

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ФИЛАТОВА ВАРВАРА АНДРЕЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ  
ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У МУЖЧИН**

**3.1.19. – Эндокринология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

Роживанов Роман Викторович

Москва - 2023 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	4
Актуальность темы исследования.....	4
Цель исследования.....	5
Задачи исследования.....	5
Научная новизна.....	6
Практическая значимость.....	6
Положения, выносимые на защиту.....	7
Степень достоверности и апробация результатов работы.....	8
Публикации.....	8
Объем и структура диссертации.....	9
Глава I. Обзор литературы.....	10
1.1 Гиперандрогения.....	10
1.2 Артериальная гипертензия.....	19
1.3 Методы коррекция гиперандрогении у мужчин.....	22
Глава II. Материалы и методы.....	27
2.1 Дизайн исследования.....	27
2.2 Характеристики выборки.....	29
2.3 Методы исследования.....	30
2.4 Описание медицинского вмешательства.....	38
2.5 Статистические методы анализа данных.....	40
Глава III. Результаты собственных исследований.....	41
3.1 Особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин.....	41
3.2 Особенности артериальной гипертензии у мужчин при разных типах идиопатической гиперандрогении.....	47
3.3 Особенности гена андрогенного рецептора у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.....	55
3.4 Коррекция артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.....	60

Глава IV. Обсуждение результатов собственных исследований.....	66
Заключение.....	80
Выводы.....	81
Практические рекомендации .....	82
Список сокращений и условных обозначений .....	83
Список литературы.....	84

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Термин гиперандрогения подразумевает избыточный синтез мужских половых гормонов [1]. В настоящее время проведено множество исследований и представлены данные по распространению гиперандрогении у женщин с такими заболеваниями как синдром поликистозных яичников (СПКЯ) или адреногенитальный синдром. Как и у женщин, повышение уровня андрогенов у мужчин может наблюдаться при адреногенитальном синдроме и андрогенпродуцирующих опухолях, кроме того, оно может быть обусловлено приемом лекарственных препаратов с андрогенной активностью [2,3,4]. Все эти состояния хорошо изучены и требуют медицинского вмешательства [5]. Помимо вышеперечисленных вариантов также описаны случаи гиперандрогении у мужчин, при которых для повышения уровня андрогенов не отмечается ни органических причин, ни фармакологического воздействия, но тем не менее, их уровень превышает значения, наблюдаемые у большинства здоровых мужчин [6]. Такую гиперандрогению можно считать идиопатической, поскольку это состояние характеризуется отсутствием подавления выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом и нормальным уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [7]. На сегодняшний день, этот вид гиперандрогении практически не изучен, что можно объяснить тем, что, как правило, пациенты с подобными особенностями андрогенного статуса являются объектами внимания лишь дерматологов в связи с жалобами на акне и выпадение волос [8, 9]. Также остаются неизученными особенности стероидогенеза этой группы пациентов.

Большая часть исследований гиперандрогении у мужчин посвящена вопросам андрогенной алопеции, в которых, в отличие от исследований, проведенных среди женщин, не рассматривается системное влияние андрогенов на метаболические процессы и риски сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию [10, 11]. По данным исследования Gillis E.E. и соавт. (2016) мужчины более склонны к гипертензии,

чем женщины, что отмечается на протяжении большей части жизни и особенно заметно в молодом возрасте [12, 13]. Также известно, что повышение артериального давления (АД) часто отмечается у мужчин, которые используют андрогенные анаболические стероиды с целью атлетической стимуляции [14]. Кроме того, в исследовании Chasland L.C. и соавт. (2021), было установлено, что пациенты, получающие заместительную терапию препаратами тестостерона, имели более высокие показатели суточного АД по сравнению с мужчинами, принимавшими плацебо [15]. В связи с этим, возможное наличие ассоциации артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией требует изучения [16]. При наличии такой ассоциации актуально обсуждение вопроса о способе коррекции артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией. Несмотря на то, что на сегодняшний день существует большое количество методов медикаментозной терапии артериальной гипертензии, при их выборе не учитывается влияние повышенного уровня андрогенов [16, 17]. Из антигипертензивных препаратов с антиандрогенной активностью используется препарат спиронолактон, который не является препаратом первой линии терапии артериальной гипертензии, но из-за его антиандрогенного эффекта он потенциально может являться кандидатом в препарат выбора у мужчин с артериальной гипертензией и идиопатической гиперандрогенией, что также исследуется в нашей работе.

### **Цель исследования**

Изучить особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин

### **Задачи исследования**

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Выявить особенности клинической картины, семейного и полового анамнеза у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.

2. Изучить характеристики стероидогенеза методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.

3. Изучить особенности гена андрогенного рецептора у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.

4. Оценить распространенность, клинические характеристики артериальной гипертензии и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.

### **Научная новизна исследования**

Впервые путем использования высокоточного метода - ВЭЖХ-МС/МС оценен стероидогенез при разных типах идиопатической гиперандрогении у мужчин. Установлено, что для гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, характерна повышенная выработка 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона.

Впервые оценены особенности андрогенного рецептора у мужчин с разными типами идиопатической гиперандрогении. Установлено, что артериальная гипертензия ассоциировалась с более длинной цепью CAG-повторов гена *AR*.

Установлено, что гиперандрогения, обусловленная повышением общего тестостерона, ассоциирована с артериальной гипертензией, в отличие от гиперандрогении, обусловленной повышением дигидротестостерона (ДГТ).

Установлено, что для мужчин с артериальной гипертензией, обусловленной гиперандрогенией, характерна 1 степень повышения АД в ранние утренние часы, отсутствие поражений органов-мишеней, умеренный сердечно-сосудистый риск и сниженная выработка эстрадиола.

### **Практическая значимость**

Наличие ассоциации артериальной гипертензии с гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня общего тестостерона, диктует необходимость проведения активного поиска артериальной гипертензии у

мужчин с повышенным уровнем общего тестостерона, в то время как у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной изолированным повышением ДГТ, такое обследование не показано.

Для выявления артериальной гипертензии у мужчин с гиперандрогенией целесообразно использовать либо суточное мониторирование артериального давления (СМАД), либо дневник самоконтроля АД, так как гипертензия проявляется в раннее утреннее время, когда пациент, как правило, не обращается за медицинской помощью. Для коррекции артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией может быть применен спиронолактон, который одновременно оказывает и антиандрогенный и антигипертензивный эффекты.

Кроме того, полученные в работе данные об ассоциации повышенного уровня общего тестостерона с артериальной гипертензией могут представлять интерес для врачей, использующих андрогенную заместительную терапию препаратами, дающими супрафизиологические концентрации тестостерона, с целью учета возможного риска.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для мужчин с идиопатической гиперандрогенией характерны молодой возраст, нормальная половая функция и андрогензависимая дермопатия.
2. Идиопатическая гиперандрогения ассоциирована с семейным анамнезом андрогензависимой дермопатии у мужчин и СПКЯ у женщин.
3. Для гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, характерна повышенная выработка 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона
4. Гиперандрогения, обусловленная изолированным повышением уровня ДГТ, не ассоциирована с патологическими изменениями эндокринной и сердечно-сосудистой системы. Гиперандрогения, обусловленная повышением общего тестостерона, ассоциирована с артериальной гипертензией.

5. Число CAG-повторов гена AR при идиопатической гиперандрогении соответствует показателям здоровых мужчин, при этом артериальная гипертензия ассоциирована с более длинной цепью повторов.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Работа выполнена на базе РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Основные результаты диссертации были доложены на следующих конференциях:

1. Филатова В. А., Роживанов Р. В. Особенности гиперандрогении у мужчин / IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 22.09.2021 – 25.09.2021.

2. Филатова В.А., Роживанов Р.В. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении / X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» Москва, 23.05.2023 – 26.05.2023.

Апробация диссертационной работы состоялась на Межотделенческой научной конференции РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 30 мая 2023 года, Москва, РФ.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ: 3 из них в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Опубликованные работы:**

1. Роживанов Р. В., Филатова В. А. Гиперандрогения у мужчин: норма или патология? DNA Health. 2020; 25:38-43.



**2. Филатова В. А., Роживанов Р. В. Особенности гиперандрогении у мужчин. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(2):111-115. <https://doi.org/10.14341/probl12732>**

**3. Филатова В. А., Роживанов Р. В. Особенности гиперандрогении у мужчин / IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» Сборник тезисов – С. 343, Москва, 22.09.2021 – 25.09.2021.**

**4. Филатова В. А., Роживанов Р. В. Артериальная гипертензия, ассоциированная с физиологической гиперандрогенией у мужчин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022 - Т. 11, № 2. С. 41–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-2-41-46>**

**5. Филатова В. А., Роживанов Р. В., Бондаренко И. З., Иоутси А. В., Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении. Проблемы Эндокринологии. - 2023 - Т. 69. — №2. — С. 80-91. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13226>**

**6. Филатова В. А., Роживанов Р. В., Бондаренко И. З., Иоутси А. В., Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении. / X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» Сборник тезисов – С. 235, Москва, 23.05.2023 – 26.05.2023.**

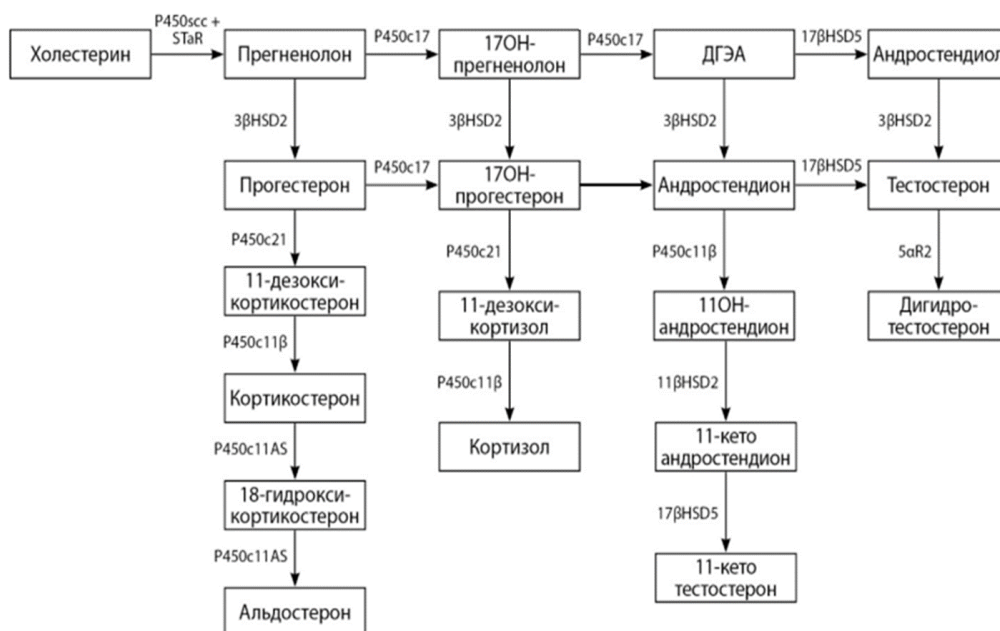
### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 106 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 183 источников литературы (11 отечественных и 172 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 17 рисунками.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Гиперандрогения

Развитие гиперандрогении может быть обусловлено как экзогенным поступлением андрогенов или стимуляторов их секреции, так и повышением выработки андрогенов в организме в результате изменения стероидогенеза, схема которого представлена на рисунке 1 [5].



**Рисунок 1. Схема стероидогенеза.**

Путь синтеза всех стероидных гормонов начинается с превращения холестерина в прегненолон под действием фермента 20,22-десмолазы (*CYP11A1*) [18]. Преобразование прегненолона в 17-гидроксипрегненолон и прогестерона в 17-гидроксипрогестерон (17 ОН-прогестерон) происходит под воздействием ферментов 17  $\alpha$ -гидроксилазы и 17,20-лиазы, контролируемых экспрессией гена *CYP17* [19]. Затем 17-гидроксипрегненолон превращается в дегидроэпиандростерон (ДГЭА) под действием 17,20-лиазы того же фермента, который в дальнейшем превращается в андростендион под действием фермента 3 $\beta$ -HSD [20]. В отличие от андростендиона, ДГЭА обладает очень низкой андрогенной активностью, поэтому все клинические проявления гиперандрогении у мужчин обусловлены повышением продукции более сильных андрогенов – андростендиона, тестостерона и ДГТ, который образуется из тестостерона под действием фермента 5  $\alpha$ -редуктазы.

У мужчин на долю гонадного стероидогенеза приходится более 95% продукции андрогенов. Остальная их часть производится надпочечниками и экстрагландулярной конверсией слабых андрогенных предшественников, дегидроэпиандростерона и андростендиона. Секреция андрогенов зависит от генетических и экологических факторов. Так, концентрация тестостерона различается у этнических китайских мужчин, живущих в азиатской среде по сравнению с живущими в западной. Совокупность этих факторов также может объяснить некоторые популяционные различия в выработке ДГТ [21]. Тестостерон функционирует как гормон и как прогормон, который подвергается преобразованию в другие стероиды, такие как эстрадиол и ДГТ. Тестостерон непосредственно стимулирует AR, но с меньшей мощностью, чем ДГТ. Эстрадиол действует через несколько вариантов эстрогеновых рецепторов, в то время как рецептор для тестостерона и ДГТ один и тот же. ДГТ является чистым андрогеном, поскольку он не ароматизируется. Только 4% тестостерона в крови превращается в ДГТ, около 2% в андростенедион и менее 1% в эстрадиол [22, 23]. Хотя системная трансформация минимальна, тканеспецифическое превращение стероидов может быть заметным в органах, экспрессирующих AR или 5 $\alpha$ -редуктазу [24]. У человека присутствуют две изоформы (тип I и тип II) 5 $\alpha$ -редуктазы, кодируемые отдельными генами, [25]. Тип I обнаруживается в основном в коже, печени и мозге, а тип II, кроме печени и мозга - в мужских половых железах [26]. Повышенная активность кожной 5 $\alpha$ -редуктазы может приводить к проявлениям андрогензависимой дермопатии [8, 10].

Избыточная продукция андрогенов может возникать в результате как приобретенных, так и наследственных заболеваний надпочечников, а также других заболеваний, влияющих на их функцию [27]. Клинические проявления гиперандрогении зависят от возраста начала заболевания и пола пациента. У детей препубертатного возраста избыток андрогенов из любого источника увеличивает скорость роста, соматическое развитие и созревание скелета [28]. В периоде пубертата клиническая картина гиперандрогении

зависит от пола ребенка – у пубертатных мальчиков избыток андрогенов увеличивает скорость полового созревания и созревания скелета, что может привести к преждевременному срастанию эпифизов, тем самым уменьшая рост взрослого человека, в то время как у девочек пубертатного возраста избыток андрогенов вызывает вирилизацию, первичную или вторичную аменорею и также ускорение созревания скелета [28-30]. У взрослых мужчин диагностика клинических признаков гиперандрогении затруднена, поскольку процесс вирилизации уже окончен, тем не менее возможно появление акне или алопеции. В некоторых случаях отмечается угнетение сперматогенеза и снижение выработки тестостерона яичками, а также уменьшение их размеров за счет угнетения выработки гонадотропинов [31, 32, 33]. У взрослых женщин повышенная выработка надпочечниковых андрогенов клинически проявляется гирсутизмом, акне, облысением по мужскому типу, нарушением менструального цикла, олигоменореей или аменореей, бесплодием и вирилизацией [34, 35].

К повышенной выработке андрогенов за счет усиления надпочечникового стероидогенеза могут приводить как доброкачественные, так и злокачественные опухоли надпочечников, а также двусторонняя макронодулярная гиперплазия [36, 37]. Андрогенсекретирующие аденомы надпочечников встречаются редко, и, как правило, для них характерна смешанная секреция андрогенов, в редких случаях опухоль секретирует только тестостерон [38]. Андрогенсекретирующие карциномы надпочечников встречаются чаще, чем аденомы - эти опухоли, как правило, вырабатывают андрогены, многие промежуточные стероиды, а иногда и кортизол. На момент постановки диагноза в ряде случаев у пациентов уже имеется пальпируемое образование в брюшной полости или отдаленные метастазы, а у многих имеются клинические проявления как избытка кортизола, так и гиперандрогении [39]. Почти у всех пациентов с андрогенпродуцирующими карциномами наблюдаются очень высокие концентрации ДГЭА в сыворотке крови, а также повышенная экскреция 17-кетостероидов с мочой и эти

показатели не снижаются в ответ на высокую дозу дексаметазона [40]. Двусторонняя макроnodулярная гиперплазия надпочечников часто проявляется субклиническим или явным синдромом гиперкортицизма, а в некоторых случаях у пациентов наблюдается повышенная секреция андрогенов [37].

Кроме того, существует несколько форм надпочечниковой гиперандрогении, которые опосредуются влиянием адренокортикотропного гормона (АКТГ):

АКТГ-зависимый синдром Кушинга - является наиболее распространенной причиной эндогенного гиперкортицизма, чаще всего вызванного кортикотрофной аденомой гипофиза, иногда эктопической секрецией АКТГ и очень редко избыточной секрецией кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) [41].

Первичный семейный или спорадический синдром глюкокортикоидной резистентности (синдром Хрусоса) - редкий синдром, который обусловлен инактивирующими мутациями в гене глюкокортикоидного рецептора и приводит к частичной устойчивости к действию кортизола во всех тканях [29, 31]. В результате гипофизарной резистентности увеличивается секреция АКТГ и, следовательно, секреция кортизола, надпочечниковых андрогенов и минералокортикоида 11-дезоксикортикостерона [29, 31].

Адреногенитальный синдром - группа аутосомнорецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, участвующих в синтезе кортизола. Гиперандрогения возникает при нарушениях, когда синтез кортизола снижен, но секреторный путь андрогенов остается сохранным. К этим нарушениям относятся дефицит ферментов CYP21A2 (21-гидроксилаза) и CYP11B1 (11-бета-гидроксилаза) [30, 42, 43]. Клиническая картина при дефиците 21-гидроксилазы, зависит от сохранности активности фермента и может проявляться симптомами надпочечниковой недостаточности и гиперандрогении. В аспекте изучения гиперандрогении особый интерес представляет неклассическая форма

адреногенитального синдрома, проявляющаяся у женщин признаками гирсутизма и акне, в то время как у мужчин ее клинические проявления могут отсутствовать [43, 44]. Гиперандрогенная при неклассической форме адреногенитального синдрома может быть связана с тремя различными дефектами ферментов: дефектами активности 21-гидроксилазы (21-ОН), катализируемой цитохромом P450c21A2, кодируемым *CYP21A2*; дефектами активности 11 $\beta$ -гидроксилазы (11-ОН), катализируемой цитохромом P450c11, кодируемым *CYP11B1*; и дефектами активности 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -ГСД), катализируемой типом II 3 $\beta$ -ГСД, кодируемым *HSD3B2* [44]. У большинства детей с неклассической формой адреногенитального синдрома при рождении нет изменений внешнего вида гениталий, а первым клиническим проявлением может быть преждевременное половое созревание, которое, по данным исследований, может начаться уже в возрасте 6 месяцев [45]. Так, в исследовании Kohn et al., (1982) до 60% детей с неклассической формой адреногенитального синдрома имели преждевременное адренархе [46]. Распространенность неклассической формы адреногенитального синдрома у детей с преждевременным адренархе по разным источникам составляет от 5% до 20% [47]. Дети с неклассической формой адреногенитального синдрома могут демонстрировать быстрый линейный рост, увеличение костного возраста и высокорослость [48]. В то же время, в исследовании Speiser et al. (2010), сообщалось о низком росте у детей, особенно при инициации глюкокортикоидной терапии до начала полового созревания [49]. В когорте из 30 взрослых пациентов с неклассическим адреногенитальным синдромом у 7% прогнозируемый стандартный показатель отклонения роста взрослого человека был -2,0 или меньше [50]. В целом, хотя некоторые пациенты могут быть подвержены риску низкорослости, этот риск относительно невелик, и большинство детей достигают нормального конечного роста [49].

Данные о взрослых пациентах мужского пола с неклассической формой адреногенитального синдрома вследствие дефицита 21-гидроксилазы крайне

ограничены. Можно предположить, что неклассический аденогенитальный синдром встречается в равной степени у мужчин и женщин, поскольку это аутосомно-рецессивное заболевание, но по данным исследования New et al. (2006) среди 440 пациентов с неклассической формой аденогенитального синдрома только 96 были мужчинами [51]. У подавляющего большинства пациентов мужского пола заболевание протекает бессимптомно, и выявляется только в ходе генетического скрининга. Лишь немногие обращаются за медицинской помощью из-за препубертатных или пубертатных проявлений [52]. Таким образом, при обследовании мужчин с гиперандрогенией представляет интерес не только оценка динамики пубертатата, которая может не иметь особенностей, но и показателей стероидогенеза.

Кроме надпочечниковой гиперандрогении, отмечаются ее виды, связанные с гонадной гиперсекрецией андрогенов (гонадотропинома, андрогенпродуцирующие опухоли яичек, другие тестикулярные гиперандрогении, а также СПКЯ). Так, около 35% гонадотропином секретируют большое количество ЛГ, что обуславливает повышение уровня тестостерона [53,54]. Тестикулярные гиперандрогении встречаются редко и могут быть обусловлены андрогенпродуцирующими опухолями яичек (новообразования, развивающиеся из клеток половой закладки и гонадной стромы яичка: недифференцированных клеток стромы полового тяжа, клеток Сертоли, клеток Лейдига, гранулезных или текальных клеток) [55, 56].

У ряда пациентов отмечается гиперандрогения, связанная с экзогенным поступлением андрогенов. Например, экзогенный прием ДГЭА сопровождается побочными эффектами, связанными с его андрогенным действием - гирсутизмом, акне, зудом кожи головы, потливостью и неприятным запахом [57, 58, 59, 60]. Экзогенный прием препаратов тестостерона или гонадотропинов в ряде случаев ошибочно или умышленно используется с превышением рекомендованных доз, что приводит к супрафизиологическим концентрациям тестостерона [61]. Такие ситуации часто отмечаются либо при использовании атлетической стимуляции в спорте,

либо при назначении заместительной терапии по поводу гипогонадизма, либо при гендерно-аффирмативной терапии в процессе трансгендерного перехода [61, 62, 63]. Недостатков не лишены и сами препараты тестостерона - для инъекционных форм характерна вариабельность уровня тестостерона, описаны его супрафизиологические пики в первые дни после инъекции [64, 65]. Супрафизиологические концентрации андрогенов приводят к клиническим проявлениям гиперандрогении – акне, гирсутизму, андрогенной алопеции [2, 9, 66].

Все вышеописанные варианты гиперандрогении относятся к патологическим, так как гиперандрогения либо является синдромом, обусловленным патогенезом того или иного заболевания, либо имеет экзогенные причины и сопровождается нарушением оси гормональной регуляции гипотиз-гонады, что проявляется снижением уровня ЛГ, за исключением гонадотропиномы, при которой уровни гонадотропинов повышены [67]. В то же время, у ряда мужчин отмечается повышение уровня андрогенов в крови, не сопровождающееся другими гормональными нарушениями, и уровень ЛГ является нормальным. Такой вариант гиперандрогении можно охарактеризовать, как условно, идиопатический. Отдельно необходимо выделить группу мужчин с высоким уровнем общего тестостерона, сочетающимся с повышенным уровнем ГСПГ, однако этот вариант нельзя рассматривать как гиперандрогению, так как свободная фракция тестостерона остается нормальной [68]. Таким образом, для изучаемой в нашей работе «идиопатической гиперандрогении» характерные следующие лабораторные показатели: повышенный уровень андрогенов, нормальный уровень ЛГ и нормальный уровень ГСПГ. Для этого вида гиперандрогении характерно повышение либо тестостерона, либо ДГТ, либо их сочетание.

При изучении идиопатической гиперандрогении у мужчин вызывает интерес проведение аналогий между ней и СПКЯ у женщин, который клинически характеризуется нарушением менструальной функции, включая



олиго- или ановуляцию и гиперандрогению [69, 70]. У женщин с СПКЯ обычно повышена гипофизарная секреция ЛГ, который стимулирует тека клетки яичников продуцировать избыточное количество андростендиона, который может метаболизироваться в тестостерон, являющийся более мощным андрогеном [69, 70, 71]. Несмотря на то, что данный синдром является женской патологией, некоторые авторы считают, что у мужчин также существует его аналог – эта теория основана на полигенных факторах риска, которые наследуются мужчинами по материнской линии и могут проявляться в виде андрогенной алопеции, акне и повышенного риска развития метаболического синдрома [72]. Так, в 2021 году на конгрессе ENDO 2021 была представлена работа, в которой Jia Zhu et al., предложили алгоритм прогнозирования рисков аналога СПКЯ у мужчин и его осложнений. Алгоритм был создан на основе крупномасштабного метаанализа пациенток с СПКЯ, где результаты были адаптированы для выявления ассоциаций между кардио-метаболическими и андрогенными фенотипами у мужчин. При этом, были выявлены ассоциации между метаболическими рисками, рисками сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем тестостерона, что не было с точностью расценено как мужской аналог СПКЯ, однако и не исключало его [72]. Кроме того, представляют интерес исследования распространенности проявлений гиперандрогении в семейном анамнезе. Так, по данным мета-анализа было установлено, что приблизительно у 40% сестер пациенток с СПКЯ имеется гиперандрогения, а у других родственников первой степени родства повышен риск метаболических нарушений и андрогенной алопеции [73]. Также результаты мета-анализа свидетельствуют о кластеризации метаболических нарушений у матерей, отцов, сестер и братьев женщин с СПКЯ: распространенность метаболического синдрома (матери, отцы и сестры), гипертонии (отцы, сестры и братья) и дислипидемии (матери и отцы) была значительно увеличена [73]. По данным другого мета-анализа была установлена связь СПКЯ с распространенностью андрогенной алопеции у родственников мужского пола, что позволяет предположить у них мужской

аналог СПКЯ [74]. Еще в одной работе при изучении родословных пациенток с СПКЯ также было выявлено, чтоотягощенный анамнез по наличию признаков гиперандрогении у мужчин (андрогенная алопеция) имелся у 68,7% пациенток [75].

