

Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом



Л. М. Семенюк¹, Т. Ю. Юзвенко¹, Є. С. Козачук¹,
Л. С. Чернуха¹, О. І. Крижанівська²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ

² КНП «Київський пологовий будинок № 5», Київ

Жіноча статевая дисфункція (ЖСД) є глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки 12 % жінок віком понад 18 років повідомляють про сексуальні труднощі, пов'язані з дистресом. Це багатогранна проблема з психологічними та біологічними причинами [1]. Розлад гіпоактивного статевого бажання (HSDD) вважають найпоширенішою формою ЖСД, яка вражає 1 із 10 жінок у США. Причинами низького бажання є хронічні захворювання, лікарські препарати, операції, психосоціальні чинники тощо [2].

Сексуальна функція потребує складної взаємодії багатьох нейромедіаторів і гормонів, як центральних, так і периферичних, а сексуальне бажання вважають результатом взаємодії гальмівних та збуджувальних шляхів у мозку. S. J. Parish і співавт. зазначають, що дофамін, естроген, прогестерон і тестостерон відіграють збудливу роль, тоді як серотонін і пролактин — гальмівну. Автори дійшли висновку, що зниження статевого потягу може бути наслідком зменшення збудливої активності, зростання гальмівної активності або їх незбалансованості [3].

У молодих жінок із проблемами репродуктивного здоров'я перші клінічні ознаки майбутніх дисбалансів маніфестують у підлітковому віці. Саме підлітковий

вік є іспитом, який природно дає змогу організму реалізувати в майбутньому функцію материнства. Більшість порушень з боку репродуктивної системи у цей віковий період — це розлади менструальної функції (нерегулярні менструації різної інтенсивності, болісні менструації, аменорея). Іншим захворюванням, яке формується у підлітковому віці, є ендометріоз. Останній визнано одним із провідних чинників формування безпліддя у жінок. Про важливість проблеми ендометріозу свідчить те, що за даними дослідників, від початку захворювання до встановлення діагнозу минає близько 7 років. Часто клінічна картина ендометріозу у підлітків маскується дисменорейними розладами [4].

Підлітковий вік — це період формування багатьох складових, які мають забезпечити фертильність жінки в майбутньому: від адекватних гіпоталамо-гіпофізарних зв'язків до органів — рецепторів гіпофізарних гормонів. Науковці відзначають, що це вік надзвичайної чутливості дівчинки до дії різноманітних стресів (навчання, іспити, вступ до вищого навчального закладу, втрата маси тіла через прагнення мати «ідеальну» фігуру) [5].

Зрив адаптаційних механізмів у підлітковому віці призводить до активації поліморфних генів, які спри-

Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., доцент, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії. E-mail: semeniukludmyla1@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7354-7061>;
Юзвенко Тетяна Юрївна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Козачук Єлизавета Сергіївна, к. мед. н., вчений секретар.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2453-2496>; Чернуха Людмила Сергіївна, лікар акушер-гінеколог, мол. наук. співр. відділу репродуктивної медицини та хірургії; Крижанівська Ольга Ігорівна, лікар акушер-гінеколог

