www.menopause-congress.ru