К сожалению, до настоящего времени не установлено клиническое значение идиопатической гиперандрогении у мужчин, за исключением дерматологической патологии, такой как алопеция и акне, что некоторыми исследователями считается нормальным для мужского фенотипа [72]. Сложность исследования мужчин с идиопатической гиперандрогенией также обусловлена тем, что мужчины редко обращаются за медицинской консультацией по поводу признаков, связанных с процессом вирилизации и не несущих существенных рисков для здоровья [72, 76].

Однако известно, что независимым фактором риска сердечно – сосудистой заболеваемости и смертности является мужской пол [77 68]. В связи с этим считается, что именно андрогены обуславливают гендерные отличия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и более высокие показатели уровня смертности у мужчин по сравнению с женщинами. Установлено прямое действие тестостерона на сердце и сосуды, осуществляющееся через геномные и негеномные механизмы [78, 79 69,70]. Геномное действие связано с проникновением андрогенов внутрь клетки органа-мишени через плазматическую мембрану и связыванием с ядерным андрогенным рецептором, индуцирующим транскрипцию гена и синтез белков. Негеномные эффекты связаны с взаимодействием тестостерона с протеинами, рецепторами и ионными каналами плазматической мембраны [79, 80 71, 70]. Предполагается, что эндотелий является одним из органов-мишеней для андрогенов. Так, в эндотелиоцитах обнаружена экспрессия рецепторов андрогенов, через взаимодействие с которыми тестостерон реализует свои биологические эффекты [81, 82]. Андрогенные рецепторы расположены внутриклеточно в органах и тканях урогенитального тракта, костной ткани, сердечно-сосудистой, нервной системы, кожи и других.

Активность этих рецепторов находится под контролем гена *AR*, обуславливающего чувствительность тканей к андрогенам и реализацию их эффектов. Ген *AR* расположен на длинном плече X-хромосомы и состоит из восьми экзонов, первый из которых представлен последовательностью повторов трех нуклеотидов – цитозин, аденин, гуанин – *CAG* [83]. Данный триплет осуществляет кодировку аминокислоты глутамина, от количества которого в белке зависит прочность связи тестостерона с рецептором. Установлено, что чем меньше число тринуклеотидных повторов *CAG* в гене рецептора *AR*, тем выше чувствительность к андрогенам за счет более прочной связи тестостерона и рецептора. И напротив, большое число триплетов *CAG* характерно для низкой чувствительности к андрогенам за счет слабой связи стероидного гормона и рецептора [84]. В европейской популяции для мужчин характерно количество *CAG*-повторов от 9 до 37 [85]. Геномные механизмы действия андрогенов универсальны и оказывают влияние на внегонадные мишени. Установлено, что число *CAG*-повторов гена *AR* положительно коррелирует с содержанием жировой ткани, а также ее секреторной активностью [86, 87]. Выявлено ассоциированное влияние уровня тестостерона и числа *CAG*-повторов гена *AR* на инсулинорезистентность [86]. Среди показателей липидного обмена наибольшее влияние полиморфизм гена *AR* оказывает на уровни ЛПВП [88]. В связи с этим, вопрос ассоциации метаболических и сосудистых рисков, в том числе артериальной гипертензии, с идиопатической гиперандрогенией у мужчин требует изучения.

## **1.2 Артериальная гипертензия**

Основными факторами, определяющими кровяное давление, являются симпатическая нервная система, РААС и объем плазмы (в значительной степени опосредованный почками) [89]. РААС – это сигнальный путь, отвечающий в организме за регуляцию артериального давления. При понижении артериального давления или в стрессовых ситуациях почки выделяют фермент ренин, который расщепляет белок ангиотензиноген, в результате чего образуется ангиотензин I, преобразующийся в ангиотензин II

под воздействием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II не только вызывает вазоконстрикцию, он одновременно стимулирует выделение гормона вазопрессина в гипофизе, а также адреналина, норадреналина и альдостерона в надпочечниках. В то время как адреналин и норадреналин усиливают вазоконстрикцию, альдостерон воздействует на фильтрационную функцию почек. Почки задерживают в организме натрий и воду, при этом увеличивая выделение калия. Ангиотензин, альдостерон и вазопрессин также могут оказывать прямое воздействие на сердце. Так, альдостерон обладает стимулирующим действием на фибробласты, что при гиперпродукции приводит к развитию периваскулярного и интерстициального фиброза, ремоделированию сердечной мышцы и артериальной сосудистой стенки, и, в конечном итоге, снижает сократительную способность сердечной мышцы и ведет к развитию хронической сердечной недостаточности [16, 17]. Поскольку альдостерон и андрогены включены в общий стероидогенез, а на эндотелии сосудов доказано наличие андрогенных рецепторов, возможно предположить влияния гиперандрогении на АД.

Артериальная гипертензия — синдром повышения систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. [16, 81]. По механизмам развития артериальную гипертензию разделяют на самостоятельно развивающуюся первичную (эссенциальную) и вторичную, обусловленную другими причинами [16, 17, 89].

Патогенез первичной гипертензии (ранее называемой "эссенциальной" гипертонией) плохо изучен, но, скорее всего, он является результатом сочетания влияния многочисленных генетических факторов и окружающей среды, которые оказывают многообразное комплексное воздействие на структуру и функцию сердечно-сосудистой системы и почек [89]. Хотя точная этиология первичной артериальной гипертензии остается неясной, ряд факторов риска сильно и независимо связан с ее развитием [17, 89]. Этими факторами являются: возраст, ожирение, семейный анамнез, раса, уменьшение

количества нефронов, диета с высоким содержанием натрия, чрезмерное потребление алкоголя, гиподинамия [16, 17, 89].

Вторичная гипертензия может быть результатом воздействия множества факторов, таких как: прием лекарственных средств, различные эндокринные заболевания и другие причины. Во многих случаях эти причины могут сосуществовать с факторами риска для первичной гипертензии и являются значительными препятствиями для достижения адекватного контроля АД. К основным причинам вторичной гипертензии относятся: прием медикаментозных препаратов, влияющих на артериальное давление, синдром обструктивного апноэ во сне, первичный гиперальдостеронизм, реноваскулярная гипертензия, коарктация аорты, феохромоцитома, эндогенный гиперкортицизм и другие эндокринные нарушения (гипотиреоз, тиреотоксикоз и гиперпаратиреоз также могут быть причиной развития вторичной гипертензии) [17, 89].

Дискуссионным является вопрос о роли гиперандрогении в патогенезе артериальной гипертензии. Так, по данным исследования Gillis E.E. и соавт. (2016) повышение АД чаще встречается среди мужчин по сравнению с женщинами, что наиболее заметно в молодом возрасте; с возрастом эти гендерные различия уменьшаются [90]. Также известно, что повышение АД часто отмечается у мужчин с повышенным уровнем тестостерона за счет использования его препаратов для атлетической стимуляции [14]. Кроме того, в исследовании Chasland L.C. и соавт. (2021), было показано, что мужчины с регулярной физической нагрузкой, получающие заместительную терапию препаратами тестостерона, имели более высокие показатели суточного АД по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [15]. В другом исследовании была выявлена взаимосвязь числа *CAG*-повторов гена *AR* с нарушением артериальной вазореактивности у здоровых молодых мужчин [91]. Эти данные важны, поскольку в случае возникновения вторичной артериальной гипертензии необходимо выявление и лечение основной причины заболевания [16, 17, 89]. При этом модификация образа жизни

должна назначаться всем пациентам с повышенным АД, включая группы пациентов, не требующих медикаментозной терапии [16, 17, 89]. При отсутствии эффективности модификации образа жизни используется фармакотерапия [16, 17, 89]. Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий являются 5 классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики [16, 17, 89]. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС (иАПФ или БРА) и дигидропиридиновый БКК или диуретик [16, 17, 89]. При этом выбор комбинации зависит от клинической целесообразности, включающей в себя особенности течения заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, индивидуальной переносимости препарата и выраженности побочных эффектов. Одним из антигипертензивных препаратов из группы диуретиков является спиронолактон. Его применение в общих случаях рекомендуется в составе комбинированной терапии [16, 17, 89]. Однако, так как препарат обладает антиандрогенным эффектом, возможно, его применение в виде монотерапии у пациентов с гиперандрогенией будет являться целесообразным.

### **1.3 Методы коррекции гиперандрогении у мужчин**

Для устранения как гиперандрогении, так и ее клинических проявлений используются препараты из группы антиандрогенов [92]. Такими препаратами являются: флутамид, нилутамид, финастерид, дутастерид, ципротерона ацетат, кетоконазол, циметидин и спиронолактон.

Ципротерона ацетат является прогестином с самой высокой антиандрогенной активностью и используется для лечения различных андроген-зависимых состояний, таких как рак простаты, гирсутизм, а также в качестве феминизирующей гормональной терапии [93, 94]. Ципротерона ацетат оказывает антиандрогенный эффект путем ингибирования секреции лютеинизирующего гормона наряду с антагонизмом к рецептору андрогенов,

что подавляет как действие, так и выработку тестостерона. Неблагоприятными побочными эффектами ципротерона ацетата являются эректильная дисфункция, венозная тромбоэмболия, гиперпролактинемия, повышение уровня печеночных ферментов и редко - риск развития менингиомы [95, 96].

Финастерид и Дутастерид являются мощными конкурентными ингибиторами изофермента II типа  $5\alpha$ -редуктазы, который отвечает за превращение тестостерона в активный метаболит ДГТ [97, 99]. К побочным действиям препарата относятся: эректильная дисфункция, снижение либидо, уменьшение объема эякулята, гинекомастия. Возникновение побочных эффектов является дозозависимым и в основном изучено по результатам применения препарата в дерматологической и урологической практике [100, 101].

Флутамид оказывает антиандрогенное действие за счет конкурентного блокирования взаимодействия андрогенов с их клеточными рецепторами, что препятствует проявлению биологических эффектов андрогенов в андрогенчувствительных тканях. При этом, препарат не имеет эстрогенной, антиэстрогенной, гестагенной и антигестагенной активности. Побочные эффекты флутамида включают в себя снижение либидо, приливы, эректильную дисфункцию, наиболее опасным негативным действием флутамида на организм считается гепатотоксичность [102, 103].

Кетоконазол – пероральный противогрибковый препарат, который оказывает антиандрогенное действие за счет того, что подавляет активность нескольких ферментов СYP, участвующих в стероидогенезе, что в свою очередь приводит к снижению выработки андрогенов [104, 105]. Ранее кетоконазол использовался в качестве андроген-депривационной терапии при раке простаты, однако в связи с большой распространенностью побочных эффектов снижающих качество жизни (эректильная дисфункция, снижение либидо, гинекомастия), наблюдаемых при длительной терапии, а также требуемых больших доз для андрогенной депривации, в настоящее время как антиандроген практически не используется [105, 106, 107].

Таким образом, представленные антиандрогенные препараты из-за множества негативных эффектов, а также отсутствия антигипертензивного действия, не могут быть рекомендованы молодым людям с идиопатической гиперандрогенией, однако потенциально с целью лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с гиперандрогенией возможно рассматривать антиандроген спиронолактон.

Спиронолактон - синтетический 17-лактоновый стероид и его метаболиты, действуют как неселективные антагонисты минералокортикоидных рецепторов с умеренным сродством к рецепторам прогестерона и андрогенов, являясь специфическими фармакологическими антагонистами альдостерона, осуществляющими в основном конкурентное связывание рецепторов на альдостерон-зависимом участке натрий-калиевого обмена в дистальных свёрнутых почечных канальцах [108]. Следовательно, при применении спиронолактона происходит значительное увеличение выделения натрия с мочой и уменьшения калия [109]. Мета-анализ по оценке влияния спиронолактона на АД, уровень глюкозы, липиды, функцию почек, фиброз и воспаление у пациентов с гипертонией, показал, что препарат значительно снижает АД у пациентов с гипертонией и сахарным диабетом. Также было установлено, что спиронолактон незначительно повышает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), но не оказывает явного влияния на уровень глюкозы и липидный обмен. Влияние препарата на функцию почек приводит к повышению уровня сывороточного креатинина и снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в то же время снижая экскрецию альбумина [110]. Помимо снижения АД, спиронолактон может оказывать благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность за счет уменьшения сердечно-сосудистого ремоделирования и реакции сосудистого воспаления, влияния на оксидативный стресс, а также улучшения функции эндотелия [111, 112, 113]. В исследовании Iraqi W. et al. (2009), показано, что спиронолактон значительно снижает маркеры воспаления, включая С-реактивный белок и фактор некроза



опухолей альфа, а также уровень N-терминального пропептида проколлагена III типа - маркера сердечно-сосудистого фиброза [111].

В клинической практике спиронолактон используется преимущественно как калийсберегающий диуретик, кроме того, были попытки его использования для лечения акне и андрогенной алопеции за счет антиандрогенного эффекта [114, 115]. Антиандрогенный эффект спиронолактона обусловлен действием на метаболический клиренс тестостерона, уменьшение стероидогенеза андрогенов, а также конкурирующим блокирующим действием на рецепторы дигидротестостерона [116, 117]. Так, терапевтический эффект спиронолактона для лечения акне обусловлен уменьшением количества кожного сала путем блокирования связывания дигидротестостерона с андрогенным рецептором в себоцитах и ингибирования андроген-индуцированной пролиферации себоцитов [118, 119]. Проведенные исследования также доказали эффективность использования спиронолактона в качестве препарата выбора для лечения гирсутизма [120, 121]. Так, в исследовании Eleştinur K. et al. (2004), спиронолактон продемонстрировал эффективность лечения гирсутизма как в монотерапии, так и в сочетании с финастеридом [122].

Вопрос влияния спиронолактона на стероидогенез стал изучаться с 1970-х годов, когда впервые сообщалось об ингибирующем действии спиронолактона на ферменты цитохрома P-450 в стероидогенных тканях крупного рогатого скота, морской свинки и человека [123, 124, 125, 126]. Этот эффект в основном был обусловлен ковалентным связыванием 7-тиоспиронолактона, метаболита спиронолактона, с микросомальными белками, включая цитохром P-450, с их последующим ингибированием и/или разрушением [127, 128, 129]. Проведенное P. Ye et al. (2009) исследование, установило влияние спиронолактона на выработку стероидов в клеточной линии H295R коры надпочечников человека и снижение влияния ангиотензина II на выработку кортизола и альдостерона [130]. Ингибирующий эффект спиронолактона на продукцию альдостерона наблюдался в различных

клеточных культурах *in vitro* и у животных *in vivo* [129, 131, 132]. Эти наблюдения согласуются с другими исследованиями, в которых описывалась способность спиронолактона связывать и ингибировать стероидогенные ферменты цитохрома Р-450 (включая активность 18-, 17- и 21-гидроксилазы) [133, 134]. Ингибирование выработки стероидов спиронолактоном, скорее всего, обусловлено негеномным действием, которое связано с прямым воздействием на ферменты, участвующие в биосинтезе стероидных гормонов [130, 133, 134]. При этом воздействие спиронолактона на синтез надпочечниками предшественников андрогенов является дозозависимым [135]. Следовательно, исходя из результатов проведенных исследований, спиронолактон обладает доказанными как антиандрогенными, так и антигипертензивными свойствами, что делает перспективным его рассмотрение как препарата выбора для применения в ситуации ассоциации гиперандрогении с артериальной гипертензией.

Таким образом, приведенные литературные сведения отечественных и зарубежных исследователей по мужской гиперандрогении свидетельствуют о значительном прогрессе в отношении изучения данной проблемы. Вместе с тем, данные по ее особенностям, стероидогенезу и ассоциации гиперандрогении с артериальной гипертензией, а также подходы для ее лечения требуют уточнения, что открывает для специалистов новые рубежи для научной деятельности.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1 Дизайн исследования

Источником случаев для исследования являлась рутинная клиническая практика врачей дерматологов (поскольку идиопатическая гиперандрогения у мужчин клинически проявляется в основном кожными симптомами), которым до начала исследований были предоставлены критерии включения и невключения с просьбой направлять соответствующих пациентов на дальнейшее обследование в РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В связи с этим, указать общий объем скринированной популяции не представляется возможным. Учитывая, что пациентов направляли врачи из разных, не связанных между собой медицинских центров, из различных районов Москвы и Московской области, предполагается, что выборка репрезентативна для общей популяции мужчин с идиопатической гиперандрогенией. Однако, все же возможно искажение репрезентативности в отношении российской популяции по уровню образования и образу жизни пациентов.

Исследование являлось одномоментным сплошным сравнительным. На основании оценки уровня ДГТ и общего тестостерона были выявлены пациенты с гиперандрогенией, обусловленной изолированным повышением общего тестостерона ( $n=29$ ), а также повышением уровня общего тестостерона в сочетании с повышенным уровнем ДГТ ( $n=5$ ), которые были объединены в одну исследовательскую группу из-за малочисленности группы сочетания повышения ДГТ и общего тестостерона. Другую исследовательскую группу составили пациенты с гиперандрогенией, обусловленной изолированным повышением ДГТ ( $n=66$ ). Кроме того, в группе пациентов с идиопатической гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона, проводилось сравнение подгрупп мужчин с артериальной гипертензией и без таковой.

Объем выборки предварительно не рассчитывался, включались все пациенты соответствующие критериям включения и невключения. Данные

собирались однократно.

Критерии включения: повышенный уровень ДГТ и/или общего тестостерона (основной критерий включения), мужской пол.

Критерии невключения: повышенный или сниженный уровень ЛГ, повышенный уровень ГСПГ, индекс массы тела  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ , патологические изменения любого из яичек при осмотре, нарушения полового развития, включая задержку полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипопиз, тяжелая перенесенная инфекция COVID-19, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, любые заболевания надпочечников, курение, употребление алкоголя чаще чем 1 раз в 4 недели, постоянный прием любых медицинских препаратов, врожденные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования (все проводимые исследования являлись рутинными, однако у пациентов было право отказаться от них полностью или частично, и такие пациенты в исследование не включались).

По итогам проведенного сплошного одномоментного исследования было выявлено 6 пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с гиперандрогенией. Этим 6 мужчинам был назначен антигипертензивный препарат с антиандрогенной активностью – спиронолактон. Срок наблюдения на фоне терапии спиронолактоном составил 3 месяца. Данные собирались двукратно.

План обследования включал общеклинические и андрологические методы обследования.

## 2.2 Характеристики выборки

Было обследовано 100 мужчин, направленных другими учреждениями в ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава РФ в период с 2020 по 2023 год по поводу гиперандрогении и прошедших клиническое обследование в отделении андрологии и урологии (зав. отд., к. м. н. Волков С. Н.) и отделении стационарозамещающих технологий (зав. отд., к. м. н. Савельева Л. В.) ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава РФ.

Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. ЛЭК ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава РФ постановил, что рассматриваемая работа соответствует требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики, протокол №17 от 28.10.2020 г. Конфликт интересов отсутствует. Клинические характеристики выборки пациентов, включенных в исследование представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Характеристики выборки пациентов (n=100)**

Показатель	Значение
Возраст, лет	26[23;27]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,4[23,2;26,3]
ОТ, см	91[86;96]
Гемоглобин, г/л	154,5[149,0;159,9]
Гематокрит, %	47,3[45,8;49,0]
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /кл/л	5,30[4,99;5,76]
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /кл/л	7,1[6,6;8,2]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /кл/л	216[198;245]
СОЭ, мм/ч	6[4;9]
Общий белок, г/л	73[69;77]
Общий билирубин, мкмоль/л	15,6[13,2;17,3]
АСТ, ЕД/мл	37[29;44]
АЛТ, ЕД/мл	22[17;27]
Глюкоза, ммоль/л	5,1[4,7;5,3]
Мочевая кислота, мкмоль/л	371[345;405]
ЛП, ЕД/мл	4,0[3,2;4,9]
ГСПГ, нмоль/л	32,1[25,2;41,0]
Общий тестостерон, нмоль/л	20,8[17,0;35,2]
Свободный тестостерон, пмоль/л	526[389;870]
ДГТ, пг/мл	2008[856;2599]
Число CAG-повторов гена AR	24[22;26]
Эстрадиол, пмоль/л	88,0[72,9;97,5]
Кортизол, нмоль/л	321[260;390]

Продолжение таблицы 1

Альдостерон, пмоль/л	180[110;300]
Кортизон нмоль/л	52,0[44,1;60,5]
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,026[0,010;0,079]
11-деоксикортизол, нмоль/л	1,0[0,6;1,3]
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	2,69[1,79;4,01]
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	3,85[2,19;7,66]
Кортикостерон, нмоль/л	6,4[3,0;10,3]
Деоксикортикостерон, нмоль/л	0,090[0,032;0,113]
Прогестерон, нмоль/л	0,1[0,1;0,2]
Прегненолон, нмоль/л	2,10[1,51;2,99]
Андростендион, нмоль/л	3,42[2,55;4,54]
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	7,90[4,17;11,60]
Ренин, мЕд/л	21,9[15,8;31,9]
Креатинин, мкмоль/л	78,1[72,4;88,0]
Мочевина, ммоль/л	5,1[4,3;5,8]
К, ммоль/л	4,4[4,2;4,7]
Na, ммоль/л	140,1[138,8;142,3]
Cl, ммоль/л	103,8[101,8;105,5]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	117[106;122]
ХС, ммоль/л	4,3[4,0;4,7]
ЛПНП, ммоль/л	2,2[1,8;2,7]
ЛПВП, ммоль/л	1,6[1,3;2,0]
ТГ, ммоль/л	1,0[0,9;1,4]
САД утро, мм. рт. ст.	120[116;124]
САД день, мм. рт. ст.	124[118;126]
САД вечер, мм. рт. ст.	121[118;125]
САД перед сном, мм. рт. ст.	112[106;121]
ДАД утро, мм. рт. ст.	80[77;82]
ДАД день, мм. рт. ст.	80[78;83]
ДАД вечер, мм. рт. ст.	79[75;81]
ДАД перед сном, мм. рт. ст.	72[70;78]

Примечание: Ме[25%;75%]

### 2.3 Методы исследования

Все включенные в исследование пациенты были обследованы по стандартной единой схеме, включающей сбор жалоб, данных анамнеза, анализ

медицинской документации, клиническое обследование.

У всех пациентов регистрировались следующие результаты обследования: ИМТ, ОТ, показатели половой функции (путем анкетирования опросником Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-15), (таблица 2), величины САД и ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС), оценивался пульс с целью исключения нарушений ритма, определялись показатели уровней гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, ДГТ, общего и свободного тестостерона, ЛГ, ГСПГ, эстрадиола, мультистероидного анализа крови, глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, общего билирубина, липидного спектра крови, мочевой кислоты, креатинина, мочевины (с дальнейшим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ), ренина, калия, натрия, хлорида крови. Также проводилось исследование числа тринуклеотидных повторов (CAG) гена AR.

**Таблица 2. Опросник МИЭФ-15**

<b>Вопросы МИЭФ-15</b>	<b>Ответ</b>
1. Как часто удавалось достичь эрекции при сексуальных действиях?	Почти всегда или всегда – 5 баллов. Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев) – 4 балла. Иногда (примерно в половине случаев) – 3 балла. Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев) – 2 балла. Почти никогда или никогда – 1 балл. Сексуальных действий не было – 0 баллов.
2. Как часто эрекция была достаточно сильной для введения полового члена во влагалище?	Почти всегда или всегда – 5 баллов. Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев) – 4 балла. Иногда (примерно в половине случаев) – 3 балла. Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев) – 2 балла. Почти никогда или никогда – 1 балл. Сексуальной активности не было – 0 баллов.
3. Как часто удавалось ввести половой член во влагалище?	Почти всегда или всегда – 5 баллов. Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев) – 4 балла. Иногда (примерно в половине случаев) – 3 балла. Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев) – 2 балла. Почти никогда или никогда – 1 балл. Не пытался совершить половой акт – 0 баллов.
4. Как часто удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?	Почти всегда или всегда – 5 баллов. Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев) – 4 балла. Иногда (примерно в половине случаев) – 3 балла. Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев) – 2 балла. Почти никогда или никогда – 1 балл. Не пытался совершить половой акт – 0 баллов.

Продолжение таблицы 2

5. Было ли трудно сохранить эрекцию до завершения полового акта?	Почти всегда или всегда – 5 баллов. Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев) – 4 балла. Иногда (примерно в половине случаев) – 3 балла. Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев) – 2 балла. Почти никогда или никогда – 1 балл Не пытался совершить половой акт – 0 баллов.
6. Сколько сделано попыток совершить половой акт?	11 и более попыток – 5 баллов. 7-10 попыток – 4 балла. 5-6 попыток – 3 балла. 3-4 попытки – 2 балла. 1-2 попытки – 1 балл. Не пытался – 0 баллов.
7. При попытках совершить половой акт как часто были удовлетворены?	Почти всегда или всегда – 5 баллов. Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев) – 4 балла. Иногда (примерно в половине случаев) – 3 балла. Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев) – 2 балла. Почти никогда или никогда – 1 балл. Не пытался совершить половой акт – 0 баллов.
8. Насколько сильное удовольствие получали от полового акта?	Очень сильное удовольствие – 5 баллов. Большое удовольствие – 4 балла. Среднее удовольствие – 3 балла. Слабое удовольствие – 2 балла. Не получал удовольствия – 1 балл. Не было половых актов – 0 баллов.
9. При сексуальной стимуляции или половом акте как часто была эякуляция?	Почти всегда или всегда – 5 баллов. Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев) – 4 балла. Иногда (примерно в половине случаев) – 3 балла. Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев) – 2 балла. Почти никогда или никогда – 1 балл. Ни сексуальной стимуляции, ни полового акта не было – 0 баллов.
10. При сексуальной стимуляции или половом акте как часто испытывали оргазм?	Почти всегда или всегда – 5 баллов. Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев) – 4 балла. Иногда (примерно в половине случаев) – 3 балла. Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев) – 2 балла. Почти никогда или никогда – 1 балл. Ни сексуальной стимуляции, ни полового акта не было – 0 баллов.
11. Как часто испытывали сексуальное желание?	Почти всегда или всегда – 5 баллов. Часто – 4 балла. Иногда – 3 балла. Изредка – 2 балла. Почти никогда или никогда – 1 балл.
12. Какова выраженность сексуального желания?	Очень высокая – 5 баллов. Высокая – 4 балла. Средняя – 3 балла. Низкая – 2 балла. Очень низкая или влечение отсутствует – 1 балл.



