

Н.Д. Носенко, І.Ю. Ганжий, П.В. Сініцин, Л.І. Полякова, Л.В. Тарасенко,
А.А. Лимарєва, Л.В. Чайковська, О.В. Сачинська, О.Г. Резніков

Вплив хронічного стресу в пубертатний період на репродуктивну систему самиць щурів з експериментальною гіперандрогенією

Досліджено вплив хронічного стресу (щоденна 30-хвилинна іммобілізація) з 35-ї по 45-ту добу життя та його поєднання з андрогенізацією (імплантація капсул з тестостероном на 33-тю добу життя) на стан репродуктивної системи самиць щурів віком 2,5 міс. Вивчали строки статевого дозрівання, регулярність і структуру естральних циклів, вміст тестостерону, андростендіону та кортикостерону в плазмі крові, гістологічну будову яєчників. Андрогенізація призводила до підвищення вмісту тестостерону та зниження – андростендіону в плазмі крові, розвитку оліго- або ановуляторного стану, що характеризується порушенням чи припиненням естральних циклів, різким зменшенням кількості або відсутністю постовуляторних жовтих тіл, утворенням кіст, розростанням інтерстиціальної тканини в яєчниках. Вміст кортикостерону в плазмі крові всіх дослідних тварин був у межах норми. За винятком деяких порушень регулярності естральних циклів, стресування щурів не спричиняло суттєвих змін репродуктивної системи, а на тлі андрогенізації затримувало статеве дозрівання, збільшувало кількість оваріальних кіст в яєчниках, водночас децю послаблювало негативні наслідки андрогенізації відносно статевої циклічності у молодих тварин.

Ключові слова: хронічний стрес, гіперандрогенія, пубертатний період, репродуктивна система, самиці щурів.

ВСТУП

Відомо, що стрес може бути як головним, так і додатковим етіологічним чинником розвитку багатьох захворювань, до яких відносяться і різноманітні розлади репродуктивної системи, в тому числі й синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [12]. Останній найчастіше розвивається під час статевого дозрівання та супроводжується активацією гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи (ГГАС) [1, 7, 16]. ГГАС, яка забезпечує формування стресової реакції, може суттєво пригнічувати функцію жіночої репродуктивної системи на різних рівнях. Кортикотропін-рилізінг-гормон (КРГ) інгібує секрецію гіпоталамічного гонадотропін-рилізінг-гормону

(ГРГ), тоді як глюкокортикоїди – лютеїнізуючого гормону гіпофіза й оваріальних стероїдів [10, 13]. У свою чергу на ГГАС впливають оваріальні гормони. Так, естрадіол стимулює синтез КРГ і посилює секрецію кортикостероїдів з яєць глобуліну [16]. Початок гормональних змін, що модулюють стрес-систему, збігається з періодом пубертації, який характеризується підвищеною вразливістю жіночого організму до стресових стимулів [9, 20]. Показано, що у самиць щурів препубертатного віку значно збільшується чутливість надниркових залоз до адренокортикотропного гормону, що пригнічує репродуктивну систему [14, 18].

Відомо, що СПКЯ характеризується порушеннями оваріального стероїдогенезу.

Разом з тим на його розвиток можуть впливати й інші чинники. Важливим фактором ризику для розвитку СПКЯ під час статевого дозрівання є гіперпродукція андрогенів наднирковими залозами [15, 17]. Причини екстраваріальної гіперсекреції андрогенів досі не зовсім зрозумілі. Проте деякі автори вважають, що одним із механізмів їх надмірної секреції корою надниркових залоз може бути адренкортикальна дисфункція, яка розвивається внаслідок стресу [19].

Мета нашої роботи – визначити особливості статевого розвитку самиць щурів за умов поєднаної дії хронічного стресу та надлишку андрогенів у пубертатний період.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 40 самицях щурів лінії Вістар з датованим днем народження, який вважали за першу добу життя. Тварин утримували у віварії за природного освітлення та на стандартному дозованому раціоні. Експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей [3].

