

Андрогены и симптомы нарушения функций нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов?

Androgens and lower urinary tract symptoms: only male gender or unsolved problems of both sexes?

S.Y. Kalinchenko, I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov, S.S. Apetov, L.O. Vorslov, Y.A. Tishova

In a review on the basis of the modern literary data and results of own researches one of the aspects least studied in the domestic literature – pathophysiology of low urinary tract symptoms (LUTS), connected with a role of sexual hormones (androgens) in pathogenesis at men and women is considered. With the years the expressed growth of LUTS and nocturia frequency in population irrespective of a gender is marked, and one of key mechanisms is the age deficiency of sexual hormones, promoting development of bladder hypoxic ischemia.

Androgen deficiency role in males LUTS/nocturia is authentically proved now. Contrary to it, female age-associated LUTS/nocturia traditionally communicate with deficiency of an estrogen only, however, estrogen therapy is not capable to liquidate them as effectively, as androgen therapy at men. The author's concept confirmed with own clinical experience and while not numerous foreign researches, consists that androgen deficiency at women is the same age-associated endocrinological phenomenon, as similar deficiency at men which leads to formation hypoxic cystopathy and LUTS/nocturia. Effective pathogenetic therapy of LUTS/nocturia at both sex should be based on hormone replacement therapy, which should be appointed by results of hormonal research as soon as possible. Stabilisation and liquidation of Males LUTS occurs by androgen replacement therapy. At females LUTS necessary to consider possibility of presence both deficiency of an estrogens, and androgens (separately or in combination) and to spend correctional hormone replacement pharmacotherapy by corresponding drugs.

С.Ю. Калинин¹, И.А. Тюзиков², Е.А. Греков³, Апетов С.С.¹, Л.О. Ворслов¹, Ю.А. Тишова¹

¹Кафедра эндокринологии ФПКМР ГБОУ ВПО РУДН, Москва

²ООО «Медицинский Центр диагностики и профилактики-Плюс», Ярославль

³ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Термин «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП) традиционно подразумевает многообразные клинические проявления нарушений мочеиспускания вследствие различных заболеваний мочевого пузыря и уретры, а у мужчин – еще и предстательной железы [1]. Долгое время проблема СНМП оставалась исключительно урологической, так как большинство СНМП у мужчин ассоциировалось, главным образом, с опухолевыми или воспалительными заболеваниями предстательной железы или уретры, а у женщин – практически всегда причинами СНМП считались воспаление мочевого пузыря (цистит) и симптомокомплекс, известный под названием гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), который еще недавно считался преимущественно женской прерогативой [1]. Однако сегодня уже ясно, что СНМП – это полиэтиологический и мультифакторный симптом, имеющий своими причинами не только локальные заболевания мочеполового тракта у обоих полов, но и целый ряд общих системных факторов, участвующих в регуляции всех функций нижних мочевых путей, независимо от гендерных особенностей [2]. Об этом же наглядно свидетельствуют и современные эпидемиологические данные. Так, ноктурия (ночное мочеиспускание) – один из наиболее тягостных и склонных к прогрессированию СНМП как у мужчин, так и женщин, может наблюдаться в любом возрасте независимо от пола [3]. Согласно большинству современных эпидемиологических исследований, с возрастом частота ноктурии статистически достоверно и линейно возрастает у представителей обоих полов: она наблюдается у 10-15% мужчин в возрасте 40-50 лет, а к 80 годам ее проявления беспокоят уже не менее 40-70% мужчин [4-6]. Ноктурия встречается у 10% пациентов обоего пола в возрасте до 40 лет и у более чем 80% пациентов старше 80