чиняють у майбутньому мультифункціональні розлади жіночого здоров'я. Установлено роль дефіциту вітаміну D як тригера у формуванні багатьох імуно-гормональних дисбалансів, зокрема порушення обміну метіоніну. Фермент CBS (цистатіонін-бета-синтаза) має рецептори до вітаміну D, а отже, у разі недостатності чи дефіциту вітаміну D порушуються процеси транссульфурації, зростає рівень гомоцистеїну. Останній — це ключовий проміжний продукт у реакціях метилювання, що утворюється з метіоніну. Він може перетворюватися на метіонін або амінокислоту цистеїн. Перебіг цих реакцій здійснюється за участю чотирьох ферментів (метилентетрагідрофолатредуктаза, метіонінсинтаза, цистатіонсинтаза, метилтрансфераза), кофакторами яких є фолієва кислота, а також вітаміни групи B [6]. У разі порушення роботи однієї або кількох ферментних систем надлишок гомоцистеїну накопичується в клітинах, а потім потрапляє у плазму крові, спричиняючи розвиток гіпергомоцистеїнемії [7]. Для репродуктивного здоров'я жінки та безпечності гравідарного процесу важливе значення має повноцінність фолатно-метіонінового циклу [8, 9]. Гіпергомоцистеїнемію спричиняють численні чинники (генетичні дефекти, дефіцит фолієвої кислоти, нутрієнтний дефіцит вітамінів D, B₆ та B₁₂). Це може призвести до маніфестації ендокринних розладів (гіпотиреоз) і передчасного зменшення оваріального резерву через потенціювання патологічного впливу гомоцистеїну на рівень антитіл до кардіо_ліпіну та схильності до тромбозів [10—13]. Тому розлади фертильності жінок розглядають із позиції синтопічної коморбідності. Інтерес становлять генетичні причини ферментопатій, які призводять до формування автоімунних, дисгормональних і соматичних розладів здоров'я та ускладненого перебігу вагітності у майбутніх матерів. Автори наголошують, що у разі дефіциту вітаміну D захворювання набувають клінічної виразності [14, 15].

При виконанні науково-дослідної роботи «Розробка, вдосконалення та впровадження нових методів діагностики і лікування сексуальної дисфункції у жінок різного віку із дефіцитом андрогенів» (№ 0122U001153) у 2022—2024 рр. співробітниками відділу репродуктивної медицини та хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України проведено вивчення гормонального тла у жінок раннього репродуктивного віку (18—25 років) із ЖСД (зниження лубрикації та статевого потягу).

Мета роботи — вдосконалити методи діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження — обсерваційне, випадок — контроль.

У дослідження було залучено 40 жінок раннього репродуктивного віку: I група (n = 20) — жінки із ознаками ЖСД та гіпоандрогенізмом, II група (n = 20) — здорові жінки.

Медіана віку жінок I групи становила 19,53 [18,83; 20,90] року, II групи — 21,15 [19,98; 22,10] року (p = 0,003), що відповідає віковим межах раннього репродуктивного періоду.

Кінцевими точками дослідження були:

1. Оцінка рівня вітаміну D, гомоцистеїну, тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), прогестерону, фолікулоstimульовального гормону (ФСГ), лютеїнізувального гормону (ЛГ), пролактину, естрадіолу, вільного тестостерону, дигідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), 17-оксипрогестерону (17-ОП) порівняно зі здоровими жінками.

2. Установлення кореляційних зв'язків між змінами рівня ТТГ, АТ-ТПО, вітаміну D, гомоцистеїну та репродуктивних гормонів у хворих із ЖСД.

Визначення гормонального репродуктивного тла проводили на 5—7-й день менструального циклу в усіх обстежених жінок. Гормональне обстеження та визначення рівня вітаміну D методом імунохемілюмінесцентного аналізу на мікрочастинках проведено в лабораторії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Дослідження концентрації гомоцистеїну здійснювали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу в сертифікованій приватній лабораторії.

Референтні значення основних лабораторних показників:

1. *Гомоцистеїн*. Показник норми для віку до 18 років < 5,0 мкмоль/л, ≥ 18 років — 3,7—11,0 мкмоль/л, для настання безпечної вагітності < 5,6 мкмоль/л. Цей показник ми вважали цільовим.

2. *Вітамін D*: > 75,0 нмоль/л — норма, < 50,0 нмоль/л — дефіцит, 50,0—75,0 нмоль/л — недостатність.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення IBM SPSS Sta-

tistics version 25.0. Застосовували непараметричні методи через малий розмір вибірок (до 20 учасників) [16].

Дані наведено у вигляді медіани з 25 та 75 % квантилями (Me [Q1; Q3]).

Порівняння середніх значень досліджуваних показників виконували за допомогою непараметричного тесту Манна—Уїтні для незалежних вибірок. Для визначення кореляційного зв'язку використовували непараметричний коефіцієнт Спірмена. Лінійний регресійний аналіз проводили за допомогою методу ANOVA.

Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі отриманих результатів виявлено, що у 70,0 % ($n = 14$) жінок із ЖСД та гіпоандрогенізмом мала місце дисменорея, яка потребувала тривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів у 14 (70,0 %) пацієнок.

Дані щодо лабораторних показників у групах дослідження наведено в таблиці.

У пацієнок із ЖСД порівняно зі здоровими особами виявлено статистично значуще підвищення рівня гомоцистеїну, ТТГ, АТ-ТПО (статистично та клінічно значуще), і дефіцит вітаміну D ($p < 0,001$). Гормональна репродуктивна дисфункція у цієї групи

пацієнок характеризувалася статистично значущим зниженням вмісту прогестерону, ФСГ, ЛГ, естрадіолу, вільного тестостерону та ДГЕА-С ($p < 0,001$). Статистично значуще підвищення рівнів зафіксовано для рівня пролактину та 17-ОП ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз виявив наявність статистично значущого прямо пропорційного зв'язку у жінок I групи між рівнями вітаміну D і ФСГ ($r = 0,620$; $p = 0,010$), ЛГ ($r = +0,686$; $p = 0,003$), естрадіолу ($r = +0,578$; $p = 0,019$), вільного тестостерону ($r = +0,628$; $p = 0,009$) та ДГЕА-С ($r = +0,698$; $p = 0,003$), обернено пропорційного сильного або значного зв'язку — з рівнем гомоцистеїну ($r = -0,885$; $p < 0,001$), пролактину ($r = -0,695$; $p = 0,003$), ДГЕА-С ($r = -0,709$; $p = 0,002$) та 17-ОП ($r = -0,612$; $p = 0,012$), а також між рівнями гомоцистеїну та ФСГ ($r = -0,614$; $p = ,011$), ЛГ ($r = -0,749$; $p = 001$), естрадіолу ($r = -0,649$; $p = 0,007$) і вільного тестостерону ($r = -0,762$; $p = 0,001$). І, навпаки, гіпергомоцистеїнемія статистично значуще значно корелювала із збільшенням вмісту пролактину ($r = +0,622$; $p = 0,010$) та 17-ОП ($r = +0,614$; $p = 0,011$). Статистично значущого кореляційного зв'язку між змінами рівнів прогестерону та вітаміном D і гомоцистеїну не виявлено ($p > 0,05$).

Аналіз результатів лабораторних досліджень виявив наявність статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнями вітаміну D, гомоцистеїну та порушенням функції щитоподібної залози. Зокрема

Таблиця

Порівняльна характеристика середніх значень лабораторних показників у групах дослідження

Показник	I група (n = 20)	II група (n = 20)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,05 [7,48; 9,83]	5,40 [5,13; 5,94]*
Вітамін D, нмоль/л	22,25 [15,63; 25,88]	89,3 [67,60; 99,10]*
ТТГ, мкМО/мл	3,15 [2,95; 4,38]	1,55 [0,8; 2,4]*
АТ-ТПО, МО/мл	99,0 [70,0; 288,5]	22,5 [716,0; 31,0]*
Прогестерон, нг/мл	0,23 [0,21; 0,24]	0,41 [0,34; 0,46]*
ФСГ, Од/л	4,15 [3,83; 4,35]	8,15 [7,40; 8,90]*
ЛГ, Од/л	3,60 [2,80; 4,05]	7,8 [6,90; 8,40]*
Пролактин, нг/мл	22,80 [21,20; 32,30]	11,20 [7,10; 14,20]*
Естрадіол, пмоль/мл	34,05 [28,38; 36,95]	91,95 [78,20; 121,30]*
Вільний тестостерон, пмоль/мл	1,10 [0,90; 1,28]	3,10 [2,70; 3,50]*
ДГЕА-С, мкг/дл	43,70 [33,13; 45,90]	311,95 [280,20; 401,40]*
17-ОП, нг/мл	0,89 [0,77; 1,20]	0,70 [0,54; 0,83]*

Примітка. Дані наведено у вигляді (Me [Q1; Q3]).