Продолжение таблицы 2

13. Насколько удовлетворены сексуальной жизнью в целом?	Очень удовлетворен – 5 баллов. Относительно удовлетворен – 4 балла. Где-то между удовлетворенностью и неудовлетворенностью – 3 балла. Неудовлетворенность относительная – 2 балла. Крайне неудовлетворен – 1 балл.
14. Насколько удовлетворены сексуальными отношениями с партнершей?	Очень удовлетворен – 5 баллов. Относительно удовлетворен – 4 балла. Где-то между удовлетворенностью и неудовлетворенностью – 3 балла. Неудовлетворенность относительная – 2 балла. Крайне неудовлетворен – 1 балл.
15. Какова степень уверенности в том, что можете достичь и удержать эрекцию?	Очень высокая – 5 баллов. Высокая – 4 балла. Средняя – 3 балла. Низкая – 2 балла. Очень низкая – 1 балл.

Пациентам с артериальной гипертензией (синдром повышения САД  $\geq$  140 мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq$  90 мм рт. ст.) дополнительно проводились: суточное мониторирование АД (СМАД), общий анализ мочи (ОАМ), оценка альбуминурии в разовой порции мочи при отсутствии воспалительных изменений в ОАМ, электрокардиография (ЭКГ), осмотр глазного дна.

У пациентов с артериальной гипертензией учитывались следующие факторы сердечно-сосудистого риска:

- Мужской пол
- Возраст  $> 55$  лет
- Дислипидемия (холестерин (ХС)  $> 4,9$  ммоль/л и/или липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)  $> 3,0$  ммоль/л и/или липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)  $< 1,0$  ммоль/л и/или триглицериды (ТГ)  $> 1,7$  ммоль/л)
- Глюкоза плазмы натощак 5,6 и более
- Избыточная масса тела (ИМТ 25 - 29,9 кг/м<sup>2</sup>)
- Семейный анамнез развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте ( $< 55$  лет)
- Мочевая кислота  $> 420$  мкмоль/л
- Развитие артериальной гипертензии в молодом возрасте у родителей или в семье

- Малоподвижный образ жизни
- Психологические и социально-экономические факторы
- Частота сердечных сокращений в покое  $> 80$  ударов в минуту
- Пульсовое давление  $\geq 60$  мм рт. ст.
- Признаки гипертрофии левого желудочка.
- Иные бессимптомные поражения органов мишеней.

Оценивался сердечно-сосудистый риск и стадия заболевания у пациентов с артериальной гипертензией в соответствии с таблицей 3.

**Таблица 3. Факторы, определяющие сердечно-сосудистый риск и стадию заболевания у пациентов с артериальной гипертензией**

Стадия ГБ	Другие факторы риска, ПОМ или заболевания	АД, мм рт. ст.			
		Высокое нормальное САД 130–139 ДАД 85–89	Степень 1 САД 140–159 ДАД 90–99	Степень 2 САД 160–179 ДАД 100–109	Степень 3 САД $\geq 180$ ДАД $\geq 110$
Стадия I	Нет других ФР	Низкий риск (риск 1)	Низкий риск (риск 1)	Умеренный риск (риск 2)	Высокий риск (риск 3)
	1–2 ФР	Низкий риск (риск 1)	Умеренный риск (риск 2)	Умеренный-высокий риск	Высокий риск (риск 3)
	$\geq 3$ ФР	Низкий/умеренный риск	Умеренный-высокий риск	Высокий риск (риск 3)	Высокий риск (риск 3)
Стадия II	ПОМ, ХБП стадия 3 или СД без поражения органов	Умеренный-высокий риск	Высокий риск (риск 3)	Высокий риск (риск 3)	Высокий/очень высокий риск
Стадия III	Установленное ССЗ, ХБП стадия $\geq 4$ или СД с поражением органов	Очень высокий риск (риск 4)	Очень высокий риск (риск 4)	Очень высокий риск (риск 4)	Очень высокий риск (риск 4)

Физикальное обследование включало общий осмотр с определением характеристик оволосения, в том числе и лобкового, типа телосложения, состояния грудных желез, а также оценку состояния и степени развития наружных половых органов.

При определении типа гиперандрогении и распределении пациентов по исследовательским группам уровни ДГТ (референсный интервал (РИ) 220-900 пг/мл) определялись методом иммуноферментного анализа, а уровни общего тестостерона (РИ 12,0-33,0 нмоль/л) методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА). Уровни ЛГ (РИ 2,5–11,0 ЕД/л), эстрадиола (РИ 19,7-242 пмоль/л) и ГСПГ (РИ 20,6-76,7 нмоль/л) также определялись методом ИХЛА.

При оценке показателей стероидогенеза определение общего тестостерона (РИ 12,0-33,0 нмоль/л), кортизола (РИ 140-630 нмоль/л), кортизона (РИ 33-97 нмоль/л), 21-деоксикортизола (РИ 0-1,2 нмоль/л), 11-дезоксикортизола (РИ 0-10 нмоль/л), альдостерона (РИ 70-980 пмоль/л, в положении сидя), кортикостерона (РИ 1-50 нмоль/л), деоксикортикостерона (0-0,58 нмоль/л), прегненолона (РИ 0-7 нмоль/л), прогестерона (РИ 0,1-1,0 нмоль/л), 17-гидроксипрегненолона (РИ 0-20 нмоль/л), 17-гидроксипрогестерона (РИ 0,2-6,0 нмоль/л), дегидроэпиандростерона (РИ 4-50 нмоль/л), андростендиона (РИ 0,8-9,0 нмоль/л) выполнялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilent 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500.

Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом с использованием программы-калькулятора <http://www.issam.ch/freetesto.htm>

Молекулярно – генетическое исследование числа тринуклеотидных повторов (CAG) гена *AR* осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин амплификационных фрагментов. Исследуемым материалом была геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови с помощью набора реактивов Wizard ® Genomic DNA Purification Kit «Promega» (США) по протоколу

производителя. Амплификацию фрагментов ДНК, имеющих *CAG*-повторы в 1-ом экзоне гена *AR*, исследовали по стандартному протоколу, используя пары праймеров. Фрагменты ДНК, полученные в ходе полимеразной цепной реакции, разделяли с помощью вертикального электрофореза в полиакриламидном геле. После этого проводили окрашивание геля в растворе бромистого этидия и визуализацию результатов с помощью ультрафиолет-документирующей системы. Выделялось 3 ранга: короткая цепь повторов (*CAG* менее 19) – высокая чувствительность *AR*; цепь повторов средней длины (*CAG* 19-24) – средняя чувствительность *AR*; длинная цепь повторов (*CAG* более 24) – низкая чувствительность *AR*.

Показатели клинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты) определялись на гематологическом анализаторе Beckman coulter «НМХ» (Германия).

Концентрацию биохимических показателей сыворотки крови – ХС (РИ 3,3-5,2 ммоль/л), ЛПНП (РИ 1,1-3,0 ммоль/л), ЛПВП (РИ 0,9-2,6 ммоль/л), ТГ (РИ 0,1-1,7 ммоль/л), глюкозы (РИ 3,1-6,1 ммоль/л), АЛТ (РИ 0-55 Ед/л), АСТ (РИ 5-34 Ед/л), общего белка (РИ 64-83 г/л), общего билирубина (РИ 3,4-20,5 мкмоль/л), мочевого кислоты (РИ 202-416 мкмоль/л), креатинина (РИ 63 -110 мкмоль/л), мочевины (РИ 3,5-7,2 ммоль/л.), ренина (РИ 2,8-39,9 мЕд/л), калия (РИ 3,5-5,1 ммоль/л), натрия (РИ 136-145 ммоль/л), хлорида (РИ 98-107 ммоль/л) определяли на биохимическом анализаторе Hitachi (Biohringer Mannheim, Япония).

Минимум за 30 мин до измерения АД не допускался прием кофеин содержащих напитков. При измерении АД пациент находился в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 минут до начала измерения. Проводилось три измерения АД с интервалами в 1 - 2 минуты, дополнительное измерение проводили в том случае, если первые два результата отличались друг от друга на > 10 мм. рт. ст. Регистрировалось АД, являющееся средним из двух последних измерений. Поскольку в нашем исследовании не было пациентов с нарушением ритма, применялись

автоматические устройства для измерения АД. Использовали стандартную манжету (12 - 13 см шириной и 35 см длиной), манжета располагалась на уровне сердца, при этом обеспечивалась поддержка спины и рук пациента для избегания мышечного напряжения и изометрической физической нагрузки, приводящей к повышению АД. При первом исследовании АД измерялось на обеих руках для выявления разницы (при разнице показателей АД на правой и левой руке более 15 мм рт. ст. вероятно атеросклеротическое поражение сосудов). В дальнейшем измеряли АД на той руке, на которой определялись более высокие значения. При первом исследовании измеряли АД на 1-й и 3-й минуте после перехода в вертикальное положение из положения сидя для исключения ортостатической гипотензии. Пациенты записывали результаты измерений АД в дневник самоконтроля 4 раза в сутки, при измерении сразу после сна (8-00); днем (12-00); вечером (16-00), и на ночь (22-00). При статистической обработке результатов использовалось среднее арифметическое значение для каждого времени дня за 14 суток измерений. При установке категории АД использовали средние значения САД и ДАД, в соответствии с клиническими рекомендациями, таблица 4. Если значения САД и ДАД попадали в разные категории, то степень АГ оценивалась по более высокой категории.

**Таблица 4. Определение артериальной гипертензии в зависимости от метода измерения АД**

Категория	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
АД, измеренное в медицинском учреждении <a>	≥ 140	и/или	≥ 90
Амбулаторное АД			
Дневное (или в период бодрствования), среднее	≥ 135	и/или	≥ 85
Ночное (или во время сна), среднее	≥ 120	и/или	≥ 70
Среднее за 24 часа	≥ 130	и/или	≥ 80
Среднее при домашних измерениях	≥ 135	и/или	≥ 85

ЭКГ регистрировалось в покое лежа в 12-ти стандартных отведениях.

Физико-химические свойства мочи (общий анализ мочи) определялись на аппарате Aution Max AX-4280 (ARKRAY, Япония) и микроскопически с использованием микроскопа Eclipse E200 (Nikon, Япония). Выявление альбуминурии осуществлялась в моче на лабораторном анализаторе «DCA 2000+» производства фирмы «Bayer» (Германия) методом ингибирования реакции латекс-агглютинации. Тест считался положительным, если концентрация альбумина в моче превышала 20 мг/л в разовой порции.

Глазное дно исследовалось методами обратной и прямой офтальмоскопии офтальмоскопами фирмы «Keeler» и «Skepens-Pomeranceff» MIRA последовательно от центра до крайней периферии, во всех меридианах, с осмотром диска зрительного нерва и макулярной области.

#### **2.4 Описание медицинского вмешательства**

У всех пациентов осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Всем мужчинам с артериальной гипертензией были даны рекомендации по изменению образа жизни на 3 мес. Целевым давлением являлось менее 130/80 мм. рт. ст., но не менее 120/70 мм. рт. ст., достижение целевого АД - 3 месяца. Был рекомендован ночной сон не менее 7 часов в сутки, нормализация массы тела для лиц с ее избытком. Рекомендовано ограничение потребления соли до 5 г/сут., увеличение потребление калия. При гиподинамии (сидячая работа более 5 ч/сут, физическая активность менее 10 ч/нед) рекомендовано применять регулярные физические тренировки не менее 4 раз в неделю продолжительностью 30 - 45 минут. При физической нагрузке число сердечных сокращений должно увеличиваться не более чем на 20 - 30 в 1 мин. Рекомендовано ограничить продолжительность рабочего дня и домашних нагрузок, избегать ночных смен, командировок.

При неэффективности вмешательства по изменению образа жизни для достижения целевого АД назначался препарат Спиронолактон (Верошпирон, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, АО, РФ) в дозе 25 мг ежедневно. Контроль терапии

осуществлялся через 3 месяца. С целью оценки возможных симптомов андрогенного дефицита на фоне спиронолактона, проводилось анкетирование пациентов опросниками МИЭФ-15 (таблица 2) и симптомов андрогенного дефицита, таблица 5.

**Таблица 5. Опросник симптомов андрогенного дефицита**

Какие из симптомов наблюдаются у Вас в настоящее время? Пожалуйста, отметьте соответствующие квадратики для каждого симптома. Отсутствующие симптомы отметьте в квадратике «нет».					
Симптомы:	нет	слабые	умеренные	выраженные	очень выраженные
Баллы=	1	2	3	4	5
1. <b>Ухудшение самочувствия и общего состояния</b> (общее состояние здоровья, субъективные ощущения).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. <b>Боли в сочленениях и мышечные боли</b> (боли в нижней части спины, боли в сочленениях, боли в пояснице, боли по всей спине ) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. <b>Повышенная потливость</b> (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. <b>Проблемы со сном</b> (трудности с засыпанием, на протяжении сна, ранним пробуждением, чувство усталости, плохой сон, бессонница).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. <b>Повышенная потребность в сне, частое ощущение усталости</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. <b>Раздражительность</b> (ощущения агрессивности, раздражения по пустякам, уныние) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. <b>Нервозность</b> (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. <b>Тревожность</b> (приступы паники) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. <b>Физическое истощение / упадок жизненных сил</b> (общее снижение работоспособности , пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. <b>Снижение мышечной силы</b> (ощущение слабости) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. <b>Депрессия</b> (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания в настроения, чувство бесполезности).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. <b>Ощущение, что жизненный пик пройден</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. <b>Опущенность, ощущение «дошел до ручки»</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. <b>Уменьшение роста бороды</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. <b>Снижение способности и частоты сексуальных отношений</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. <b>Снижение количества утренних эрекций</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. <b>Снижение сексуального желания / либидо</b> (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Наблюдайте ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы? да <input type="checkbox"/> ..... нет..... <input type="checkbox"/>					
Если «да», опишите: _____					
_____					
Большое спасибо за сотрудничество.					

## 2.5 Статистические методы анализа данных

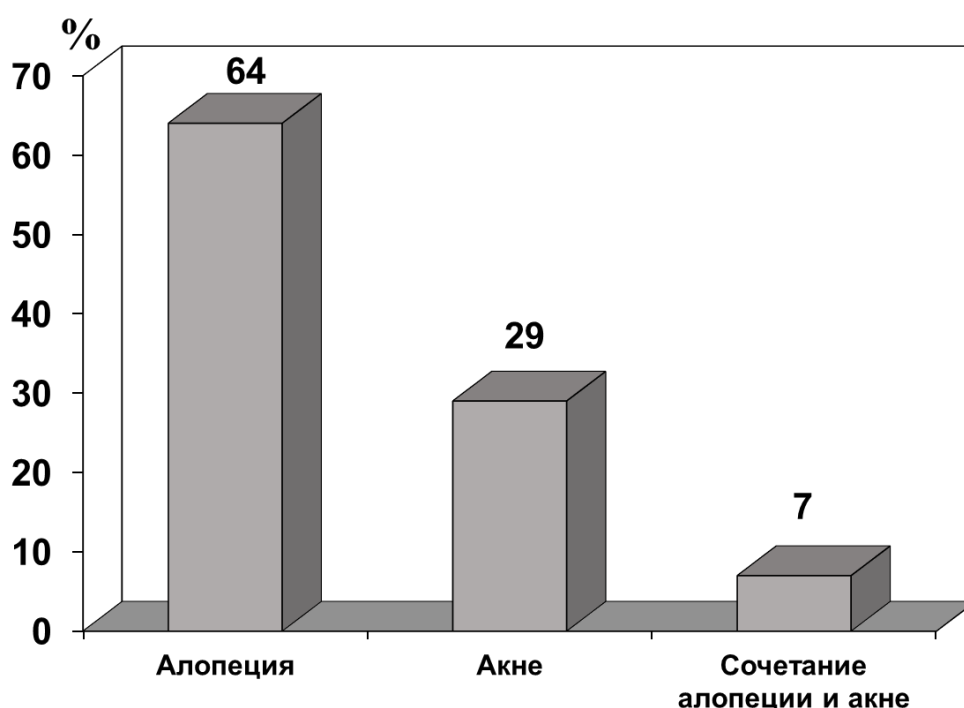
Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc., США, версия 8.0) [136]. Поскольку объемы выборок были небольшими, а распределения признаков не являлись нормальными, сравнение по количественным признакам в несвязанных группах осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни, а по качественным - точного критерия Фишера. При сравнении связанных групп по количественным признакам использовался тест Вилкоксона. Базовый пороговый уровень значимости  $p < 0,05$ . При множественных сравнениях проводился расчет уровня значимости  $p$  с применением поправки Бонферрони. Результаты исследований представлены в виде медиан параметров, интерквартильного отрезка для количественных признаков (возраст, возраст появления первых признаков полового развития, возраст дебюта полового влечения, возраст ростового скачка, возраст завершения периода роста, возраст появления первых признаков андрогензависимой дермопатии, ИМТ, окружности талии (ОТ), показатели АД, уровни ДГТ, общего тестостерона, свободного тестостерона, ЛГ, эстрадиола, кортизола, кортизона, 21-деоксикортизола, 11-дезоксикортизола, альдостерона, кортикостерона, деоксикортикостерона, прегненолона, прогестерона, 17-гидроксиpregненолона, 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, АЛТ, АСТ, общего белка, общего билирубина, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, ренина, калия, натрия, хлорида, балл опросника симптомов дефицита андрогенов, балл опросника МИЭФ-15, число повторов CAG в гене AR), а также абсолютных чисел и процентов для качественных признаков (частота встречаемости артериальной гипертензии, дерматологических симптомов, частота андрогензависимой дермопатии и СПКЯ в семейном анамнезе, ранг частоты повторов CAG в гене AR).



## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин

Для пациентов с гиперандрогенией был характерен молодой возраст – 26[23;27] лет. У всех мужчин отмечались кожные симптомы - все они предъявляли жалобы либо на наличие акне, либо на алопецию, в ряде случаев эти симптомы сочетались, рисунок 2.



**Рисунок 2. Распространенность кожных симптомов у пациентов с гиперандрогенией, %**

При оценке семейного анамнеза не было выявлено ни одного случая аденогенитального синдрома ни у родственников первой степени родства, ни упоминаний о таких случаях у других родственников. Однако, среди родственников первой степени родства отмечались как признаки андрогензависимой дермопатии у отцов и братьев, так и случаи СПКЯ у матерей и сестер. Данные о наличии таких случаев у других родственников проанализировать не представлялось возможным из-за их недостоверности.

Результаты исследования семейного анамнеза среди родственников 1 степени родства представлены в таблице 6.

**Таблица 6. Результаты исследования семейного анамнеза**

<b>Вопросы МИЭФ-15</b>	<b>Гиперандрогения ДГТ</b>	<b>Гиперандрогения тестостерон</b>	<b>p</b>
Андрогензависимая дермопатия у отцов	64% (42/66)	56% (19/34)	0,518
Андрогензависимая дермопатия у братьев	53% (9/17)	62% (5/8)	1,0
Всего по мужской линии, %	61% (51/83)	57% (24/42)	0,700
СПКЯ у матерей, %	11% (7/66)	23% (8/34)	0,137
СПКЯ у сестер, %	25% (3/12)	29% (2/7)	1,0
Всего по женской линии, %	13% (10/78)	24% (10/41)	0,126

Примечание: точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

Статистически значимых различий между группами в частоте встречаемости андрогензависимой дермопатии и СПКЯ в семейном анамнезе выявлено не было, однако наблюдалась тенденция к увеличению случаев СПКЯ среди родственников по женской линии в группе пациентов с гиперандрогенией, обусловленной повышением тестостерона.

Для всех пациентов с гиперандрогенией была характерна нормальная картина пубертата. Так, первые признаки полового развития в виде увеличения размера яичек, изменения наружного вида гениталий, пубархе, аксилархе, изменения конфигурации хрящей гортани, огрубение голоса, роста волос в андрогензависимых зонах начали отмечаться с 12[11;13] лет, первые признаки полового влечения с 13[13;14] лет, скачок роста в периоде 15[14;15] лет, при этом рост завершился к 18[18;19] годам, а первые признаки андрогензависимой дермопатии появились в 18[15;19] лет. Различия по этим показателям между типами гиперандрогений не являлись статистически значимыми, за исключением возраста появления первых признаков андрогензависимой дермопатии, которая развивалась раньше у мужчин с повышенным уровнем тестостерона, таблица 7.

Таблица 7. Характеристики пубертата обследованных пациентов

Вопросы МИЭФ-15	Гиперандрогения ДГТ (n=66)	Гиперандрогения тестостерон (n=34)	p
Возраст появления первых признаков полового развития, лет	12[11;13]	12[12;13]	0,052
Возраст дебюта полового влечения, лет	13[13;13]	13[13;14]	0,304
Возраст ростового скачка, лет	14[14;15]	15[14;15]	0,774
Возраст завершения периода роста, лет	18[18;19]	18[18;19]	0,489
Возраст появления первых признаков андрогензависимой дермопатии, лет	19[18;20]	14[14;15]	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: Ме [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,0125$ .

Половая функция обследованных мужчин соответствовала норме, однако были выявлены статистически значимые различия в показателях половой предприимчивости и половом влечении, которые были выше у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением тестостерона, таблица 8.

**Таблица 8. Показатели половой функции, оцененные путем анкетирования опросником МИЭФ-15**

<b>Вопросы МИЭФ-15</b>	<b>Гиперандрогения ДГТ (n=66)</b>	<b>Гиперандрогения тестостерон (n=34)</b>	<b>p</b>
1. Как часто удавалось достичь эрекции при сексуальных действиях?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
2. Как часто эрекция была достаточно сильной для введения полового члена во влагалище?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
3. Как часто удавалось ввести половой член во влагалище?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
4. Как часто удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?	5[5;5]	5[5;5]	0,665
5. Было ли трудно сохранить эрекцию до завершения полового акта?	5[5;5]	5[5;5]	0,665
6. Сколько сделано попыток совершить половой акт?	2[2;3]	3[2;3]	<b>0,002</b>
7. При попытках совершить половой акт как часто были удовлетворены?	5[5;5]	5[5;5]	0,746
8. Насколько сильное удовольствие получали от полового акта?	4[4;4]	4[4;4]	0,659
9. При сексуальной стимуляции или половом акте как часто была эякуляция?	5[5;5]	5[5;5]	0,997
10. При сексуальной стимуляции или половом акте как часто испытывали оргазм?	5[5;5]	5[5;5]	0,997
11. Как часто испытывали сексуальное желание?	4[3;4]	4[4;5]	<b>0,002</b>
12. Какова выраженность сексуального желания?	4[3;4]	4[4;5]	<b>0,003</b>
13. Насколько удовлетворены сексуальной жизнью в целом?	4[4;4]	4[4;4]	0,933
14. Насколько удовлетворены сексуальными отношениями с партнершей?	4[4;4]	4[4;4]	0,933
15. Какова степень уверенности в том, что можете достичь и удержать эрекцию?	5[5;5]	5[5;5]	0,997

Примечание: Me [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,0035$ .

Так как в исследовании использовались две разные методики определения уровня общего тестостерона: метод ИХЛА на этапе скрининга и метод ВЭЖХ-МС/МС на этапе оценки стероидогенеза, мы провели сравнение полученных данных. Уровни общего тестостерона определенного путем ИХЛА составили 22,3[18,0;37,6] нмоль/л и были статистически значимо выше тех, которые были получены путем ВЭЖХ-МС/МС – 20,9[17,0;35,2] нмоль/л,  $p < 0,001$ , тест Вилкоксона. Разница составила 1,6[0,9;2,4] нмоль/л или 6,2[5,3;6,9]% с максимальным различием в 9%. Не смотря на наличие представленной разницы в методах измерений, клиническая интерпретация не изменилась. Так как метод ВЭЖХ-МС/МС является наиболее точным далее все данные стероидного анализа представлены по результатам именно этого метода измерения.

У всех обследованных пациентов показатели общего анализа крови, уровни общего белка крови, печеночных трансаминаз, билирубина, гликемии натощак, ренина, креатинина, мочевины, СКФ, ионов крови, эстрадиола, а также показателей мультистероидного анализа крови соответствовали РИ, за исключением 17-гидроксипрогестерона, который у 2 пациентов с гиперандрогенией, обусловленной повышением ДГТ и у 13 мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона превышал верхнюю границу РИ. У 7 пациентов (4 из группы повышенного ДГТ и 3 из группы повышенного тестостерона), отмечалась гиперурикемия. У 11 мужчин (6 из группы повышенного ДГТ и 5 из группы повышенного тестостерона) была выявлена дислипидемия. Данные обследования двух групп пациентов представлены в таблице 9.