лет [7-9]. Ноктурия у людей пожилого и старческого возраста ассоциирована с другими тяжелыми последствиями для здоровья (инфекции мочевых путей, падения ночью, переломы), а также с выраженными нарушениями сна и депрессиями, что неблагоприятно сказывается на функционировании всех органов и систем [10, 11]. О высокой частоте ноктурии в изолированном виде и в рамках ГАМП свидетельствуют результаты исследования National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE), проведенного в 2001 году в США и основанного на телефонном опросе 5204 респондентов старше 18 лет [12]. В ходе исследования симптомы ГАМП выявлены у 16,9% опрошенных женщин и 16,0% мужчин, причем, их распространенность возрастала с возрастом опрошенных [12]. Негативное влияние любых СНМП у обоих полов на качество жизни, по данным ряда исследований, существенно более выраженное, чем, например, влияние сахарного диабета 2 типа или артериальной гипертензии [12]. В США ГАМП является одним из самых распространенных хронических заболеваний, т.к. показатели его распространенности (16-17%) превосходят или равны аналогичные показатели для сахарного диабета (6%) и для депрессии (20%) [11, 13].

С учетом выше сказанного, СНМП должны рассматриваться не только как совокупность разнообразных клинических проявлений дисфункции мочевого пузыря, предстательной железы или уретры вследствие первичных патологических процессов в них, но и как результат вторичных нарушений иннервации, кровоснабжения и метаболизма пузырьно-простатически-уретрального комплекса системного характера. В этом предлагаемом нами определении понятия СНМП, отличающемся от его традиционных симптоматических трактовок, отражена современная сущность СНМП. Поэтому мы убеждены, что наше определение понятия

СНМП является патогенетическим по сути, и между различными механизмами развития СНМП существуют сложные патогенетические взаимоотношения, ключевыми из которых, по нашему мнению, являются гормонально-метаболические факторы, способные индуцировать и способствовать прогрессированию любых СНМП у обоих полов даже в отсутствие заболевания мочевого пузыря, предстательной железы или уретры. В современной популяции людей независимо от гендерных особенностей наблюдается неуклонный рост ожирения, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, которые протекают в условиях дефицита половых гормонов как у мужчин, так и у женщин и имеют четкие тенденции к усугублению в связи с возрастом [14]. Одной из распространенных теорий старения является гормональная теория В.И. Дильмана (1984), согласно которой возрастной дефицит гормонов, прежде всего половых стероидов у обоих полов, является наиболее существенным изменением метаболизма, способствующим более быстрому старению индивидуума [15]. Мочеполовая система у мужчин и женщин является гормонозависимой, поэтому совершенно очевидно, что возраст-ассоциированные СНМП с большой долей вероятности могут рассматриваться как «урологическая маска» дефицита половых гормонов [3].

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ И НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Согласно классической концепции нейрофизиологии, иннервация мочевого пузыря осуществляется посредством ЦНС и периферической (автономной) нервной системы [16,17]. Последняя участвует в контроле за мочеиспусканием посредством симпатической и парасимпатической иннервации. Клетки симпатической нервной системы располагаются в паравerteбральных ганглиях T10–L2. Их нейроны затем подходят через подчревное сплетение к тазовым нервам. Указанные нервы контролируют у женщин процессы накопления мочи в мочевом пузыре посредством воздействия медиатора норадреналина на три класса адренорецепторов – α -1, α -2 и β [18]. α -1-адренорецепторы подразделяют на три подтипа: α -1A (ранее известный как α -1C), α -1B и α -1D. Четвертый подтип, известный как α -1L, характеризуется низким сродством к празозину (остальные подтипы имеют высокое сродство к празозину) и может представлять собой конформационный вариант адренорецептора α -1A [16, 19]. α -адреноре-

цепторы в значительном количестве сосредоточены в области шейки мочевого пузыря и проксимальной уретры, и их активность определяет тонус гладких мышц в этой области. Кроме того, подтип α -1D представлен в небольшом количестве в детрузоре [19]. Преобладающим типом адренорецепторов в детрузоре являются β -адренорецепторы, которые участвуют в его расслаблении (адаптации) и поддержании низкого внутрипузырного давления в фазу накопления [19]. Важнейшими компонентами эффектов парасимпатической нервной системы на нижние мочевые пути являются мускариновые рецепторы (M-холинорецепторы 5 типов), постганглионары которых работают на ацетилхолине и обеспечивают как трофику и метаболизм мочевого пузыря и уретры, так и синергические взаимодействия с адренергическими структурами, обеспечивая так называемое пластическое моделирование мочеиспускания, т.е., способность нижних мочевых путей нормально функционировать в любых условиях и при любой функциональной нагрузке [16, 19].