Стан гіперандрогенії у самиць щурів пубертатного віку було змодельовано описаним раніше способом [6], тобто за допомогою імплантації силастикових капсул, що містили 5 мг кристалічного тестостерону ("Fluka", Голландія). Імплантацію капсул під шкіру шиї щурів 33-добового віку виконували під легким ефірним наркозом.

Усі тварини були поділені на 4 групи по 10 у кожній: 1-ша – інтактні самиці (контроль); 2-га – самиці, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період (імобілізація протягом 30 хв щодобово з 35-ї по 45-ту добу життя); 3-тя – самиці з експериментальною гіперандрогенією (ЕГА), відтвореною за допомогою імплантації капсул з тестостероном; 4-та група – самиці з ЕГА, що зазнавали впливу хронічного стресу

в пубертатний період.

Тварин зважували з двотижневим інтервалом з початку експерименту. Термін завершення пубертації реєстрували за добою розкриття піхви та появи першого еструсу. Фазову структуру естральних циклів вивчали за допомогою щоденного цитологічного аналізу вагінальних мазків методом світлової мікроскопії.

У 2,5-місячному віці щурів у стадії метаеструсу або діеструсу швидко декапітували під ефірним рауш-наркозом. У гепаринізовані пробірки збирали кров, що відтікала від судин шиї, центрифугували для відокремлення плазми, яку зберігали при -18 °С до проведення аналізів на вміст гормонів. Вилучали і зважували органи статевої системи та надниркові залози. Яєчники фіксували у рідині Буена для подальшого гістологічного дослідження. З парафінових блоків виготовляли серійні зрізи яєчників товщиною 5–6 мкм, фарбували гематоксиліном і еозином і вивчали за допомогою світлової мікроскопії. На серійних зрізах підраховували за загально-визнаними ознаками кількість жовтих тіл, утворених після останньої овуляції. Концентрацію тестостерону та андростендіону в плазмі крові визначали радіоімунологічним методом за допомогою наборів RIA Testosterone direct та RIA Androstenedione ("Immunotech", Франція). Радіоактивність зразків вимірювали на γ -лічильнику 5500-B ("Beckman", США). Вміст кортикостерону в плазмі крові визначали флуориметричним мікрометодом [2].

Результати опрацьовували з використанням критерію *t* Стьюдента. Статистично вірогідною вважали різницю при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз змін маси тіла, як інтегральний показник загального фізичного стану тварин, показав, що стресування самиць щурів у пубертатний період не мало нега-

тивних наслідків щодо їх соматичного розвитку: маса тіла впродовж усього періоду спостереження не відрізнялася від норми (табл. 1). У самиць з імплантованими капсулами з тестостероном та таких, що додатково зазнали впливу хронічного стресу, маса тіла вірогідно збільшувалася на 49-ту добу життя ($P < 0,05$), що за все наймовірніше, пов'язано з проявом анаболічного ефекту екзогенного андрогену. Наприкінці експерименту (на 75-ту добу життя) маса тіла в самиць з ЕГА нормалізувалась, а в аналогічній групі тварин, підданих хронічному стресу – залишалася вірогідно підвищеною відносно контрольних показників ($P < 0,05$).

Розкриття піхви, що зазвичай збігається із закінченням пубертатного періоду, в контрольних самиць відбувалося в середньому на 47,1 добу \pm 0,9 добу життя і не було порушеним як у стресованих, так і у тварин з ЕГА: 49,0 дб \pm 0,4 і 48,1 \pm 0,8 дб відповідно. В самиць з ЕГА, які зазнавали хронічного стресу, дещо збільшувався термін пубертатного періоду і, як результат, піхва у цих тварин відкривалася в середньому на 50,0 добу \pm 0,8 добу після народження ($P < 0,05$).

Як показано нами раніше [4, 5], після досягнення статевої зрілості у тварин, яким імплантували капсули з тестостероном на по-

чатку пубертації, спостерігаються розлади статевої циклічності. І в цьому дослідженні у переважної більшості самиць (у 7 з 10) відмічалися нерегулярні естральні цикли, у решти – цитологічна картина вагінальних мазків відповідала стану персистентного дієструсу. Тривалість стадії спокою збільшувалася (75,9 порівняно 53,5 % у контролі), а стадії проєструсу і еструсу скорочувалися (9,9 і 14,2 % відповідно) порівняно з контрольними значеннями (22,9 і 23,6 %).

