

МАТЮШЕНКО

Мария Владимировна

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
С ОЖИРЕНИЕМ И ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

14.01.02 – эндокринология

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Ворохобина Наталья Владимировна – доктор медицинских наук профессор.

Великанова Людмила Иосифовна – доктор биологических наук профессор.

Официальные оппоненты:

Волкова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук профессор, проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3.

Зыбина Наталья Николаевна – доктор биологических наук профессор, заведующий отделом лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России.

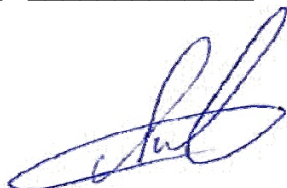
Ведущая организация: Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 на базе федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, Санкт-Петербург, ул. академика Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 20___ г.

Ученый секретарь совета
доктор медицинских наук, доцент



Яковлев Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром гиперандрогении – патологическое состояние, вызванное повышенной секрецией и нарушением метаболизма андрогенов, которое объединяет схожие по клиническим проявлениям, но различные по патогенезу заболевания. Синдром гиперандрогении по данным ряда авторов встречается у 10-20% женщин в репродуктивном возрасте (Унанян А.Л., 2014; Дедов И.И. и соавт., 2015; Moran C. et al., 2012; Bala M. et al., 2017). Причинами гиперандрогении в репродуктивном возрасте у женщин могут быть синдром поликистозных яичников, идиопатический гирсутизм, дефицит ферментов адреналового стероидогенеза, опухоли, вырабатывающие овариальные или надпочечниковые андрогены (Stanczyk F.Z. et al., 2006; Shemran K.A. et al., 2012; Tock L. et al., 2014).

Синдром гиперандрогении представляет собой сложную диагностическую задачу, так как синтез стероидных гормонов в яичниках и надпочечниках сходны (Андреева Е.Н., 2010; Burger H.G. et al., 2002).

В настоящее время в диагностике различных форм гиперандрогении центральное место занимают методы иммуноанализа, которые обладают высокой чувствительностью, простотой выполнения, но из-за низкой специфичности, наличия перекрестных реакций они приводят к большому количеству диагностических ошибок (Handelsman D.J. et al., 2013; Waqir U.B.O. et al., 2015; Turcu A.F. et al., 2015). Функциональные тесты, широко используемые в лабораторной диагностике, могут давать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты, и их специфичность также недостаточна (Манухина Е.И. и соавт., 2015; Bidzińska B. et al., 2000;). «Золотым стандартом» диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы является тест с синтетическим аналогом кортикотропина (Дедов И.И. и соавт., 2016; Молашенко Н.В. и соавт., 2016; Merke D.P. et al., 2005; New M.I. 2006; Falhammar H. et al., 2015). Однако ряд авторов указывают на наличие ложноположительных результатов при повышении базальных и стимулированных кортикотропином уровней 17-гидроксипрогестерона до диагностических значений у гетерозиготных носителей мутаций в гене 21-гидроксилазы (New M.I. 2006; Falhammar H. et al., 2015; Ambroziak U. et al., 2016). При сомнительных результатах функциональных проб для диагностики неклассических форм врожденной дисфункции коры надпочечников проводят генетическое тестирование. На сегодняшний день обнаружено более 200 мутаций в гене CYP21. Однако молекулярно-генетическая диагностика в полном объеме сложна и малодоступна (Falhammar H. et al., 2015; Choi J.-H. et al., 2016). В связи с этим представляется актуальной разработка дополнительных лабораторных критериев неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы.

В последние годы многие исследователи рекомендуют использовать метод тандемной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, обладающий высокой специфичностью и чувствительностью (Janse F. et al., 2011; Handelsman D.J. et al., 2013;

Shea J.L. et al., 2014). Однако для диагностики ферментативных нарушений наиболее информативным методом является газовая хромато-масс-спектрометрия (Krone N, et al., 2010; Taylor A.E. et al., 2015). Исследование стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии позволит улучшить оценку метаболизма стероидов, провести дифференциальную диагностику различных форм синдрома гиперандрогении и обосновать тактику лечения.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на большие диагностические возможности современной лабораторной диагностики, определение источника повышенного синтеза андрогенов представляет значительные сложности (Bidet M. et al., 2010; Krone N. et al., 2010; Zaenglein A.L. et al., 2016). Пограничные значения гормональных показателей, не позволяющие установить источник гиперандрогении, низкая специфичность тестов на стимуляцию и подавление стероидных гормонов повышают значимость исследования стероидных профилей в биологических жидкостях методами хроматографии.

Выявление характера ферментативных нарушений в стероидогенезе является важным для диагностики источника гиперандрогении (Дедов И.И. и соавт., 2010). Поиск новых диагностических методов, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью, поможет избежать ошибок в диагностике различных форм синдрома гиперандрогении, улучшит оценку метаболизма стероидов (Hsing A.W. et al., 2007). Использование хроматографических методов дает возможность количественно определять предшественники и метаболиты стероидных гормонов, а по их соотношениям выявлять нарушения активности ферментов стероидогенеза. В связи с этим использование дополнительных критериев с применением газовой хромато-масс-спектрометрии, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью для дифференциальной диагностики различных форм гиперандрогении, является значимым, как в научном, так и в практическом плане.

Цель исследования

Изучить метаболизм стероидных гормонов методом газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с ожирением и различными формами синдрома гиперандрогении для улучшения дифференциальной диагностики.

Задачи исследования

1. Установить особенности метаболизма стероидных гормонов методом газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с ожирением и различными формами синдрома поликистозных яичников.
2. Изучить метаболизм прогестинов, андрогенов и глюкокортикоидов у женщин с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы методом газовой хромато-масс-спектрометрии.

3. Разработать диагностические критерии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы методом газовой хромато-масс-спектрометрии.

4. Выявить признаки активности ферментов стероидогенеза у женщин репродуктивного возраста с различными формами гиперандрогении методом газовой хромато-масс-спектрометрии по результатам определения экскреции с мочой предшественников и метаболитов стероидных гормонов.

Научная новизна

На основании изучения спектра стероидных гормонов методом газовой хромато-масс-спектрометрии установлены биохимические дифференциально-диагностические признаки различных форм синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии получены критерии для диагностики классической и неклассической форм синдрома поликистозных яичников у женщин с ожирением, неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы. Впервые методом газовой хромато-масс-спектрометрии установлены особенности метаболизма стероидов у женщин репродуктивного возраста с разными формами синдрома гиперандрогении и ожирением. У больных классической формой синдрома поликистозных яичников выявлено увеличение андростерона, 16-охо-андростендиола и α -тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов, у женщин с неклассическим синдромом поликистозных яичников получена повышенная экскреция с мочой прегненов, метаболитов андростендиона и дегидроэпиандростерона, биологически активных 5α - и 5β -метаболитов глюкокортикоидов, определены 16-гидроксилированные метаболиты прегнанолона и прегненолона. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии разработаны диагностические критерии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы с высокой чувствительностью и специфичностью: повышение экскреции 11-охо-прегнантриола, снижение соотношения суммы тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов к 11-охо-прегнантриолу, появление неклассических 5-ene-прегненов, не встречающихся при других формах гиперандрогении и у здоровых лиц. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии получены признаки нарушения активности ферментов адреналового стероидогенеза у женщин с синдромом гиперандрогении. У женщин с классическим синдромом поликистозных яичников выявлено снижение активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, а признаки повышения активности 5α -редуктазы различной степени получены у всех женщин с синдромом гиперандрогении. Впервые в России использовалась модификация пробоподготовки для количественного определения экскреции стероидов и их метаболитов с суточной мочой методом газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с синдромом гиперандрогении.

