

¹О.Г. Резніков, ²І.Ю. Ганжій, ¹Л.І. Полякова, ¹Н.Д. Носенко, ¹П.В. Сініцин,
¹Л.В. Тарасенко, ¹А.А. Лимарева, ¹Л.В. Чайковська

Вплив тестостерону та блокатора андрогенних рецепторів, застосованих під час пубертації, на гістологічну будову органів статеві системи самиць щурів

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», м. Київ

²ДУ «Запорізька академія післядипломної освіти МОЗ України»

Ключові слова: андрогени, антиандрогени, пубертація, репродуктивні органи, морфологія.

У самиць щурів 3-місячного віку, яким на 35 добу життя імплантували капсули з тестостероном (5 мг) і протягом наступних 55 діб вводили перорально нестероїдний антиандроген флутамід (флутафарм, 25 мг/кг), досліджували естральні цикли, гістологічну будову яєчників і матки, вміст статевих гормонів у плазмі крові, динаміку статевого дозрівання. Андрогенізація призводила до розвитку ановуляторного стану з характерними ознаками: припиненням або порушенням естральних циклів, прискоренням фолікулогенезу в яєчниках, передчасною атрезією фолікулів, потовщенням їхньої стінки внаслідок лютеїнізації, відсутністю постовуляційних жовтих тіл, утворенням кіст, розростанням інтерстиціальної тканини, зменшенням товщини ендометрію, недорозвиненням ендометріальних залоз. Застосування флутафарму запобігало зазначеним морфо-функціональним порушенням репродуктивної системи. Результати роботи свідчать про участь клітинних рецепторів андрогенів в опосередкованні дії тестостерону на статеве дозрівання самиць і про принципову можливість використання флутаміду для профілактики цього патогенного впливу.

Влияние тестостерона и блокатора андрогенных рецепторов, примененных во время пубертации, на гистологическое строение органов половой системы самок крыс

А.Г. Резников, И.Ю. Ганжий, Л.И. Полякова, Н.Д. Носенко, П.В. Синицын, Л.В. Тарасенко, А.А. Лимарева, Л.В. Чайковская

У самок крыс 3-месячного возраста, которым на 35-й день жизни имплантировали капсулы с тестостероном (5 мг) и на протяжении последующих 55 дней вводили перорально нестероидный антиандроген флутамид (флутафарм, 25 мг/кг), изучали эстральные циклы, гистологическое строение яичников и матки, содержание половых гормонов в плазме крови, динамику полового созревания. Андрогенизация приводила к развитию ановуляторного состояния с характерными признаками: прекращением или нарушением эстральных циклов, ускорением фолликулогенеза в яичниках, отсутствием постовуляторных желтых тел, образованием кист, разрастанием интерстициальной ткани, уменьшением толщины эндометрия, недоразвитием эндометриальных желез. Применение флутафарма препятствовало указанным морфо-функциональным нарушениям репродуктивной системы. Результаты работы свидетельствуют об участии клеточных рецепторов андрогенов в опосредовании действия тестостерона на половое созревание самок и о принципиальной возможности использования флутамида для профилактики этого патогенного влияния.

Ключевые слова: андрогены, антиандрогены, пубертация, репродуктивные органы, морфология.

Патология. – 2009. – Т.6., №2. – С. 18-22

Effects of testosterone and androgen receptor blocker used during pubertation on histology of reproductive organs in female rats

A.G. Reznikov, I.Yu. Ganzhiy, L.I. Polyakova, N.D. Nosenko, P.V. Sinitsyn, L.V. Tarasenko, A.A. Limareva, L.V. Chaikovskaya

Estrous cycles, histology of ovaries and uterus, sex hormones blood plasma levels and sexual maturation changes were studied in 3-month old female rats with implanted on the 35th day of life testosterone-containing capsules and subsequent oral non-steroidal antiandrogen flutamide (flutafarm, 25 mg/kg) treatment during 55 days. Androgenization resulted in development of anovulatory state accompanied by characteristic signs: estrous cycles discontinuance or irregularity, acceleration of ovarian folliculogenesis, absence of postovulatory luteal bodies, cysts formation, interstitial tissue overgrowth, endometrium thinning and underdevelopment of endometrial glands. Flutafarm administration prevented the above mentioned morphofunctional reproductive disorders. Data obtained give evidences both for participation of cell androgen receptors in mediation of androgen action on female sexual maturation and for principal capability of flutamide to prevent that pathogenous effect.