У самиць щурів, обтяжених стресуванням у пубертатному віці, порушення естральних циклів хоча й спостерігалися, але були менш вираженими. Нерегулярні естральні цикли виявлені у 7 з 10 тварин, водночас у трьох самиць зберігалися регулярні естральні цикли. Співвідношення стадій проєструсу, еструсу та метаєструсу в комплексі з дієструсом становило 16,8, 25,3 і 57,9 % відповідно, отже, наближалось до показників інтактних щурів. Цілком імовірно, що розвиток зазначених порушень статевої циклічності може бути пов'язаний з гальмівним впливом надлишку глюкокортикоїдів на секрецію ендогенних гонадотропних і оваріальних гормонів внаслідок стресової активації ГГАС у пубертатному періоді [10]. Певну роль можуть також відігравати ендогенні опіоїди, які вивільнюються через стрес і пригнічують секре-

Таблиця 1. Зміни маси тіла у інтактних та андрогенізованих самиць щурів, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Маса тіла, г			
	на 35-ту добу	на 49-ту добу	на 63-тю добу	на 75-ту добу
Інтактні самиці (контроль)	55,0 \pm 1,2	108,1 \pm 1,7	159,6 \pm 3,3	168,9 \pm 4,1
Самиці з імплантованими капсулами з тестостероном	57,1 \pm 1,0	126,0 \pm 6,1*	159,3 \pm 8,6	168,7 \pm 13,7
Самиці, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період	53,6 \pm 1,0	106,8 \pm 11,7	148,0 \pm 5,4	160,4 \pm 6,9
Самиці з імплантованими капсулами з тестостероном, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період	60,0 \pm 0,7***	118,7 \pm 2,3*	171,0 \pm 3,1***	190,0 \pm 2,1***

Примітка. Тут і в табл. 2 * $P < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами; ** $P < 0,05$ порівняно зі стресованими тваринами; *** $P < 0,05$ порівняно з тваринами з імплантованими капсулами з тестостероном.

цію ГРГ [8, 11].

Досить несподіваним виявилось те, що у стресованих самиць щурів з ЕГА зміни структури естральних циклів були схожі з такими у стресованих в пубертатному віці. Стадія спокою у тварин цієї групи, що становила 63,9 %, дещо скорочувалася порівняно з самицями з ЕГА, проте залишалася більшою, ніж у контрольних тварин. Відносна тривалість стадій проеструсу та еструсу була 14,4 і 21,5 % відповідно. Отже, стресування у пубертатному віці самиць щурів дещо послаблювало ефекти андрогенізації щодо статевої циклічності у молодих тварин. Цей феномен стає більш зрозумілим з огляду на здатність глюкокортикоїдів гальмувати секрецію КРГ у гіпоталамусі [9] і в такий спосіб зменшувати його пригнічувальний вплив на секрецію ГРГ. У цьому зв'язку особливий інтерес викликають дані Zangeneh та співавт. [21], які показали, що хронічний холодний стрес перешкоджає індукції СПКЯ у щурів.

Одним із інформативних показників розвитку неплідності або субфертильності гіперандрогенного походження було зменшення відносної маси яєчників у самиць з ЕГА ($P < 0,05$, табл. 2). Водночас у тварин цієї групи зменшувалася відносна маса матки та надниркових залоз, що спостерігалось в самиць з ЕГА, підданих дії хронічного стресу. Такі зміни маси статевих органів можуть бути зумовлені порушеннями гіпоталамо-гіпофізарної регуляції репродуктивної системи внаслідок пригнічувальної дії надлишку тестостерону як

антагоніста естрогенів. Слід зазначити, що хоча у стресованих у пубертатному віці тварин відносна маса яєчників і надниркових залоз була вищою ($P < 0,02$), ніж в андрогенізованих самиць, проте вона залишалася нижчою ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Маса матки не відрізнялася від норми.