**Таблица 9. Результаты обследования пациентов в зависимости от  
типа гиперандрогении**

Параметр	Гиперандрогения ДГТ (n=66)	Гиперандрогения Тестостерон (n=34)	p
ДГТ, пг/мл	2472[1995;2888]	757[645;862]	<b>&lt;0,001</b>
Общий тестостерон, нмоль/л	17,5[16,0;20,7]	36,3[35,1;38,2]	<b>&lt;0,001</b>
Свободный тестостерон, пмоль/л	426[349;509]	996[852;1090]	<b>&lt;0,001</b>
Возраст, лет	25[23;27]	26[24;28]	0,187
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,6[23,5;26,4]	24,2[22,9;25,4]	0,489
ОТ, см	92[86;95]	90[87;96]	0,904
Гемоглобин, г/л	150,0[147,0;158,0]	158,7[153,0;166,0]	<b>&lt;0,001</b>
Гематокрит, %	46,9[45,5;48,4]	48,6[47,1;49,9]	<b>&lt;0,001</b>
Эритроциты, 10 <sup>12/л</sup>	5,15[4,90;5,51]	5,65[5,13;5,90]	<b>&lt;0,001</b>
Лейкоциты, 10 <sup>9/л</sup>	7,1[6,6;8,0]	7,05[6,71;8,65]	0,675
Тромбоциты, 10 <sup>9/л</sup>	213[197;239]	223[200;256]	0,154
СОЭ, мм/ч	6[4;9]	7[5;8]	0,599
Общий белок, г/л	73[69;77]	73[69;77]	0,863
Общий билирубин, мкмоль/л	15,8[13,5;17,4]	15,2[13,0;17,2]	0,697
АСТ, ЕД/мл	37[29;42]	39[31;47]	0,188
АЛТ, ЕД/мл	22[17;28]	19[16;26]	0,245
Глюкоза, ммоль/л	5,0[4,6;5,3]	5,2[4,8;5,3]	0,238
Мочевая кислота, мкмоль/л	370[340;400]	379[354;410]	0,135
ЛГ, ЕД/мл	4,0[3,1;4,9]	4,0[3,3;4,9]	0,922
ГСПГ, нмоль/л	30,0[25,2;38,1]	32,6[26,0;43,1]	0,287
Эстрадиол, пмоль/л	87,1[71,6;95,7]	93,9[73,6;105,2]	0,062
Кортизол, нмоль/л	335[260;419]	311[259;365]	0,187
Альдостерон, пмоль/л	168[110;278]	219[116;315]	0,145
Кортизон нмоль/л	53,6[45,9;61,2]	50,3[43,2;58,9]	0,164
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,04[0,01;0,10]	0,02[0,01;0,05]	0,278
11-деоксикортизол, нмоль/л	0,9[0,4;1,4]	1,0[0,9;1,3]	0,061
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	2,12[1,50;2,80]	4,60[3,67;6,33]	<b>&lt;0,001</b>
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,57[1,68;6,20]	5,83[3,87;9,83]	<b>&lt;0,001</b>

Продолжение таблицы 9

Кортикостерон, нмоль/л	6,09[3,00;10,30]	6,86[2,78;10,30]	0,985
Деоксикортикостерон, нмоль/л	0,07[0,03;0,11]	0,09[0,04;0,16]	0,159
Прогестерон, нмоль/л	0,10[0,10;0,16]	0,17[0,10;0,20]	0,014
Прегненолон, нмоль/л	2,03[1,39;2,90]	2,37[1,70;3,17]	0,187
Андростендион, нмоль/л	3,05[2,03;4,00]	4,18[3,42;4,87]	<b>&lt;0,001</b>
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	6,3[3,4;10,5]	10,4[6,2;11,9]	0,057
Ренин, мЕд/л	19,2[14,4;28,8]	26,1[19,1;35,6]	0,022
Креатинин, мкмоль/л	77,4[71,4;87,0]	81,0[75,6;89,4]	0,200
Мочевина, ммоль/л	4,9[4,3;5,7]	5,4[4,6;6,1]	0,139
К, ммоль/л	4,4[4,2;4,7]	4,4[4,2;4,7]	0,991
Na, ммоль/л	141,0[138,9;142,8]	139,2[138,2;141,3]	0,011
Cl, ммоль/л	104,0[102,0;105,7]	103,0[101,8;105,2]	0,325
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	119[110;123]	115[104;120]	0,090
ХС, ммоль/л	4,4[4,0;4,7]	4,1[4,0;4,5]	0,244
ЛПНП, ммоль/л	2,2[1,8;2,7]	2,2[1,8;2,8]	0,698
ЛПВП, ммоль/л	1,7[1,4;2,0]	1,4[1,2;2,0]	0,394
ТГ, ммоль/л	1,0[0,9;1,3]	1,0[0,9;1,4]	0,241

Примечание: Me [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,001$ .

Были выявлены статистически значимые различия в уровнях гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и свободного тестостерона, которые были выше у мужчин с повышенным уровнем общего тестостерона. Статистически значимых различий в других показателях выявлено не было.

### 3.2 Особенности артериальной гипертензии у мужчин при идиопатической гиперандрогении

Никто из пациентов жалоб на повышение АД не предъявлял. При измерении АД на приеме при осмотре пациента врачом также не было выявлено случаев его повышения. Все случаи повышения АД в обследованной выборке были выявлены путем анализа дневников самоконтроля АД и подтверждены СМАД. Случаев повышения АД в группе мужчин с

повышением ДГТ выявлено не было – 0%(95%ДИ 0-5,4). В группе мужчин с повышением уровня общего тестостерона было выявлено 8 пациентов с артериальной гипертензией 23,5%(95%ДИ 10,7-41,2), различия между группами статистически значимы –  $p<0,001$ , точный критерий Фишера. Данные обследования пациентов из группы гиперандрогении, обусловленной повышением уровня общего тестостерона в зависимости от наличия артериальной гипертензии представлены в таблица 10.

**Таблица 10. Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия артериальной гипертензии**

Параметр	Артериальная гипертензия (n=8)	Гипертензии нет (n=26)	p
Возраст, лет	26[23;28]	26[24;28]	0,705
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,9[23,0;25,2]	24,3[22,9;25,4]	0,795
ОТ, см	89[86;94]	91[87;96]	0,735
Гемоглобин, г/л	159,7[156,5;166,5]	158,5[153,0;166,0]	0,536
Гематокрит, %	48,9[46,3;49,4]	48,5[47,1;50,0]	0,647
Эритроциты, 10 <sup>12/л</sup>	5,70[5,36;5,80]	5,65[5,02;5,90]	0,920
Лейкоциты, 10 <sup>9/л</sup>	6,97[6,80;7,90]	7,13[6,60;9,21]	0,735
Тромбоциты, 10 <sup>9/л</sup>	218[200;264]	225[200;256]	0,952
СОЭ, мм/ч	6[6;8]	7[4;10]	0,665
Общий белок, г/л	76[72;79]	72[68;77]	0,152
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7[12,8;15,5]	16,1[13,0;17,3]	0,307
АСТ, ЕД/мл	42[30;49]	39[33;45]	0,436
АЛТ, ЕД/мл	26[16;29]	19[16;23]	0,177
Глюкоза, ммоль/л	5,1[4,7;5,3]	5,2[4,8;5,3]	0,952
Мочевая кислота, мкмоль/л	379[339;412]	381[355;410]	0,705
ЛГ, ЕД/мл	4,0[3,1;4,5]	3,9[3,3;4,9]	0,675
ГСПГ, нмоль/л	36,0[30,9;46,3]	31,5[24,9;43,1]	0,288
ДГТ, пг/мл	820[771;848]	735[597;879]	0,252
Эстрадиол, пмоль/л	53,3[32,7;73,9]	98,2[84,8;107,4]	<b>&lt;0,001</b>
Общий тестостерон, нмоль/л	36,0[35,2;39,0]	36,7[35,1;38,2]	0,675
Свободный тестостерон, пмоль/л	1019[852;1100]	935[854;1045]	0,491



Продолжение таблицы 10

Кортизол, нмоль/л	324[275;402]	300[259;352]	0,326
Альдостерон, пмоль/л	224[140;262]	216[116;344]	0,705
Кортизон, нмоль/л	52,5[47,1;61,9]	47,6[39,8;57,2]	0,288
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,03[0,02;0,06]	0,02[0,01;0,04]	0,563
11-деоксикортизол, нмоль/л	0,9[0,8;1,1]	1,0[1,0;1,4]	0,270
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	4,7[3,8;6,5]	4,6[3,6;6,2]	0,705
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	7,06[5,07;11,45]	5,55[3,83;9,67]	0,326
Кортикостерон, нмоль/л	9,1[6,1;10,3]	5,9[2,1;9,9]	0,236
Деоксикортикостерон, нмоль/л	0,04[0,02;0,15]	0,10[0,07;0,16]	0,119
Прогестерон, нмоль/л	0,2[0,1;0,2]	0,1[0,1;0,2]	0,177
Прегненолон, нмоль/л	2,5[1,7;3,0]	2,3[1,7;3,4]	0,920
Андростендион, нмоль/л	3,86[3,43;4,90]	4,21[3,42;4,87]	0,984
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	11,6[8,6;14,2]	9,8[5,9;11,4]	0,129
Ренин, мЕд/л	24,2[20,3;41,8]	26,6[17,2;33,2]	0,765
Креатинин, мкмоль/л	86,4[79,4;93,1]	78,8[73,0;87,6]	0,190
Мочевины, ммоль/л	5,9[5,1;6,5]	5,3[4,3;5,9]	0,119
К, ммоль/л	4,2[4,1;4,5]	4,5[4,3;4,7]	0,129
Na, ммоль/л	138,9[138,4;139,8]	139,3[138,2;142,0]	0,412
Cl, ммоль/л	102,5[101,8;103,7]	103,5[101,8;105,5]	0,510
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	109[98;113]	117[106;122]	0,152
ХС, ммоль/л	4,4[4,0;5,1]	4,1[4,0;4,5]	0,460
ЛПНП, ммоль/л	2,2[1,6;3,2]	2,2[1,9;2,7]	0,705
ЛПВП, ммоль/л	1,4[1,1;1,4]	1,7[1,2;2,1]	0,252
ТГ, ммоль/л	0,8[0,6;1,3]	1,1[1,0;1,4]	0,220
САД утро, мм. рт. ст.	141[135;142]	118[116;122]	<b>&lt;0,001</b>
ДАД утро, мм. рт. ст.	92[87;93]	80[77;82]	<b>&lt;0,001</b>
САД день, мм. рт. ст.	127[125;128]	126[124;128]	0,270
ДАД день, мм. рт. ст.	84[82;86]	82[81;84]	0,052
САД вечер, мм. рт. ст.	125[123;126]	126[123;127]	0,735
ДАД вечер, мм. рт. ст.	83[81;88]	80[79;82]	0,004
САД перед сном, мм. рт. ст.	124[122;126]	123[120;125]	0,119
ДАД перед сном, мм. рт. ст.	80[78;82]	79[78;80]	0,057

Примечание: Me[25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,001$ .

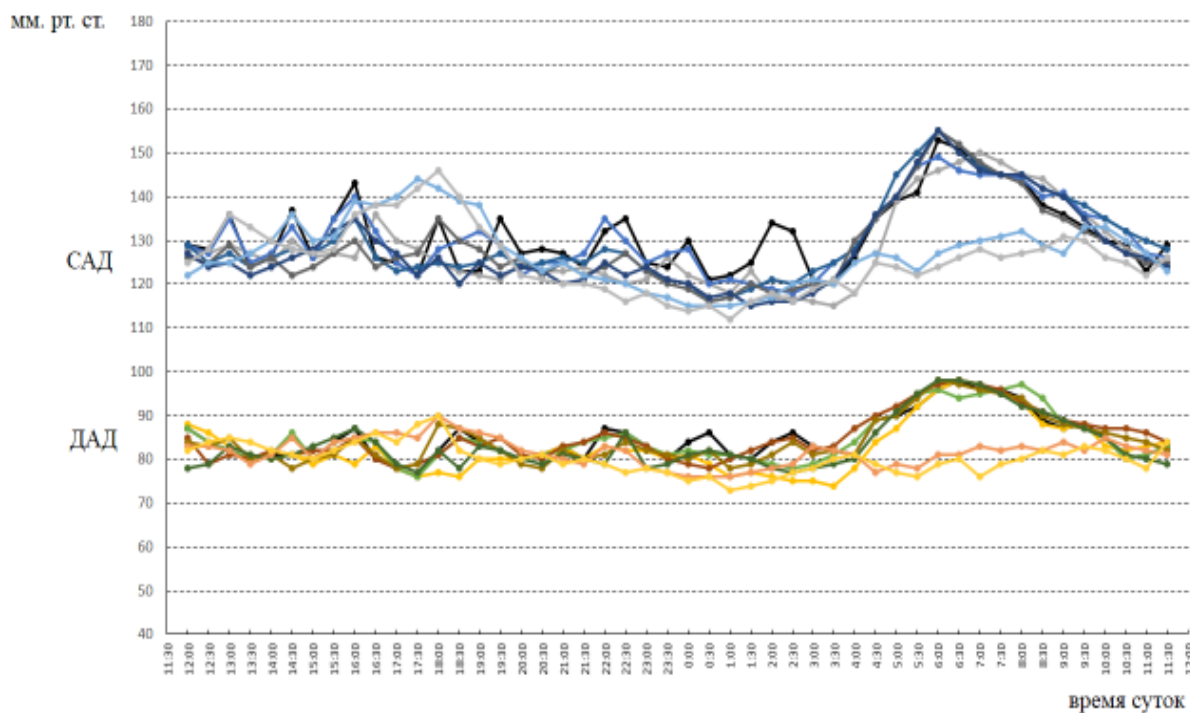
Были выявлены статистически значимые различия в уровне эстрадиола, который был ниже в группе пациентов с артериальной гипертензией, и показателях утреннего САД и ДАД. Другие исследуемые параметры статистически значимо не отличались.

Среднесуточные показатели АД, характерные для пациентов с артериальной гипертензией представлены в таблице 11.

**Таблица 11. Среднесуточные показатели артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией (n=8), мм. рт. ст.**

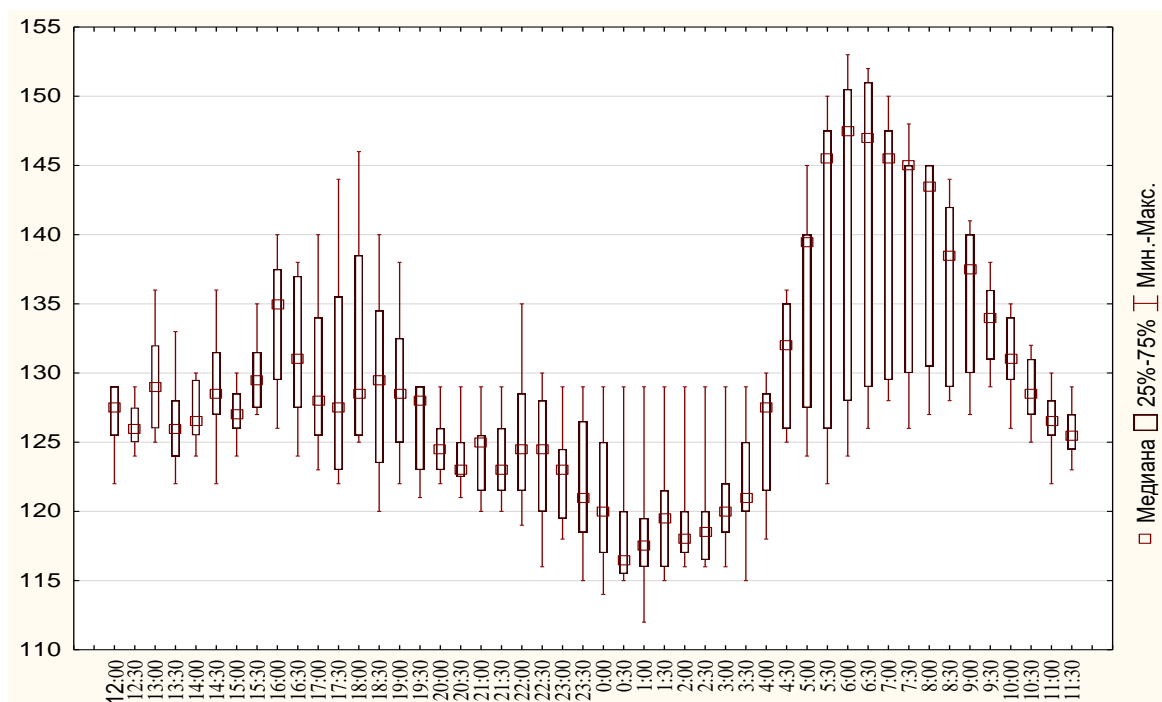
Тип АД и номер пациента	Me	Min	Max	25%- квартиль	75%- квартиль
САД1	129	120	153	125	135
САД2	126	115	150	122	131
САД3	128	118	149	125	135
САД4	127	116	152	124	135
САД5	126	116	152	122	131
САД6	125	115	153	121	133
САД7	127	115	144	121	131
САД8	125	112	146	119	130
ДАД1	83	76	98	81	87
ДАД2	81	74	98	79	85
ДАД3	83	76	97	81	86
ДАД4	84	78	98	81	87
ДАД5	82	78	98	81	87
ДАД6	81	77	98	79	86
ДАД7	82	76	90	79	83
ДАД8	80	73	95	78	82

Для 6 пациентов из лиц с артериальной гипертензией по данным СМАД был характерен утренний подъем АД, а для 2 мужчин – вечерний, рисунок 3.

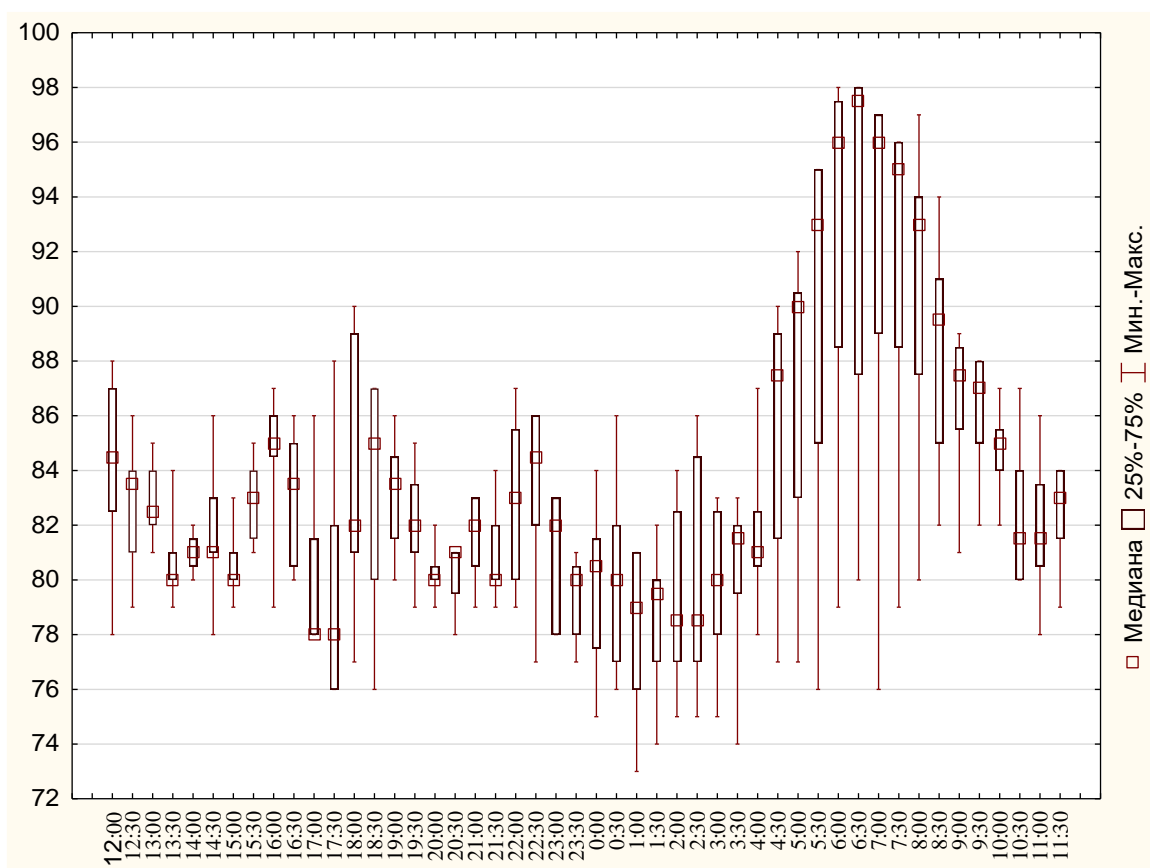


**Рисунок 3. Показатели СМАД у пациентов с артериальной гипертензией (n=8)**

Интегративные показатели СМАД у пациентов с артериальной гипертензией представлены на рисунках 4 и 5.



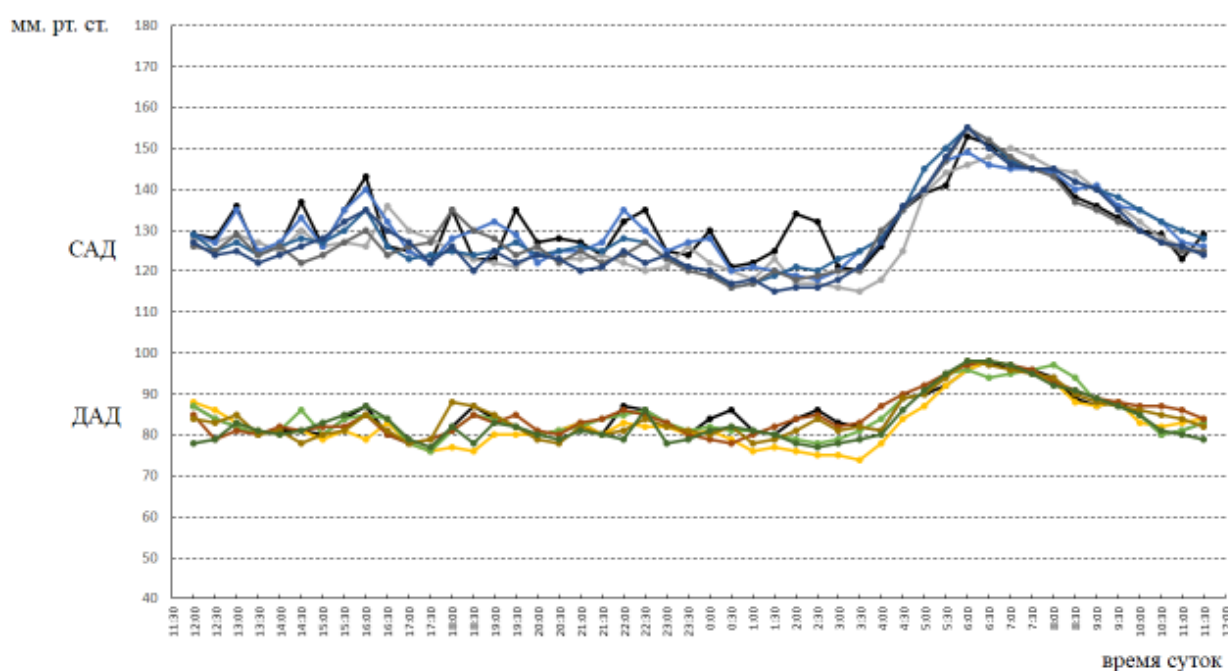
**Рисунок 4. Интегративные показатели СМАД систолическое АД (n=8)**



**Рисунок 5. Интегративные показатели СМАД диастолическое АД (n=8)**

Ни у одного из пациентов с артериальной гипертензией не отмечалось гипергликемии, патологических изменений креатинина, СКФ, ренина, калия, натрия, хлорида крови, альдостерона, отсутствовали нарушения сердечного ритма, альбуминурия, патологические изменения на ЭКГ, а также признаки изменений сосудов глазного дна. У 2 пациентов отмечался избыток массы тела (ИМТ 26,3 и 29,2 кг/м<sup>2</sup>), который у последнего из них сопровождался дислипидемией (ХС 5,9 ммоль/л, ЛПНП 3,9 ммоль/л, ЛПВП 1,4 ммоль/л, ТГ 1,3 ммоль/л) и гиперурикемией (мочевая кислота 735 мкмоль/л). Еще у одного пациента с нормальной массой тела также отмечалась дислипидемия (ХС 5,3 ммоль/л, ЛПНП 3,6 ммоль/л, ЛПВП 1,0 ммоль/л, ТГ 1,4 ммоль/л). Таким образом, диагноз у 7 пациентов соответствовал Гипертонической болезни 1 стадии. Степень АГ 1. Умеренный риск (Риск 2). И у одного пациента - Гипертонической болезни 1 стадии. Степень АГ 1. Умеренно-высокий риск (Риск 2-3).

Всем мужчинам с артериальной гипертензией были даны рекомендации по изменению образа жизни на 3 мес., однако выполнение этих рекомендаций привело к устранению артериальной гипертензии только у двух пациентов – пациента с избытком массы тела, гиперурикемией (также была устранена) и дислипидемией (также была устранена), и еще одного пациента с нормальной массой тела без дислипидемии. У тех пациентов, которым удалось скорректировать артериальную гипертензию путем модификации образа жизни подъем АД отмечался в вечерние часы. Еще у одного пациента была устранена дислипидемия, но сохранялась артериальная гипертензия. Коррекции гиперандрогении не проводилось ни у одного из пациентов, тем не менее артериальная гипертензия была устранена у двух пациентов с вечерним подъемом АД, но ни у одного из пациентов с утренним подъемом АД. Таким образом, не было оснований считать артериальную гипертензию у пациентов с вечерним подъемом АД ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона. Интегративные данные СМАД пациентов ( $n=6$ ) с артериальной гипертензией, ассоциированной с этим типом гиперандрогении представлены на рисунках 6-8.