* Статистично значуща різниця щодо показників I групи ($p < 0,001$).

дефіцит вітаміну D і гіпергомоцистеїнемія сильно корелювали з підвищенням концентрації АТ-ТПО ($r = -0,839$; $p < 0,001$ та $r = +0,882$; $p < 0,001$ відповідно) і ТТГ ($r = -0,850$; $p < 0,001$ та $r = +0,888$; $p < 0,001$).

Також встановлено, що показники дисфункції щитоподібної залози статистично значущо корелювали з порушенням репродуктивного гормонального тла у пацієток I групи. Так, вміст АТ-ТПО обернено пропорційно корелював з рівнем ФСГ ($r = -0,716$; $p = 0,002$), ЛГ ($r = -0,688$; $p = 0,004$), естрадіолу ($r = -0,730$; $p = 0,001$), вільного тестостерону ($r = -0,834$; $p < 0,001$), ДГЕА-С ($r = -0,724$; $p < 0,001$) і прямо пропорційно — з концентрацією пролактину ($r = +0,674$; $p = 0,004$). Статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнями АТ-ТПО і 17-ОП та прогестерону не встановлено ($p > 0,05$).

Рівень ТТГ статистично значущо обернено пропорційно корелював з вмістом ФСГ ($r = -0,670$; $p = 0,004$), ЛГ ($r = -0,661$; $p = 0,005$), естрадіолу ($r = -0,652$; $p = 0,006$), прогестерону ($r = -0,751$; $p < 0,001$), вільного тестостерону ($r = -0,852$; $p < 0,001$), ДГЕА-С ($r = -0,695$; $p = 0,002$) і прямо пропорційно — з концентрацією пролактину ($r = +0,746$; $p = 0,001$). Статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнями ТТГ, 17-ОП і прогестерону не виявлено ($p > 0,05$).

Лінійний регресійний аналіз показав, що дефіцит вітаміну D значущо збільшує ймовірність зниження рівня ЛГ ($R^2 = 0,705$; $p < 0,001$), естрадіолу ($R^2 = 0,320$; $p = 0,022$), вільного тестостерону ($R^2 = 0,419$; $p = 0,007$), ДГЕА-С ($R^2 = 0,697$; $p < 0,001$) та підвищення вмісту пролактину ($R^2 = 0,691$; $p < 0,001$) і 17-ОП ($R^2 = 0,748$; $p < 0,001$). Гіпергомоцистеїнемія статистично значущо не впливала на зміни рівня зазначених гормонів ($p > 0,05$), але статистично значущо збільшувала вірогідність зниження рівня ФСГ ($R^2 = 0,376$; $p = 0,012$).

Установлено, що підвищення рівня ТТГ збільшує ймовірність підвищення вмісту гомоцистеїну ($R^2 = 0,561$; $p = 0,001$) і зниження концентрації репродуктивних гормонів: ФСГ ($R^2 = 0,357$; $p = 0,014$), ЛГ ($R^2 = 0,626$; $p < 0,001$), естрадіолу ($R^2 = 0,451$; $p = 0,004$), вільного тестостерону ($R^2 = 0,587$; $p = 0,001$) і ДГЕА-С ($R^2 = 0,661$; $p < 0,001$).

Підвищення рівня АТ-ТПО статистично значущо може бути предиктором збільшення вмісту пролактину ($R^2 = 0,675$; $p < 0,001$).

Загалом жіноча сексуальна дисфункція у молодих жінок супроводжувалася дефіцитом вітаміну D, гіпергомоцистеїнемією, клінічно значущими показниками АТ-ТПО і підвищеним рівнем ТТГ на тлі зрос-

тання вмісту пролактину. Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників [17].

Виявлені закономірності зміни гормонального тла можуть пояснити майбутні розлади фертильності у жінок, оскільки, за даними науковців, саме наявність АТ-ТПО, високого рівня ТТГ, дефіциту вітаміну D пов'язують із формуванням передчасної недостатності яєчників у жінок активного репродуктивного віку та безпліддя. Існують докази того, що дисфункція щитоподібної залози, пов'язана з аутоімунним тиреоїдитом (гіпотиреоз), негативно впливає на зачаття та наслідки вагітності [18—21].