Порушення статевої циклічності та зміни маси статевих органів у самиць щурів з ЕГА характеризувалися збільшенням вмісту тестостерону в плазмі крові більш ніж утричі порівняно з нормою і були пов'язані із надходженням андрогену з капсул до судинного русла (рис. 1, а, II). Концентрація андростендіону в плазмі крові при цьому вірогідно зменшувалася ($P < 0,05$; див. рис. 1, б, II), що може бути зумовлено зниженням секреції лютеїнізуючого гормону гіпофіза під впливом екзогенного тестостерону. В самиць з ЕГА, що зазнавали хронічного стресу в пубертатний період, вміст тестостерону в плазмі крові залишався підвищеним ($P < 0,05$), а андростендіону – наближався до контрольних значень (див. рис. 1, а, IV; б, IV). Стресування самиць упродовж пубертатного періоду суттєво не змінювало базальний вміст досліджуваних гормонів (див. рис. 1, а, III; б, III). Андрогенізація та/або стресування самиць щурів у пубертатному віці не впливали на базальний вміст кортикостерону в плазмі їхньої крові (див. рис. 1, в).

На гістологічних препаратах яєчників інтактних щурів знаходили помірну кількість фолікулів різних стадій розвитку та велику кількість жовтих тіл, що належали до трьох

Таблиця 2. Маса органів статевої системи та надниркових залоз самиць щурів 2,5-місячного віку ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Маса органів, мг/100 г маси тіла		
	Яєчники	Матка	Надниркові залози
Інтактні самиці (контроль)	53,1 ± 1,3	200,9 ± 15,3	38,0 ± 1,1
Самиці з імплантованими капсулами з тестостероном	32,6 ± 2,9*	123,9 ± 3,2*	28,2 ± 1,7*
Самиці, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період	44,8 ± 2,7* ^{***}	172,3 ± 15,5 ^{***}	32,9 ± 1,4* ^{***}
Самиці з імплантованими капсулами з тестостероном, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період	36,1 ± 3,2*	119,8 ± 9,4* ^{**}	29,3 ± 1,3*

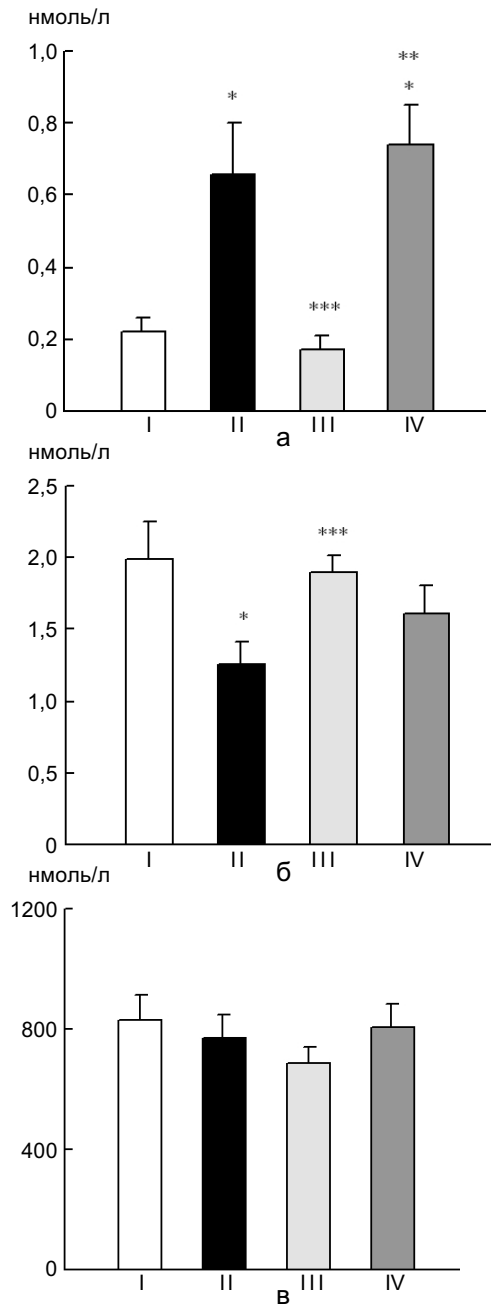


Рис. 1. Вміст тестостерону (а), андростендіону (б) та кортикостерону (в) у плазмі крові самиць щурів 2,5-місячного віку. I – інтактні самиці (контроль); II – з імплантованими капсулами з тестостероном в пубертатний період; III – самиці, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період; IV – самиці з імплантованими капсулами з тестостероном, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період. * $P < 0,05$ відносно контролю; ** $P < 0,05$ порівняно зі стресованими тваринами; *** $P < 0,05$ порівняно з тваринами з імплантованими капсулами з тестостероном

послідовних генерацій – новоутворених, попереднього циклу та старих жовтих тіл у фазі інволюції (рис. 2, а).