**Рисунок 6. Показатели СМАД у пациентов с артериальной гипертензией ( $n=6$ )**

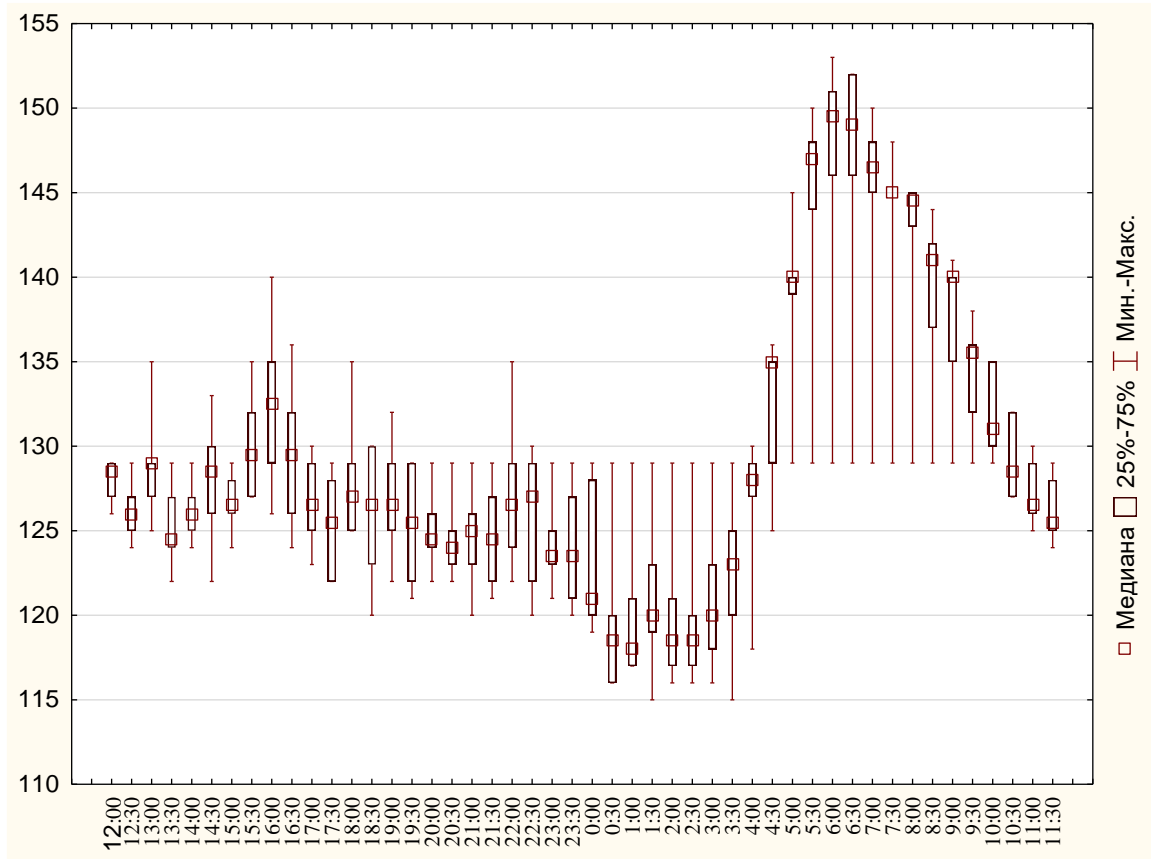


Рисунок 7. Интегративные показатели СМАД систолическое АД (n=6)

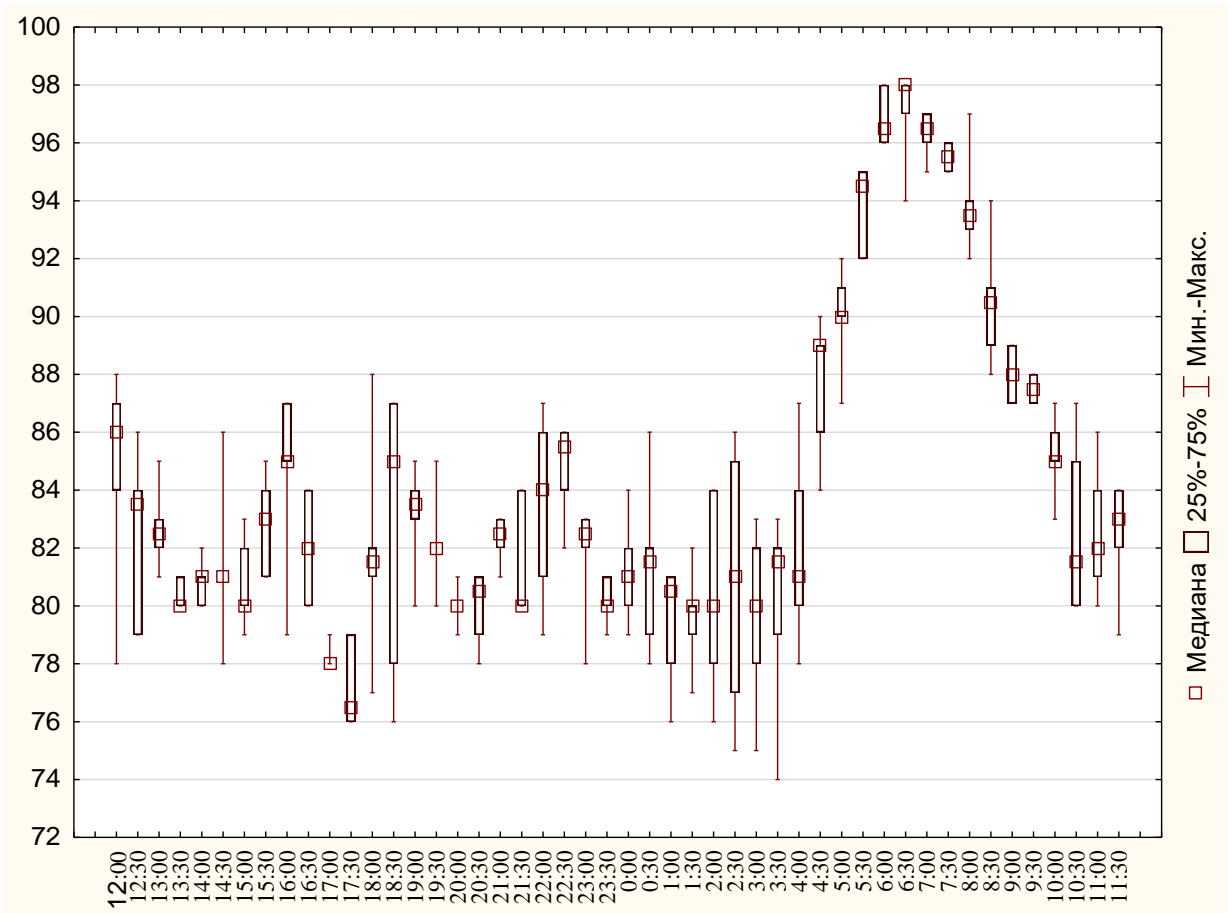


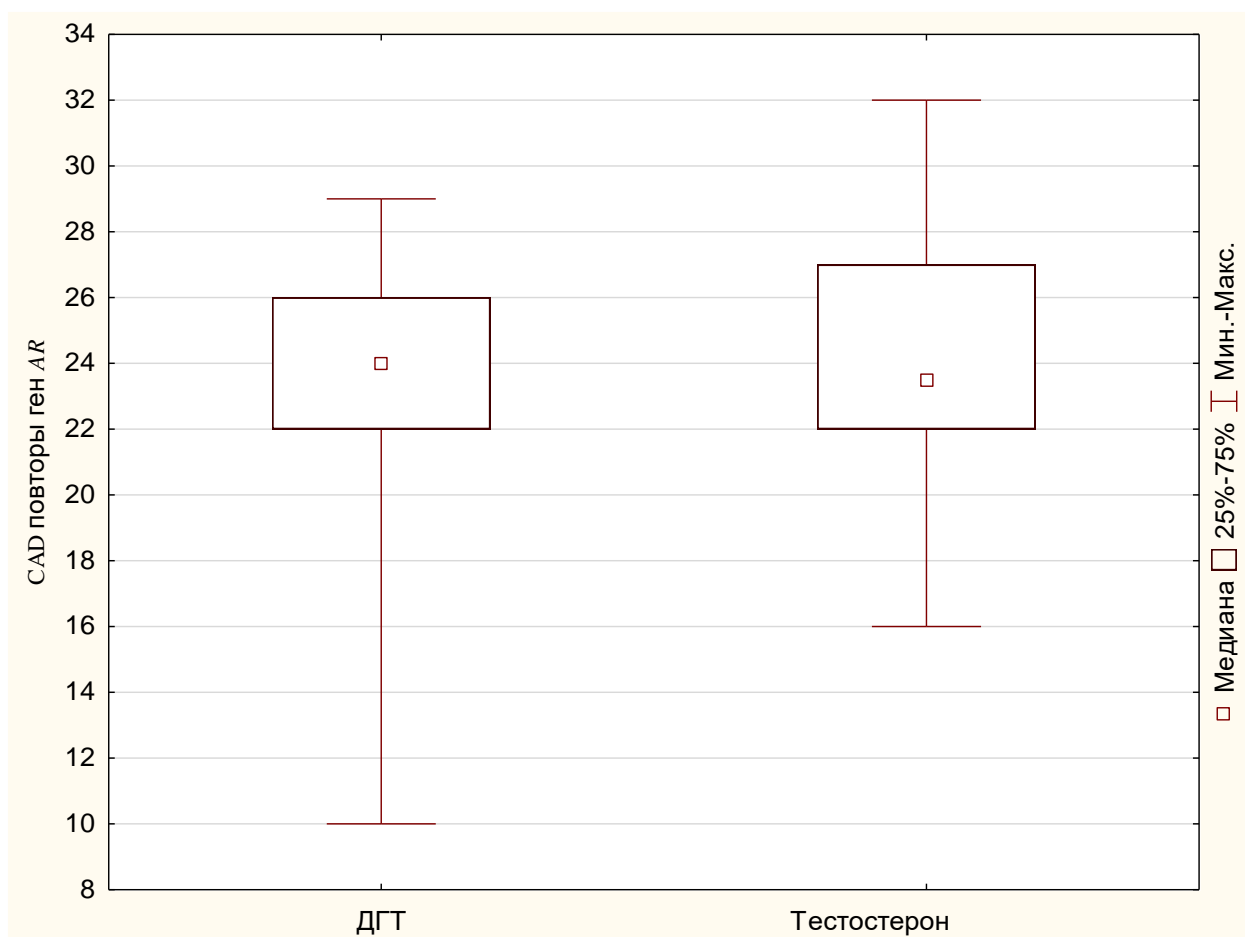
Рисунок 8. Интегративные показатели СМАД диастолическое АД (n=6)

Даже после исключения двух пациентов с вечерним подъемом АД из сравнительного анализа, распространенность артериальной гипертензии, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона составила 17,6%(95%ДИ 6,7-34,5), что по-прежнему являлось статистически значимо выше таковой в группе с гиперандрогенией, обусловленной повышением ДГТ – 0%(95%ДИ 0-5,4),  $p=0,001$  (точный критерий Фишера). Сохранилась и статистическая значимость различий в уровнях эстрадиола, которые как и ранее были статистически значимо ниже у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с мужчинами с повышенным тестостероном, но без гипертензии (40,3[29,3;62,1] против 96,7[83,9;106,6] пмоль/л,  $p<0,001$ , U-критерий Манна-Уитни), хотя и соответствовали референсным значениям характерным для мужской популяции.

### **3.3 Особенности гена андрогенного рецептора у мужчин с идиопатической гиперандрогенией**

Исследование длины CAG-повторов гена AR было проведено у всех включенных в исследование пациентов. Наименьшим числом CAG-повторов гена AR было 10, наибольшим – 32, медиана составила 24 тринуклеотидных повтора.

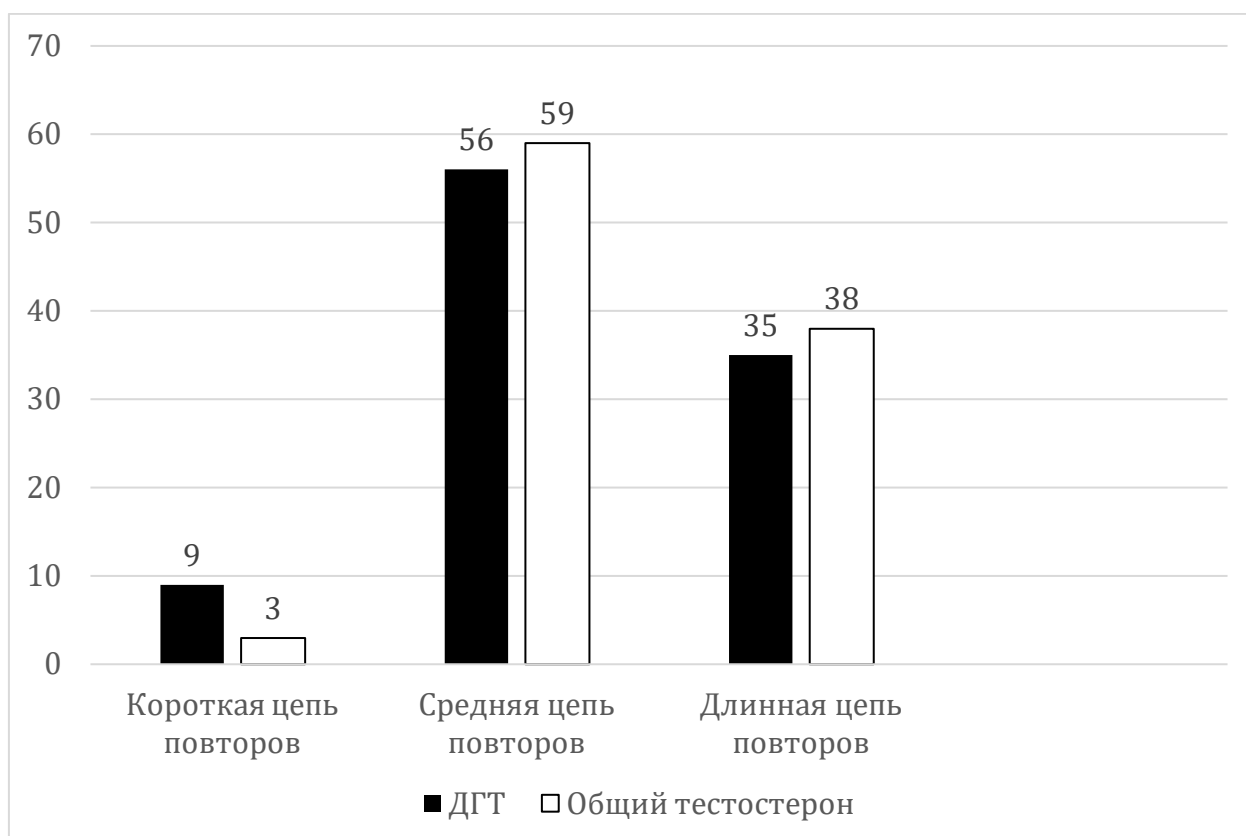
При сравнении числа CAG-повторов гена AR у пациентов с гиперандрогенией, обусловленной повышением ДГТ (24[22;26] повтора), с таковыми у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона (23[22;27] повтора) не было выявлено статистически значимых различий ( $p=0,526$ , U-критерий Манна-Уитни), рисунок 9.



**Рисунок 9. Число CAG-повторов гена AR у пациентов с гиперандрогенией**

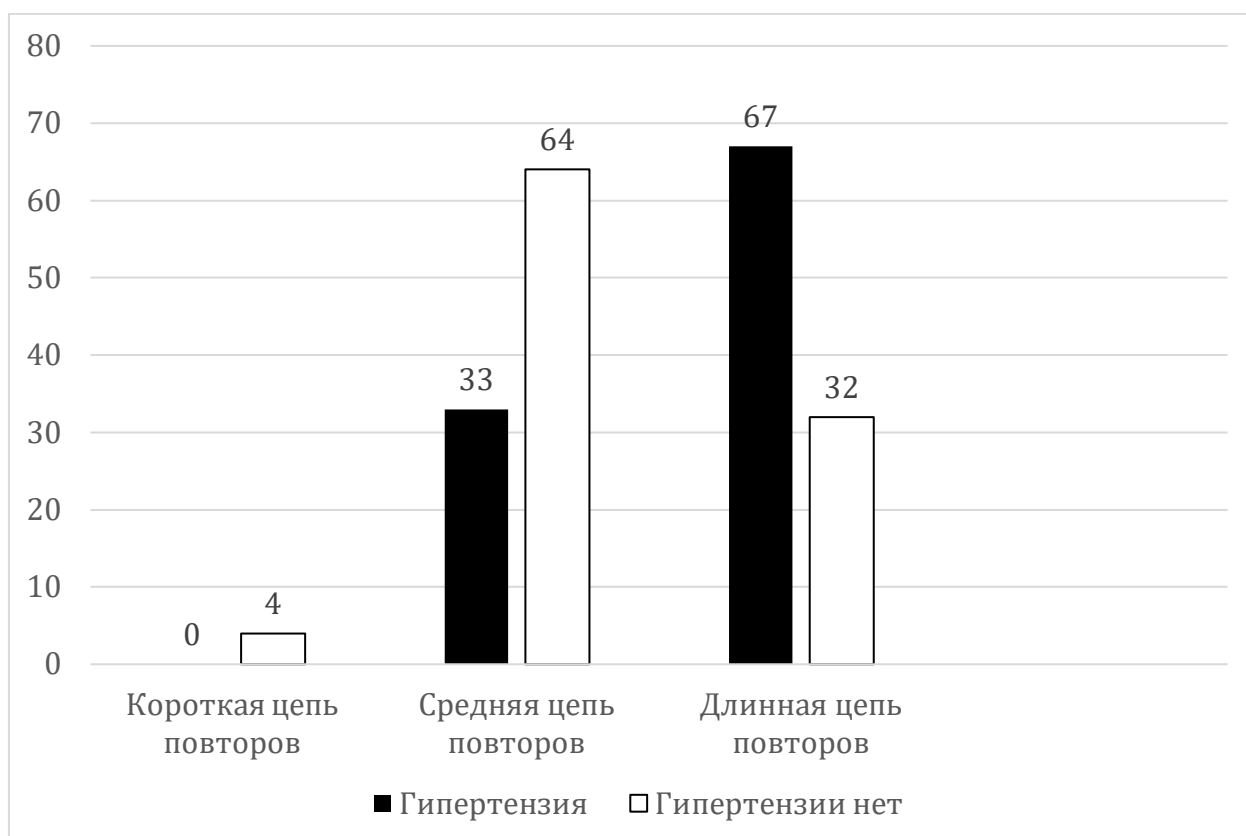
Частота встречаемости разных рангов CAG-повторов гена AR у пациентов с разными типами гиперандрогений не различалась и составила при гиперандрогении, обусловленной повышением ДГТ, 6 случаев короткой цепи повторов (9%), 37 случаев средней цепи повторов (56%) и 23 случая длинной цепи повторов (35%). Для гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона эти величины составили: 1 (3%), 20 (59%) и 13 (38%), соответственно ( $p=0,417$ ;  $0,833$ ;  $0,826$ , соответственно, точный критерий Фишера), рисунок 10.





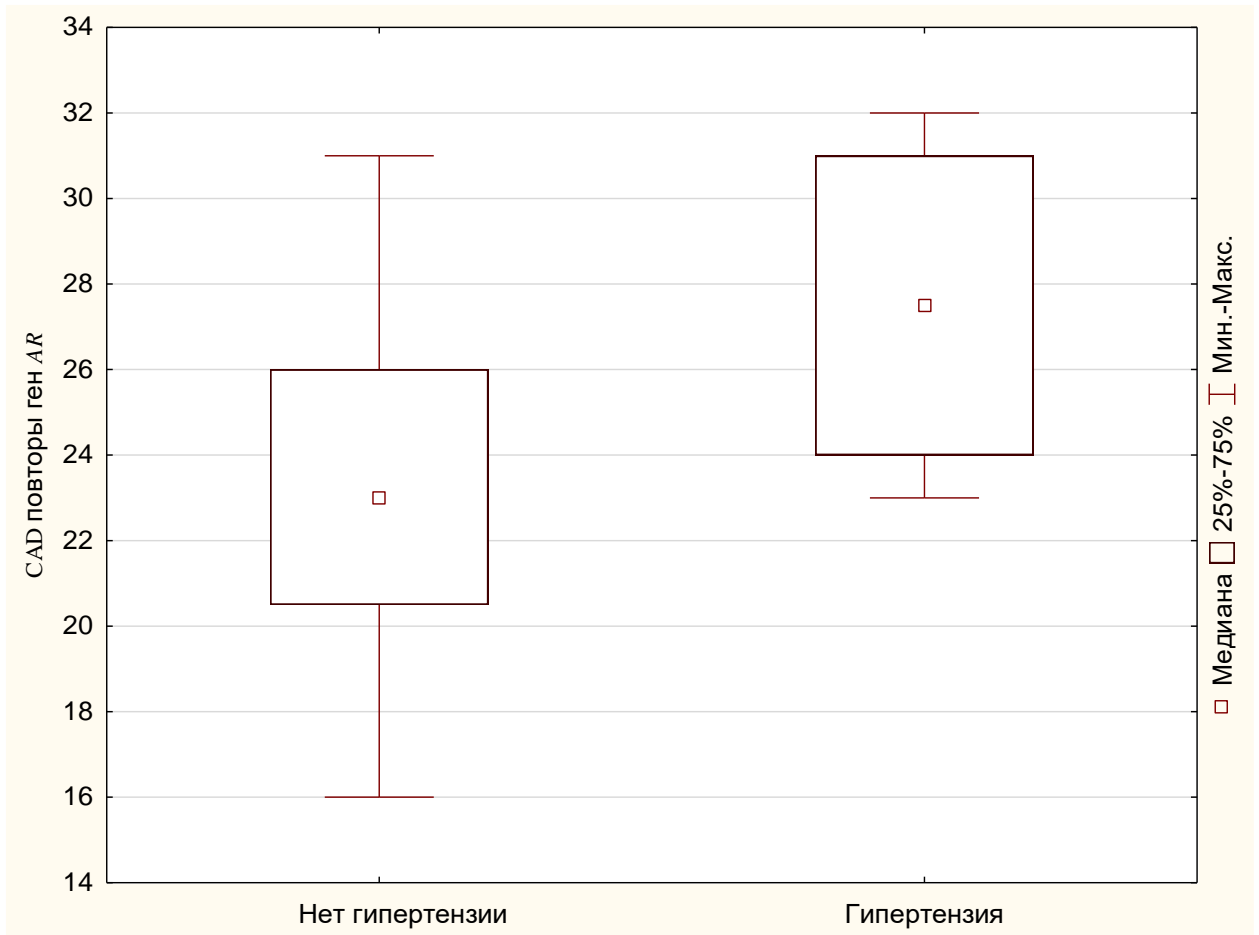
**Рисунок 10. Частота встречаемости разных рангов CAG-повторов гена AR у пациентов с разными типами гиперандрогений**

Частота встречаемости разных рангов CAG-повторов гена AR у мужчин с артериальной гипертензией, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона не отличалась от наблюдаемой у пациентов с этим же типом гиперандрогении, но без артериальной гипертензии и составила при артериальной гипертензии 0 случаев короткой цепи повторов (0%), 2 случая средней цепи повторов (33%) и 4 случая длинной цепи повторов (67%). Для пациентов с нормальным давлением эти величины составили: 1 (4%), 18 (64%) и 9 (32%), соответственно ( $p=1,0$ ; 0,202; 0,173, соответственно, точный критерий Фишера), рисунок 11.



**Рисунок 11. Частота встречаемости разных рангов *CAG*-повторов гена *AR* у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона в зависимости от артериальной гипертензии**

При сравнении числа *CAG*-повторов гена *AR* у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона (27[24;31] повтора), с таковыми у мужчин с тем же типом гиперандрогении, но без артериальной гипертензии (23[20;26] повтора), были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,026$ , U-критерий Манна-Уитни), рисунок 12.



**Рисунок 12. Число CAG-повторов гена AR у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона в зависимости от артериальной гипертензии**

Таким образом, артериальная гипертензия ассоциировалась с более длинной цепью CAG-повторов гена AR.

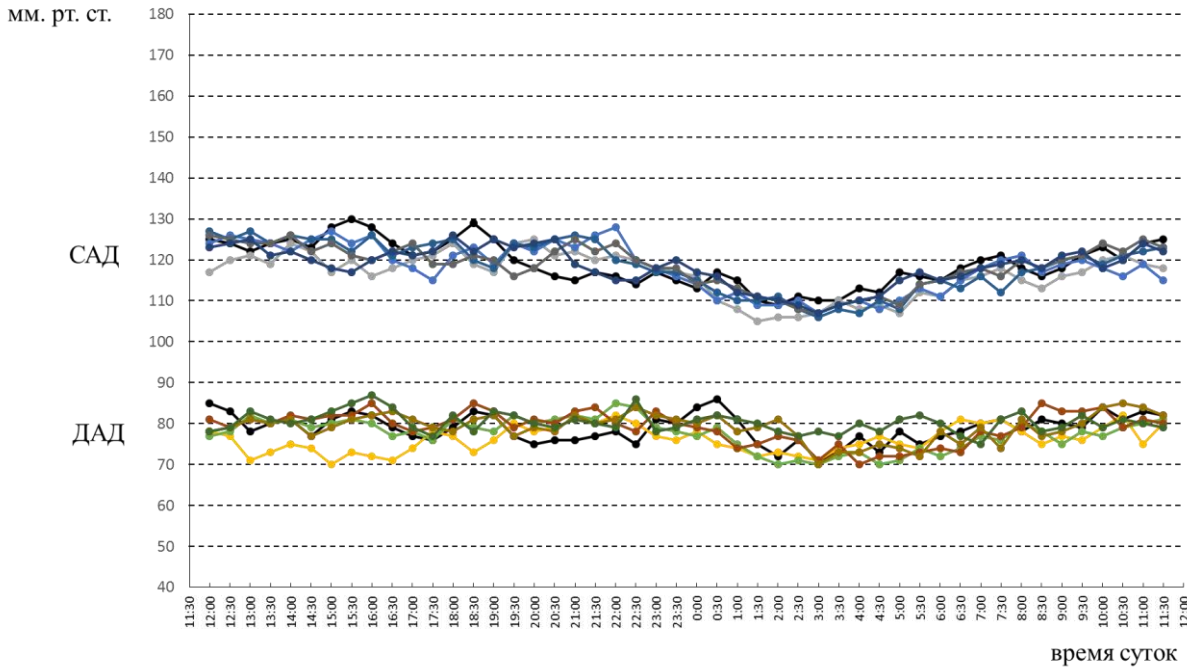
### 3.4 Коррекция артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией

У всех шести мужчин с артериальной гипертензией, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением тестостерона, терапия препаратом спиронолактон привела к достижению целевого АД. Достигнутые среднесуточные показатели АД, представлены в таблице 12.