Отримані нами результати вказують на те, що низький статус вітаміну D пов'язаний з порушенням жіночої статевої функції, тяжкість якого залежить від ступеня дефіциту вітаміну D. Це узгоджується з висновками інших дослідників формування ЖСД у жінок юного віку [22].

ВИСНОВКИ

Оптимізація надання медичної допомоги жінкам із ЖСД має передбачати ранню діагностику статусу вітаміну D та визначення рівня гомоцистеїну.

При визначенні гормонального тла у жінок слід оцінити рівень ТТГ і АТ-ТПО.

У разі виявлення порушень з боку роботи щитоподібної залози обов'язкова консультація ендокринолога.

У разі високого рівня гомоцистеїну слід проводити діагностику поліморфізму генів фолатно-метіонінового циклу і тромбофілії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обстеження — Л. М. Семенюк; редагування статті — Т. Ю. Юзвенко, Є. С. Козачук; обстеження пацієток — Л. С. Чернуха; написання статті — О. І. Крижанівська

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female sexual dysfunction. *Med Clin North Am.* 2019 Jul;103(4):681-98. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.008. PMID: 31078200.
2. Kingsberg SA, Simon JA. Female Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Practical Guide to Causes, Clinical Diagnosis, and Treatment. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Aug;29(8):1101-12. doi: 10.1089/jwh.2019.7865. Epub 2020 May 27. PMID: 32460605.
3. Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive sexual desire disorder: a review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment. *Sex Med Rev.* 2016 Apr;4(2):103-20. doi: 10.1016/j.sxmr.2015.11.009. Epub 2016 Feb 6. PMID: 27872021.

4. Pérez-López FR, Ornat L, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Sánchez-Prieto M, Chedraui P. The effect of endometriosis on sexual function as assessed with the Female Sexual Function Index: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Nov;36(11):1015-23. doi: 10.1080/09513590.2020.1812570. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32880200.
5. Makarchuk MO, Dziombak AB. Peculiarities of reproductive potential in women with a disturbance of menstrual function in the history taking into account the body mass index. *Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2017;2. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.2.8046> [in Ukrainian].
6. Bala R, Verma R, Verma P, et al. Hyperhomocysteinemia and low vitamin B12 are associated with the risk of early pregnancy loss: A clinical study and meta-analyses. *Nutr Res*. 2021 Jul;91:57-66. doi: 10.1016/j.nutres.2021.05.002. Epub 2021 May 24. PMID: 34134041.
7. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25449138.
8. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6652231. <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>.
9. Kharb S, Aggarwal D, Bala J, Nanda S. Evaluation of homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels during all the trimesters in pregnant and preeclamptic women. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(3):234-8. doi: 10.2174/1573402112666161010151632. PMID: 27748186.
10. Ni J, Zhang L, Zhou T, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc*. 2017 Mar;80(3):147-53. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.005. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28094233.
11. Puri M, Kaur L, Walia GK, et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J Perinat Med*. 2013 Sep 1;41(5):549-54. doi: 10.1515/jpm-2012-0252. PMID: 23612630.
12. Zhang N, Tan J, Yang H, Khalil RA. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem Pharmacol*. 2020 Dec;182:114247. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114247. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32986983; PMCID: PMC7686229.
13. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Sep;18(3):273-83. doi: 10.1007/s11154-017-9407-2. PMID: 28102491.
14. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016 Dec 1;126(12):4702-15. doi: 10.1172/JCI89031. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27841759; PMCID: PMC5127689.
15. Delbandi AA, Torab M, Abdollahi E, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for endometriosis in Iranian women. *J Reprod Immunol*. 2021 Feb;143:103266. doi: 10.1016/j.jri.2020.103266. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33385732.
16. Antonyuk VS, Polonskyi LG, Averchenkov VI, Malakhov YuA. Methodology of scientific research. Kyiv: NTUU KPI; 2015:276 p (in Ukrainian).
17. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Caskurlu T, Ergenekon E. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. *J Sex Med*. 2010 Jul;7(7):2583-90. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01815.x. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20412428.
18. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212. PMID: 28056690.
19. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr*. 2016 Sep;104 Suppl 3(Suppl 3):918S-23S. doi: 10.3945/ajcn.115.110429. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27534632; PMCID: PMC5004501.
20. Sen A, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jan;10(1):37-50. doi: 10.1038/nrendo.2013.212. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24189508.
21. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 May 15;13:43. doi: 10.1186/s12958-015-0041-0. PMID: 25975563; PMCID: PMC4443631.
22. Krysiak R, Gilowska M, Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in young women with low vitamin D status: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Sep;204:108-12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.001. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27544743.