Під впливом надлишку андрогенів в яєчнику збільшувалася площа інтерстиціальної тканини, активувався ріст фолікулів, відбувалися дегенеративні зміни фолікулярного епітелію, що посилювало атрезію фолікулів, дрібнокістозного або кістозного їх переродження. У самиць з ЕГА з нерегулярними естральними циклами в яєчниках було значно менше жовтих тіл (табл. 3), а активованих фолікулів – більше, ніж у контрольних тварин, проте значна їх частина зазнавала кістозного переродження внаслідок дегенерації фолікулярного епітелію в антральних фолікулах або піддавалась атрезії на більш ранніх стадіях розвитку, про що свідчить велика кількість атретичних тіл (див. рис. 2, б). В яєчниках щурів з ЕГА, у яких естральні цикли припинялись і розвивався стан персистентного дієструсу також активізувався фолікулогенез, проте у цих тварин було більше великих кіст, утворених зі збільшених, можливо, персистентних фолікулів (див. рис. 2, в). Жовтих тіл не було (див. табл. 3). В усіх тварин з ЕГА інтерстиціальна тканина займала більшу площу, ніж у контрольних тварин.

У стресованих під час пубертації самиць щурів спостерігали активацію фолікулогенезу та утворення фолікулярних кіст (див. рис. 3, I, а, б). Більшу площу, порівняно з контролем, займала інтерстиціальна тканина. Навіть у тих самиць, у яких зберігалися регулярні цикли, площа інтерстиціальної тканини була збільшена, відбувалося дрібнокістозне переродження частини фолікулів та утворення фолікулярних кіст із преовуляторних фолікулів. Серед нормальних клітин інтерстиціальної тканини, які мали нормохромні ядра та невеликого об'єму дрібнодисперсну оксифільну цитоплазму, зустрічалися клітини з пікнотичними ядрами. Можливо, це є відображенням поступової нормалізації активності

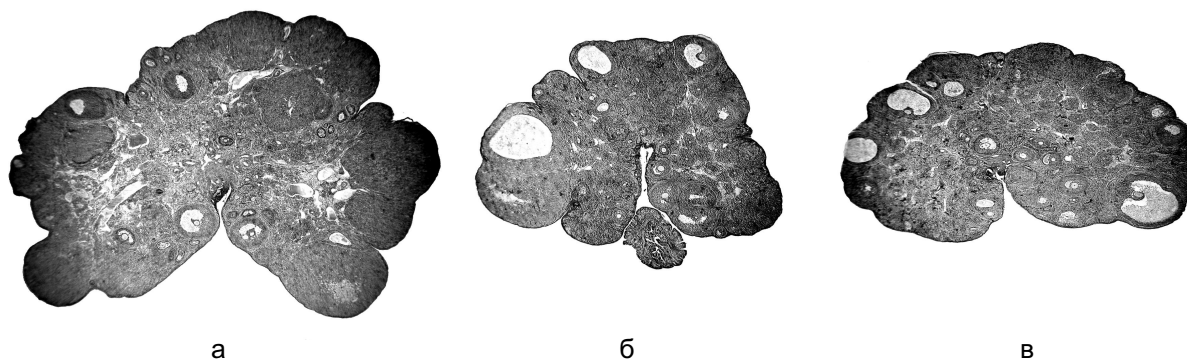


Рис. 2. Гістологічна будова яєчників інтактних і андрогенізованих у пубертатному віці самиць щурів: а – інтактні тварини з регулярними циклами (стадія метаеструс); б – тварини з імплантованими капсулами з тестостероном з нерегулярними циклами (стадія метаеструс); в – тварини з імплантованими капсулами з тестостероном з персистентним дієструсом. Забарвлення гематоксилін-еозином, об. 4

інтерстиціальної тканини після припинення дії стресового чинника.