Key words: androgen, antiandrogen, puberty, reproductive organs, morphology.

Pathologia. 2009; 6(2):18-22

Сомато-статевий розвиток жіночого організму відбувається під впливом низки гормонів та інших фізіологічно активних речовин. Порушення гормонального балансу призводить до небажаних наслідків, серед яких розлади репродуктивного здоров'я посідають чільне місце. Однією з найбільш поширених форм патології у жінок є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), для якого є характерними аменорея чи олігоменорея, порушення фолікулогенезу, оваріальні кісти, ановуляторне безпліддя, гіперандрогенія, а приблизно у половині випадків – метаболічні розлади (гіперліпідемія,

інсулінорезистентність, надлишок маси тіла) [8]. На СПКЯ хворіють 5-7 % загальної кількості жінок репродуктивного віку, найчастіше він зустрічається у молодому віці і виявляється після завершення пубертації [1,7].

Особливу небезпеку для формування циклічного типу гіпоталамо-гіпофізарної регуляції генеративної та гормональної функцій яєчників представляють андрогенні стероїди ендогенного або екзогенного походження. Вони не тільки програмують в ранньому онтогенезі патологічні зміни в нейроендокринній

регуляції секреції гонадотропних гормонів і статевій поведінці [4], але й здатні викликати СПКЯ із супутніми порушеннями вуглеводного та ліпідного метаболізму. Надмірна секреція андрогенів корою надниркових залоз або яєчниками під час статевого дозрівання також сприяє формуванню СПКЯ, особливо за умови генетичної схильності. З іншого боку, відомо, що інсулін та інсуліноподібний фактор росту здатні стимулювати синтез андрогенів у яєчниках, а фармакологічні препарати, які зменшують інсулінорезистентність і, отже, рівень інсуліну в крові (метформін, піоглітазон, троглітазон), - гальмують біосинтез тестостерону в оваріальних тканинах дорослих щурів, у яких полікістоз було відтворено ін'єкціями дегідроепіандростерону [13]. Але, незалежно від первинної причини розвитку СПКЯ, провідним чинником у його патогенезі вважають функціональну гіперандрогенію [2]. Це підтверджують і результати експериментальних досліджень. Наприклад, імплантація полімерних капсул з кристалічним тестостероном статевонезрілим самицям щурів спричиняє експериментальний синдром, який певною мірою схожий на СПКЯ у жінок, а саме, ановуляторне безпліддя, відсутність статевої циклічності, наявність кіст у яєчниках та зменшення толерантності до вуглеводів [6]. Введення тестостерону пропіонату щурам пре- або пубертатного віку викликає полікістоз яєчників із супутніми змінами метаболізму кісток [15] та утилізації глюкози [9]. Аналогічні морфологічні та метаболічні зміни викликає введення самицям щурів впродовж пубертатної активності метаболіту тестостерону - 5 α -дигідротестостерону [12] або слабкішого андрогенного стероїду - дегідроепіандростерону [11,14]. З метою запобігання патогенному впливу надміру андрогенів на репродуктивну систему самиць пубертатного віку нами була використана здатність одного з представників замісних карбоксианлідів - флутаміду - блокувати клітинні рецептори андрогенів і в такий спосіб нейтралізувати їхню біологічну активність [6]. Андрогенізовані самиці зберігали завдяки флутаміду здатність до овуляції і фертильний потенціал. Останній залежить не лише від нормального функціонування яєчників, а також від морфофункціонального стану ендометрію. Натомість такі відомості відсутні.

Метою дослідження стало вивчення гістологічної будови яєчників і матки самиць щурів, які протягом пубертатного періоду індивідуального розвитку зазнавали постійного впливу екзогенного тестостерону або поєднаного впливу тестостерону і антагоніста андрогенних рецепторів.