РЕЗЮМЕ

Жіноча статева дисфункція (ЖСД) є глобальною проблемою охорони здоров'я, яка потребує координованої взаємодії багатьох нейромедіаторів та гормонів, як центральних, так і периферичних. У молодих жінок із проблемами репродуктивного здоров'я перші клінічні ознаки майбутніх дисбалансів манифестують у підлітковому віці. Зрив адаптаційних механізмів у цьому віці призводить до активації поліморфних генів, які спричиняють у майбутньому мультифункціональні розлади жіночого здоров'я. Установлено роль дефіциту вітаміну D як тригера у формуванні багатьох імунно-гормональних дисбалансів, зокрема у формуванні порушення обміну метіоніну і накопичення надлишку гомоцистеїну в клітинах. Тому вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом можна розглядати як метод запобігання формуванню у них умов для майбутніх порушень фертильності, зниження оваріального резерву, безпліддя.

Мета роботи — вдосконалити методи діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 20 жінок раннього репродуктивного віку з ознаками ЖСД та гіпоандрогенізмом і 20 здорових жінок. Проведено визначення гормонального репродуктивного тла на 5—7-й день менструального циклу в усіх обстежених жінок рівня тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), вітаміну D, гомоцистеїну. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення IBM SPSS Statistics version 25.0.

Результати. Дефіцит вітаміну D статистично значущо збільшує ймовірність зниження рівня лютеїнізувального гормону ($R^2 = 0,705$; $p < 0,001$), естрадіолу ($R^2 = 0,320$; $p = 0,022$), вільного тестостерону ($R^2 = 0,419$; $p = 0,007$), дигідроепіандростерону сульфату ($R^2 = 0,697$; $p < 0,001$) і підвищення вмісту пролактину ($R^2 = 0,691$; $p < 0,001$) та 17-оксипрогестерону ($R^2 = 0,748$; $p < 0,001$). Гіпергомоцистеїнемія статистично значущо не впливала на зміни рівня зазначених гормонів ($p > 0,05$), але статистично значущо збільшувала вірогідність зниження вмісту фолікулостимулювального гормону ($R^2 = 0,376$; $p = 0,012$). Установлено, що підвищення рівня ТТГ збільшує ймовірність підвищення концентрації гомоцистеїну ($R^2 = 0,561$; $p = 0,001$) і зменшення вмісту репродуктивних гормонів: фолікулостимулювального гормону ($R^2 = 0,357$; $p = 0,014$), лютеїнізувального гормону ($R^2 = 0,626$; $p < 0,001$), естрадіолу ($R^2 = 0,451$; $p = 0,004$), вільного тестостерону ($R^2 = 0,587$; $p = 0,001$) та дигідроепіандростерону сульфату ($R^2 = 0,661$; $p < 0,001$). Підвищення рівня АТ-ТПО статистично значущо може бути предиктором підвищення концентрації пролактину ($R^2 = 0,675$; $p < 0,001$).

Висновки. Оптимізація надання медичної допомоги жінкам із ЖСД має передбачати ранню діагностику статусу вітаміну D та визначення вмісту гомоцистеїну. При визначенні гормонального тла жінок слід оцінити рівень ТТГ, АТ-ТПО. У разі виявлення порушень з боку роботи щитоподібної залози обов'язкова консультація ендокринолога. У разі високого рівня гомоцистеїну слід провести визначення поліморфізму генів фолатно-метіонінового циклу і тромбофілії.