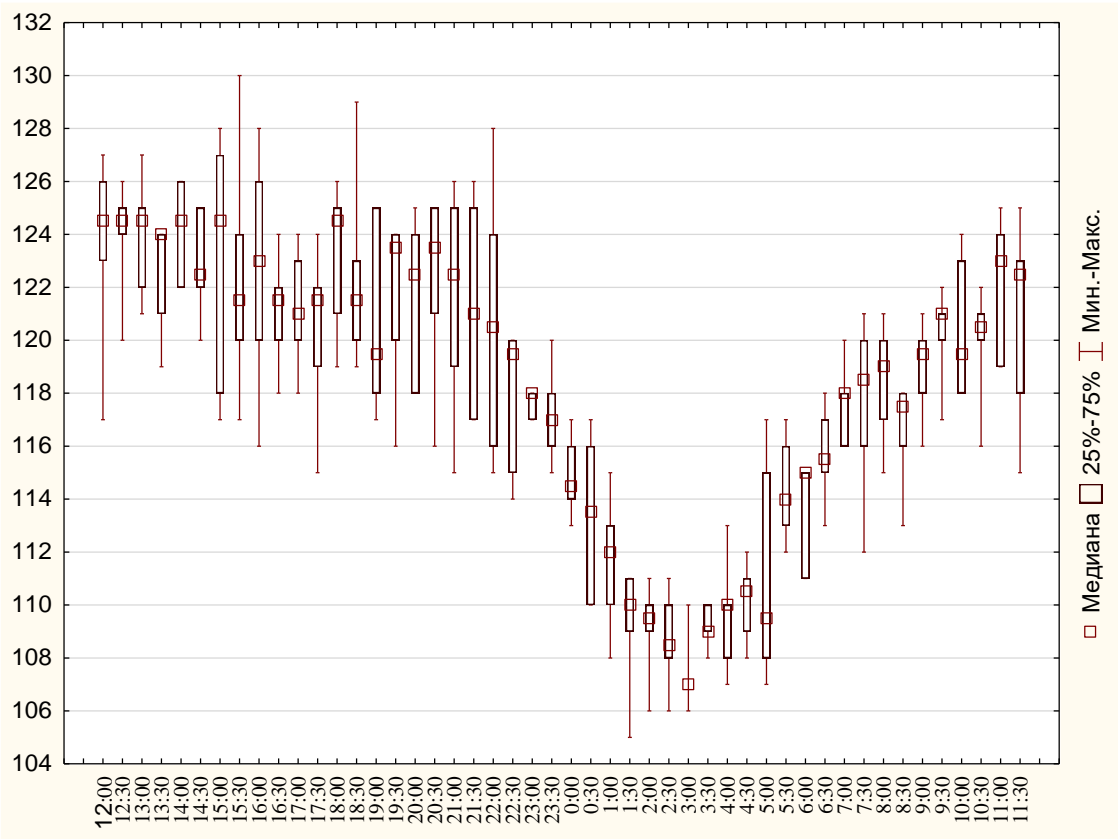
**Таблица 12. Среднесуточные показатели артериального давления у  
пациентов на терапии спиронолактоном (n=6), мм. рт. ст.**

Тип АД и номер пациента	Me	Min	Max	25%- квартиль	75%- квартиль
САД1	122	105	125	113	124
САД2	120	107	125	114	123
САД3	119	108	122	114	121
САД4	119	110	124	113	122
САД5	117	116	120	116	119
САД6	113	104	120	107	118
ДАД1	79	73	85	76	82
ДАД2	80	75	84	77	83
ДАД3	80	77	85	78	82
ДАД4	77	74	82	75	80
ДАД5	77	70	81	74	79
ДАД6	76	71	80	74	78

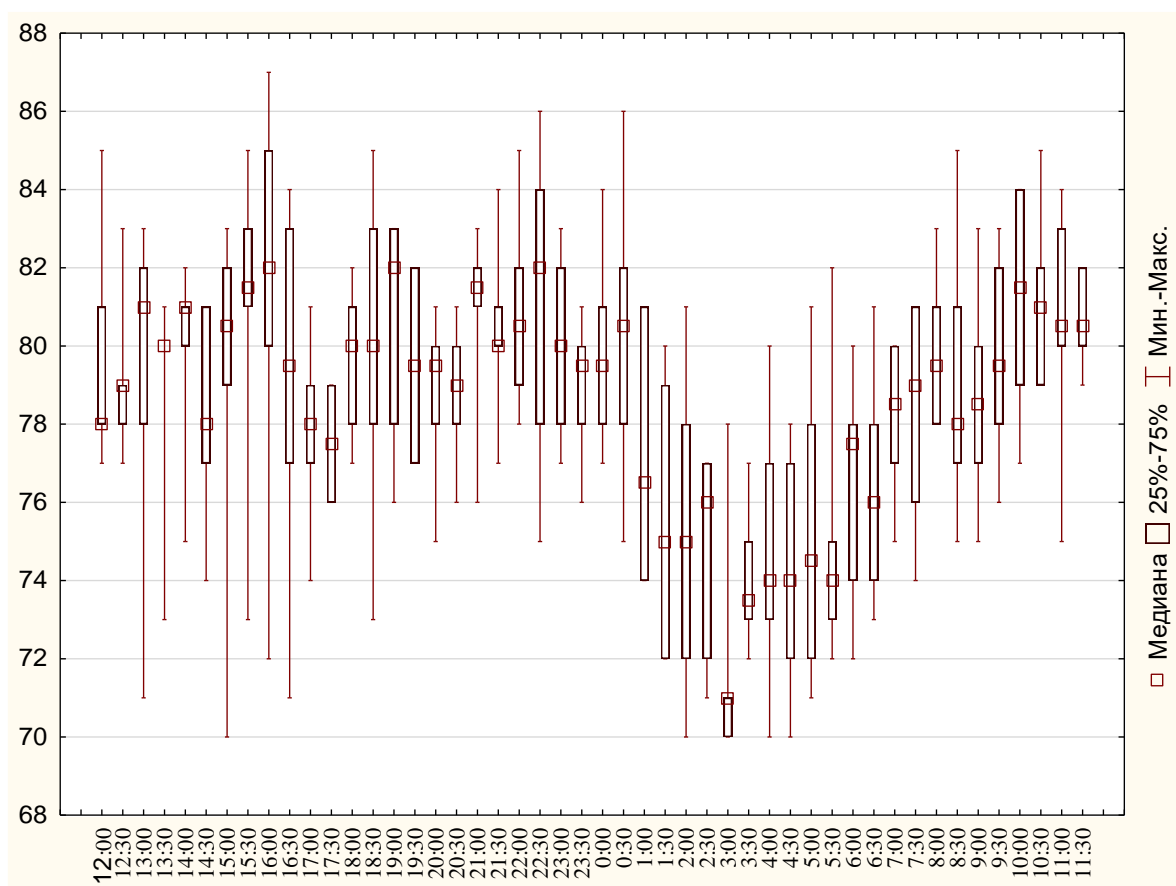
Показатели СМАД у всех 6 пациентов на терапии спиронолактоном соответствовали норме, рисунки 13-15.



**Рисунок 13. Показатели СМАД у пациентов на терапии  
спиронолактоном (n=6)**



**Рисунок 14. Интегративные показатели СМАД на терапии  
спиронолактоном, систолическое АД (n=6)**



**Рисунок 15. Интегративные показатели СМАД на терапии спиронолактоном, диастолическое АД (n=6)**

Динамика исследуемых показателей на фоне терапии спиронолактоном представлена в таблице 13.

**Таблица 13. Данные результатов обследования пациентов в динамике на фоне терапии спиронолактоном**

Параметр	Исходно (n=6)	Динамика 3 мес (n=6)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	35,8[34,9;41,9]	33,6[32,4;38,5]	<b>0,027</b>
Свободный тестостерон, пмоль/л	935[885;1090]	835[721;868]	<b>0,027</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,7[22,5;24,1]	23,7[22,5;23,9]	0,179
ОТ, см	88[86;90]	88[86;89]	0,179
ЛГ, ЕД/мл	4,2[3,9;4,7]	4,2[3,4;4,9]	0,675
ГСПГ, нмоль/л	36,0[32,4;41,1]	36,0[32,3;39,1]	0,600
Эстрадиол, пмоль/л	40,3[29,3;62,1]	39,1[27,6;63,4]	0,463
Кортизол, нмоль/л	324[289;413]	338[307;396]	0,753
Альдостерон, пмоль/л	227[105;289]	247[125;306]	<b>0,046</b>
Кортизон нмоль/л	50,4[45,3;53,1]	46,8[41,7;55,1]	0,115

Продолжение таблицы 13

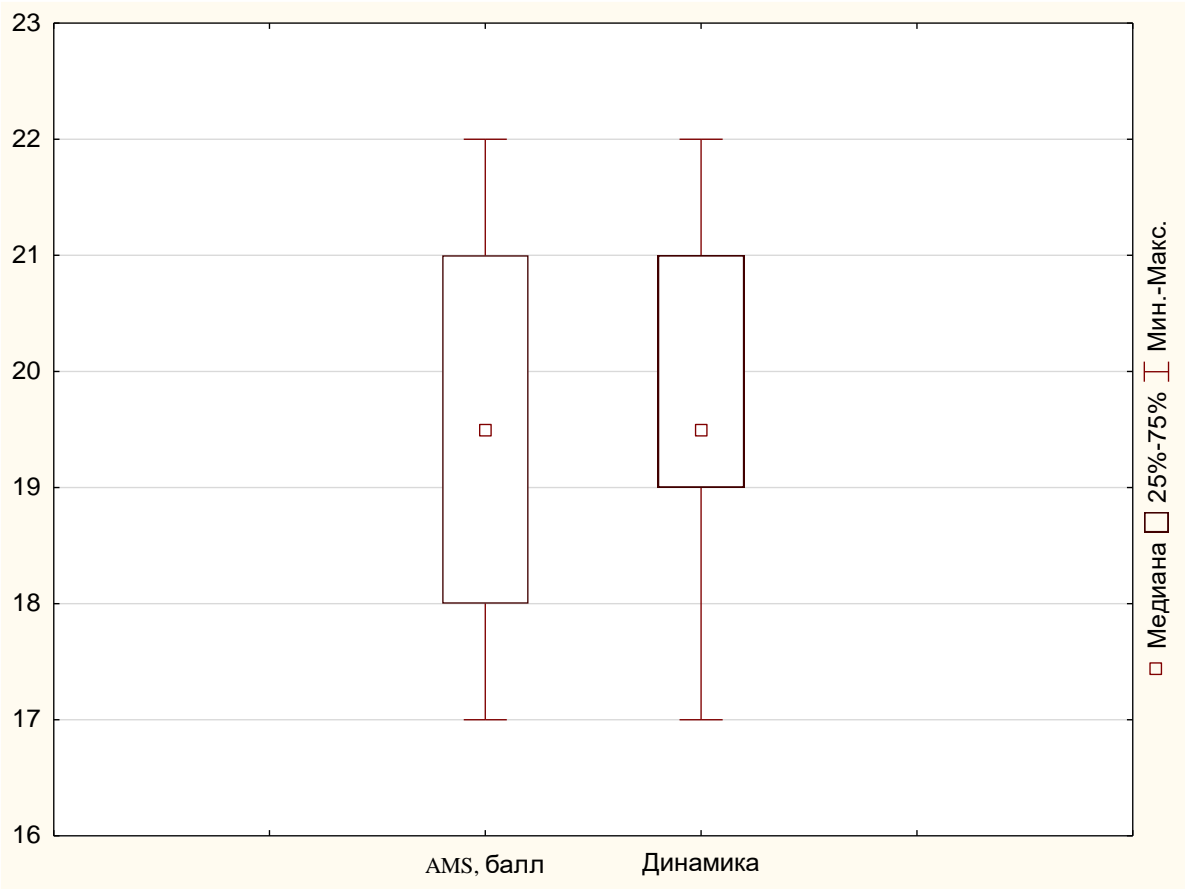
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,02[0,01;0,05]	0,02[0,01;0,04]	1,0
11-деоксикортизол, нмоль/л	0,9[0,9;1,0]	0,9[0,9;1,0]	0,285
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	4,7[3,9;6,4]	4,5[3,8;6,2]	<b>0,027</b>
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	9,36[5,90;11,60]	7,96[4,90;10,50]	<b>0,027</b>
Кортикостерон, нмоль/л	7,5[5,7;9,7]	7,1[5,9;9,8]	0,753
Деоксикортикостерон, нмоль/л	0,03[0,01;0,03]	0,03[0,02;0,05]	0,685
Прогестерон, нмоль/л	0,2[0,1;0,2]	0,2[0,2;0,2]	0,787
Прегненолон, нмоль/л	2,5[1,9;3,1]	2,4[2,1;2,9]	0,916
Андростендион, нмоль/л	3,82[3,41;4,47]	3,69[3,10;4,40]	<b>0,027</b>
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	13,0[8,1;14,8]	12,3[8,9;13,5]	0,115
Ренин, мЕд/л	24,2[21,6;45,3]	31,5[29,8;48,6]	<b>0,027</b>
Креатинин, мкмоль/л	82,9[77,5;91,3]	95,1[92,1;99,8]	<b>0,027</b>
К, ммоль/л	4,3[4,2;4,5]	4,5[4,3;4,6]	<b>0,027</b>
Na, ммоль/л	139,2[138,7;140,0]	137,0[136,5;137,5]	<b>0,027</b>
Cl, ммоль/л	102,7[101,9;104,0]	101,5[101,0;102,5]	<b>0,027</b>
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	112[102;115]	92[91;101]	<b>0,041</b>
Шкала AMS, балл	19[18;21]	19[19;21]	0,715

Примечание: Me[25%;75%], тест Вилкоксона. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p=0,002$ .

С учетом применения поправки Бонферрони изменение ни одного из параметров статистической значимости не достигло. Однако, учитывая малое число пациентов и пилотный характер исследования, следует обратить внимание на динамику показателей, изменение которых достигли статистической значимости при использовании базового уровня значимости  $p<0,05$ . Согласно этой оценке у мужчин уменьшились уровни общего и свободного тестостерона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, натрия, хлора и СКФ, в то время как увеличился уровень альдостерона, ренина, креатинина и калия.

Поскольку спиронолактон является антиандрогеном, для оценки побочных эффектов применялся опросник симптомов дефицита андрогенов, и

согласно проведенному анкетированию отрицательной динамики не наблюдалось, рисунок 16.



**Рисунок 16. Результаты анкетирования опросником симптомов дефицита андрогенов на фоне терапии спиронолактоном**

Также была проведена повторная оценка половой функции мужчин путем анкетирования опросником МИЭФ-15, которая не выявила ухудшения исследуемых показателей, таблица 14.

**Таблица 14. Показатели половой функции мужчин на фоне терапии спиронолактоном**

Вопросы МИЭФ-15	Исходно (n=6)	Динамика (n=6)	p
1. Как часто удавалось достичь эрекции при сексуальных действиях?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
2. Как часто эрекция была достаточно сильной для введения полового члена во влагалище?	5[5;5]	5[5;5]	1,0



Продолжение таблицы 14

3. Как часто удавалось ввести половой член во влагалище?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
4. Как часто удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
5. Было ли трудно сохранить эрекцию до завершения полового акта?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
6. Сколько сделано попыток совершить половой акт?	3[2;4]	3[2;4]	1,0
7. При попытках совершить половой акт как часто были удовлетворены?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
8. Насколько сильное удовольствие получали от полового акта?	4[4;4]	4[4;4]	1,0
9. При сексуальной стимуляции или половом акте как часто была эякуляция?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
10. При сексуальной стимуляции или половом акте как часто испытывали оргазм?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
11. Как часто испытывали сексуальное желание?	4[4;5]	4[3;4]	0,179
12. Какова выраженность сексуального желания?	4[4;5]	4[3;4]	0,179
13. Насколько удовлетворены сексуальной жизнью в целом?	4[4;5]	4[4;5]	1,0
14. Насколько удовлетворены сексуальными отношениями с сексуальной партнершей?	4[4;5]	4[4;5]	1,0
15. Какова степень уверенности в том, что можете достичь и удержать эрекцию?	5[5;5]	5[5;5]	1,0

Примечание: Me[25%;75%], тест Вилкоксона.

Ни у одного из пациентов не отмечалось жалоб на побочные эффекты, связанные с использованием препарата, случаев гинекомастии также не отмечалось. Из исследования никто не выбыл. Дополнительным преимуществом использования препарата явилось уменьшение выраженности акне у всех мужчин.

## ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У ряда мужчин выявляется гиперандрогения, при которой органических и медикаментозных причин для повышения уровня андрогенов не отмечается, но тем не менее их уровень превышает значения, наблюдающиеся у подавляющего большинства здоровых мужчин [6, 7, 21]. Возникает дискуссионный вопрос, является ли это состояние гиперандрогенией в принципе, или это лишь нормальные, но высокие уровни андрогенов характерные для молодых здоровых пациентов мужского пола. Так, в нашем исследовании для пациентов с гиперандрогенией был характерен возраст 26 [23;27] лет. Как правило, пациенты с подобными особенностями андрогенного статуса являются объектами внимания только дерматологов [6, 8, 9, 10, 11]. В пользу того, что наблюдаемое состояние является именно гиперандрогенией говорят полученные нами данные как о наличии андрогензависимой дермопатии у этих пациентов, так и отягощенном семейном анамнезе родственников как по дермопатии, так и СПКЯ. У всех включенных в исследование мужчин с гиперандрогенией были выявлены кожные симптомы - пациенты предъявляли жалобы либо на наличие акне (36%), либо на алопецию (71%), в ряде случаев эти симптомы сочетались, что соответствует текущей концепции о клинических проявлениях повышения уровня андрогенов [11, 137, 138, 139]. Известно, что повышение уровня тестостерона или ДГТ может приводить к развитию андрогенной алопеции и акне [137]. Волосяные фолликулы и кожа волосистой части головы больных андрогенной алопецией содержат ДГТ в более высоких концентрациях, чем образцы здоровых тканей [138]. Также гиперандрогения играет важную в патогенезе акне [11, 139]. В сальных железах экспрессируются три преобладающих фермента, метаболизирующих стероиды: 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа; 17 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназа и 5 $\alpha$ -редуктаза. 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, действуя на дегидроэпиандростерон, превращает его в более активный андроген андростендион [139, 140]. Под

воздействием андрогенов увеличивается объем кожного сала, в котором снижается концентрация незаменимой альфа-линоленовой кислоты — основного регулятора дифференцировки кератиноцитов протока сально-волосяного фолликула, что проявляется появлением открытых и закрытых комедонов и создает благоприятные условия для размножения микрофлоры [139]. Так, в одном из исследований у пациентов с акне средней и тяжелой степени было отмечено повышение тестостерона и дигидротестостерона, тогда как показатели ГСПГ существенно не отличались от уровней контрольной группы [141]. У пациентов, включенных в наше исследование, наблюдались аналогичные лабораторные показатели. Таким образом, связь между повышенным уровнем андрогенов и дерматологической патологией является хорошо изученной.

В отношении других рисков при развитии идиопатической гиперандрогении данных существенно меньше. Однако, в последнее время, ряд исследователей рассматривают гиперандрогению у мужчин, как мужской аналог СПКЯ [7, 72, 142, 143, 144]. Наличие ассоциации между СПКЯ у женщин и гиперандрогенией у мужчин подтверждается и результатами нашего исследования. При оценке семейного анамнеза не было выявлено ни одного случая адреногенитального синдрома у родственников первой степени родства, а также, упоминаний о таких случаях у других родственников. В то же время, у родственников первой степени родства отмечались как признаки андрогензависимой дермопатии у отцов и братьев с распространенностью от 53% до 64%, так и случаи СПКЯ у матерей и сестер с распространенностью от 11% до 29%, причем наиболее часто СПКЯ встречался у родственников пациентов с гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня общего тестостерона. Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Так, в исследовании Day F. et al. (2019) было установлено, что семейный анамнез пациенток с СПКЯ ассоциирован с андрогенной алопецией, которая встречалась у мужчин первой степени родства [74]. При исследовании семейного анамнеза российской популяции пациенток с СПКЯ было

выявлено, чтоотягощенный анамнез по наличию признаков гиперандрогении у мужчин имело более половины пациенток - 68,7%. У 78% из них в семьях имелось 2 случая заболевания: СПКЯ у матери и андрогензависимая дермопатия у отца [75].

Характерной чертой гиперандрогении, выявленной у пациентов, включенных в наше исследование, является отсутствие подавления выработки ЛГ гипофизом и нормальный уровень ГСПГ [6, 21]. Кроме того, для всех включенных в исследование пациентов была характерна нормальная картина пубертата. Так, первые признаки полового развития в виде увеличения размера яичек, изменения наружного вида гениталий, пубархе, аксилархе, изменения конфигурации хрящей гортани, огрубение голоса, роста волос в андрогензависимых зонах начали отмечаться с 12[11;13] лет, первые признаки полового влечения с 13[13;14] лет, скачок роста в периоде 15[14;15] лет, при этом рост завершился к 18[18;19] годам, первые признаки андрогензависимой дермопатии появились в 18[15;19] лет. Различия по этим показателям между типами гиперандрогений не являлись статистически значимыми, за исключением возраста проявления первых признаков андрогензависимой дермопатии, которая развивалась раньше у мужчин с повышенным уровнем тестостерона. Данная картина пубертата существенно отличается от наблюдаемого при адреногенитальном синдроме, при котором у мужчин могут наблюдаться признаки преждевременного полового развития и более быстрый линейный рост по сравнению со сверстниками [30, 47].

Половая функция обследованных мужчин также соответствовала норме, однако были выявлены статистически значимые различия в показателях половой предприимчивости и половом влечении, которые были выше у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением тестостерона. Это соответствует текущей концепции о влиянии высокого уровня тестостерона на половое влечение и предприимчивость. Так, большинство исследований, включая мета-анализы и систематические

обзоры, предоставили подтверждающие доказательства того, что увеличение уровня тестостерона повышает сексуальное влечение у мужчин [145, 146, 147].

С целью оценки стероидогенеза у включенных в исследование пациентов была проведена ВЭЖХ-МС/МС. Но поскольку, на этапе скрининга при определении уровня общего тестостерона был использован метод ИХЛА, мы провели сравнение полученных данных. Разница составила 1,6[0,9;2,4] нмоль/л или 6,2[5,3;6,9]% с максимальным различием в 9%. Несмотря на наличие представленной разницы в методах, клиническая интерпретация не изменилась. Так как метод ВЭЖХ-МС/МС является наиболее точным далее все данные стероидного анализа были представлены по результатам именно этого измерения. О наибольшей точности этого метода говорят результаты работ многих авторов. В исследовании Taylor A. E. et al. (2015) проводилось сравнение методики ИХЛА и масс-спектрометрии при лабораторном определении концентрации стероидов, в результате чего были выявлены следующие недостатки метода ИХЛА по сравнению с масс-спектрометрией: перекрёстные реакции с аналогичными метаболитами, дающие ложное увеличение концентрации искомого стероида, проблемы стандартизации между разными лабораториями, а также проблемы с чувствительностью метода [148]. Кроме того, международная программа стандартизации исследования гормонов (HoSt) рекомендует использование именно тандемной масс-спектрометрии в качестве золотого стандарта качества при определении стероидных гормонов [149].

При сравнении группы мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня ДГТ, и пациентов с повышенным уровнем общего тестостерона были выявлены статистически значимые различия в уровнях гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, свободного тестостерона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона, которые были выше у мужчин с повышенным уровнем общего тестостерона. Полученные результаты согласуются с данными литературы [4, 150]. Известно, что тестостерон является одним из стимуляторов эритропоэза, и для

пациентов с высоким уровнем этого гормона характерно повышение уровней гемоглобина, гематокрита и эритроцитов [150, 151, 152]. Также известно, что 17-гидроксипрогестерон является сывороточным маркером уровня продукции интратестикулярного тестостерона [153]. Повышение показателей 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона позволяет предположить повышенную активность ферментов 3  $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -HSD) и 17  $\alpha$ -гидроксилазы /17,20-лиазы (P450c17, *CYP17A1*), что возможно обуславливает повышение продукции андрогенов, но не сопровождается нарушением синтеза кортизола и альдостерона. В исследованиях была отмечена повышенная активность 3 $\beta$ -HSD у женщин с гиперандрогенией [154]. Кроме того, в исследованиях, проведенных на крысах, продемонстрировано, что в условиях гиперандрогении, индуцированной применением хорионического гонадотропина, экспрессия гена *CYP17A1* также существенно повышается [155]. Установлено, что экспрессия *CYP17A1* в культуре человеческой theca interna из поликистозных яичников человека значительно усилена [156, 157]. В этих клетках наблюдалась повышенная базальная и цАМФ-зависимая экспрессия гена *CYP17A1* и более медленная деградация мРНК *CYP17A1*. Эти данные позволяют предположить, что дисрегуляция процессов, вовлеченных в транскрипцию *CYP17A1* при СПКЯ, может объяснять повышенную продукцию андрогенов яичниками, а также предположить влияние активности этого фермента на развитие гиперандрогении у мужчин [158]. Это подтверждается полученными нами результатами.

В исследованиях других авторов было отмечено, что повышенная активность *CYP17A1*, которая наблюдается при гиперандрогении, связана с развитием гипертонии [159, 160]. Установлено несколько мутаций гена *CYP17A1*, ассоциированных с артериальной гипертензией [161]. Однако не ясно, каким именно механизмом обуславливается наличие этой связи, хотя и предполагается влияние на РААС [162]. По данным проведенного анализа

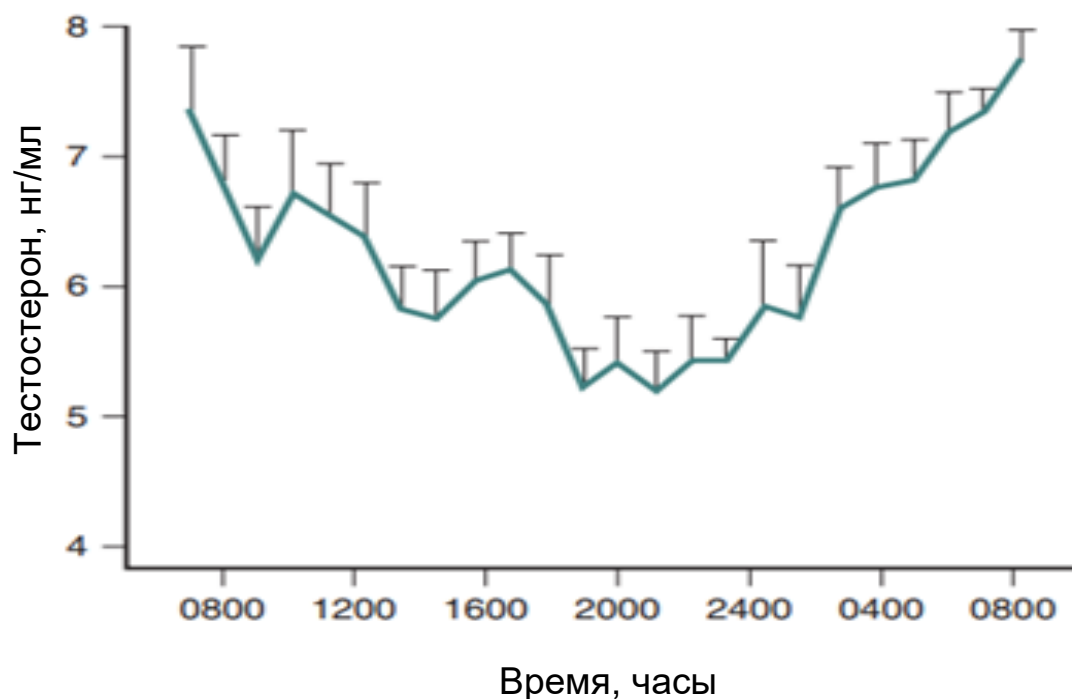
результатов обследования наших пациентов, каких-либо особенностей или патологических отклонений РААС выявлено не было.