Матеріали та методи. Досліди проведено на 43 щурах-самицях лінії Вістар з датованим народженням (день народження вважали за першу добу життя). Тварини утримувались у виварії за природного освітлення та на стандартному дозованому раціоні. Експерименти проводилися відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" [5], узгоджених із вимогами "Європейської конвенції про захист хребетних тварин,

які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей".

На початок експерименту вік самиць щурів становив 35 днів. Саме у цьому віці реєструються періодичні зростання рівня лютеїнізуючого гормону гіпофіза у крові та інші гормональні ознаки початку пубертатії. У тварин (n=28) було змодельовано стан гіперандрогенії описаним раніше способом [3], тобто шляхом підшкірної імплантації виготовлених нами силастикових капсул, що містили 5 мг кристалічного тестостерону. На відміну від цитованої роботи, у цьому дослідженні використовували тестостерон виробництва фірми "Fluka" (Голандія). Імплантацію капсул під шкіру шиї виконували під легкою ефірною анестезією. 15 андрогенізованих самиць одразу після імплантації капсул з тестостероном отримували перорально через металевий зонд флутамід у вигляді суспензії таблеткової маси препарату флутафарм (ВАТ "Фармак", Україна) в гелі карбоксиметилцелюлози, приготованому на ізотонічному розчині натрію хлориду з доданням твін-80 та бензилового спирту. Додаткова доза флутаміду дорівнювала 25 мг/кг маси тіла (0,2 мл суспензії на 100 г маси тіла). Флутамід вводили протягом 55 днів, тобто до 3-місячного віку щурів. 15 псевдооперованих тварин, яким вводили гель без флутаміду, становили контрольну групу.

Після відкриття піхви, яке зазвичай співпадає із закінченням пубертатії, проводили щоденне мікроскопічне вивчення вагінальних мазків для встановлення стадії естрального циклу. У трьохмісячному віці щурів знеживлювали в стані мета- або дієструсу швидкою декапітацією під ефірним рауш-наркозом. Кров збирали у гепаринізовані пробірки, центрифугували для відокремлення плазми і зберігали останню при -18 °С для наступного визначення концентрації тестостерону та прогестерону радіоімунологічним методом з використанням наборів фірми "Immunotech" (Франція). Яєчники та матку зважували і фіксували у рідині Буена для морфологічних досліджень. Гістологічні зрізи товщиною 5-6 мкм фарбували гематоксиліном та еозинном і вивчали за допомогою світлової мікроскопії.

Таблиця 1

Вміст статевих гормонів у плазмі крові самиць щурів

Групи тварин	n	Тестостерон, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Контрольні самиці	10	0,43 ± 0,12	222,8 ± 43,3
Андрогенізовані (капсули з тестостероном, 5 мг)	7	1,20 ± 0,34*	170,0 ± 20,1
Андрогенізовані (капсули з тестостероном, 5 мг) + флутафарм, 25 мг/кг	10	1,04 ± 0,22*	164,9 ± 10,1

Примітка: значення подані як середня ± помилка середньої. * - (p<0,05) у порівнянні з контрольною групою.

Статистичне опрацювання цифрових даних проводили з використанням критерію *t* Стьюдента. Статистично вірогідною вважали різницю при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Висновок про розвиток гіперандрогенного стану у щурів, яким імплантували капсули з тестостероном, робили за підвищенням рівня тестостерону в плазмі крові, який зростав у 2,8 в порівнянні з контрольними тваринами (Табл. 1). В андрогенізованих самиць спостерігали тенденцію до зменшення рівня гормону жовтого тіла - прогестерону, проте різниця не досягала статистичної вірогідності в обох підслідних групах. Ця тенденція в андрогенізованих тварин ймовірно пояснюється гальмуванням овуляції і, отже, утворення жовтих тіл.

