

MEDICINE

**НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ ДЕРМАТОПАТИЙ**

д.м.н. Азимова Ф. В., Ходжаева М. Б.

Узбекистан, Ташкент, Республиканский специализированный научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии.

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31072019/6601

ARTICLE INFO

Received: 21 May 2019
Accepted: 13 July 2019
Published: 31 July 2019

KEYWORDS

androgen receptor,
acne,
enzymes regulating androgen
receptors

ABSTRACT

This article is devoted to the study of coregulators of androgen receptor activity in the pathogenesis of androgen-dependent dermatopathies, in particular, for acne - 25-OH-VD, cytochrome p 450 (17-alpha hydroxylase), insulin-like growth factor. There were 46 patients with acne from 14 to 25 years of age under observation. The results of studies showed significant violations of the enzymes regulating androgen receptors - 25-OH-VD, cytochrome p 450 (17-alpha hydroxylase), as well as the growth factor (insulin-like growth factor), which are important in the pathogenesis of fast non-genomic molecular cell reactions of peripheral androgens metabolism with acne.

Citation: Азимова Ф. В., Ходжаева М. Б. (2019) Novye Patogeneticheskie Faktory Androgenzavisimyh Dermatopatij. *International Academy Journal Web of Scholar*. 7(37). doi: 10.31435/rsglobal_wos/31072019/6601

Copyright: © 2019 Азимова Ф. В., Ходжаева М. Б. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

В современной дерматокосметологии одной из сложных задач является лечение андрогензависимых синдромов кожи вследствие недостаточной изученности патогенеза заболевания. Это угревая болезнь, андрогенная алопеция, себорейный дерматит, синдромы которых часто служат причиной психологического дискомфорта и отрицательно влияют на качество жизни женщин. Внешние проявления вышеуказанных заболеваний отмечаются у 10-30% женщин в популяции и становятся существенным косметическим дефектом, отражающимся на нервно-психическом статусе женщины, приводя к раздражительности, депрессивным состояниям, снижая качество жизни и обуславливая социальные проблемы в виде ограничений в выборе профессии и сложностей в трудоустройстве, снижая чувство достоинства женщин [1, 3, 4]. Но за проявлениями внешними андрогензависимых дерматопатий стоят более серьезные проблемы – заболевания эндокринной системы и избыток андрогенов в женском организме обуславливает не только эндокринные, но и метаболические нарушения, а также повышение кардиоваскулярного и онкологического риска, что с медицинской точки зрения представляется более важным, чем андрогензависимые дерматопатии. Несомненно, метаболические и дизовуляторные симптомы, меньше влияющие на психоэмоциональный статус больных, требуют обязательной коррекции с целью уменьшения риска для здоровья в долгосрочной перспективе и восстановления фертильности, но это не умаляет значимость лечения андрогензависимых дерматопатий, эффективность которого повышает приверженность больных основной терапии [11, 15, 16, 36]. Заболевания, при которых имеются признаки повышенной продукции андрогенов, относятся к междисциплинарной патологии и требуют пристального внимания и знаний не только гинеколога, но и в равной степени затрагивают сферу интересов эндокринологов, дерматологов, косметологов. К андрогензависимым дерматопатиям относятся такие распространенные заболевания как андрогенная алопеция, угревая болезнь, себорейный дерматит [28, 30, 31, 38].