Результаты исследований показывают, что половые гормоны способны модулировать функции нейрорецепторного аппарата мочевого пузыря как у мужчин (андрогены), так и у женщин (эстрадиол, прогестерон, андрогены) [16,19]. При этом у женщин эффекты эстрадиола реализуются через его воздействие преимущественно на α -адренорецепторы, а прогестерона – на β -адренорецепторы, соответственно [16]. Все структуры уrogenитального тракта у мужчин, включая нижние мочевые пути и предстательную железу, являются андрогенозависимыми [20-22]. Рецепторы к андрогенам были обнаружены в большом количестве в клетках эпителия уретры и мочевого пузыря [23]. Показана роль тестостерона и его метаболитов в поддержании рефлекторных путей тазовой части автономной нервной системы, в частности, ответственных за накопление мочи в мочевом пузыре [24]. Кроме того, имеются подтверждения прямого влияния тестостерона на экспрессию генов в нейронах и его влияния на постсинаптические негеномные рецепторы, подавляющие сокращение детрузора у мужчин [24, 25].

В женском организме, кроме рецепторов к эстрогенам и прогестерону, также имеются рецепторы к андрогенам, которые присутствуют практически во всех органах и тканях: центральной нервной системе, коже, костной ткани, сосудах, жировой ткани, в гладкой и поперечно-полосатой мускулатуре (в том числе, и в мышцах тазового дна), а также в нижних отделах уrogenитального

тракта [26]. Кроме того, в женской мочеполовой системе (клитор, парауретральные ткани, уретра, влагалище и матка) на основе экспериментальных исследований выявлена экспрессия гена ФДЭ-5 типа и NO-синтазы, основной функцией которых является участие в синтезе оксида азота NO и регуляции NO-зависимой вазодилатации, иннервации, метаболизма и энергетического обмена органов уrogenитального тракта [27]. Эти данные являются обоснованием современного этапа исследования эффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа при лечении женских сексуальных дисфункций, гинекологических заболеваний и уrogenитальных расстройств, включая СНМП. Известно, что половые гормоны у мужчин и у женщин в нижних мочевых путях выполняют важнейшие физиологические функции, главными из которых являются:

- регуляция активности NO-синтазы (кровообращение, иннервация, кислородное обеспечение тканей, метаболизм и энергетический обмен);
- эндотелий-зависимая вазодилатация (кровообращение, иннервация);
- эндотелий-независимая нейронально-опосредованная вазодилатация (кровообращение);
- обеспечение тонуса и трофики мышечных элементов детрузора («мышечный» каркас и тонус мочевого пузыря, уретры, предстательной железы);
- синтез коллагена и эластина в связочном аппарате мочевого пузыря (коллагеновый статус);
- обеспечение функционального состояния уротелия (муцин, полисахариды, предкоитальное увлажнение у женщин, секреты половых придаточных желез у мужчин и т.д.);
- поддержание местного иммунитета (бактерицидный эффект мочи, секрета предстательной железы, гликополисахариды слизистой, Ig A, IgM);
- механизмы болевой рецепции и перцепции посредством активной модуляции болевых ощущений из нижних мочевых путей и органов малого таза, опосредованных синтезом оксида азота NO, эндогенных опиатов, фактора роста нервных окончаний (NGF) и ряда других биорегуляторных пептидов [14-16, 26-29].

По данным Но МН. et al. андрогены оказывают известный анаболический эффект на скелетные мышцы, который опосредован целым рядом механизмов (индукция синтеза белка, модуляция трансформации плюрипотентных мезенхимальных клеток в миоциты и т.д.) [30]. В мышцах тазового дна и нижних мочевых путях у

представителей обоих полов имеется огромное количество андрогеновых рецепторов, что делает эти группы мышц также высоко чувствительными к анаболическим эффектам андрогенов, в том числе, и у женщин. Одним из общих механизмов такого универсального влияния андрогенов на нижние мочевые пути может быть участие тестостерона в активации NO-синтаз и L-аргиназа, активно участвующих в синтезе оксида азота NO у обоих полов [30].