Стресування самиць щурів пубертатного віку з ЕГА дещо збільшувало кількість оваріальних кіст в яєчниках дорослих тварин, водночас воно підвищувало кількість жовтих тіл порівняно з андрогенізованими тваринами. В яєчниках утворювалося більше фолікулів, ніж у контрольних тварин, значна їх частина піддавалась атрезії, про що свідчать численні атретичні тіла (див. рис. 3, II, а,б). Спостерігали дегенерацію фолікулярного епітелію антральних і преовуляторних фолікулів, які нерідко мали ознаки

персистентних, та утворення з них великих кіст. Такі кісти знаходили у 2/3 тварин з нерегулярним циклом. Площа інтерстиціальної тканини була такою самою, як у тварин з ЕГА. Отже, морфологічні зміни яєчників самиць цієї групи були такими, як у тварин з ЕГА з нерегулярним циклом.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна дійти висновку про те, що хронічне стресування самиць щурів у пубертатний період затримувало початок статевого дозрівання, збільшувало кількість оваріальних кіст в яєчниках, проте дещо послаблювало негативні наслідки

Таблиця 3. Кількість жовтих тіл і фолікулярних кіст у яєчниках самиць щурів 2,5-місячного віку

Група тварин	Кількість	
	жовтих тіл	фолікулярних кіст
Інтактні самиці з регулярними циклами (n = 5)	12,0 (8-15)	0,2 (0-1)
Самиці з імплантованими капсулами з тестостероном з персистентним дієструсом (n = 3)	-	1,3 (1-3)
з нерегулярними циклами (n = 6)	5,6 (1-9)	1,0 (0-4)
Самиці, що зазнавали впливу хронічного стресу з регулярними циклами (n = 3)	9,3 (4-15)	1,0 (0-2)
з нерегулярними циклами (n = 5)	7,0 (4-10)	0,25 (0-1)
Самиці з імплантованими капсулами з тестостероном, що зазнавали впливу хронічного стресу з регулярними циклами (n = 3)	7,3 (4-11)	0,67 (0-3)
з нерегулярними циклами (n = 7)	7,2 (2-10)	1,5 (0-6)

Примітка. У дужках – діапазон коливань, n – кількість обстежених яєчників.