Кожа человека является комплексом андрогенчувствительных структур (сальные и потовые железы, волосяные фолликулы). Под влиянием андрогенов находятся многие важные функции кожи: митотическая активность клеток, активность сальных желез, рост волос, выраженность пигментации. Являясь тканью-мишенью для половых стероидных гормонов-андрогенов, кожа также принимает активное участие в метаболизме стероидных половых гормонов, в частности, в экстрагландулярном образовании из стероидов-предшественников [2, 5, 6]. Волосяной фолликул и сальная железа, в свою очередь, представляют собой не только гормональную мишень, но и самостоятельный источник гормонов, в которых присутствуют 3-гидроксистероиддегидрогеназа (ГСД) 1 типа, 17 β -ГСД 5 типа и 5 α -редуктаза 1 типа, что обеспечивает конверсию ДГЭА последовательно в андростендион, тестостерон и ДГТ. Но также в себоцитах обнаруживаются следовые количества цитохрома P450c17, ключевого фермента, дающего возможность образовывать ДГЭА из холестерина. Сигнальный путь андрогенового рецептора включает в себя следующие этапы [7, 12, 14, 27]. После проникновения тестостерона в клетку-мишень он связывается с андрогеновым рецептором или непосредственно, или после превращения в более метаболически активную форму -дигидротестостерон – под действием фермента 5-альфа-редуктазы. Действие комплекса AR- дигидротестостерон в 3-10 раз более сильное, чем комплекса AR-тестостерон [34, 35]. Связывание лиганда с рецептором в цитоплазме вызывает диссоциацию комплексов шаперонов (в том числе белков теплового шока, а именно Hsp70, Hsp90 и p23), которые в состоянии покоя находятся в связанном с AR состоянии и защищают его от деградации. Одновременно в рецепторе происходят конформационные изменения и фосфорилирование, в результате которых он транслоцируется в ядро. В ходе этих преобразований образуется сайт связывания с коактиваторами (AF-2-сайт), а домен LBD перестраивается из трёхслойной, напоминающей сэндвич структуры из спиралей в более компактную структуру путём перемещения С-концевой спирали (спираль 12) в коровую часть белка. В ядре комплекс рецептора с лигандом связывается с последовательностями-мишенями ДНК (элементами отклика на андрогены, ARE), которые располагаются в промоторах генов-мишеней. Структура ARE различается у различных генов, благодаря чему AR может выполнять множество регуляторных функций в пределах одного ядра. Усилению и большей специфичности взаимодействия AR с ДНК способствует наличие нескольких ARE (в самом деле, единичный ARE обычно обеспечивает лишь малую активность). Эта связь привлекает множество вспомогательных факторов, известных как корегуляторы, которые создают благоприятные или неблагоприятные для транскрипции условия в промоторной области и взаимодействуют с другими общими факторами транскрипции и РНК-полимеразой II. Коактиваторы можно представить как адаптеры на пути передачи сигнала. Это инсулиноподобный фактор роста – IGF1, интерлейкин II – 6 [26, 33].

Источником андрогенов в организме женщины являются яичники и кора надпочечников. Их синтез происходит под стимулирующим действием лютеинизирующего гормона и адренкортикотропного гормона. Основной андроген надпочечников – дигидроэпиандростерон и его сульфат, яичников – тестостерон и андростендион. Действие половых гормонов на кожу осуществляется через специфические андрогенные рецепторы сосочкового слоя дермы, фибробласты, кератиноциты, эпителиальные клетки просвета апокриновых желез и секреторный отдел эккринных сальных желез, а также в себоцитах и волосяных фолликулах. Мишенями для половых стероидов в коже являются эпидермис, волосяные фолликулы, сальные железы, меланоциты и фибробласты [22, 23]. Под воздействием андрогенов усиливаются дифференцировка и митотическая активность клеток эпидермиса, увеличивается синтез межклеточных липидов, увеличивается толщина эпидермиса, стимулируется рост и пигментация волос, усиливается продукция кожного сала, снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды в печени. Важным патогенетическим звеном при андрогензависимых дерматопатиях является нарушение связывания андрогенов со специфическим глобулином, связывающего половые стероиды. Тестостерон существует в двух фракциях свободной и связанной. Небольшая часть тестостерона циркулирует в крови в свободном состоянии (не связана с какими-либо белками). Этот тестостерон называют свободным (1%–3%). Он считается активным и оказывает биологическое воздействие на клетки организма. Другая часть тестостерона связана с белками. Первый белок – ГСПС (глобулин, связывающий половые стероиды). Та часть тестостерона, которая связана с ГСПС неактивна и не вызывает роста лишних волос, акне или облысения (70%–80%). Второй белок – альбумин. Он держит тестостерон слабо и "отпускает без сожаления". Поэтому тот тестостерон, который связан с альбумином, считается активным (18%–20%). Таким образом, в клетки-мишени может проникать свободный тестостерон и тестостерон, связанный с альбумином, они составляют биодоступный тестостерон. Редукция уровня белка глобулина, связывающего половые стероиды сопряжена с