Під впливом екзогенного тестостерону зростала тривалість періода пубертації, і як результат відкриття піхви відбувалось в середньому лише на $57,8 \pm 0,7$ добу після народження, натомість у контрольних тварин - на $46,1 \pm 3,1$ добу. До того ж, в 11 з 13 тварин відкриття отвору вагіни було неповним, що вказувало на затримку морфогенезу вагінального епітелію. Оскільки за фізіологічних умов цей процес контролюється естрогенами, синтез яких в організмі наприкінці пубертації значно зростає, можна дійти висновку, що порушення морфогенезу вагінального епітелію відбувається завдяки антагоністичній дії тестостерону по відношенню до ендогенних естрогенів.

Після досягнення віку статевої зрілості у більшості андрогенізованих тварин спостерігали порушену статеву циклічність, а саме, нерегулярні естральні цикли (у 67 % самиць) або їхню відсутність (у 8 %). В останньому випадку цитологічна картина вагінальних мазків відповідала стану дієструсу.

В андрогенізованих самиць щурів з порушеними естральними циклами наприкінці експеримента спостерігалось достовірне зниження (в 1,5 рази) відносної маси матки порівняно з інтактними тваринами, що перебували в стадії метаєструсу (інтактні: $175,9 \pm 12,1$ мг/100 г маси тіла, андрогенізовані: $116,9 \pm 7,4$ мг/100 г маси тіла; $p < 0,001$), а також спостерігалася тенденція до зниження відносної маси яєчників (інтактні: $43,5 \pm 1,7$ мг/100 г маси тіла; андрогенізовані: $39,9 \pm 2,6$ мг/100 г маси тіла; $0,05 < p < 0,1$). Цілком ймовірно, що спостережувані зміни маси матки зумовлені послабленням естрогенної стимуляції внаслідок пригнічувальної дії надлишку тестостерону, і це послаблення переважає над загальновідомою утеротропною дією андрогенів.

Пероральне застосування флутафарму у пубертатних самиць на тлі постійної андрогенізації запобігало розладам репродуктивної системи, що свідчить про превентивний потенціал антиандрогену. У тварин нормалізувалися терміни статевого дозрівання: відкриття піхви спостерігалось в середньому на $46,3 \pm 0,9$ добу, тобто не відрізнялося від контролю. Майже удвічі збільшувалася кількість самиць щурів із регулярними естральними циклами і відповідно у 1,4 рази зменшувалася кількість самиць із порушеною структурою естральних циклів (Рис. 1). Фазова структура

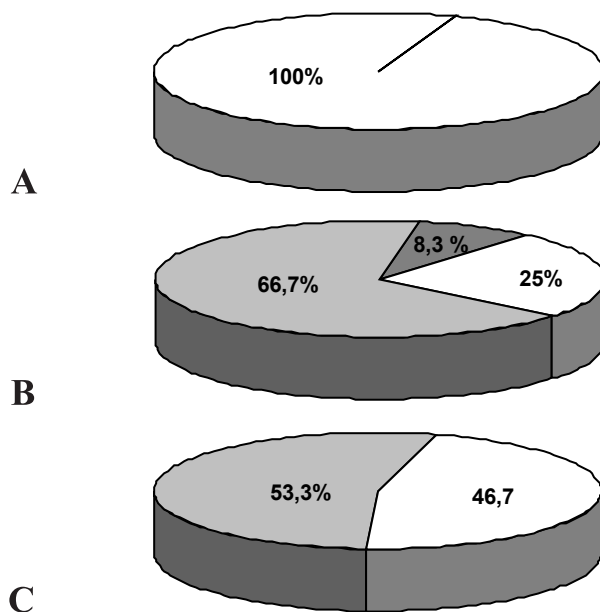


Рис. 1. Характеристика естральних циклів у інтактних (А), андрогенізованих під час пубертації самиць щурів (В) та андрогенізованих самиць, яким вводили флутафарм щодоби у дозі 25 мг/кг маси тіла (С).

Білі сегменти відображають відсоток тварин у групі з регулярними естральними циклами, світло-сірі – з нерегулярними естральними циклами, темно-сірі – з персистентним дієструсом.