Видовая специализация сохраняется благодаря постоянному действию гормонов, осуществляющих экспрессию определенных локусов генома, кодирующих синтез специализированных белков, пептидов и других соединений, характерных для данного вида ткани [31]. Совершенно логичным последствием прогрессивного снижения силы, частоты и амплитуды гормональной секреции, наблюдаемое при старении, является возникновение видовой деспециализации клеток гормонозависимых тканей с выпадением их функции и развитие синдрома множественной морфофункциональной недостаточности [15]. На клеточном уровне этот синдром будет проявляться отмиранием и прогрессирующим уменьшением функционально активных клеток, превалирующим развитием дистрофических, склеротических и опухолевых процессов [31]. У мужчин и у женщин по мере старения происходит изменение функциональной активности многих систем организма, среди которых эндокринная система не является исключением. Наиболее значимые изменения касаются снижения секреции половых гормонов. У мужчин и у женщин происходит снижение как эстрогенов, так и андрогенов [32]. Согласно литературным данным, последствия дефицита половых гормонов для нижних мочевых путей у обоих полов проявляются патоморфологическими дегенеративно-дистрофическими нарушениями во всех их структурных элементах:

- снижением кровообращения в органах малого таза, в том числе, за счет индукции тазового атеросклероза, что приводит к гипоксии и ишемии органов мочеполовой системы (дефицит вазодилатации – ишемическая болезнь таза и мочевого пузыря);
- уменьшением диаметра артерий мочевого пузыря, снижением количества мелких сосудов и истончением их стенки (уменьшение плотности микроциркуляторного русла);
- сходные изменения наблюдаются в венах и венозных сплетениях влагалища у женщин и предстательной железы и половом члене у мужчин, а также в шейке мочевого

пузыря и венозных сплетениях малого таза (хроническая венозная недостаточность таза);

- анатомо-функциональными нейропатическими и нейрорецепторными дегенеративно-дистрофическими нарушениями в нижних мочевых путях, ведущих к снижению емкости мочевого пузыря [10, 16, 33].

Вот почему одной из ключевых теорий возникновения возрастных нарушений мочеиспускания у мужчин и женщин является теория ишемической гипоксии, ведущей к снижению резервуарной функции мочевого пузыря, имеющая под собой гормональную природу [3, 34]. И если у мужчин данные нарушения связываются с дефицитом андрогенов, то при рассмотрении данной проблемы у женщин возникают определенные патофизиологические трудности, так как в их урогенитальном тракте имеются рецепторы как к андрогенам, так и эстрогенам/прогестинам. Поэтому требуется оценить вклад каждого из классов половых гормонов в патогенез нарушений мочеиспускания у обоих полов.

ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ И СНМП У МУЖЧИН

Возрастное изменение (старение) гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы проявляется у мужчин снижением секреции общего тестостерона, увеличением уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в крови, снижением уровня свободного тестостерона, а также изменением частоты и амплитуды секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гипофизе, что в комплексе приводит к развитию симптомов возрастного андрогенного дефицита у мужчин [35]. Частота клинически выраженного возрастного андрогенного дефицита у мужчин старше 30-летнего возраста варьирует от 7% до 30% и с возрастом увеличивается [35]. Одновременно с увеличением частоты андрогенного дефицита в мужской популяции увеличивается частота СНМП и ДППЖ, что является подтверждением их единой гормональной природы, связанной с дефицитом андрогенов. Роль дефицита тестостерона в происхождении СНМП у мужчин может считаться на сегодняшний день абсолютно доказанной, а основные механизмы такого влияния связаны с физиологическими эффектами андрогенов в мужском урогенитальном тракте:

- дефицит тестостерона – триггер для активации системы простатических 5-α-редуктаз, которые общепризнанно индуцируют простатическую железистую пролифе-