особенностями диеты, а именно преобладанием в пищевом рационе жиров. Влияние образа жизни на метаболические может опосредоваться витамином D. Уровень 25-ОН-VD демонстрирует существенную прямую корреляцию с концентрацией глобулина, связывающего половые стероиды и обратную – с индексом свободных андрогенов. Дефицит/недостаточность витамина (гормона) D и патогенетически обусловленный андрогенный дефицит могут быть важными эндокринологическими механизмами, нарушающими соотношение жирозапасающих (пролактин, инсулин, кортизол) и жиросжигающих (гормон роста, катехоламины, половые гормоны, тиреоидные гормоны) гормонов. Восполнение дефицита витамина (гормона) D благоприятно влияет на эффекты эндогенного инсулина, стимулируя экспрессию гена инсулинового рецептора и тем самым улучшая опосредованный инсулином внутриклеточный транспорт глюкозы. Доказано, что регулятором функции D-рецепторов в яичках выступает тестостерон, который усиливает активность 1-альфа-гидроксилазы – ключевого фермента метаболизма витамина D, преобразующего 25(ОН)D в биологически более активную форму 1,25(ОН)D₂. Согласно последним данным, витамин D регулирует чувствительность гранулезных клеток к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) путем снижения экспрессии ФСГ-рецептора [2, 8, 9, 37]. Однако есть несколько исследований которые выявили корреляцию низкого уровня 25(ОН)D с симптомами СПЯ. В частности, в исследовании, проведенном среди 100 женщин с СПЯ в Турции, авторы наблюдали корреляцию уровня 25(ОН)D с уровнями тестостерона и ДЭАС и отношением ЛГ/ФСГ. Напротив, в исследовании, проведенном среди 120 пациентов с СПЯ, Hahn S. et al. [58] обнаружили связь уровнем 25(ОН)D с индексом свободных андрогенов и ГСПГ, но не с общим тестостероном, андростендионом, ДГЭА-С, эстрадиолом или ЛГ/ФСГ [24, 25, 39, 19, 20]. Еще одно исследование у 206 женщин с СПЯ показало сходные результаты, свидетельствующие о связи витамина D с ГСПГ и шкалой гирсутизма, но не с общим и свободным тестостероном [10, 38]; ассоциация витамина D со шкалой гирсутизма оставалась значительной после учета метаболического синдрома, но была ослаблена при анализе с ГСПГ. Таким образом, андрогензависимые дерматопатии в организме женщины сопровождаются избыточной секрецией мужских половых гормонов в виде абсолютного увеличения количества гормонов (абсолютная ГА) или повышенной чувствительностью тканей к неизмененному уровню андрогенов (относительная ГА).

Исходя из вышеуказанного, **целью нашего исследования** было определение патогенетической роли уровней ключевых молекул в развитии угревой болезни, как одного из проявлений андрогензависимых дерматопатий, являющихся корегуляторами андрогензависимых рецепторов сальных желез – 25-ОН-VD, цитохром p 450 (17-альфа гидроксилаза), инсулиноподобный фактор роста.