Метаболические нарушения у мужчин с идиопатической гиперандрогенией были малочисленны (у 7 пациентов: 4 из группы повышенного ДГТ и 3 из группы повышенного тестостерона, отмечалась гиперурикемия; у 11 мужчин: 6 из группы повышенного ДГТ и 5 из группы повышенного тестостерона была выявлена дислипидемия), и легко устранены путем модификации образа жизни, что позволяет предполагать их патогенез несвязанным с повышенными уровнями андрогенов. Тем не менее в ряде работ показано влияние супрафизиологических доз тестостерона при гендерно-аффирмативной терапии на показатели метаболизма, однако данные этих исследований противоречивы [63, 163]. По данным исследования Giltay et al. (2004) наблюдалось снижение маркеров чувствительности к инсулину у трансгендерных мужчин в первые месяцы терапии тестостероном [164]. Но эти результаты опровергаются рандомизированным контролируемым исследованием Pelusi et al. (2014), в котором после 12 месяцев гендерно-аффирмативной терапии тестостероном у трансгендерных мужчин отмечалась более высокая концентрация глюкозы натощак, вне зависимости от лекарственной формы тестостерона [165]. Однако отождествлять результаты от введения экзогенного тестостерона с эффектами идиопатической гиперандрогении неправомерно, и поэтому данные о влиянии эндогенного тестостерона на показатели метаболизма требуют дальнейшего изучения.

Отдаленные последствия идиопатической гиперандрогении у мужчин, связанные с сердечно-сосудистым риском мало изучены. Большая часть исследований гиперандрогении не рассматривает системное влияние андрогенов на эти риски [8, 10, 98, 166]. Вместе с тем, в недавних исследованиях Wambier и соавт. (2020) было установлено, что более тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечается у мужчин с гиперандрогенией – андрогенной алопецией, акне, выраженным лицевым оволосением и повышенной жирностью кожи, что является еще одним фактом,

свидетельствующим о возможном системном действии гиперандрогении, в том числе на сердечно – сосудистую систему [167, 168, 169]. Никто из пациентов с идиопатической гиперандрогенией в нашем исследовании не предъявлял жалоб на повышение АД. При измерении АД при осмотре пациента врачом также не было выявлено случаев его повышения. В то же время, по результатам ведения дневника самоконтроля, в группе мужчин с повышением уровня общего тестостерона было выявлено 8 пациентов с артериальной гипертензией 23,5%(95%ДИ 10,7-41,2), при этом в группе мужчин с повышением ДГТ случаев повышения АД выявлено не было – 0%(95%ДИ 0-5,4),  $p<0,001$ . То, что случаев повышения АД в группе пациентов с изолированно высоким уровнем ДГТ не встречалось, может быть обусловлено тем, что ДГТ принимает участие в регуляции сосудистого сопротивления и АД лишь за счет вазорелаксации, опосредованной блокирующим влиянием на L-VOCC каналы (потенциал-управляемые кальциевые каналы L-типа, которые принимают участие в регуляции сокращения артериальных сосудов), оказывая скорее антигипертензивное действие [170]. То есть, гиперандрогения, обусловленная изолированным повышением уровня ДГТ, не несет рисков артериальной гипертензии. В то время как при гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, наблюдается патологическое повышение САД и ДАД, преимущественно в ранние утренние часы. Не исключено, что это связано с циркадными ритмами выработки тестостерона, рисунок 17 [5].





**Рисунок 17. Циркадный ритм выработки тестостерона**

Утренняя гипертензия требует повышенного внимания, так как установлено, что она связана с поражением органов-мишеней и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [171].

Все случаи артериальной гипертензии были выявлены не только при анализе дневников давления, заполняемых пациентами, но и подтверждены СМАД. Для 6 пациентов из лиц с артериальной гипертензией по данным СМАД был характерен утренний подъем АД, а для 2 мужчин – вечерний. Эти особенности артериальной гипертензии свидетельствуют о целесообразности использования СМАД или дневника самоконтроля при обследовании пациента с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона, с целью активного выявления артериальной гипертензии.

Ни у одного из мужчин с артериальной гипертензией (как и у других пациентов с гиперандрогенией) не отмечалось гипергликемии, патологических изменений компонентов РААС - креатинина, СКФ, ренина, калия, натрия, хлорида крови, альдостерона; отсутствовали нарушения сердечного ритма, альбуминурия, патологические изменения на ЭКГ, а также признаки изменений сосудов глазного дна. У 2 пациентов отмечался избыток массы тела, который у одного из них сопровождался дислипидемией и

гиперурикемией. Еще у одного пациента с нормальной массой тела также отмечалась дислипидемия. Таким образом, клиническая картина у 7 пациентов соответствовала диагнозу Гипертонической болезни 1 стадии. Степень АГ 1. Умеренный риск (Риск 2). И у одного пациента - Гипертонической болезни 1 стадии. Степень АГ 1. Умеренно-высокий риск (Риск 2-3).

В общей популяции распространенность артериальной гипертензии значительно различается между мужчинами и женщинами [16, 17]. По результатам исследования российской популяции распространённость артериальной гипертензии у мужчин статистически значительно превышает таковую у женщин в молодом возрасте, в то время как в старшей возрастной группе разница отсутствует, что позволяет предположить большее число факторов риска артериальной гипертензии у молодых мужчин, нежели чем у молодых женщин. [172]. Возможно, это обусловлено большей распространенностью у молодых мужчин таких факторов риска как курение, прием алкоголя, наличие хронического стресса, ожирения [17, 81, 204]. Мы не включали в исследование пациентов с вредными привычками, кроме того, для мужчин с гиперандрогенией, включенных в наше исследование, не было характерно ожирение, их ИМТ и ОТ составляли  $24,4[23,2;26,3]$  кг/м<sup>2</sup> и 91[86;96] см соответственно. Кроме того, известно, что ожирение у мужчин как правило ассоциировано не с гиперандрогенией, а напротив - с гипогонадизмом, так как при ожирении у мужчин происходит нарушение отрицательной-обратной связи гипофиз-гонады [173, 174]. В этом аспекте интересен тот факт, что у женщин с СПКЯ, наоборот, наблюдается повышенная общая жировая масса и толщина внутрибрюшинного и брыжеечного жировых депо [175, 176]. Толщина внутрибрюшинного жирового депо у этих пациенток положительно коррелирует с уровнем циркулирующих андрогенов, что позволяет предположить, что избыток андрогенов маскулинизирует перераспределение жира у женщин, способствуя накоплению висцерального жира [176].

При сравнении подгрупп пациентов из группы гиперандрогении, обусловленной повышением уровня общего тестостерона, в зависимости от

наличия артериальной гипертензии были выявлены статистически значимые различия в уровне эстрадиола, который был ниже в группе пациентов с артериальной гипертензией, хотя и соответствовал РИ. Другие исследуемые параметры статистически значимо не отличались. Это согласуется с концепцией протективного действия эстрогенов в отношении АД [177, 178]. Эстрадиол может активировать мембраносвязанные рецепторы, включая G-белок, связанный с ER-1, который связан с цАМФ, и другие, связанные с внеклеточно-регулируемыми киназами и перемещением ионов кальция [179]. Кроме того, современные исследования предполагают, что эстрадиол обуславливает свои вазопротективные свойства за счет усиления ангиогенеза и вазодилатации, а также снижения свободных радикалов кислорода в эндотелии, окислительного стресса и фиброза [177, 178]. В этих работах так же указывается, что эстрадиол, благодаря вышеописанным механизмам, ограничивает ремоделирование сердца и препятствует развитию его гипертрофии.

Одним из важных и наименее изученных аспектов реализации эффектов тестостерона является понимание роли чувствительности андрогенового рецептора к тестостерону, определяемой числом тринуклеотидных повторов *CAG* гена *AR*. Исследование длины *CAG*-повторов гена *AR* было проведено у всех включенных в исследование пациентов. Наименьшим числом *CAG*-повторов гена *AR* было 10, наибольшим – 32, медиана составила 24 тринуклеотидных повтора. Это соответствует показателям здоровых мужчин европейской популяции, которые составляют от 9 до 37 повторов [85]. В нашем исследовании при сравнении числа *CAG*-повторов гена *AR* у пациентов с гиперандрогенией, обусловленной повышением ДГТ, с таковыми у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона не было выявлено статистически значимых различий. Частота встречаемости разных рангов *CAG*-повторов гена *AR* у пациентов с разными типами гиперандрогений также не различалась. Частота встречаемости разных рангов *CAG*-повторов гена *AR* у пациентов с артериальной гипертензией,

ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона не отличалась от наблюдаемой у мужчин, с тем же типом гиперандрогении, но без артериальной гипертензии, но при сравнении числа CAG-повторов гена *AR* у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона с таковыми у мужчин с тем же типом гиперандрогении, но без артериальной гипертензии были выявлены статистически значимые различия. Таким образом, артериальная гипертензия ассоциировалась с более длинной цепью CAG-повторов гена *AR*, но в рамках величин, наблюдаемых у мужчин в общей популяции [85]. Полученные результаты согласуются с работами других исследователей. В своей работе Хрипун И. А. и соавт. (2015) выявили отрицательную связь числа CAG-повторов гена *AR* с артериальной вазореактивностью плечевой артерии в ходе теста реактивной гиперемии. Авторы установили, что снижение чувствительности андрогенового рецептора к действию общего тестостерона сопровождается ослаблением сосудодвигательной функции и нарастанием риска кардиоваскулярных заболеваний [179]. В более ранних работах также была показана взаимосвязь низкого числа CAG-повторов гена *AR* с нарушением артериальной вазореактивности у здоровых молодых добровольцев вне зависимости от уровней эндогенного тестостерона [84, 88].

Всем мужчинам с артериальной гипертензией были даны рекомендации по изменению образа жизни на 3 мес., однако выполнение этих рекомендаций привело к устранению гипертензии только у двух из них. Для этих пациентов был характерен вечерний подъем АД. Так как коррекции гиперандрогении не проводилось, не было оснований считать артериальную гипертензию у этих мужчин ассоциированной с гиперандрогенией. После исключения этих двух пациентов из сравнительного анализа, распространенность артериальной гипертензии, признанной ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона составила 17,6%(95%ДИ 6,7-34,5), и по-прежнему являлась статистически значимо выше таковой в

группе с гиперандрогенией, обусловленной повышением ДГТ – 0%(95%ДИ 0-5,4),  $p=0,001$ . Сохранилась и статистическая значимость различий в уровнях эстрадиола, которые были ниже у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня общего тестостерона в сравнении с мужчинами с повышенным тестостероном, но без гипертензии.

Так как изменение образа жизни у 6 мужчин с артериальной гипертензией, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня общего тестостерона не привело к достижению целевого АД, имелись показания к медикаментозной коррекции гипертензии. Это явилось предметом отдельного изучения. Методы и препараты для лечения АГ широко представлены в литературе, однако классические подходы не учитывают повышенного уровня андрогенов у таких пациентов [16, 17, 89]. В связи с этим, нами было проведено проспективное наблюдательное исследование группы пациентов с выявленной артериальной гипертензией и оценкой возможности использования препарата спиронолактон с целью коррекции как артериальной гипертензии, так и гиперандрогении. Хотя препарат спиронолактон не является препаратом первой линии антигипертензивной терапии, сочетание антигипертензивного действия с антиандрогенным эффектом позволяет предположить целесообразность его применения у мужчин с гиперандрогенией [17]. С целью снижения потенциальных рисков была использована минимальная терапевтическая доза этого препарата - 25 мг, и к моменту контрольного (3 мес.) обследования, терапия спиронолактоном привела к достижению целевого АД. Это согласуется с результатами других исследований, так как эффективность спиронолактона в отношении артериальной гипертензии известна [16, 89]. В рандомизированном контролируемом исследовании PATHWAY-2 где спиронолактон сравнивался с другими препаратами для снижения артериального давления, было показано, что он оказался наиболее эффективным средством для снижения АД у пациентов с резистентной

гипертензией [180]. По данным исследования Iraqi W. et al. (2009) спиронолактон, оказывая гипотензивное действие, также оказывал и кардиопротективное действие, обусловленное уменьшением реакции сосудистого воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, а также оксидативного стресса и улучшением функции эндотелия [111, 112]. Спиронолактон оказывал положительный эффект не только при резистентной артериальной гипертензии, но и сердечной недостаточности, при этом для лечения использовались низкие суточные дозы (25–50 мг) [16, 17, 112]. Такие же дозы продемонстрировали свою эффективность и в нашем исследовании.

При использовании спиронолактона в нашем исследовании, у мужчин уменьшились уровни общего тестостерона, свободного тестостерона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, натрия, хлора и СКФ, в то время как увеличился уровень альдостерона, ренина, креатинина и калия. Изменение уровней натрия, хлора, СКФ, альдостерона, ренина и калия типично для этого препарата и описано в литературе [110]. Другие исследователи продемонстрировали, что спиронолактон, как конкурентный антагонист альдостерона, вызывает значительное увеличение экскреции натрия с мочой [108, 109]. Уменьшение уровней общего тестостерона, свободного тестостерона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона было обусловлено влиянием спиронолактона на стероидогенез [108-122]. Исследования, доказывающие ингибирующее действие спиронолактона на стероидогенез многочисленны и широко представлены в литературе [123, 124, 125, 126]. Было установлено, что спиронолактон является эффективным антиандрогеном при его применении для лечения гирсутизма, так как препарат конкурирует с ДГТ на уровне андрогенных рецепторов, а также увеличивает метаболический клиренс тестостерона и подавляет его синтез [182]. В нашем исследовании на фоне использования спиронолактона отмечалось уменьшение выраженности акне у всех мужчин. Мы не можем заявлять об исключительном положительном воздействии только спиронолактона в отношении акне, так как пациенты

получали местную терапию, но тем не менее, считаем, что антиандрогенный эффект препарата может играть позитивную роль и в отношении кожных расстройств.

Поскольку спиронолактон является антиандрогеном, для оценки побочных эффектов применялись опросники симптомов дефицита андрогенов и МИЭФ-15, и, согласно проведенному анкетированию, отрицательной динамики не наблюдалось. Ни у одного из пациентов не отмечалось жалоб на побочные эффекты, связанные с использованием препарата. Из исследования никто не выбыл. В то же время, в ряде исследований были описаны нежелательные явления при использовании спиронолактона. Применение спиронолактона при гипертонии, застойной сердечной недостаточности или по другим показаниям связывают с умеренным повышением уровня креатинина и калия в плазме крови, а также увеличением частоты развития гинекомастии [111, 183]. При этом отмечено, что гинекомастия возникла у 52,2% пациентов, принимавших дозу более 150 мг, но только у 6,9% пациентов, принимавших дозу менее 50 мг [183]. В нашем исследовании случаев гинекомастии не было, что, возможно, было обусловлено применением минимальной дозы препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, идиопатическая гиперандрогения у мужчин в основном проявляется кожными симптомами в молодом возрасте и не сопровождается нарушениями полового развития или половой функции. Семейный анамнез мужчин с идиопатической гиперандрогенией ассоциирован с андрогензависимой дермопатией по мужской линии и СПКЯ по женской. «Идиопатическая гиперандрогения», обусловленная повышением общего тестостерона, может быть ассоциирована с артериальной гипертензией, ее распространенность в нашем исследовании составила 17,6% с 95% доверительным интервалом 6,7-34,5%. Артериальная гипертензия, ассоциированная с идиопатической гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона, характеризуется бессимптомным повышением АД в ранние утренние часы и, несмотря на молодой возраст, диктует необходимость регулярного самоконтроля АД. Особенности стероидогенеза у пациентов с идиопатической гиперандрогенией является повышенная выработка 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона у мужчин с повышением общего тестостерона, и сниженная выработка эстрадиола у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с мужчинами без таковой при гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона. Также, установлена ассоциация между развитием артериальной гипертензии и более длинной цепью CAG-повторов гена *AR*. Применение спиронолактона у мужчин с артериальной гипертензией, ассоциированной с гиперандрогенией, позволяет не только нормализовать АД, но и уменьшить проявления гиперандрогении, в том числе за счет подавления стероидогенеза андрогенов.



## ВЫВОДЫ

1. Идиопатическая гиперандрогения, в основном проявляющаяся кожными симптомами, характерна для мужчин молодого возраста с нормальными пубертатом и половой функцией.
2. Семейный анамнез мужчин с идиопатической гиперандрогенией ассоциирован с андрогензависимой дермопатией по мужской линии и СПКЯ по женской.
3. Для гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, характерна повышенная выработка 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона, а также ассоциация с артериальной гипертензией.
4. Распространенность артериальной гипертензии при гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, составляет 17,6% (95%ДИ 6,7-34,5).
5. Для мужчин с гиперандрогенией и артериальной гипертензией характерна 1 степень повышения артериального давления в ранние утренние часы, отсутствие поражений органов-мишеней, умеренный сердечно-сосудистый риск, сниженная выработка эстрадиола и более длинная цепь CAG-повторов гена *AR*.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При гиперандрогении, обусловленной повышением уровня ДГТ, не требуется проводить эндокринологического или кардиологического обследования, так как нет данных о ее ассоциации с соответствующими патологическими изменениями.

2. При гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, оценку наличия артериальной гипертензии целесообразно провести либо путем использования СМАД, либо ведением дневника самоконтроля.

3. Препарат спиронолактон может использоваться для коррекции артериальной гипертензии у мужчин с гиперандрогенией, при этом целесообразно использовать низкие дозы с целью минимизации риска нежелательных явлений.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

3 $\beta$ -HSD - 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

БКК - блокаторы кальциевых каналов

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДГТ – дигидротестостерон

ДГЭА - дегидроэпиандростендион

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

ИХЛА - иммунохемилюминесцентный анализ

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОТ – окружность талии

ППР- полигенные показатели риска

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РИ – референсный интервал

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТГ – триглицериды

ТТГ- тиреотропный гормон

ХС – холестерин

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. Эндокринология: учебник – 3-е изд., перераб. и доп. 2015 г
2. Smit DL 1, W de Ronde Outpatient clinic for users of anabolic androgenic steroids: an overview Neth J Med 2018 May;76(4):167
3. AZ Maria Middelaes, An Excessive Testosterone Producing Testicular Leydig Cell Tumor as a Rare Cause of Secondary Acquired Erythrocytosis <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.03.037>
4. Aghazadeh M, Pastuszak AW, Johnson WG, McIntyre MG, Hsieh TM, Lipshultz LI. Elevated dihydrotestosterone is associated with testosterone induced erythrocytosis .J Urol. 2015;194:160–165.<https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.038>.
5. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg Williams Textbook of Endocrinology 13th edition (Selected chapters 17, 18, 19 and 20)
6. Cranwell W., Sinclair R. Male Androgenetic Alopecia. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., et al., editors. Endotext. MDText.com, Inc.; South Dartmouth, MA, USA: 2000.
7. Dusková M, Cermáková I, Hill M, Vanková M, Sámáliková P, Stárka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? Physiol Res. 2004;53(3):287-94. PMID: 15209536.
8. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA. Relative Efficacy of Minoxidil and the 5- $\alpha$  Reductase Inhibitors in Androgenetic Alopecia Treatment of Male Patients: A Network Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022 Mar 1;158(3):266-274. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5743. PMID: 35107565; PMCID: PMC8811710
9. Çınar L, Kartal D, Ergin C, Aksoy H, Karadag MA, Aydin T, Cinar E, Borlu M. The effect of systemic isotretinoin on male fertility. Cutan Ocul Toxicol.

- 2016 Dec;35(4):296-9. doi: 10.3109/15569527.2015.1119839. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26653640.
10. Aukerman EL, Jafferany M. The psychological consequences of androgenetic alopecia: A systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Jan;22(1):89-95. doi: 10.1111/jocd.14983. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35403805.
  11. Anne W. Lucky, Hormonal Correlates of Acne and Hirsutism. *The American journal of medicine* 1996; 98 (supple 1A): 1A-89
  12. Luo D, Cheng Y, Zhang H, Ba M, Chen P, Li H, Chen K, Sha W, Zhang C, Chen H. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 9;370:m3222. doi: 10.1136/bmj.m3222. PMID: 32907799; PMCID: PMC7478061
  13. Ellen E. Gillis, Jennifer C. Sullivan. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension*. 2016 Dec; 68(6): 1322–1327
  14. Jian-Di Liu 1, Yan-Qing Wu. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Sep 20; 132(18): 2229–2236
  15. Lauren C. Chasland, Daniel J. Green et al. Effects of testosterone treatment, with and without exercise training, on ambulatory blood pressure in middle-aged and older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021 Jul;95(1):176-186
  16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.

17. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», под редакцией Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., год утверждения: 2020
18. Guo IC, Shih MC, Lan HC, Hsu NC, Hu MC, Chung BC. Transcriptional regulation of human CYP11A1 in gonads and adrenals. *J Biomed Sci*. 2007 Jul;14(4):509-15. doi: 10.1007/s11373-007-9177-z. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17594537
19. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev*. 1991 Feb;12(1):91-108. doi: 10.1210/edrv-12-1-91. PMID: 2026124.
20. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev*. 2004 Dec;25(6):947-70. doi: 10.1210/er.2003-0030. PMID: 15583024.
21. Репродуктивная эндокринология. [Руководство]. В 2 т. Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе).; ISBN 5-225-00518-7 (В пер.) : Б. ц.
22. Santner SJ, Albertson B, Zhang GY, et al: Comparative rates of androgen production and metabolism in Caucasian and Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2104–2109, 1998.
23. Longcope C, Sato K, McKay C, et al: Aromatization by splanchnic tissue in men. *J Clin Endocrinol Metab* 58:1089–1093, 1984.
24. Sundaram K, Kumar N, Monder C, et al: Different patterns of metabolism determine the relative anabolic activity of 19-norandrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53:253–257, 1995.
25. Russell DW, Wilson JD: Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 63:25–61, 1994
26. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, et al: Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest* 92:903–910, 1993.

27. Sabaktarashvili MA, Bregvadze LP, Pkhaladze LK, Gulbani TG. [Adrenal hyperandrogenia and lipid metabolism]. Georgian Med News. 2005 Mar;(120):33-6. Russian. PMID: 15855695.
28. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr, Nieman LK, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med. 1994 Sep 8;331(10):629-36. doi: 10.1056/NEJM199409083311002. PMID: 8052272
29. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA. 1992 Mar 4;267(9):1244-52. Erratum in: JAMA 1992 Jul 8;268(2):200. PMID: 1538563.
30. Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Зубкова Н.А., Калинин Н.Ю., Карева М.А., Кияев А.В., Колодкина А.А., Кострова И.Б., Маказан Н.В., Малиевский О.А., Орлова Е.М., Петрайкина Е.Е., Самсонова Л.Н., Таранушенко Т.Е. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». Проблемы Эндокринологии. 2021;67(5):84-103. <https://doi.org/10.14341/probl12821>
31. Charmandari E, Kino T. Chrousos syndrome: a seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signalling changes. Eur J Clin Invest. 2010 Oct;40(10):932-42. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02336.x. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20649902; PMCID: PMC2948853., Falhammar H
32. Nyström HF, Ekström U, et al. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 2012; 166:441.
33. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5721

34. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Braat DD, Otten BJ. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:275.,
35. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23:1607.
36. Tsigos C, Kamilaris TC, Chrousos GP. Adrenal diseases. In: *Diagnostic Endocrinology*, Moore WT, Eastman RC (Eds), Decker, Philadelphia 1996.
37. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:245.
38. Danilowicz K, Albiger N, Vanegas M, Gómez RM, Cross G, Bruno OD. Androgen-secreting adrenal adenomas. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov;100(5 Pt 2):1099-102. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02098-7. PMID: 12423821
39. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003; 169:5.
40. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2027.
41. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386:913.
42. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365:2125.
43. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есаян Р.М., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., Карева М.А., Калинин Н.Ю., Шифман Б.М., Фадеев В.В., Бирюкова Е.В., Анциферов М.Б., Суплотова Л.А., Киселева Т.П., Ярмолинская М.И., Сутурина Л.В. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):345-382. <https://doi.org/10.14341/omet12787>



44. Enrico Carmina, Didier Dewailly, Héctor F. Escobar-Morreale, Fahrettin Kelestimur, Carlos Moran, Sharon Oberfield, Selma F. Witchel, Ricardo Azziz, Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women, *Human Reproduction Update*, Volume 23, Issue 5, September/October 2017, Pages 580–599, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx014>
45. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, Knochenhauer ES, Marcondes JA, Mendonca BB, Pignatelli D et al. . 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468–1474.
46. Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pang S, Lorenzen F, Levy D, Lerner AJ, Rondanini GF, Dupont B, New MI. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:817–827.
47. Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1570–1574.
48. Oberfield SE, Sopher AB, Gerken AT. Approach to the girl with early onset of pubic hair. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1610–1622.
49. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE et al. . Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4133–4160.
50. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4429–4438.