Практическая и теоретическая значимость исследования

Полученные данные изменения метаболизма андрогенов, прогестинов и глюкокортикоидов методом газовой хромато-масс-спектрометрии позволили выявить дифференциально-диагностические признаки различных форм синдрома гиперандрогении в репродуктивном возрасте. Использование метода газовой хромато-масс-спектрометрии для определения метаболомики стероидов является необходимым исследованием при пограничных результатах классических тестов и функциональных проб, не позволяющих поставить диагноз. Характерные стероидные профили при разных формах синдрома гиперандрогении позволяют получить данные об источнике гиперандрогении и активности ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов. Для диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы целесообразно использовать разработанные диагностические критерии, к которым относятся оценка соотношения суммы тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов к 11-охо-прегнантриолу (<21), экскреция с мочой 11-охо-прегнантриола, определение неклассических 5-ene-прегненов и 21-дезокситетрагидрокортизола. Чувствительность и специфичность определения данных гормонов составили более 94% на основании ROC-анализа. Полученные данные имеют высокую диагностическую значимость для обследования женщин с синдромом гиперандрогении. Использование хроматографических методов в сочетании с классическими методами обследования и функциональными пробами повышает диагностическую точность в сложных клинических случаях.

Методология и методы исследования

Методологической базой диссертационного исследования явилось последовательное применение научного познания. Работа выполнена в дизайне сравнительного проспективного исследования. Был использован аналитический метод при изучении литературных источников, научных материалов отечественных и зарубежных ученых, посвященных теме исследования, эмпирические методы – наблюдение, сравнение, логический анализ. В целях получения научной информации использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы диагностики, а также статистическая обработка полученных данных. Объектом исследования были женщины с синдромом гиперандрогении и ожирением. Предметом исследования являлись анамнестические, клинические и лабораторные данные обследованных женщин. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии определяли экскрецию с суточной мочой метаболитов андрогенов, прогестинов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» по ГОСТу Р 52379-2005, были использованы современные методы обработки информации и статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии установлены особенности метаболизма дегидроэпиандростерона, андростендиона и прегненов у больных классической и неклассической формами синдрома поликистозных яичников.

2. Выявлена различная степень глюкокортикоидной активности коры надпочечников у женщин с разными формами синдрома поликистозных яичников. У больных классическим синдромом поликистозных яичников получены признаки снижения активности фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа по данным газовой хромато-масс-спектрометрии.

3. Определены биомаркеры с высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы по данным газовой хромато-масс-спектрометрии.

4. Получены признаки повышения активности фермента 5α -редуктазы различной степени у женщин при всех формах синдрома гиперандрогении на основании увеличения соотношений экскреции с мочой 5α -метаболитов к 5β -метаболитам глюкокортикоидов и андрогенов.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью выборки пациентов с соблюдением критериев включения и исключения, использованием современных методов обследования женщин с синдромом гиперандрогении, применением современных способов обработки первичного материала, методов статистической обработки информации с использованием сравнительной, непараметрической статистики при помощи программного пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Визуализацию полученных результатов представили с помощью графических возможностей системы «GraphPad Prism 6 for Windows, Version 6.07» (США), методом главных компонент (principal component analysis, PCA) с алгоритмом расчета NIPALS при помощи программного обеспечения «The Unscrambler 9.7» (CAMO, Norway).

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертации доложены на V Германо-Российском семинаре по эндокринологии и диабетологии (г. Санкт-Петербург, Россия – 12 апреля 2016 г.); на Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» (г. Санкт-Петербург, Россия – 26-28 мая 2016 г.); на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, Россия – 1-4 марта 2017 г.); на VI Германо-Российском семинаре по эндокринологии и диабетологии (г. Санкт-Петербург, Россия – апрель 2017 г.).

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологических отделений клиники им. Э.Э. Эйхвальда, отделения нефрологии и эндокринологии больницы имени Петра Великого федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России и Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Елизаветинская больница», в учебный процесс кафедры эндокринологии им. академика В.Г. Баранова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Личное участие автора

Автор разрабатывал дизайн исследования, осуществлял анализ отечественных и зарубежных источников по теме диссертации, сбор материала и отбор пациентов по теме диссертационного исследования, освоил методы лабораторной диагностики. Диссертантом проведена статистическая обработка результатов исследования, их анализ и обобщение.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Материалы исследования изложены на 138 страницах машинописного текста, иллюстрированы 32 таблицами и 11 рисунками. Список литературы состоит из 193 источников и работ включает в себя 51 отечественных и 142 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных больных и методы исследования

Обследовано 89 женщин репродуктивного возраста с синдромом гиперандрогении в возрасте от 18 до 42 лет (средний возраст составил $27,3 \pm 0,9$ лет). Женщины, включенные в исследование, были распределены на 4 основные группы. Первую группу составили 23 женщины с классическим синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) с индексом массы тела (ИМТ) $33,2 \pm 1,8$ кг/м², вторую группу – 39 женщин с неклассическим СПКЯ с ИМТ $34,9 \pm 2,3$ кг/м², третью группу – 9 женщин с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы (НФ ВДКН) с ИМТ $23,1 \pm 1,9$ кг/м², четвертую группу –

18 женщин с идиопатическим гирсутизмом (ИГ) с ИМТ $23,2 \pm 1,8$ кг/м². В группы контроля вошли 26 здоровых женщин репродуктивного возраста от 18 до 40 лет (средний возраст $29,1 \pm 0,7$ лет) с ИМТ $23,2 \pm 1,5$ кг/м², 23 женщины с экзогенно-конституциональным ожирением без синдрома гиперандрогении и нарушений репродуктивной функции в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $33,1 \pm 0,7$ лет) с ИМТ $32,7 \pm 1,2$ кг/м².