Акне – полиморфное мультифакториальное заболевание сальных желез, которое встречается у 80% подростков и лиц молодого возраста. Среди различных клинических разновидностей акне наиболее часто встречаются вульгарные угри (acne vulgaris). Этим дерматозом страдают до 35% подростков мужского пола и 23% – женского. Только в возрасте старше 24 лет этот показатель снижается до 10% и ниже. В патогенезе акне большое значение имеет активность клеток сальных желез. В себоцитах тестостерон под действием фермента 5-редуктазы 1-го типа переходит в самый активный метаболит – дигидротестостерон, который служит непосредственным стимулятором роста и созревания себоцитов, образования кожного сала с последующей активизацией микроорганизмов и воспалением, а гипертрофия и повышенное функционирование сальных желез приводит к фолликулярному гиперкератозу в протоке сальной железы [13, 17, 18, 21, 29, 32].

Под нашим наблюдением находилось 46 пациенток с угревой болезнью в возрасте от 14 до 25 лет. Длительность заболевания была до 1 года у 38,2 % пациенток угревой болезнью, от 2 лет до 3 лет – у 29,1 %, от 3 лет до 5 лет – у 20%, более 5 лет – у 12,7 %. У всех пациенток наблюдалась II стадия угревой болезни, при которой отмечались воспалительные папулы синюшно-красного цвета полушаровидной формы с эластичной консистенцией, размером 2-4 мм в диаметре. Пустулы были также синюшно-красного цвета с гнойным содержимым. Клинически у пациенток на обеих стадиях также отмечались комедоны, гиперпигментные пятна, атеромы, милиумы и атрофические рубцы. Всем пациенткам угревой болезнью определяли уровень гормонов в крови – дегидроэпиандростерон, СССГ, кортизол, пролактин и 17 оксипрогестерон радиоиммунологическим методом с помощью коммерческих наборов "Difia" (Финляндия) на аппарате "Wallac Oy" (Финляндия) с использованием в качестве метки тяжелого металла европия. Исследование в крови 25-ОН-VD, цитохром p 450 (17-альфа

гидроксилаза), инсулиноподобного фактора роста производилось на аппарате "Humareader Single" автоматизированным иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Исследование цитохром р 450 (17-альфа гидроксилаза), который является ферментом-катализатором синтеза дегидроэпиандростерона из холестерина, у всех пациенток угревой болезнью был достоверно повышен – $0,4 \pm 0,01$ нг/мл ($P < 0,001$), тогда как у пациенток контрольной группы был $1,07 \pm 0,5$ нг/мл. Известно, что 17-альфа гидроксилаза выполняет роль лиазы, рассекая связь между углеродами 17 и 20 в молекулах 17 гидроксипрегненалона и 17-гидроксипрогестерона и тем самым формируя дегидроэпиандростерон и андростендион. В нашем исследовании, видимо, повышенная концентрация 17-альфа гидроксилазы определяет высокую концентрацию дегидроэпиандростерона и свободных андрогенов. У данной группы пациенток следующий ферментный показатель - 25-ОН-VD, который определяет прямую корреляцию с концентрацией глобулина, связывающего половые стероиды и обратную – с индексом свободных андрогенов, был достоверно низок – $24,9 \pm 1,26$ нг/мл ($P < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы $33,7 \pm 2,04$ нг/мл. Достоверное снижение показателя 25-ОН-VD у пациенток угревой болезнью подтверждает усиленное образование свободных андрогенов. Исследование инсулиноподобного фактора роста как коактиватора и адаптера на пути передачи сигнала в клетку у пациентов угревой болезнью было достоверно повышено - $91,8 \pm 4,62$ pg/ml ($P < 0,001$), тогда как у пациентов контрольной группы аналогичный показатель составил $74,7 \pm 3,6$ pg/ml. Повышение данного фактора в крови и активация инсулиновых рецепторов напрямую стимулирует секрецию андрогенов, а также подавляет продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению уровня свободных андрогенов в крови. У пациенток были исследованы гормоны – 17-ОН-прогестерон (анализ необходим для диагностики адреналового гиперандрогенизма вследствие дефицита 21-гидроксилазы, ДГЭА-сульфат (свидетельствует о надпочечниковом генезе синдрома гиперандрогенизма), пролактин (определение уровня этого гормона позволяет проводить дифференциальную диагностику гиперандрогенизма яичникового происхождения с новообразованиями гипофиза). Показатели гормональной карты были нарушены у 32% пациенток и выражалась в достоверном увеличении показателей дегидроэпиандростерона $3,94 \pm 0,62$ нмоль/л ($P < 0,05$), 17- оксипрогестерона $1,78 \pm 0,376$ нмоль/л ($P < 0,05$), кортизола $572 \pm 0,08$ нмоль/л ($P < 0,05$), пролактина $1341,0 \pm 569,31$ нмоль/л ($P < 0,01$). Лишь СССГ отмечался относительно низким $5,82 \pm 1,29$ нмоль/л ($P < 0,05$), что свидетельствовало о большом количестве активных периферических андрогенов и превалирующей роли повышенной активности рецепторной системы сальных желез у пациенток угревой болезнью.