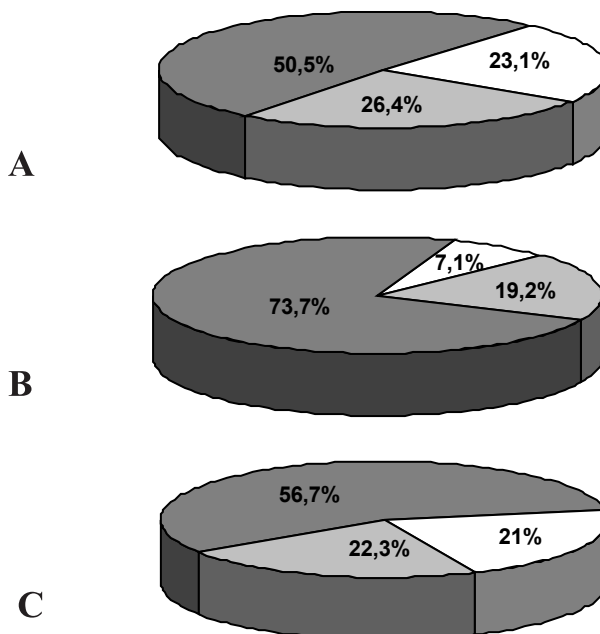


Рис. 2. Фазова структура естральних циклів у інтактних (А), андрогенізованих під час пубертації самиць щурів (В) та андрогенізованих самиць, яким вводили флутафарм у дозі 25 мг/кг маси тіла (С).

Білі сегменти відповідають стадії проєструсу, світло-сірі – стадії еструсу, темно-сірі – стадії спокою (метаєструс + дієструс).

естральних циклів за своїм характером наближалася до такої у інтактних тварин (Рис. 2).

Гістологічна будова яєчників статевозрілих контрольних самиць відповідала нормі. Чітко видно ознаки активного фолікулогенезу, атрезії фолікулів, а також жовті тіла – свіжі постовуляційні, утворені після попереднього циклу, та такі, що інволюють (Рис. 3А).