Всем женщинам, включенным в исследование, проводился сбор жалоб, анамнестических данных, физикальное обследование. Методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) оценивались уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови, кортизола, тиреотропного гормона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, тестостерона, дегидро-эпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), андростендиона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в сыворотке крови. ИХЛА проводился с использованием автоматического анализатора «ИММУЛАЙТ-2000» от «Siemens» (Германия) на наборах «Siemens», (Германия). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивались уровни свободного тестостерона, 5 α -дигидротестостерона (ДГТ) и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП). ИФА проводили с помощью стандартных тест-наборов фирмы «DRG Instruments» (Германия). Оптическую плотность измеряли на анализаторе STATFAX – 2100 (США). С помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрией (ГХ-МС) определяли экскрецию с мочой андрогенов, прогестинов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов (всего 68 стероидов) на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS – QP2010 ULTRA. Всем обследованным проводились функциональные пробы с синтетическим аналогом кортикотропина («синактен-депо»), с дексаметазоном, пероральный глюкозотолерантный тест. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводили с использованием ультразвукового аппарата Medison ACCUVIX XQ (Южная Корея) с использованием микроконвексного датчика (ректовагинального) 4-9 МГц/10R/150D. Размеры матки по данным эхографии соответствовали нормативным показателям для женщин репродуктивного возраста у всех обследованных.

По данным эхографии объем яичников у больных классическим СПКЯ в среднем составил $19,3 \pm 2,47$ см³. У 19 женщин насчитывалось от 12 до 19 фолликулов, расположенных по периферии яичников, а у 4 женщин от 12 до 18 фолликулов, расположенных хаотично по всему объему яичников. Данные характеристики соответствуют эхографическим критериям СПКЯ («Роттердамский консенсус по СПКЯ» Rotterdam ESHRE/ARSM 2004).

У женщин с ИГ, НФ ВДКН, неклассическим СПКЯ, у больных ожирением объем яичников был от 3,8-9,8 см³, отсутствовали изменения в структуре яичников, количество фолликулов насчитывалось от 4 до 8. По УЗ-мониторингу фолликулов ановуляция была выявлена у 34 женщин с неклассическим СПКЯ, у 23 женщин с классическим СПКЯ, у 6 больных НФ ВДКН, у 1 женщины с ИГ и у 1 женщины с экзогенно-конституциональным ожирением.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Основные количественные характеристики обследованных женщин представлены в виде медианы (Me), нижний (LQ) и верхний квартили (UQ) в формате Me (LQ; UQ). Выводы основывались на статистически значимых различиях. Критерием статистической значимости полученных выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$, все p рассчитывались как двусторонние. Для оценки диагностической эффективности использовались операционные характеристические кривые наблюдателя – «Receiver Operating Characteristic curve», ROC-curve. С помощью ROC-анализа проведена сравнительная оценка информативности методов иммуноанализа и ГХ-МС для диагностики НФ ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы. Коэффициент площади под кривой ROC AUC (Area Under ROC), находящийся в интервале 0,9-1,0 является показателем наибольшей информативности диагностического метода, 0,8-0,9 – хорошей, 0,7-0,8 – приемлемой, 0,6-0,7 – слабой, 0,5-0,6 – чрезвычайно слабой. Визуализацию полученных результатов представили с помощью графических возможностей системы GraphPad Prism 6 for Windows, Version 6.07 (США), а также использовали метод главных компонент (principal component analysis, PCA) с целью обнаружения скрытых закономерностей в данных, путём помещения объектов в пространство новых переменных. Все переменные взвешены на стандартное отклонение и центрированы на среднее. Использовался алгоритм расчета NIPALS, программное обеспечение The Unscrambler 9.7 (CAMO, Norway).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты обследования больных классическим и неклассическим СПКЯ

СПКЯ был диагностирован согласно рекомендациям «Роттердамского консенсуса по СПКЯ» от 2003 г. Классический СПКЯ был диагностирован при наличии 3-х критериев: клинические и биохимические признаки гиперандрогении, ановуляция и признаки поликистозных яичников по данным УЗИ. Для диагностики неклассического СПКЯ использовано наличие 2-х критериев из 3-х: клинические и биохимические признаки гиперандрогении, олигоовуляция и/или ановуляция, отсутствие эхографических признаков поликистозных изменений в яичниках. Другие причины, приводящие к гиперандрогении, были исключены (Rotterdam ESHRE/ARSM 2004).

По результатам, полученным методами иммуноанализа, у женщин с классическим и неклассическим СПКЯ выявлено повышение уровней ДЭА-С, андростендиона, свободного тестостерона и ДГТ в сыворотке крови в сравнении с больными ожирением (таблица 1). У больных классическим СПКЯ в отличие от женщин с неклассическим СПКЯ был снижен уровень ГСПГ, а у больных неклассическим СПКЯ отмечено увеличение уровня тестостерона в сыворотке крови (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание андрогенов и глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови у больных классическим и неклассическим СПКЯ по данным методов иммуноанализа

Показатель	Больные ожирением n=23	Больные неклассическим СПКЯ n=39	Больные классическим СПКЯ n=23	p ₃₋₁
	1	2	3	
Тестостерон, нмоль/л	1,5 (1,2-2,0)	2,0 (1,6-2,8) p=0,018	2,0 (1,3-3,1)	0,07
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкг/мл	1,7 (1,5-2,0)	2,4 (2,0-3,0) p=0,001	2,5 (2,1-3,2)	0,01
Δ4-Андростендион, нг/мл	1,8 (1,6-3,0)	3,8 (2,0-5,8) p=0,008	4,2 (3,6-7,3)	0,0003
Свободный тестостерон, пг/мл	2,4 (0,8-4,0)	3,9 (0,9-6,7) p=0,04	7,2 (4,7-10,5)	0,02
5α-Дигидротестостерон пг/мл	234 (160-354)	511 (403-563) p=0,008	467 (424-760)	0,003
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	37 (24-50)	24 (15-39) p=0,26	20 (15-24)	0,01
Примечание – p ₃₋₁ – достоверность различий больных классическим СПКЯ в сравнении с показателями больных ожирением; p – достоверность различий больных неклассическим СПКЯ в сравнении с показателями больных ожирением.				

После проведения ПДТ у женщин с классическим СПКЯ отмечено снижение уровней андрогенов в сыворотке крови менее чем на 50%: тестостерона на 44 (39-47) %, ДЭА-С на 40 (31-45) % и андростендиона на 45(44-48) %, что указывает на преимущественно яичниковый генез гиперандрогении. У больных неклассическим СПКЯ уровень андростендиона был снижен на 70 (57-77) %, а уровни ДЭА-С – на 49 (40-65) % и тестостерона – на 47 (36-61) %, что указывает на смешанный характер гиперандрогении.

У больных классическим СПКЯ по сравнению с пациентами с ожирением методом ГХ-МС выявлено увеличение экскреции с мочой андрогенов: андростерона (An) и метаболита дегидроэпиандростерона (DHEA) – 16-охо-андростендиола (16-охо-dA2), что отражено на рисунке 1.

У женщин с неклассическим СПКЯ получено повышение экскреции с мочой An и этиохоланолона (Et), DHEA и его метаболитов: андростентриола (dA3) и 16-охо-dA2 в сравнении с больными ожирением, и увеличение DHEA, dA2-17β, 16β-DHEA в сравнении с женщинами с ожирением и больными классическим СПКЯ, что указывает на повышенную андрогенную активность у данных пациенток (рисунок 1).