Выводы. Таким образом, регуляторы андрогенных рецепторов – 25-ОН-VD, цитохром р 450 (17-альфа гидроксилаза), инсулиноподобный фактор роста имеют важное значение в патогенезе быстрых негеномных молекулярно-клеточных реакций метаболизма периферических андрогенов и, в дальнейшем, возможно определяют новые алгоритмы диагностики и терапии угревой болезни. Выявленные результаты биологических молекул – регуляторов андрогенных рецепторов при угревой болезни являются предварительными, в настоящее время исследования продолжаются и определяется зависимость данных адаптеров от клинической формы заболевания, давности и сопутствующей патологии, результаты которых будут опубликованы в последующем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые / В.П. Адашкевич.- М.: Мед. кн.; Н. Новгород, 2005.- 159 с.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия // Гинекология. - 2016. - 18(3). - с. 4-8.
3. Дуринян Э.Р. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении / Э.Р. Дуринян, Г.В. Байбарина // Акушерство и гинекология.- 2002.- №4.- С.62-64.
4. Златина Е.А. Принципы лечения синдрома поликистозных яичников. // Журнал акушерства и женских болезней. 2005 - 4(2) - С.73-78.
5. Калинина Н.А. Дифференцированный подход к лечению угревой болезни и гирсутизма у женщин с гиперандрогенией / Н.А. Калинина, И.М. Канаузова, О.В. Медведева // Вестник дерматологии и венерологии,- 2004.- №3.- С.30-32.
6. Канаузова И.М. Дифференцированное лечение женщин с акне при различных формах гиперандрогении. Автореф. дис. . канд. мед. наук. М 2009.
7. Кунгуров Н.В. Угревая сыпь как медико-социальная проблема юношества / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, О.Н. Курилко и др // Урал, мед. журнал.- 2004.- Т.3.- № 4,- С.4-8.
8. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача-дерматокосметолога. М.: Клавель, 2005. - 192 с.: ил. - ISBN 5-901100-21-1.