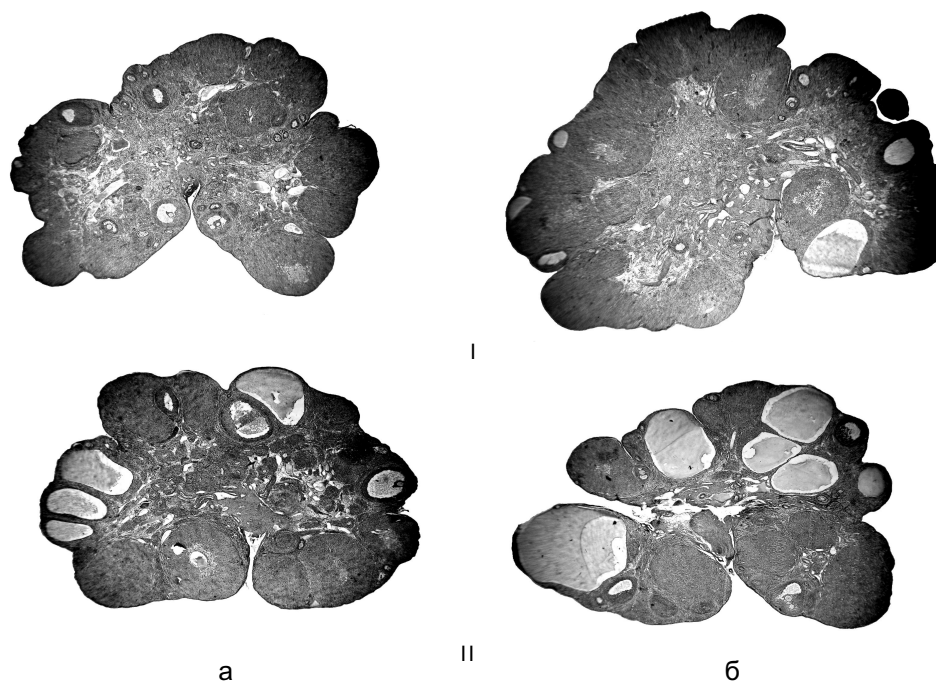


Рис. 3. Гістологічна будова яєчників молодих статевозрілих щурів: I – самиці, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період; II – самиці з імплантованими капсулами з тестостероном, що зазнавали впливу хронічного стресу в пубертатний період. а – регулярний цикл (стадія метаеструсу); б - нерегулярний цикл (стадія метаеструсу). Забарвлення гематоксилін-еозином, об. 4

андрогенізації відносно статевої циклічності у молодих тварин при досягненні статевої зрілості.

**Н.Д. Носенко, І.Ю. Ганжий, П.В. Сініцин,
Л.І. Полякова, Л.В. Тарасенко,
А.А. Лимарева, Л.В. Чайковская,
О.В. Сачинская, А.Г. Резников**

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА В ПУБЕРТНЫЙ ПЕРИОД НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ САМОК КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Изучено влияние хронического стресса (ежедневная 30-минутная иммобилизация) с 35-го по 45-й дни жизни и его сочетания с имплантацией капсул с тестостероном на 33-е сутки жизни на состояние репродуктивной системы самок крыс в возрасте 2,5 мес. Исследовали сроки полового созревания, регулярность и структуру эстральных циклов, содержание тестостерона, андростендиона и кортикостерона в плазме крови, гистологическое строение яичников. Андрогенизация приводила к повышению содержания тестостерона и снижению андростендиона в плазме крови, развитию олиго- или ановуляторного состояния, характери-

зующегося нарушением или прекращением эстральных циклов, резким уменьшением количества или отсутствием постовуляторных желтых тел, образованием кист, разрастанием интерстициальной ткани в яичниках. Концентрация кортикостерона в плазме крови сохранялась в пределах нормы у всех подопытных животных. За исключением некоторых нарушений регулярности эстральных циклов, стрессирование крыс не вызывало существенных изменений репродуктивной системы. Стрессирование на фоне андрогенизации задерживало половое созревание, увеличивало количество овариальных кист в яичниках, в то же время ослабляло негативные последствия андрогенизации относительно половой цикличности у молодых животных. Ключевые слова: хронический стресс, гиперандрогения, пубертатный период, репродуктивная система, самки крыс.

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

EFFECT OF CHRONIC STRESS DURING PUBERTY ON REPRODUCTIVE SYSTEM OF FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL HYPERANDROGENICITY

Effects of chronic stress (daily 30-min immobilization) on

35-45 days of life and its combination with androgenization (implantation of testosterone-containing capsules on 33rd day of life) on reproductive system of 2.5 month old female rats were studied. The term of sexual maturation, estrous cycles regularity and structure, blood plasma levels of testosterone, progesterone and androstenedione as well as ovarian histology were examined. Androgenization resulted in the blood plasma testosterone level increase and the androstenedione level decrease, development of oligo- or anovulatory condition characterized by disorders or discontinuation in estrous cyclicity. We also detected abrupt reduction or absence of postovulatory luteal bodies, cysts formation and ovarian interstitial tissue overgrowth. All experimental animals had normal blood plasma corticosterone level. Stressed rats had no considerable changes in reproductive system except of some cyclicity disorders. Stressed against androgenization rats demonstrated delayed pubescence, an increased number of ovarian cysts along with attenuation of androgenization-caused negative effects on the sexual cyclicity.

Key words: chronic stress, hyperandrogenia, puberty, reproductive system, female rats.