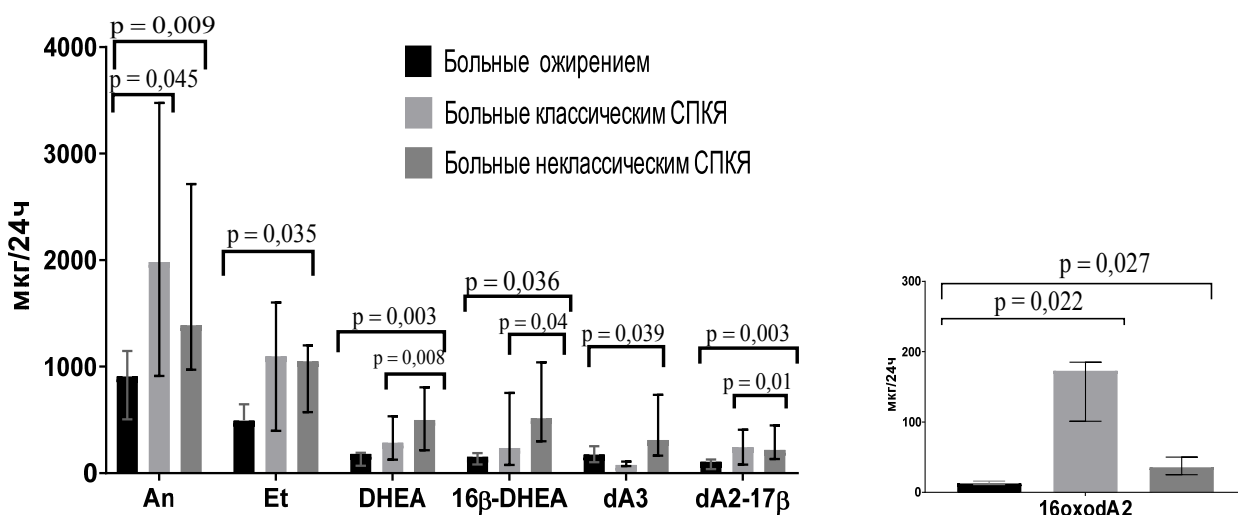


Рисунок 1 – Экскреция с мочой андрогенов у больных классическим и неклассическим СПКЯ.

Повышенная экскреция с мочой 5-ene-прегненов: 3 α ,17,20-прегнентриола (dP3) и 3 α ,16,20-прегнентриола (16-OH-dP2) в сравнении с пациентами с ожирением была получена у женщин с неклассическим СПКЯ (таблица 2).

Таблица 2 – Экскреция 5-ene-прегненов с мочой у больных классическим и неклассическим СПКЯ по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Стероиды	МЕ (LQ-UQ), мкг/24 ч			p
	больные ожирением n=23	больные классическим СПКЯ n=23	больные неклассическим СПКЯ n=39	
3 α ,16,20-прегнентриол (16-OH-dP2)	137 (65-158)	160 (59-285)	191 (141-241)	0,037
3 α ,17,20-прегнентриол (dP3)	206 (108-334)	318 (149-606)	402 (301-685)	0,003

Примечание – p – достоверность различий показателей больных неклассическим СПКЯ в сравнении с показателями больных ожирением.

Кроме этого были определены 16-OH-прегнандиол (16P2) – 81 (63-149) мкг/24 ч и неклассические 5-ene-прегнены, не обнаруженные у здоровых, больных ожирением и классическим СПКЯ (таблица 3).

Полученные данные указывают на повышение андрогенной активности и нарушение метаболизма прегненов, связанное с усилением 16-гидроксилирования, у больных неклассическим СПКЯ.

Таблица 3 – Экскреция с мочой неклассических 5-ene-прегненов у больных неклассическим СПКЯ по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Название стероидов	Me (LQ-UQ), мкг/24 ч
	больные неклассическим СПКЯ
16-ОН-прегненолон (16dP)	55 (33-119)
21-ОН-прегненолон (21dP)	24 (17-124)
3β,16,20-прегнентриол	135 (105-228)

Экскреция с мочой метаболитов глюкокортикоидных гормонов у женщин с классическим и неклассическим СПКЯ не отличалась от соответствующих показателей больных ожирением ($p>0,05$). У женщин с классическим СПКЯ в сравнении со здоровыми лицами была повышена экскреция с мочой α-тетрагидрометаболитов кортизона и кортикостерона: allo-тетрагидрокортизона (allo-ТНЕ) и allo-тетрагидрокортикостерона (allo-ТНВ), а также β-кортолона (β-CN) и тетрагидро-11-дезоксикортизола (ТНС), что свидетельствует об увеличении глюкокортикоидной активности коры надпочечников за счет неактивных глюкокортикоидов (таблица 4).

У больных неклассическим СПКЯ была увеличена экскреция с мочой ТНС, тетрагидрометаболитов кортизона (ТНЕ, allo-ТНЕ), кортизола (ТНФ, allo-ТНФ) и кортикостерона (ТНВ, allo-ТНВ), α- и β-кортолонов в сравнении со здоровыми лицами, что указывает на повышенную глюкокортикоидную активность коры надпочечников за счет активных и неактивных глюкокортикоидов (таблица 4).

Таблица 4 – Экскреция метаболитов глюкокортикоидов с мочой по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у больных классическим и неклассическим СПКЯ

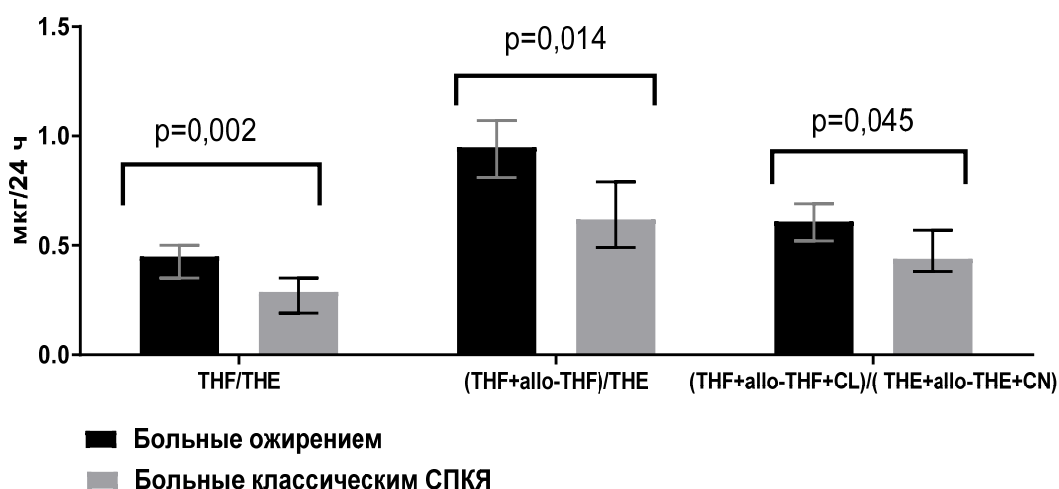
Стероиды	ME (LQ-UQ), мкг/24 ч			P ₃₋₁
	здоровые n=26	больные классическим СПКЯ, n=23	больные неклассическим СПКЯ, n=39	
	1	2	3	
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (ТНС)	13 (11-14)	76 (24-225) p=0,03	37 (27-46)	0,008
Тетрагидрокортизон (ТНЕ)	1 265 (1 179-1 710)	1 515 (1 128-3 181)	1 902 (1 515-2 713)	0,02
allo-ТНЕ	50 (35-90)	150 (93-350) p=0,012	154 (100-250)	0,003
Тетрагидрокортикостерон (ТНВ)	52 (32-80)	73 (29-230)	117 (71-126)	0,027
allo-ТНВ	45 (20-75)	142 (82-299) p=0,03	187 (75-300)	0,004