9. Монахов С.А. Антиандрогенная терапия акне у женщин / С.А.Монахов, О.Л.Иванов, М.А.Самгин // Российский журнал кожных и венерических болезней.- 2005.- №3.- С.66-70.
10. Монахов С.А. Дифференцированная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психоэмоциональных расстройств: автореф. дисс. канд. мед. наук: 2005 / С.А.Монахов Москва, 2005.- с. 1-26.
11. Ноздрин В.И., Барашкова С.А. Гистофизиология кожи: Учеб. пособие/ Омск: Омская областная типография, 2008.- 280 с.
12. Овсянникова Т.В. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия (обзор литературы) /Т.В.Овсянникова, И.Ю.Демидова, О.И.Глазкова // Проблемы репродукции.- 2004.- №6.- с.5-8.
13. Полонская Н.А. Комплексное лечение угревой болезни среднетяжелого и тяжелого течения комбинированным химическим пилингом в сочетании с низкими дозами изотретиноина.//Автореф. дис. кан. мед. наук. М. - 2005 -22 с.
14. Рагимова З.Э. Современные подходы к лечению клинических проявлений гиперандрогении: Автореф.дис. канд.мед.наук. М 2008.
15. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни/М, 2005, издательство Триада-фарм.
16. Суворова К.Н. Акне / К.Н.Суворова, Н.В.Котова // Новый мед. журнал. - 2006.-№3.-С.7-10.
17. Abdel Fattah NS, Shaheen MA, Ebrahim AA, El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2008 Nov; 159 (5): 1086-91.
18. Bergler Czop.B. Hormonal factors in etiology of common acne// Pol-Merkuriusz-Lek.- 2004.-Vol.16.- №95.-P.490-492;
19. Blouin K., Richard C., Belanger C. et al. Local androgen inactivation in abdominal visceral adipose tissue. // J Clin Endocrinol Metab 2003 - 88(12) - P. 5944-5950.
20. Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Aug; 57(2):231-4.
21. DeUgarte CM., Bartolucci AA., Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. // Fertility and Sterility 2005 -83 - P. 1454-60.
22. Feldman S., Billaud L., Thalabard J. Fertility in women with late onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.//J Clin Endocrinol Metab. -1992 74 - P.635-639.
23. Fruzzetti F. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects / F.Fruzzetti, C.Bersi, D.Parrini et al // F?rtil. SteriL- 2005.- Vol.71.- P.445-451.
24. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 2006, 114: 577-583. doi:10.1055/s-2006-948308
25. Moret M, Stettler R, et.al. Insulin modulation of luteinizing hormone secretion in normal female volunteers and lean polycystic ovary syndrome patients. Neuroendocrinology. 2009; 89(2): 131-9.
26. Morin-Papunen L.C. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian/New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency.// Clin Endocrinol Metab. 2006 - 91(11 >4205-14.
27. Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2010 Jul;94 (2):684-9.
28. Pasquali R. Androgens and obesity: fact and perspectives// Fertil Steril -2006- 85-P.1319-40.
29. Sarici G, Cinar S, Armutcu F, Altinyazar C, Koca R, Tekin NS. Oxidative stress in acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Jul;24(7):763
30. Sigrud E. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with PCOS// J. of Clin. Endocrinol and Metabolism.- 2003.- Vol.88.-№12.- P.801-80
31. Sinclair R, Patel M, Dawson TL Jr, et.al. Hair loss in women: medical and cosmetic approaches to increase scalp hair fullness. Br J Dermatol. 2011 Dec; 165 Suppl 3:12-8.
32. Slayden S.M. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne / S.M. Slay den, C.Moran, W.M.Sams et al // Fertility and Sterility.- 2005.-Vol.75.-P.889-892.
33. Svendsen PF, Madsbad S, Nilas L. The insulin-resistant phenotype of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010 Aug; 94 (3):1052-8.
34. Thiboutot D.M. Acne and rosacea. New and emerging therapies// Dermatol. Clin.- 2006.- Vol.18.- P. 63-71.
35. Thiboutot D.M. Overview of acne and its treatment / D.M.Thiboutot // Cutis.- 2008.- Vol.81.- №1. -P.3-7.
36. Thorneycroft I.H., Gollnick H., Schellshmidt I. Superiority of a combined oral contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. Cutis 2004; 74: 123-30.
37. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera J, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology, 2009, 161: 575-582. doi:10.1530/ EJE-09-0432
38. Yazici K. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne I K.Yazici, K.Baz, A.E.Yazici et al. II J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.- 2004,- Vol. 18.- P.435-439.
39. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, 280: 559-563. doi:10.1007/s00404-009-0958-7.