V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; Zaporozhye State Medical Academy for Postgraduate Education, Zaporozhye

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абабкова Г. Н., Зайченко О. Н., Юдина Т. В., Григоренко С. А. К вопросу о лечении начальной стадии синдрома поликистозных яичников у девушек // Репродукт. здоровье женщины. – 2004. – 3, № 19. – С. 93–94.
- Балашов Ю. Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостерона: сравнение с другими методами // Физиол. журн. СССР. – 76, № 2. – С. 280–283.
- Резніков О.Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–145.
- Резніков О.Г., Ганжий І.Ю., Носенко Н.Д., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В., Полякова Л.І., Лимарева А.А., Чайковська Л.В. Превентивна дія флутаміду щодо функціональних розладів репродуктивної системи у андрогенізованих в препубертатному віці самиць щурів // Там само. – 2009. – 14, № 1. – С. 65–76.
- Резніков О.Г., Ганжий І.Ю., Полякова Л.І., Носенко Н.Д., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В., Лимарева А.А., Чайковська Л.В. Вплив тестостерону та блокатора андрогенних рецепторів, застосованих під час пубертації, на гістологічну будову органів статевої системи самиць щурів // Патологія. – 2009. – 6, № 2. – С. 18–22.
- Резніков О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В., Полякова Л.І. Нейроендокринні механізми розвитку ановуляторного синдрому гіперандрогенного походження у щурів // Фізіол. журн. – 1995. – 41, № 5–6. – С. 33–37.
- Уитлоу Дж. Когда особенно не вовремя – синдром поликистоза яичников у подростков // Новая медицина тысячелетия. – 2008. – № 6. – С. 7–9.
- Bhanot R., Wilkinson M. Opiatergic control of LH secretion is eliminated by gonadectomy // Endocrinology. – 1983. – 112. – P. 399–401.
- Charmandari E., Kino T., Souvatzoglou E., Chrousos G.P. Pediatric stress: hormonal mediators and human development // Horm. Res. – 2003. – 59, № 4. – P.161–179.
- Chrousos G.P., Torpy D.J., Gold P.W. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications // Ann. Intern. Med. – 1998. – 129, № 3. – P.229–240.
- Eyvazzadeh A.D., Pennington K.P., Pop-Busui R., Sowers M., Zubieta J.K., Smith Y.R. The role of the endogenous opioid system in polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. – 2009. – 92, №1. – P.1–12.
- Greiner M., Paredes A., Araya V., Lara H.E. Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome // Endocrine. – 2005. – 28, № 3. – P. 319–324.
- Kinsey-Lones J.S., Li X.F., Knox A.M., Lin Y.S., Milligan S.R., Lightman S.L., O'Byrne K.T. Corticotrophin-releasing factor alters the timing of puberty in the female rat // J. Neuroendocrinol. – 2010. – 22, № 2. – P. 102–109.
- MacFarland L.A., Mann D.R. The inhibitory effects of ACTH and adrenalectomy on reproductive maturation in female rats // Biol. Reprod. – 1977. – 16. – P. 306–314.
- Marouliss G.B., Triantafillidis I.K. Polycystic ovarian disease: the adrenal connection // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2006. – Suppl 1. – P. 205–207.
- Mastotakos G., Pavlatou M.G., Mizamtsidi M. The hypothalamic-pituitary-adrenal and the hypothalamic-pituitary-gonadal axes interplay // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2006. – 3. – P.172–181.
- Moran C., Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome // Obstet.Gynecol.Clin. North.Amer. – 2001. – 28, № 1. – P. 63–75.
- Romeo R.D., Lee S.J., McEwen B.S. Differential stress reactivity in intact and ovariectomized prepubertal and adult female rats // Neuroendocrinology. – 2004. – 80, № 6. – P. 387–393.
- Teran Davila J., Terra-Garran A.D. Polycystic ovary syndrome of extra-ovarian origin. Review // Invest. Clin. – 2001. – 42, №1. – P. 51–78.
- Young E.A., Altemus M. Puberty, ovarian steroids, and stress // Ann N. Y. Acad Sci. – 2004. – 1021. – P. 124–133.
- Zangeneh F.Z., Abdollahi A., Tavassoli P., Naghizadeh M.M. The effect of cold stress on polycystic ovary syndrome in rat: before and during modeling // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010 (Epub ahead of print).

*ДУ «Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», Київ;
Запорізь. мед. академія післядиплом. освіти
E-mail: areznikov69@mail.ru*

Матеріал надійшов до редакції 17.12.2010