рацию (обструктивный компонент ДППЖ) [1, 3];

- дефицит тестостерона приводит к уменьшению синтеза в предстательной железе андростендиола – основного природного блокатора α-адренорецепторов пузырно-простатического сегмента, что приводит к повышению тонуса нижних мочевых путей вследствие стимуляции α1-адренорецепторов (ирритативный компонент ДППЖ) [36-38];

• дефицит тестостерона – это дефицит оксида азота NO [39,40]. Имеются сообщения о снижении NO-зависимой иннервации предстательной железы на фоне более низких уровней NO и NOS-активности в транзитной зоне предстательной железы [41]. Это может приводить к усилению пролиферации гладких мышц, увеличению предстательной железы и последующим СНМП [41]. Кроме того, распределение eNOS и nNOS говорит, что NO является важнейшим регулятором региональной простатической гемодинамики [42, 43];

• дефицит тестостерона и оксида азота NO – это эндотелиальная дисфункция (нарушение эндотелиально-зависимой вазодилатации, являющейся результатом снижения биоактивности оксида азота NO, его повышенного распада, нарушений в системе антиоксидантной защиты или нарушения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы) [44, 45]. Снижение уровня тестостерона, либо уменьшение ароматизации тестостерона в эстрадиол может привести к нарушению функционирования эндотелиальной NO-синтазы и дефициту NO [46]. Таким образом, нарушение функционирования эндотелия сосудов ведет к возрастным нарушениям мочеиспускания;

• дефицит тестостерона – это нарушение гладкомышечной контрактильности мышц предстательной железы на фоне неадекватного поступления ионов кальция в клетки [47]. Оксид азота NO препятствует сокращению мочевого пузыря, приводящего к гиперактивности мочевого пузыря [48, 49].

Анализируя данные 260 мужчин старше 60 лет в ходе исследования NHANES III, Rohrmann S. et al. отметили, что высокий уровень эстрогенов, нарушение соотношения «Эстрадиол/Тестостерон» так же, как и низкий уровень андростендиола глюкоронида (метаболит 5-α-дигидротестостерона) были связаны с большим риском СНМП [21]. У 70% мужчин с ДППЖ, осложненной острой задержкой мочеиспускания, имеется пониженный уровень общего тестостерона крови, который рассматривается как важный предиктор возможности восстановления самостоятельного мочеиспускания при

острой задержке мочеиспускания – наиболее частом и грозном осложнении ДГПЖ [50]. У мужчин с низким уровнем тестостерона самопроизвольное восстановление самостоятельного мочеиспускания на фоне острой ишурии происходит реже, чем у больных с нормальным уровнем тестостерона [50]. Нераспознанный андрогенный дефицит может быть причиной неэффективности стандартной терапии ДГПЖ α -1-адреноблокаторами и М-холинолитиками, а в послеоперационном периоде ТУР или аденомэктомии резидуальная дизурия также может быть следствием сохраняющейся ишемической цистопатии на фоне нераспознанного андрогенного дефицита [51, 52]. Мультивариационный анализ из Physician's Health Study показал, что увеличенный уровень эстрадиола был достоверно связан с необходимостью хирургического лечения ДГПЖ у мужчин с низким уровнем тестостерона и/или 5- α -дигидротестостерона [43]. Koritsiadis G. et al. проанализировали результаты ТУР и надлобковой простатэктомии у 25 больных ДГПЖ на фоне андрогенного дефицита, и нарушений уродинамики. Авторы показали значительные обратные корреляции между значениями тестостерона и детрузорным давлением в конце мочеиспускания и на максимальной скорости потока мочи (Qmax) [20]. Кроме того, они отметили, что функциональная активность детрузора мочевого пузыря напрямую зависела от уровня тестостерона в крови [20]. Chang H. et al. после обследования 278 пациентов (средний возраст 62 года) с СНМП установили, что расчетный свободный тестостерон находился в достоверной обратной связи с выраженностью СНМП по шкале IPSS-QL после поправки на возраст, объемом предстательной железы, уровнем С-реактивного белка и инсулина крови. Дефицит свободного тестостерона ассоциировался с более выраженными СНМП [53]. Выявлена обратная связь между уровнем С-реактивного белка, инсулина, общего и биодоступного тестостерона крови. Дефицит тестостерона является важным патофизиологическим механизмом патогенеза СНМП и метаболического синдрома у мужчин [53]. Степень выраженности СНМП/ноктурии у мужчин достоверно связана с возрастом и уровнем общего тестостерона крови, а уровень общего тестостерона крови достоверно ниже у пациентов с четырьмя и более эпизодами noctурии [54]. Таким образом, дефицит тестостерона является неблагоприятным гормонально-метаболическим признаком, маскирующим под различными СНМП как начало простатической проли-