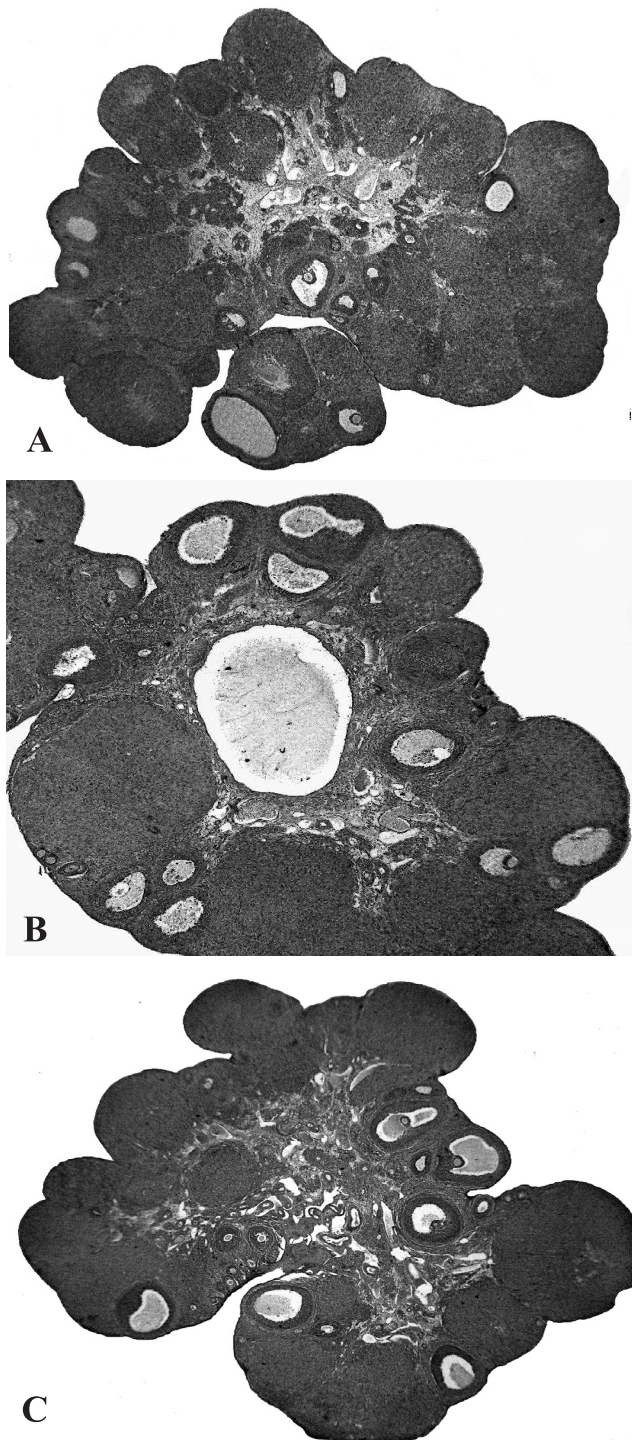


Рис. 3. Морфологічна будова яєчників щурів: А – яєчник інтактної самиці трьохмісячного віку; В – фрагмент яєчника самки трьохмісячного віку, андрогенізованої в пубертатному віці; С – яєчник самки трьохмісячного віку, андрогенізованої в пубертатному віці, яка отримувала флутафарм в дозі 25 мг/кг м.т. Гематоксилін-еозин, об.4.

В андрогенізованих самиць спостерігали більш активний фолікулогенез, аніж у нормальних тварин. На початкових етапах росту фолікулів посилювалися процеси атрезії, а на кінцевих - відбувалося кістозне перетворення частини фолікулів внаслідок посиленої дегенерації фолікулярного епітелію. З'явилися великі ділянки зі згладженою поверхнею, без великих фолікулів і жовтих тіл. В яєчнику утворювалися великі кісти (Рис. 3В), в яких інколи спостерігали лютеїнізацію частково збережених клітин оболонки, що мала вигляд локального потовщення стінки кісти (Рис. 4А, див. кольор. вкладку3). Лютеїнізації піддавалися також фолікулярні клітини в окремих атретичних тілах (Рис. 4В, див. кольор. вкладку3). Дегенерації шляхом апоптозу піддаються не лише клітини фолікулярного епітелію, а також і клітини атретичних тіл (Рис. 4С, див. кольор. вкладку3). Спостерігалось утворення несправжніх жовтих тіл внаслідок лютеїнізації фолікула без овуляції, про що свідчить наявність залишків розділеної на бластомери яйцеклітини в порожнині жовтого тіла (Рис. 4Д, див. кольор. вкладку3). В яєчнику значно більшу площу, ніж у контрольних тварин, займала інтерстиціальна тканина. Значна її частина мала вигляд клітинних тяжів та полів, що може свідчити про проліферацію клітин, а не лише за рахунок атрезії фолікулів.

Хоча застосування флутафарму не змінювало масу яєчників ($40,6 \pm 2,3$ мг/100 г маси тіла) порівняно з такою в андрогенізованих тварин, гістологічна будова статевих залоз свідчить про збереження їх фертильного потенціалу (Рис. 3С). Фармакологічна блокада андрогенних рецепторів сприяла збереженню фолікулярного епітелію, попереджала утворення фолікулярних кіст і значно послаблювала патогенну дію андрогенів на преовуляторні фолікули. У цих самиць кількість преовуляторних фолікулів суттєво збільшувалася і наближалася до такої у нормальних тварин. Присутність у яєчниках свіжих жовтих тіл свідчила про наявність овуляції. Площа інтерстиціальної тканини при застосуванні флутафарму залишалася дещо більшою, аніж у нормальних самиць, проте в ній з'являлися клітини з пікнотичними ядрами.

Відомо, що морфологічний стан матки значною мірою визначається гормональними впливами з боку яєчників. У нормальних самиць шурів порожнина матки вистелена призматичним епітелієм, функціональна активність якого залежить від стадії естрального циклу. Під базальною мембраною епітеліального шару залягає рихла волокниста сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки матки. Від епітелію відходять численні маткові залози, які належать до простих трубчастих і проходять через всю товщу ендометрію, досягаючи поверхневих шарів міометрію (Рис. 5А, В, див. кольор. вкладку 4). На зрізі вони мають вигляд грона, оскільки їх довжина більша за товщину ендометрію, і тому вони мають звивисту форму. Залози вистелені одношаровим епітелієм, висота якого також змінюється залежно від стадії естрального циклу.