Продолжение таблицы 4

Стероиды	МЕ (LQ-UQ), мкг/24 ч			p ₃₋₁
	здоровые n=26	больные классическим СПКЯ, n=23	больные неклассическим СПКЯ, n=39	
	1	2	3	
Тетрагидрокортизол (ТНФ)	556 (404-628)	405 (252-912)	670 (571-1 009)	0,03
allo-ТНФ	314 (270-394)	503 (332-965)	826 (505-983)	0,0002
α-кортилон	232 (194-300)	422 (212-911)	466 (349-569)	0,004
β-кортилон	147 (100-159)	208 (167-594) p=0,015	246 (169-288)	0,015

Примечание – p₃₋₁ – достоверность различий показателей пациентов с неклассическим СПКЯ в сравнении с показателями здоровых лиц; p – достоверность различий больных классическим СПКЯ в сравнении с показателями здоровых лиц.

Снижение соотношений ТНФ/ТНЕ, (ТНФ+allo-ТНФ)/ТНЕ и (ТНФ+allo-ТНФ+α-cortol+β-cortol) / (ТНЕ+allo-ТНЕ+α-cortolon+β-cortolon) у больных классическим СПКЯ в сравнении с пациентами с ожирением указывает на снижение активности фермента 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы (11β-ГСДГ) 1 типа, что приводит к накоплению неактивных глюкокортикоидов (рисунок 2).



p – достоверность различий в сравнении с показателями больных ожирением;
 ТНФ – тетрагидрокортизол; ТНЕ – тетрагидрокортизол;
 CL – сумма (α-кортиол+β-кортиол); CN – сумма (α-кортилон+β-кортилон).

Рисунок 2 – Признаки снижения активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа у больных классическим СПКЯ по данным газовой хромато-масс-спектрометрии.

Таким образом, у женщин с классическим СПКЯ увеличение глюкокортикоидной активности связано с накоплением неактивных глюкокортикоидов, а у женщин

с неклассическим СПКЯ выявлено повышение глюкокортикоидной активности за счет биологически активных и неактивных глюкокортикоидов в сравнении со здоровыми лицами.

Различия в стероидных профилях мочи, полученные методом ГХ-МС, при двух формах СПКЯ подтверждены графиком метода главных компонент (анализировали 44 стероида). Дисперсия у женщин с неклассическим СПКЯ была больше, чем у женщин с классическим СПКЯ, что позволило различить 2 формы СПКЯ (рисунок 3).

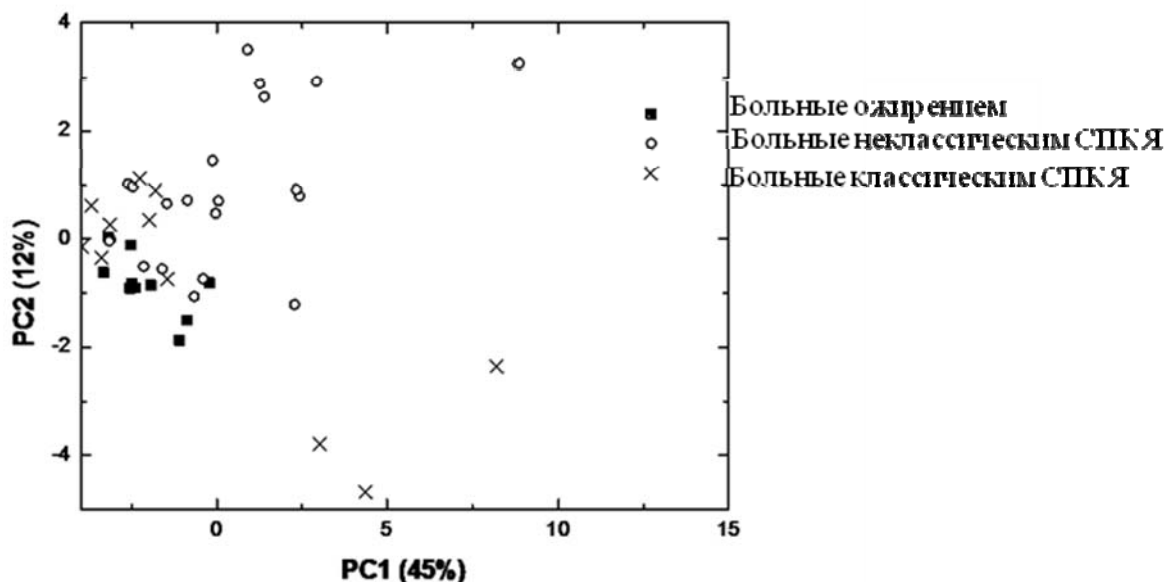


Рисунок 3 – График метода главных компонент больных ожирением, классическим и неклассическим СПКЯ.

По результатам перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) диагностировано у 9 женщин с неклассической формой и у 2 женщин с классической формой СПКЯ, что соответствует более низкой глюкокортикоидной активности коры надпочечников у больных классическим СПКЯ.

Результаты обследования больных неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы

Диагноз НФ ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы был поставлен по результатам пробы с синтетическим аналогом кортикотропина при повышении уровня 17-ОНП до $15,3 \pm 4,3$ нг/мл ($p < 0,0001$), по сравнению с результатами пробы у здоровых женщин, что является «золотым стандартом» диагностики НФ ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы.

У женщин с НФ ВДКН по результатам, полученным методами иммуноанализа, выявлено повышение уровней общего тестостерона, ДЭА-сульфата, андростендиона, 17-ОНП, свободного тестостерона, дигидротестостерона и снижение ГСПГ в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами (таблица 5).