ферации с постепенным ее исходом в клиническую ДГПЖ, так и начало ишемической гипоксии мочевого пузыря с постепенным исходом ее в тяжелую ишемическую цистопатию с noctурией, резистентную к стандартному лечению. Ответ на вопрос о характере терапии в данной ситуации кажется логичным и закономерным: коррекция дефицита андрогенов у мужчин может рассматриваться как патогенетическая терапия СНМП, независимо от наличия или отсутствия урологических заболеваний нижних мочевых путей, а также как ранняя профилактика указанных заболеваний.

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ У МУЖЧИН КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СНМП

Накапливающиеся данные последних лет указывают на высокую эффективность и патогенетическую целесообразность коррекции андрогенного дефицита при лечении как СНМП/ДГПЖ, так и любых других СНМП, не связанных с ДГПЖ, включая noctурию. Haider A. et al. при лечении гипогонадных мужчин с СНМП (средний возраст 59,5 лет) тестостерона ундеканоем выявили существенное уменьшение балла симптоматики СНМП по шкале IPSS-QL и объема остаточной мочи после 9 месяцев терапии [55]. Kalinchenko S. et al. оценили результаты 26-недельной андрогенной терапии у 30 мужчин (средний возраст – 51 год) с гипогонадизмом и СНМП (10 больных лечили гелем тестостерона, 20 больных – тестостерон-ундеканоем). К окончанию курса лечения авторы отметили существенное уменьшение дизурической симптоматики (по шкале IPSS-QL) в обеих группах [56]. Amano T. et al. при лечении 41 пациента с симптомами возрастного андрогенного дефицита (ВАД) препаратами тестостерона в течение 3 месяцев установили, что андроген-заместительная терапия (АЗТ) является эффективной не только в отношении ЭД и симптомов ВАД, но и СНМП у мужчин с ВАД [57]. В экспериментальных моделях ДГПЖ показано, что назначение тестостерона способствовало уменьшению степени альтерации ткани железы и уровня хронического воспаления [58]. При этом соотношение «Тестостерон/Эстрадиол» отрицательно коррелировало с простатическим фиброзом и ишемией. Таким образом, андрогены защищают предстательную железу от гипоксии, фиброза и воспаления в условиях метаболического синдрома, которые играют

существенную роль в прогрессировании СНМП/ДГПЖ [58]. По мнению Shigehara K., тестостерон оказывает влияние на функциональное состояние автономной нервной системы, дифференцировку гладкомышечных элементов детрузора мочевого пузыря, синтез оксида азота, активность системы «ФДЭ-5 типа/Rho-киназы», уровень тазового кровообращения. Поэтому андрогены могут рассматриваться как перспективные препараты для терапии СНМП у мужчин с ВАД [59]. С учетом особенностей простатической трансформации тестостерона (в 5- α -ДГТ или эстрадиол 17 β) следует рассматривать роль данных метаболитов в простатической гиперплазии одновременно, и с этой точки зрения перспективными препаратами для терапии СНМП/ДГПЖ могут стать селективные модуляторы эстрогеновых и андрогеновых рецепторов (SERMs) [60].