В андрогенізованих самиць порожнина матки вистелена епітелієм, який був майже удвічі вищим, ніж у контрольних тварин. Товщина ендометріального шару зменшувалася, а маткові залози були значно коротшими. Вони пронизували всю товщу ендометрію, натомість мали форму прямих трубочок. У окремих тварин із персистентним дієструсом ендометрій був ще тонший, мав форму гребенів, що виступають у порожнину матки, кількість

маткових залоз була значно редукована (Рис. 5С, D, див. кольор. вкладку 4).

Введення флутафарму майже повністю зберігало масу матки ($149,6 \pm 10,6$ мг/100 г маси тіла, $p > 0,05$ в порівнянні з контролем), що відповідало морфофункціональному стану яєчників. При застосуванні флутафарму в андрогенізованих тварин спостерігали нормалізацію як товщини ендометріального шару, так і форми ендометріальних залоз (Рис. 5E, F, див. кольор. вкладку 4). Їхня довжина збільшувалася, і вони набували форми звистих трубок. Епітелій порожнини матки був нижчим, ніж у андрогенізованих тварин. Його проліферативна активність зменшувалася та нерідко знаходили клітини, що дегенерують.

Незважаючи на превентивний ефект флутафарму стосовно органів статеві системи андрогенізованих самиць і естральних циклів, рівень прогестерону в плазмі крові самиць цієї групи демонстрував тенденцію до зниження (Табл. 1).

Ймовірно, це може бути пов'язане із прискоренням метаболізму прогестерону під впливом антиандрогену як ксенобіотика.

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність превентивного ефекту флутафарму стосовно порушень статевого дозрівання, розвитку хронічної ановуляції, а також патологічних змін гістологічної будови яєчників у самиць щурів з гіперандрогенією. Відомо, що у статевозрілих самиць щурів андрогени гальмують секрецію лютеїнізуючого гормону гіпофіза, і це гальмування опосередковується преоптико-гіпоталамічною ділянкою мозку [10]. Ймовірно, що такий самий механізм спрацює і в андрогенізованих самиць пубертатного віку, через що порушується статевий розвиток і розвивається хронічна ановуляція. Флутамід, який є діючою субстанцією флутафарму, конкурентно зв'язується з рецепторами андрогенів, тобто заважає тестостерону здійснювати супресивний вплив на гіпоталамо-гіпофізарну ланку нейроендокринної репродуктивної системи, і в такий спосіб зберігає пубертатне зростання секреції лютеїнізуючого гормону. Окрім центрального механізму, певне значення має також блокада андрогенних рецепторів у інших ланках репродуктивної системи самиць. Можливо, клінічне застосування нестероїдних анти андрогенів, на зразок флутаміду, буде альтернативою стероїдним антиандрогенам у лікуванні гіперандрогенних станів у підлітків і дівчат.

Висновки

Андрогенізація самиць щурів у період пубертації призводить до розвитку ановуляторного стану з характерними ознаками: припиненням або порушенням естральних циклів, прискоренням фолікулогенезу в яєчниках, передчасною атрезією фолікулів, потовщенням їхньої стінки внаслідок лютеїнізації, відсутністю постовуляційних жовтих тіл, утворенням кіст, розростанням інтерстиціальної тканини, зменшенням товщини ендометрію, недорозви-

ненням ендометріальних залоз.

Застосування антиандрогену флутафарму запобігало зазначеним морфо-функціональним порушенням репродуктивної системи у самиць щурів з гіперандрогенією, сприяло збереженню морфологічної будови матки, фолікулярного епітелію, попереджало утворення фолікулярних кіст і значно послаблювало патогенну дію андрогенів на преовуляторні фолікули в яєчниках.