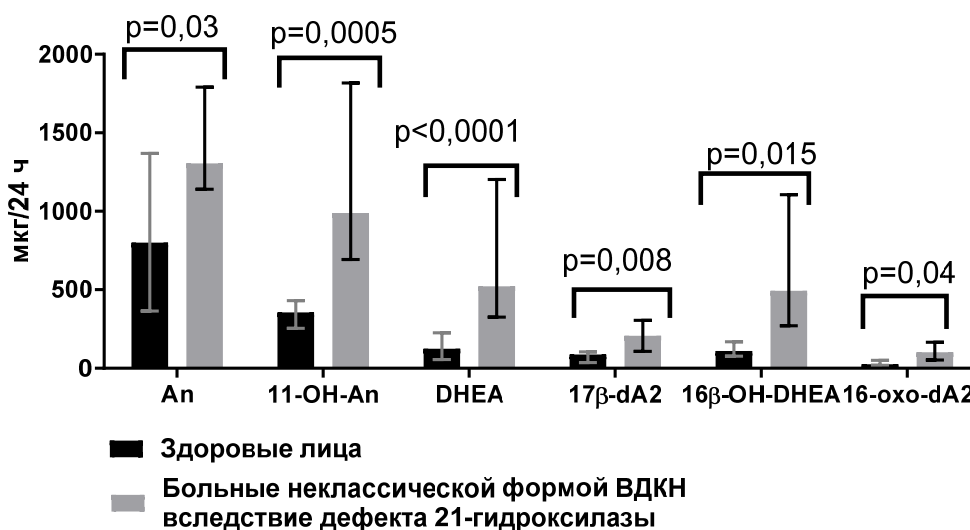
Таблица 5 – Содержание стероидов и глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови у больных неклассической формой ВДКН по данным методов иммуноанализа

Показатель	МЕ (LQ-UQ)		p
	здоровые n=26	больные НФ ВДКН n=9	
Тестостерон (нмоль/л)	1,5 (1,4-1,9)	2,9 (2,2-3,1)	0,007
Дегидроэпиандростерон сульфат (мкг/мл)	1,5 (1,4-1,7)	2,8 (2,2-3,7)	0,012
Андростендион (нг/мл)	1,65 (1,3-2,0)	4,9 (3,1-8,3)	<0,0001
17-гидроксипрогестерон (нг/мл)	0,6 (0,3-0,8)	3,1 (1,6-8,7)	<0,0001
Свободный тестостерон (пг/мл)	1,1 (0,5-2,0)	6,5 (2,9-10,1)	0,002
Дигидротестостерон (пг/мл)	225 (190-275)	525 (395-572)	0,007
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	84 (58-98)	44,6 (38,7-54,2)	0,015

Примечание – p – достоверность различий показателей больных НФ ВДКН по сравнению с показателями здоровых лиц.

При проведении пробы с 2 мг дексаметазона отмечено снижение уровней тестостерона на 66,7 (58,1-73,3) %, ДЭА-С – на 60,9 (57,5-72,7) %, андростендиона – на 69,4 (62,2-75) %, что указывает на надпочечниковый источник гиперандрогении.

По данным ГХ-МС у женщин с НФ ВДКН выявлено повышение экскреции с мочой метаболитов андростендиона – An и 11-ОН-An, DHEA и его метаболитов: 17 β -dA2, 16 β -ОН-DHEA и 16-охо-dA2 в сравнении с показателями здоровых женщин (рисунок 4).



p – достоверность различий в сравнении с показателями здоровых женщин;

An – андростерон; DHEA – дегидроэпиандростерон; 17 β -dA2 – 17 β -андростендиол.

Рисунок 4 – Экскреция андрогенов и их метаболитов с мочой у больных НФ ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы по данным ГХ-МС.

Дефект фермента 21-гидроксилазы приводит к повышению экскреции с мочой 17-ОН-прегнанолон (17P) и его метаболита прегнантриола (P3), а также к увеличению 11-охо-прегнантриола (11-охо-P3). У женщин с НФ ВДКН была также увеличена экскреция с мочой метаболитов предшественников андрогенов, прегненолона (dP) и 17-ОН-прегненолона (17dP), которые образуются выше блока фермента 21-гидроксилазы: прегнендиола (dP2), 3 α ,16,20-прегнентриола (16-ОН-dP2), 3 α ,17,20-прегнентриола (dP3) (таблица 6).

Таблица 6 – Экскреция метаболитов предшественников андрогенов с мочой у больных НФ ВДКН по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Стероиды	ME (LQ-UQ), мкг/24 ч		p
	здоровые n=26	больные НФ ВДКН n=9	
17-ОН-прегнанолон (17P)	55 (25-88)	190 (152-323)	0,004
Прегнантриол (P3)	375 (327-446)	1 000 (709-1722)	0,00008
11-охо-P3	15 (12-19)	195 (85-538)	0,0002
Прегнендиол (dP2)	242 (137-279)	620 (288-724)	0,002
3 α ,16,20-прегнентриол (16-ОН-dP2)	150 (115-165)	217 (185-271)	0,0004
3 α ,17,20-прегнентриол (dP3)	202 (110-309)	357 (252-612)	0,004

Примечание – p – достоверность различий показателей пациентов с НФ ВДКН по сравнению с показателями здоровых лиц.

У женщин с НФ ВДКН была определена экскреция с мочой тетрагидро-21-дезоксикортизола (метаболита 21-дезоксикортизола), dP, 17dP и неклассических 5-епе-прегненов (3 β ,17,20-прегнентриола, 11-гидроксипрегнентриола и 11-охо-прегнентриола), которые не были обнаружены у здоровых женщин и у больных с другими формами синдрома гиперандрогении (таблица 7).

Таблица 7 – Экскреция с мочой 5-епе-прегненов и 21-дезокситетрагидрокортизола у больных НФ ВДКН по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Название стероидов	Me (LQ-UQ), мкг/24 ч
	больные НФ ВДКН
21-дезокситетрагидрокортизол	109 (79-253)
Прегненолон	77 (16-105)
17-гидроксипрегненолон	55 (13-148)
3 β ,16 α ,20-прегнентриол	71 (61-123)
3 β ,17,20-прегнентриол	55 (39-149)
11-гидроксипрегнентриол	27 (19-121)
11-охо-прегнентриол	139 (49-141)
16-гидроксипрегненолон	56 (33-80)
21-гидроксипрегненолон	63 (35-110)

По данным ГХ-МС у женщин с НФ ВДКН получено снижение соотношений суммы тетрагидрометаболитов кортизола (ТНФ) и кортизона (ТНЕ) к P3, 11-охо-P3 и 17P в сравнении со здоровыми лицами (таблица 8). Получены пороговые значения для следующих соотношений: (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/11-оксо-P3 (<21), (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/P3 (<2,2), (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/17P (<12) .

Таблица 8 – Соотношения суммы тетрагидрометаболитов кортизола (ТНФ) и кортизона (ТНЕ) к прегнантриолу (P3), 11-охо-прегнантриолу (11-охо-P3) и 17-ОН-прегнанолону (17P) у больных неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН)

Стероиды	МЕ (LQ-UQ)		p
	здоровые n=26	больные НФ ВДКН n=9	
(ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ) / 11-охо-P3	152 (128-217)	9,0 (3,1-20,7)	0,0002
(ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ) / 17P	51 (19-86)	10,2 (8,2-12,0)	0,004
(ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ) / P3	5,9 (3,9-7,5)	1,7 (1,1-2,2)	0,00008

Примечание – p – достоверность различий показателей пациентов с НФ ВДКН по сравнению с показателями здоровых лиц.

По данным ROC анализа наибольшая чувствительность (больше 94%) и специфичность (больше 90%) для диагностики НФ ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы определена для повышения 11-охо-P3 и снижения соотношения суммы тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов к данному метаболиту (рисунок 5).