- 51.New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4205–4214.
- 52.Witchel SF. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Steroids* 2013;78:747–750.
- 53.Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. The clinicopathological characteristics of gonadotroph cell adenoma: a study of 118 cases. *Hum Pathol.* 1997 Aug;28(8):905-11. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90005-8. PMID: 9269826
- 54.Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4423-4433. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2362>
- 55.Alagha E, Kafi SE, Shazly MA, Al-Agha A. Precocious Puberty Associated with Testicular Hormone-secreting Leydig Cell Tumor. *Cureus.* 2019 Dec 22;11(12):e6441. doi: 10.7759/cureus.6441. PMID: 31893190; PMCID: PMC6929247.
- 56.Rivarola M, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: Organic central precocious puberty. *Acta Paediatr.* 2007;90(7):751-756. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb02800.x>
- 57.Johannsson G, Burman P, Wirén L, Engström BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson BA, Karlsson FA 2002 Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2046–2052
- 58.Aziz A. Alkatib, Mihaela Cosma, Mohamed B. Elamin, Dana Erickson, Brian A. Swiglo, Patricia J. Erwin, Victor M. Montori, A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials of DHEA Treatment Effects on Quality of Life in Women with Adrenal Insufficiency, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 94, Issue 10, 1 October 2009, Pages 3676–3681, <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0672>
- 59.Brooke AM, Kalingag LA, Miraki-Moud F, Camacho-Hübner C, Maher KT, Walker DM, Hinson JP, Monson JP 2006 Dehydroepiandrosterone improves

- psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3773–3779
60. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, Compston JE, Herbert J, Chatterjee VK 2008 Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 93:400–409
  61. Magnolini R, Falcato L, Cremonesi A, Schori D, Bruggmann P. Fake anabolic androgenic steroids on the black market - a systematic review and meta-analysis on qualitative and quantitative analytical results found within the literature. *BMC Public Health*. 2022 Jul 17;22(1):1371. doi: 10.1186/s12889-022-13734-4. PMID: 35842594; PMCID: PMC9288681.
  62. Snyder CN, Clark RV, Caricofe RB, Bush MA, Roth MY, Page ST, Bremner WJ, Amory JK. Pharmacokinetics of 2 novel formulations of modified-release oral testosterone alone and with finasteride in normal men with experimental hypogonadism. *J Androl*. 2010 Nov-Dec;31(6):527-35. doi: 10.2164/jandrol.109.009746. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20378927; PMCID: PMC3047498., 15.
  63. Streed Jr C. G., Harfouch O., Marvel F. et al. Cardiovascular Disease Among Transgender Adults Receiving Hormone Therapy: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2017 Aug 15;167(4):256-267.
  64. Giagulli VA, Triggiani V, Corona G, Carbone D, Licchelli B, Tafaro E, Resta F, Sabbà C, Maggi M, Guastamacchia E. Evidence-based medicine update on testosterone replacement therapy (TRT) in male hypogonadism: focus on new formulations. *Curr Pharm Des*. 2011;17(15):1500-11. doi: 10.2174/138161211796197160
  65. Moon DG, Park MG, Lee SW, et al. The Efficacy and Safety of Testosterone Undecanoate (Nebido®) in Testosterone Deficiency Syndrome in Korean: A Multicenter Prospective Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(6):2253-2260. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01765.x

66. Al Hashimi M. The deleterious effects of anabolic androgenic steroid abuse on sexual and reproductive health and comparison of recovery between treated and untreated patients: Single-center prospective randomized study. *Andrologia*. 2022 Dec;54(11):e14576. doi: 10.1111/and.14576. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36065528.
67. Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr Rev*. 1985 Fall;6(4):552-63. doi: 10.1210/edrv-6-4-552. PMID: 2416559.
68. Yonah Krakowsky, William Connors, Abraham Morgentaler, Serum Concentrations of Sex Hormone-binding Globulin Vary Widely in Younger and Older Men: Clinical Data from a Men's Health Practice, *European Urology Focus* Volume 5, Issue 2, March 2019, Pages 273-279
69. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):364-379
70. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации "Синдром поликистозных яичников". *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(2):112-127. <https://doi.org/10.14341/probl12874>
71. Garzia E, Galiano V, Marfia G, Navone S, Grossi E, Marconi AM. Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Jan 4;20(1):6. doi: 10.1186/s12958-021-00876-0. PMID: 34983571; PMCID: PMC8729102.
72. Jia Zhu et al. *Journal of the Endocrine Society*, Volume 5, Issue Supplement\_1, April-May 2021, Pages A773–A774, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1574>
73. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with

- polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Feb;109(2):356-364.e32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.018. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29331234; PMCID: PMC5983376.
74. Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, Kraft P, Lin N, Huang H, Broer L, Magi R, Saxena R, Laisk T, Urbanek M, Hayes MG, Thorleifsson G, Fernandez-Tajes J, Mahajan A, Mullin BH, Stuckey BGA, Spector TD, Wilson SG, Goodarzi MO, Davis L, Obermayer-Pietsch B, Uitterlinden AG, Anttila V, Neale BM, Jarvelin MR, Fauser B, Kowalska I, Visser JA, Andersen M, Ong K, Stener-Victorin E, Ehrmann D, Legro RS, Salumets A, McCarthy MI, Morin-Papunen L, Thorsteinsdottir U, Stefansson K; 23andMe Research Team; Styrkarsdottir U, Perry JRB, Dunaif A, Laven J, Franks S, Lindgren CM, Welt CK. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet*. 2018 Dec 19;14(12):e1007813. doi: 10.1371/journal.pgen.1007813. Erratum in: *PLoS Genet*. 2019 Dec 5;15(12):e1008517. PMID: 30566500; PMCID: PMC6300389.
75. Веснина Анна Федоровна. Синдром поликистозных яичников: клинико-гормональные и молекулярно-генетические сопоставления : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.03 / Веснина Анна Федоровна; [Место защиты: Федеральное государственное учреждение Эндокринологический научный центр]. - Москва, 2008.
76. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016 Oct;37(5):467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27459230; PMCID: PMC5045492
77. Kelly, D.M. Testosterone and cardiovascular risk in men / D.M. Kelly, T.H. Jones // *Front. Horm. Res.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1-20

78. Jones, T.H. Randomized controlled trials - mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system / T.H. Jones, D.M. Kelly // Asian. J. Androl. – 2018. – Vol. 20, N 2. – P. 120-130.,
79. Lucas-Herald, A.K. Genomic and non-genomic effects of androgens in the cardiovascular system: clinical implications / AK. Lucas-Herald, R. Alves-Lopes, A.C. Montezano [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 2017. – Vol. 131, N 13. – P. 1405-1418
80. Lorigo, M. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view / M. Lorigo, M. Mariana, M.C. Lemos, E. Cairrao // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2020. – Vol. 196. – P. 105496.
81. Chistiakov, D.A. Role of androgens in cardiovascular pathology / D.A. Chistiakov, V.A. Myasoedova, A.A. Melnichenko [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2018. – Vol. 14. – P. 283-290
82. Torres-Estay, V. Androgen receptor in human endothelial cells / V. Torres-Estay, D.V. Carreño, I.F. San Francisco [et al.] // J. Endocrinol. -2015. – Vol. 224, N 3. – P. R131-R137
83. Androgen Receptor; AR. 313700 // Online Mendelian Inheritance in Man. – Johns Hopkins University, 1966-2020. – URL: <https://www.omim.org/entry/313700> (23.06.2020)
84. Zitzmann, M. Hypogonadism: Biochemical diagnosis, treatment, and the myth of uniform thresholds / M. Zitzmann // J. Men's Health. – 2013. – Vol. 10, N 3. – P. 73-75
85. Mobasser, N. Androgen receptor (AR)-CAG trinucleotide repeat length and idiopathic male infertility: a case-control trial and a meta-analysis / N. Mobasser, F. Babaei, M. Karimian, H. Nikzad // EXCLI J. – 2018. – Vol. 17. – P. 1167-1179
86. Stanworth, R.D. Dyslipidaemia is associated with testosterone, oestradiol and androgen receptor CAG repeat polymorphism in men with type 2 diabetes / R.D. Stanworth, D. Kapoor

- 87., K.S. Channer, T.H. Jones // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2011. – Vol. 74, N 5. – P. 624-630
- 88.Zitzmann, M. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men / M. Zitzmann, J. Gromoll, A. von Eckardstein, E. Nieschlag //Diabetologia. – 2003. – Vol. 46, N 1. – P. 31-39
- 89.Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens. 2020 Jun;38(6):982-1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453. PMID: 32371787
- 90.Gillis E., Sullivan J. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. Hypertension. 2016 Dec; 68(6): 1322–1327
- 91.Zitzmann, M. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity / M. Zitzmann, M. Brune, B. Kornmann [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. –Vol. 86, N 10. – P. 4867-4873
- 92.Vlot MC, Wiepjes CM, de Jongh RT, T'Sjoen G, Heijboer AC, den Heijer M. Gender-Affirming Hormone Treatment Decreases Bone Turnover in Transwomen and Older Transmen. J Bone Miner Res. 2019 Oct;34(10):1862-1872. doi: 10.1002/jbmr.3762. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31099910; PMCID: PMC6852079.
- 93.Angus LM, Nolan BJ, Zajac JD, Cheung AS. A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. Clin Endocrinol (Oxf). 2021 May;94(5):743-752. doi: 10.1111/cen.14329. Epub 2020 Oct 5. PMID: 32926454
- 94.Cocchetti C, Ristori J, Romani A, et al. Hormonal treatment strategies tailored to non-binary transgender individuals. J Clin Med 2020;9:1609

- 95.Savidou I, Deutsch M, Soultati AS, et al. Hepatotoxicity induced by cyproterone acetate: A report of three cases. *World J Gastroenterol* 2006;12:7551–7555.,
- 96.Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S, et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5723–5729
- 97.Jenkins EP, Andersson S, Imperato-McGinley J, Wilson JD & Russell DW. Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5- $\alpha$  reductase. *Journal of Clinical Investigation* 1992 89 293–300.
- 98.Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Marletta E, Sciuto A et al. Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5  $\alpha$ -reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertility and Sterility* 1995 64 299–306
- 99.Кондрахина И.Н., Мареева А.Н. Системная терапия больных андрогенетической алопецией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 1. С. 41-45.
100. Li Y, Ma J, Qin XH, Hu CY. The efficacy and safety of dutasteride and finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2022 Mar;11(3):313-324. doi: 10.21037/tau-22-58. PMID: 35402192; PMCID: PMC8984969
101. Alberts SR, Novotny PJ, Sloan JA, Danella J, Bostwick DG, Sebo TJ, Blute ML, Fitch TR, Levitt R, Lieberman R, Loprinzi CL. Flutamide in men with prostatic intraepithelial neoplasia: a randomized, placebo-controlled chemoprevention trial. *Am J Ther*. 2006 Jul-Aug;13(4):291-7. doi: 10.1097/00045391-200607000-00002. PMID: 16858161
102. Paradisi R., Porcu E., Fabbri R. et al. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss. *Ann Pharmacother*. 2011 Apr; 45 (4): 469—75
103. Pont A, Williams PL, Azhar S, Reitz RE, Bochra C, Smith ER, et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med*. 1982;142:2137–40. doi: 10.1001/archinte.1982.00340250097015



104. Schürmeyer T, Nieschlag E. Effect of ketoconazole and other imidazole fungicides on testosterone biosynthesis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;105:275–80. doi: 10.1530/acta.0.1050275.
105. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, et al. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1757–67. doi: 10.1210/jc.2013-2531
106. Ryan CJ, Halabi S, Ou SS, Vogelzang NJ, Kantoff P, Small EJ. Adrenal androgen levels as predictors of outcome in prostate cancer patients treated with ketoconazole plus antiandrogen withdrawal: results from a cancer and leukemia group B study. *Clin Cancer Res*. 2007 Apr 1;13(7):2030-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2344. PMID: 17404083
107. Pont A, Graybill JR, Craven PC, et al. High-Dose Ketoconazole Therapy and Adrenal and Testicular Function in Humans. *Arch Intern Med*. 1984;144(11):2150–2153. doi:10.1001/archinte.1984.04400020052007
108. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217:27–31. doi: 10.1016/j.mce.2003.10.005
109. Bolydreff B, Wehling M. Non-genomic actions of aldosterone: mechanisms and consequences in kidney cells. *Nephrol Dial Transplant* (2003); 18: 1693–1695
110. Lin M, Heizati M, Wang L, Nurula M, Yang Z, Wang Z, Abudoyreyimu R, Wu Z, Li N. A systematic review and meta-analysis of effects of spironolactone on blood pressure, glucose, lipids, renal function, fibrosis and inflammation in patients with hypertension and diabetes. *Blood Press*. 2021 Jun;30(3):145-153. doi: 10.1080/08037051.2021.1880881. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33682538.
111. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left

- ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009;119(18):2471–2479.,
112. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):505–512
  113. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(8):459–469
  114. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Apr;18(2):169-191. doi: 10.1007/s40257-016-0245-x. PMID: 28155090; PMCID: PMC5360829
  115. Wang C, Du Y, Bi L, Lin X, Zhao M, Fan W. The Efficacy and Safety of Oral and Topical Spironolactone in Androgenetic Alopecia Treatment: A Systematic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Mar 9;16:603-612. doi: 10.2147/CCID.S398950. PMID: 36923692; PMCID: PMC10010138.
  116. McMullen GR & Van Herle AJ. Hirsutism and the effectiveness of spironolactone in its management. *Journal of Endocrinological Investigation* 1993 16 925–932
  117. Cumming DC. Use of spironolactone in treatment of hirsutism. *Cleve Clin J Med*. 1990 May;57(3):285-7. doi: 10.3949/ccjm.57.3.285. PMID: 2357784.
  118. Berardesca E, Gabba P, Ucci G, Borroni G, Rabbiosi G. Topical spironolactone inhibits dihydrotestosterone receptors in human sebaceous glands: an autoradiographic study in subjects with acne vulgaris. *Int J Tissue React*. 1988;10:115–119
  119. Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE. Spironolactone directly inhibits proliferation of cultured human facial sebocytes and acts antagonistically to testosterone and 5-alpha dihydrotestosterone in vitro. *J Invest Dermatol*. 1993;100:660–662. doi: 10.1111/1523-1747.ep12472325

120. Erenus M, Yu"celten D, Durmus,og"lu F & Gu"rbu"z O. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertility and Sterility* 1997 68 1000–10034
121. Shaw JC. Spironolactone in dermatologic therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991 24 236–243, Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD000194. doi: 10.1002/14651858.CD000194.pub2. PMID: 19370553.
122. Everest H, Unl"uhizarci K, Bayram F, Sahin Y. A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 2004 Mar;150(3):351-4. doi: 10.1530/eje.0.1500351. PMID: 15012621.
123. Menard RH , Bartter FC , Gillette JR . Spironolactone and cytochrome P450: impairment of steroid 21-hydroxylation in the adrenal cortex . *Arch Biochem Biophys* 1976 ; 173 : 395 – 402
124. Greiner JW , Kramer RE , Jarrell J , Colby HD . Mechanism of action of spironolactone on adrenocortical function in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1976 ; 198 : 709 – 715
125. Rourke KA , Bergstrom JM , Larson IW , Colby HD . Mechanism of action of spironolactone on cortisol production by guinea pig adrenocortical cells . *Mol Cell Endocrinol* 1991 ; 81 : 127 – 134
126. Menard RH , Guenthner TM , Kon H , Gillette JR . Studies on the destruction of adrenal and testicular cytochrome P-450 by spironolactone. Requirement for the 7alpha-thio group and evidence for the loss of the heme and apoproteins of cytochrome P-450 . *J Biol Chem* 1979 ; 254 : 1726 – 1733
127. Kossor DC , Kominami S , Takemori S , Colby HD . Role of the steroid 17 alpha-hydroxylase in spironolactone-mediated destruction of adrenal cytochrome P-450 . *Mol Pharmacol* 1991 ; 40 : 321 – 325

128. Colby HD , O ' Donnell JP , Flowers NL , Kossor DC , Johnson PB , Levitt M . Relationship between covalent binding to microsomal protein and the destruction of adrenal cytochrome P-450 by spironolactone . *Toxicology* 1991
129. Takamura N , Maruyama T , Ahmed S , Suenaga A , Otagiri M . Interactions of aldosterone antagonist diuretics with human serum proteins. *Pharm Res* 1997 ; 14 : 522 – 526
130. Ye P, Yamashita T, Pollock DM, Sasano H, Rainey WE. Contrasting effects of eplerenone and spironolactone on adrenal cell steroidogenesis. *Horm Metab Res.* 2009 Jan;41(1):35-9. doi: 10.1055/s-0028-1087188. Epub 2008 Sep 25. PMID: 18819053; PMCID: PMC4277847
131. Netchitailo P , Perroteau I , Delarue C , Leboulenger F , Capron MH , Vaudry H . Direct action of mineralocorticoid antagonists on biosynthesis of aldosterone: comparative activities of several new compounds . *Can J Physiol Pharmacol* 1983 ; 61 : 23 – 28
132. Netchitailo P , Delarue C , Perroteau I , Leboulenger F , Capron MH , Vaudry H . Relative inhibitory potency of fi ve mineralocorticoid antagonists on aldosterone biosynthesis in vitro . *Biochem Pharmacol* 1985 ; 34 : 189 – 194
133. Colby HD . Chemical suppression of steroidogenesis . *Environ Health Perspect* 1981 ; 38 : 119 – 127
134. Kossor DC , Kominami S , Takemori S , Colby HD . Role of the steroid 17 alpha-hydroxylase in spironolactone-mediated destruction of adrenal cytochrome P-450 . *Mol Pharmacol* 1991 ; 40 : 321 – 325
135. Menard RH, Guenthner TM, Kon H, Gillette JR. Studies on the destruction of adrenal and testicular cytochrome P-450 by spironolactone. Requirement for the 7 $\alpha$ -thio group and evidence for the loss of the heme and apoproteins of cytochrome P-450. *J Biol Chem.* 1979;254:1726–1733
136. STATISTICA help [Internet], 2019. STATISTICA automated neuronal networks overviews — network types. The multilayer perceptron neural

- networks. [cited 2019 Apr 11];  
<http://documentation.statsoft.com/STATISTICAHelp.aspx?path=SANN/Overview/SANNNeuralNetworksAnOverview>
137. Francesca Lolli 1, Francesco Pallotti 1 et al. Androgenetic alopecia: a review/ Endocrine. International Journal of Basic and Clinical Endocrinology 2017 Jul;57(1):9-17. doi: 10.1007/s12020-017-1280-y.
  138. Schweikert H.U., Wilson J.D. Regulation of human hair growth by steroid hormones. I. Testosterone metabolism in isolated hairs. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38 (5): 811—9. 11
  139. Webster G. F. Acne vulgaris // Br. J. Dermatol. 2002. Vol. 325. P. 475—479
  140. Chu L, Gold S, Harris C, Lawley L, Gupta P, Tangpricha V, Goodman M, Yeung H. Incidence and Factors Associated with Acne in Transgender Adolescents on Testosterone: A Retrospective Cohort Study. Endocr Pract. 2023 Mar 6:S1530-891X(23)00035-6. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.002. Epub ahead of print. PMID: 36889581.
  141. Iftikhar U, Choudhry N. Serum levels of androgens in acne & their role in acne severity. Pak J Med Sci. 2019 Jan-Feb;35(1):146-150. doi: 10.12669/pjms.35.1.131. PMID: 30881413; PMCID: PMC6408631.
  142. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. Endocr Connect. 2018 Mar;7(3):R95-R113. doi: 10.1530/EC-18-0009. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29449314; PMCID: PMC5854850., 11.
  143. Di Guardo F, Ciotta L, Monteleone M, Palumbo M. Male Equivalent Polycystic Ovarian Syndrome: Hormonal, Metabolic, and Clinical Aspects. Int J Fertil Steril. 2020 Jul;14(2):79-83. doi: 10.22074/ijfs.2020.6092. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32681618; PMCID: PMC7382675.
  144. Cohen PR, Kurzrock R. Polycystic ovary syndrome in men. Med Hypotheses. 2017 Jun;103:64. doi: 10.1016/j.mehy.2017.04.010. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28571814

145. E.R. Boloña et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc (2007)
146. P. Jain et al. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis J Urol (2000)
147. G. Corona et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study J Sex Med (2014)
148. Taylor AE, Keevil B, Huhtaniemi IT. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow. Eur J Endocrinol. 2015 Aug;173(2):D1-12. doi: 10.1530/EJE-15-0338. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25877990.
149. United States, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. "URL:[https://www.cdc.gov/labstandards/csp/hs\\_host.html](https://www.cdc.gov/labstandards/csp/hs_host.html)" Centers for Disease Control and Prevention, Day 9 Month 03 Year 2023
150. Нишлаг Э., Бере Г.М. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Дедова И.И. 2-е изд. М.:Московское информационное агентство; 2005.Nishlag E, Bere GM. Andrologiya. Muzhskoe zdorov'e i disfunkciya reproduktivnoj sistemy. Pod red. Dedova I.I. 2-e izd. M.: Moskovskoe informacionnoe agentstvo; 2005. (In Russ.)
151. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol. 2005;130(2):174-195. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x
152. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Гематологические и урологические аспекты безопасности заместительной андрогенной терапии препаратом тестостерона ундеканоата пролонгированного действия у пациентов с гипогонадизмом // Проблемы эндокринологии. - 2009. - № 6, том 55.- с. 31-35

153. Lima TFN, Patel P, Blachman-Braun R, Madhusoodanan V, Ramasamy R. Serum 17-Hydroxyprogesterone is a Potential Biomarker for Evaluating Intratesticular Testosterone. *J Urol*. 2020 Sep;204(3):551-556. doi: 10.1097/JU.0000000000001016. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167868
154. Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1720–7
155. Li H, Chen Y, Yan LY, Qiao J. Increased expression of P450scc and CYP17 in development of endogenous hyperandrogenism in a rat model of PCOS. *Endocrine*. 2013;43:184–90
156. Nelson VL, Legro RS, Strauss 3rd JF, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol*. 1999;13:946–57
157. Comim FV, Teerds K, Hardy K, Franks S. Increased protein expression of LHCG receptor and 17alpha-hydroxylase/17-20-lyase in human polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2013;28:3086–92
158. Simard J, Ricketts ML, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH. Molecular biology of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family. *Endocr Rev*. 2005;26:525–82
159. Lin YH, Lai XL, Chen B, et al. Genetic variations in CYP17A1, CACNB2 and PLEKHA7 are associated with blood pressure and/or hypertension in She ethnic minority of China. *Atherosclerosis* 2011; 219: 709–714.
160. Miyaki K, Htun NC, Song Y, et al. The combined impact of 12 common variants on hypertension in Japanese men, considering GWAS results. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 430–436
161. Auchus RJ. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30, 101–119.

162. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009; 41: 677–687, Wang W, Fu JF, Gong FQ, et al. Rare hypertension as a result of 17alpha-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24, 333–337.
163. Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J, Brzezinska A, Zgliczynski W, Soszynski P, et al. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Lipids and Lipoproteins in Hypogonadal and Elderly Men. *Atherosclerosis* (1996) 121(1):35–43. doi: 10.1016/0021-9150(95)05673-4
164. Giltay EJ, Toorians AWFT, Sarabjitsingh AR, de Vries NA, Gooren LJG. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to male transsexuals. *J Endocrinol* 2004;180:107–12
165. Pelusi C, Costantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, et al. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med* 2014;11:3002–1
166. Кондрахина И.Н., Мареева А.Н. Системная терапия больных андрогенетической алопецией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 1. С. 41-45.
167. C.G. Wambier, A. Goren, SARS-COV-2 infection is likely to be androgen mediated. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>
168. C.G. Wambier, A. Goren, A. Ossimetha, G. Nau, A.A. Qureshi, Androgen-driven COVID-19 Pandemic Theory, Preprint, April (2020), <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.21254.11848>
169. Wambier CG, Vaco-Galv6n S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard B, Moreno-Arrones OM, Jim6nez-Gymez N, Gonz6lez-Cantero A, Pascual PF, Segurado-Miravalles G, Shapiro J, P6rez-Garc6a B, Goren A. Androgenetic Alopecia Present in the Majority of Hospitalized COVID-19 Patients - the "Gabin sign". *J Am Acad Dermatol*. 2020 May



- 21:S0190-9622(20)30948-8. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.079. Online ahead of print. PMID: 32446821
170. Isidoro L, Ferrer M, Perusquía M. Vasoactive androgens: Vasorelaxing effects and their potential regulation of blood pressure. *Endocr Res.* 2018 Aug;43(3):166-175. doi: 10.1080/07435800.2018.1448868. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29528756
  171. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Tomono Y, Okuda Y, Shimada K. Morning home blood pressure is a strong predictor of coronary artery disease: the HONEST Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1519–1527
  172. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И., Конради А.О., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. *Кардиология.* 2019;59(6):5–11
  173. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. // *Ожирение и метаболизм.* – 2009. – Т. 6. - №3 – С. 39-42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism.* 2009;6(3):39-42. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-5243
  174. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations Between Sex Steroids and the Development of Metabolic Syndrome: A Longitudinal Study in European Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1396-1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184
  175. Evans D.J., Barth J.H., Burke C.W. Body fat topography in women with androgen excess. *International Journal of Obesity.* 1988;12(2):157–162.
  176. Borruel S., Fernandez-Duran E., Alpanes M., Marti D., Alvarez-Blasco F., Luque-Ramirez M. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(3):1254–1263

177. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017 Oct 24;8(1):33. doi: 10.1186/s13293-017-0152-8. PMID: 29065927; PMCID: PMC5655818
178. Lagranha CJ, Silva TLA, Silva SCA, Braz GRF, da Silva AI, Fernandes MP, Sellitti DF. Protective effects of estrogen against cardiovascular disease mediated via oxidative stress in the brain. *Life Sci*. 2018 Jan 1;192:190-198. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.043. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29191645.].
179. Filardo EJ, Thomas P: Minireview: G protein-coupled estrogen receptor-1, GPER-1: its mechanism of action and role in female reproductive cancer, renal and vascular physiology. *Endocrinology* 153:2953–2962, 2012
180. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2015. – № 4. – С.28-33.
181. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006986
182. Keleştimur F, Everest H, Unlühizarci K, Bayram F, Sahin Y. A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol*. 2004 Mar;150(3):351-4. doi: 10.1530/eje.0.1500351. PMID: 15012621
183. Batterink J, Stabler SN, Tejani AM, Fowkes CT. Spironolactone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD008169. doi: 10.1002/14651858.CD008169.pub2. PMID: 20687095