Ключові слова: гіпоандрогенізм, жіноча сексуальна дисфункція, вітамін D, гомоцистеїн.

ABSTRACT

Improvement of diagnostic methods of reproductive health disorders in women of early reproductive age with sexual dysfunction and hypoandrogenism

L. M. Semenyuk¹, T. Y. Yuzvenko¹, Y. S. Kozachuk¹, L. S. Chernukha¹, O. I. Kryzhanivska²

¹Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv

²KNP «Kyiv Maternity Hospital No. 5, Kyiv

Female sexual dysfunction (FSD) is a global health problem. This is a multifaceted problem that requires the coordinated interaction of many neurotransmitters and hormones, both central and peripheral. In young women with reproductive health problems, the first clinical signs of future imbalances manifest in adolescence. Disruption of adaptation mechanisms at this age leads to the activation of polymorphic genes, resulting in the multifunctional disorders of women's health in the future. In particular, the role of vitamin D deficiency as a trigger in the formation of many immune-hormonal imbalances is noted, including formation of methionine metabolism disorders and the accumulation of excess homocysteine in cells. Therefore, improving methods of diagnosing reproductive health disorders in women of early reproductive age with sexual dysfunction and hypoandrogenism can be considered as a method of preventing the formation of conditions in them for future fertility disorders, decreased ovarian reserve, and infertility.

Objective — to improve methods to diagnose the reproductive health disorders in women of early reproductive age with sexual dysfunction and hypoandrogenism.

Materials and methods. The research included 20 women of early reproductive age with symptoms of FSD and hypoandrogenism (group I) and 20 healthy women (group II). The hormonal reproductive background was determined on the 5—7th day of the menstrual cycle in all examined women, including levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), antibodies to thyroid peroxidase (TPO-Ab), vitamin D, homocysteine. IBM SPSS Statistics version 25.0 software was used for statistical processing of the obtained data.

Results. Vitamin D deficiency significantly raised the probability of decreased levels of luteinizing hormone (LH) ($R^2 = 0.705$; $p < 0.001$), estradiol

($R^2 = 0.320$; $p = 0.022$), free testosterone ($R^2 = 0.419$; $p = 0.007$), dihydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) ($R^2 = 0.697$; $p < 0.001$) and increased levels of prolactin ($R^2 = 0.691$; $p < 0.001$), 17-OP ($R^2 = 0.748$; $p < 0.001$). Hyperhomocysteinemia did not significantly affected the changes in the levels of these hormones ($p > 0.05$), but significantly increases the probability of decreased FSH levels ($R^2 = 0.376$; $p = 0.012$). Moreover, it was established that high TSH levels increased the probability of elevation homocysteine rates ($R^2 = 0.561$; $p = 0.001$) and decreased levels of reproductive hormones: FSH ($R^2 = 0.357$; $p = 0.014$), LH ($R^2 = 0.626$; $p < 0.001$), estradiol ($R^2 = 0.451$; $p = 0.004$), free testosterone ($R^2 = 0.587$; $p = 0.001$) and DHEA-S ($R^2 = 0.661$; $p < 0.001$). The increased TPO-Ab levels can serve as

a significant predictor of the increased prolactin levels ($R^2 = 0.675$; $p < 0.001$).

Conclusions. Optimization of the medical care to women with FSD should include early diagnosis of vitamin D status and evaluation of homocysteine levels. Determination of women's hormonal background should include assessments of the levels of TSH and antibodies to thyroperoxidase. An endocrinologist's consultation is required in case of the reveal of thyroid gland disorders. The assessments of polymorphism of folate-methionine cycle genes and thrombophilia should be performed in case of high levels of homocysteine.

Keywords: hypoandrogenism, female sexual dysfunction, vitamin D, homocysteine.

Received • Отримано 21/12/2022
Peer-reviewed • Рецензовано 25/01/2023
Accepted • Прийнято до друку 07/02/2023