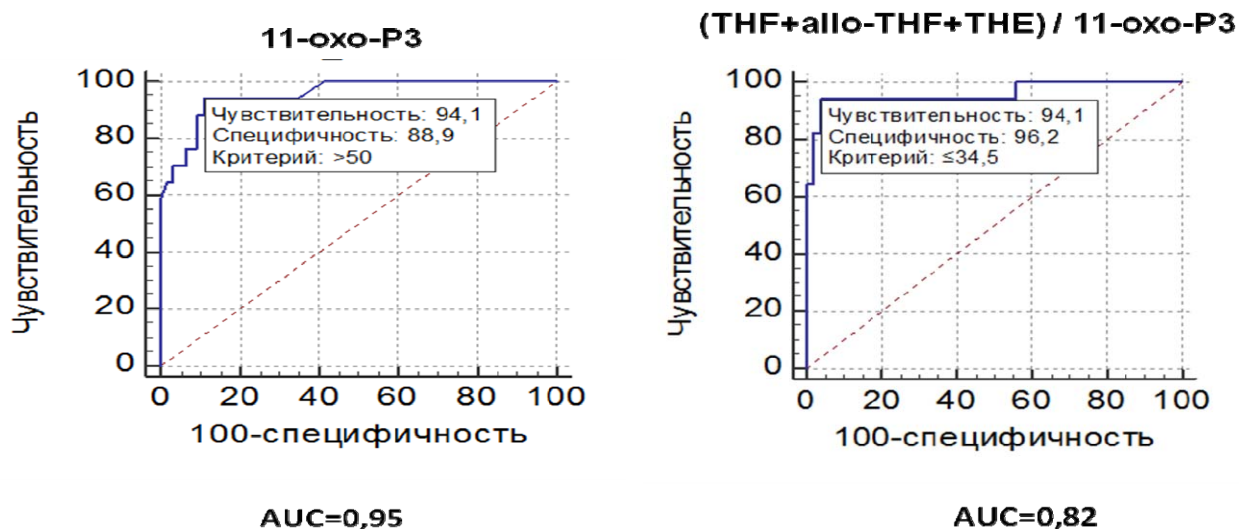


Рисунок 5– Чувствительность и специфичность определения 11-охо-прегнантриола (11-охо-P3) и соотношения (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ) / 11-охо-P3 методом ГХ-МС по данным ROC анализа для диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы.

По результатам иммуноферментного анализа чувствительность и специфичность базального уровня 17-ОНП в сыворотке крови была менее 83%.

У всех обследованных женщин с синдромом гиперандрогении выявлены признаки повышения активности фермента 5 α -редуктазы методом ГХ-МС на основании увеличения соотношений экскреции с мочой 5 α -метаболитов к 5 β -метаболитам глюкокортикоидов и андрогенов (рисунок 6).

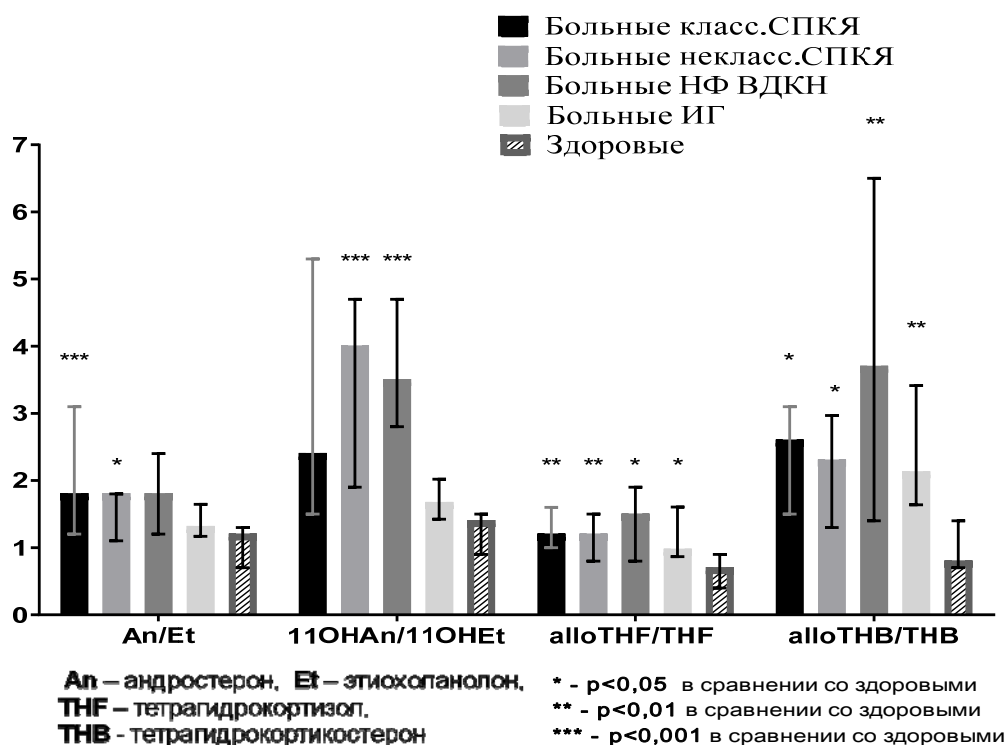


Рисунок 6 – Признаки повышения активности 5 α -редуктазы у больных различными формами синдрома гиперандрогении по данным ГХ-МС.

4 гормональных признака повышения активности 5 α -редуктазы были получены у больных неклассическим СПКЯ (увеличение соотношений An/Et, 11-ОН-An/11-ОН-Et, allo-THF/THF и allo-TNB/TNB), 3 признака – у больных классическим СПКЯ (увеличение соотношений An/Et, allo-THF/THF и allo-TNB/TNB) и НФ ВДКН (увеличение соотношений 11-ОН-An/11-ОН-Et, allo-THF/THF и allo-TNB/TNB), 2 признака – у пациенток с ИГ (allo-TNB/TNB и allo-THF/THF).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Исследование стероидных профилей мочи методом ГХ-МС является высокочувствительным и высокоспецифичным методом, который позволяет проводить дифференциальную диагностику разных форм синдрома гиперандрогении, что требует проведения дальнейших серьезных исследований. Оценка метаболизма стероидов методом ГХ-МС позволяет определить степень активности различных ферментов

по соотношению уровней субстрат/продукт, что особенно ценно при стертом течении заболевания. Важным этапом усовершенствования хроматографических методов исследования является определение стероидных гормонов в крови путем внедрения метода тандемной жидкостной хромато-масс-спектрометрии, который не требует, в отличие от метода газовой хромато-масс-спектрометрии, затратного по времени и труду процесса пробоподготовки.