Література

1. Абабкова Г. Н., Зайченко О. Н., Юдина Т. В., Григоренко С. А. К вопросу о лечении начальной стадии синдрома поликистозных яичников у девушек // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004, Т. 3, № 19. – С. 93-94.
2. Дурицян Е. Р., Байбарина Г. В. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении // Акуш. гинекол. – 2002. – № 4. – С. 62-64.
3. Резніков О. Г., Сініцин П. В., Тарасенко Л. В., Полякова Л. І. Нейроендокринні механізми розвитку ановуляторного синдрому гіперандрогенного походження у щурів // Фізіол. журн. – 1995. – Т. 41, № 5-6. – С. 33-37.
4. Резніков О. Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журн. АМН України. – 1998. – № 2. – С. 216-233.
5. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – № 1. – С. 142-145.
6. Резніков О. Г., Ганжій І. Ю., Носенко Н. Д. та ін. Превентивна дія флутаміду щодо функціональних розладів репродуктивної системи у андрогенізованих в препубертатному віці самиць щурів // Ендокринологія. – 2009. – № 1. – С. 65-76.
7. Уитлоу Дж. Когда особенно не вовремя – синдром поликистозных яичников у подростков // Новая медицина тысячелетия. – 2008. – № 6. – С. 7-9.
8. Чернуха Г. Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // Гинекол. эндокринолог. – 2002. – Т. 4, № 8. – С. 24-27.
9. Beloosesky R., Gold R., Almog B. et al. Induction of polycystic ovary by testosterone in immature female rats: Modulation of apoptosis and attenuation of glucose/insulin ratio // Int. J. Mol. Med. – 2004. – Vol. 14. – P. 207-215.
10. Foecking E. M., Levine J. E. Effects of experimental hyperandrogenemia on the female rat reproductive axis: suppression of progesterone-receptor messenger RNA expression in the brain and blockade of luteinizing hormone surges // Gend. Med. – 2005. – Vol. 2. – P. 155-165.
11. Mahesh V.B., Mills T.M., Bagnell C.A., Conway B.A. Animal models for study of polycystic ovaries and ovarian atresia // Adv. Exp. Med. Biol. – 1987. – Vol. 219. – P. 237-257.
12. Manneras L., Cajander S., Holmang A. et al. A new rat model exhibiting ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148. – P. 3781-3791.
13. Misugi T., Ozaki K., Beltagy K. et al. Insulin-lowering agents inhibit synthesis of testosterone in ovaries of DHEA-induced PCOS rats // Gynecol. Obstet. Invest. – 2006. – Vol. 61. – P. 208-215.
14. Parker C.R. Jr., Mahesh V.B. Interrelationship between excessive levels of circulating androgens in blood and ovulatory failure // J. Reprod. Med. – Vol. 17. – P. 75-90.
15. Tamura N., Kurabayashi T., Nagata H. et al. Effects of testosterone on cancellous bone, marrow adipocytes, and ovarian phenotype in a young female rat model of polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84, Suppl. 2. – P. 1277-1284.

Відомості про авторів: Резніков О. Г., д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН і АМН України, зав. Відд. ендокринології, репродукції і адаптації Інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. Ганжій І. Ю., к.мед.н., асист. каф. акушерства і гінекології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, зав. гінекол. відд. клініки «Мотор Січ». Полякова Л. І., наук. співроб. відд. ендокринології, репродукції і адаптації Інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. Носенко Н. Д., д.біол.н., зав. лаб. нейрогуморальної регуляції, репродукції і адаптації інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. Сініцин П. В., к.біол.н., пров. наук. співр. відд. ендокринології, репродукції і адаптації інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. Тарасенко Л. В., к.біол.н., пров. наук. співр. відд. ендокринології, репродукції і адаптації інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. Лимарева Г. А., наук. співр. відд. ендокринології, репродукції і адаптації Інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. Чайковська Л. В., к.біол.н., пров. наук. співр. відд. ендокринології, репродукції і адаптації Інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України.

Адреса для листування: Ганжій Ірина Юріївна, м. Запоріжжя, вул. 40 років Радянської України, буд. 69, кв. 61, т.д. (0612) 349464, т.сл. (061) 7204677