Использование хроматографических методов для определения стероидных гормонов в биологических жидкостях открывает новые возможности для диагностики и дифференциальной диагностики различных заболеваний надпочечников, в том числе с нарушениями активности ферментов адреналового стероидогенеза, а также секретирующих гормональноактивных опухолей.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с неклассическим синдромом поликистозных яичников и ожирением выявлена повышенная экскреция прегненов, дегидроэпиандростерона и его метаболитов, метаболитов андростендиона, 16-гидроксилированных прогестинов, а у женщин с классической формой отмечалось увеличение экскреции андростерона и 16-охо-андростендиола с мочой по сравнению с пациентами с ожирением без гиперандрогении. Данные различия стероидных профилей мочи подтверждены графиком метода главных компонент.
2. У женщин с неклассическим синдромом поликистозных яичников получено повышение биологически активных 5 α - и 5 β -метаболитов глюкокортикоидов, а у женщин с классическим синдромом поликистозных яичников отмечено увеличение экскреции α -тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов и снижение активности фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, что приводит к накоплению неактивных глюкокортикоидов.
3. При синдроме поликистозных яичников нарушение толерантности к глюкозе диагностировано у 23% женщин с неклассической формой и у 8,7% женщин с классической формой заболевания, что соответствует более низкой глюкокортикоидной активности коры надпочечников.
4. Снижение соотношений суммы тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов к метаболитам 17-гидроксипрогестерона (прегнантриолу, 11-охо-прегнантриолу и 17-ОН-прегнанолону) по данным газовой хромато-масс-спектрометрии являются лабораторными признаками неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы.
5. Основными маркерами лабораторной диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы являются повышенная экскреция с мочой 21-дезокситетрагидрокортизола, 11-охо-прегнантриола, наличие неклассических 5-ene-прегненов и снижение соотношения суммы тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов к 11-охо-прегнантриолу менее 21, что имеет наибольшую чувствительность и специфичность.

6. У всех обследованных женщин с синдромом гиперандрогении методом газовой хромато-масс-спектрометрии выявлены признаки повышения активности фермента 5 α -редуктазы различной степени, о чем свидетельствует увеличение соотношений экскреции с мочой 5 α -метаболитов к 5 β -метаболитам глюкокортикоидов и андрогенов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам с синдромом гиперандрогении с латентной клинической картиной и сложностями в дифференциальной диагностике необходимо исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии для уточнения формы гиперандрогении.
2. Для диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы рекомендовано определять соотношение (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ) /11-охо-прегнантриол, экскрецию с мочой 11-охо-прегнантриола, неклассические 5-ене-прегнены и 21-дезокситетрагидрокортизол, пороговые значения которых подтверждают диагноз в сомнительных случаях.
3. Женщинам с ожирением и синдромом поликистозных яичников для уточнения формы заболевания рекомендовано определение экскреции с мочой андрогенов (андростерон, этиохоланолон, дегидроэпиандростерон и его метаболиты), 5-еп-прегненов (прегнентриол, 16-ОН-прегнендиол), неклассических 5-ене-прегненов, 5 α - и 5 β -метаболитов глюкокортикоидов (тетрагидро-11-дезоксикортизола, тетрагидрокортизона, тетрагидрокортикостерона, тетрагидрокортизола) для оценки андрогенпродуцирующей и глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Великанова, Л.И. Исследование стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гиперандрогенией / Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, М.В. Татарина // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 34-37.**
2. Ворохобина, Н.В. Высокотехнологичные методы лабораторной диагностики при заболеваниях надпочечников / Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина, Д.В. Реброва, Е.В.Объедкова, Е.А. Кухианидзе, М.В. Татарина // От трансляционных исследований – к инновациям в медицине : тез. юб. науч. сессии. – СПб., 2015. – С. 19-20.
3. Ворохобина, Н.В. Использование различных технологий в диагностике врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы / Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, М.В. Татарина, Р.К. Галахова // Трансляционная медицина. Науч.-практ. рецензируемый мед. журн. – 2016. – Прил. № 2. – С. 24.

4. **Ворохобина, Н.В. Особенности метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с различными формами гиперандрогении/ Н.В. Ворохобина, М.В. Татарина, Л.И. Великанова, И.П. Серебрякова, Е.В. Малеваная, Р.К. Галахова // Вестн. Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 42-48.**
5. Кухианидзе, Е.А. Значение стероидных профилей мочи в дифференциальной диагностике различных форм гиперкортицизма / Е.А. Кухианидзе, Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина, Н.В. Ворохобина, М.В. Татарина // Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра : материалы конф. VII Всерос. конгр. эндокринологов. – М., 2016. – С. 40.
6. Татарина, М.В. Дифференциальная диагностика синдрома поликистозных яичников и неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии / М.В. Татарина // V Германно-Российский семинар по эндокринологии и диабетологии : сб. тез. докл. – СПб., 2016. – С. 86-87.
7. Ворохобина, Н.В. Современные подходы к диагностике неклассических форм врожденной гиперплазии коры надпочечников / Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, М.В. Татарина // VI Германно-Российский семинар по эндокринологии и диабетологии : сб. тез. докл. – СПб., 2017. – С. 72-73.
8. Татарина, М.В. Особенности стероидных профилей женщин с синдромом поликистозных яичников / М.В. Татарина, И.П. Серебрякова, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина // Инновационные технологии в эндокринологии: материалы III Всерос. эндокринологического конгр. с междунар. участием. – М., 2017. – С. 313-314.
9. Ворохобина, Н.В. Стероидные профили у женщин с синдромом поликистозных яичников / Н.В. Ворохобина, М.В. Татарина, Л.И. Великанова, И.П. Серебрякова, И.А. Гончарова // Неделя образования в Елизаветинской больнице: 35 лет на защите Вашего здоровья : материалы мед. форума. – СПб., 2017. – С. 122-123.
10. **Матюшенко, М.В. Метаболизм стероидов мочи у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников по данным газовой хромато-масс-спектрометрии / М.В. Матюшенко, Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, Ю.В. Ковалева // Журн. акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 30-37.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	– адренотропного гормона
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые гормоны
ГХ-МС	– газовая хромато-масс-спектрометрия
ДЭА-С	– дегидроэпиандростерон-сульфат
ЖХ-МС	– жидкостная хроматография масс-спектрометрия
ИГ	– идиопатический гирсутизм
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИХЛА	– иммунохемилюминесцентный анализ
НМЦ	– нарушение менструального цикла
НФ ВДКН	– неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы
ПТД	– подавляющий тест с дексаметазоном
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
СПМ	– стероидные профили мочи
УЗИ	– ультразвуковое исследование
Аn	– андростерон
dA3	– андростендиол
dP2	– прегнендиол
dP3	– прегнентриол
Et	– этиохоланолон
P3	– прегнантриол
TNB	– тетрагидрокортикостерон
TNE	– тетрагидрокортизон
TNF	– тетрагидрокортизол
TNS	– тетрагидро-11-дезоксикортизол
11 β -ГСДГ1	– 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа
11-охо-P3	– 11-охо-прегнантриол
11-охо-dP3	– 11-охо-прегнентриол
16-ОН-DHEA	– 16-ОН-дегидроэпиандростерон
17-ОНП	– 17-гидроксипрогестерон
17P	– 17-ОН-прегнанолон