Наши собственные клинические данные последних лет также свидетельствуют о целесообразности, необходимости и безопасности назначения препаратов тестостерона при лечении СНМП/ДГПЖ, в том числе у больных с возрастным андрогенным дефицитом и метаболическим синдромом [61-63]. Терапия андрогенами в данном случае способствует не только нормализации уровня эндогенного тестостерона в крови и, соответственно, стабилизации процесса простатической гиперплазии, но и ликвидации негативных половых эффектов ингибиторов 5- α -редуктазы как единственной группы патогенетических препаратов для лечения ДГПЖ, которые способны достоверно уменьшать размеры предстательной железы при данном заболевании [64]. Кроме того, восполнение дефицита тестостерона благоприятно сказывается на результатах комплексной терапии не только ДГПЖ, но и метаболического синдрома у мужчин [65].

ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ И СНМП У ЖЕНЩИН

Принято считать, что возрастные нарушения мочеиспускания у женщин могут быть объяснены усугубляющимся дефицитом женских половых гормонов [66, 67]. Однако клиническая картина климактерического синдрома характеризуется широкой вариабельностью проявлений, поэтому не все урогенитальные расстройства в перименопаузе и менопаузе могут быть объяснены недостаточным эффектом эстрогенов. В патогенезе СНМП у женщин одно из ключевых мест занимает дефицит андрогенов [68, 69]. С возрастом у женщин

происходит значительное снижение как эстрогенов, так и андрогенов [32, 68]. Так, уровень общего и свободного тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в 45-летнем возрасте составляет в среднем 50%, в 60-летнем — около 30%, в 70-летнем — 10% от уровня этих гормонов у 20-летних женщин [70, 71]. Дефицит андрогенов, которому у женщин практически не уделяется внимания, оказывает негативное влияние на все органы и системы организма, в том числе и на мочеполовую систему. Снижение андрогенов, также как и возрастной дефицит эстрогенов, коррелирует с развитием симптоматики цистоуретральной и вагинальной атрофии. До последнего времени андрогены у женщин рассматривались лишь как причина различных метаболических и функциональных нарушений, однако их роль в женском организме по-прежнему до конца не изучена. На примере синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) хорошо известно, что повышенный уровень андрогенов часто коррелирует с ановуляцией, бесплодием, а также нарушениями жирового и углеводного обмена [72]. В тоже время антиандрогенная терапия не решила этих проблем [73,74]. Андрогены большинством клиницистов воспринимаются как «мужские» половые гормоны, но так ли это? В последнее десятилетие активно стали изучаться андрогендефицитные состояния у женщин, которые могут приводить к ухудшению качества жизни и сексуальным расстройствам [75-77]. В настоящий момент доказано влияние андрогенов на либидо и ощущение благополучия у женщин [78-80]. Однако, их роль в генезе нарушений мочеиспускания (СНМП) остается недостаточно изученной.

Недавние исследования показывают, что ноктурия чаще встречается у женщин с изолированным дефицитом андрогенов или со смешанной формой гормональных нарушений (одновременный дефицит эстрогенов и андрогенов) [69]. При обследовании 140 женщин с синдромом поликистозных яичников выявлены достоверные положительные корреляции не только между уровнем тестостерона крови и степенью выраженности СНМП по опроснику PUFq, но и уровнем тестостерона и выраженностью urgency мочеиспускания, ноктурии и тазовой/мочепузырной болью [81]. Механизм действия андрогенов на нижние отделы уrogenитального тракта у женщин до настоящего времени окончательно не изучен. Pessina M. et al. установили, что кровоснабжение влагалища у крыс значительно улучшалось после введе-

ния эстрадиола, но не тестостерона, в то время как под действием тестостерона происходили значительное восстановление и миелинизация атрофированных нервных волокон, чего не отмечалось в ответ на введение эстрадиола [82]. В противоположность этому Traish A.M. et al. установили, что назначение тестостерона крысам после овариоэктомии приводило к улучшению кровоснабжения влагалища, при этом уровень эстрадиола не увеличивался даже при супрафизиологических концентрациях, что свидетельствовало об отсутствии ароматизации тестостерона и воздействии его непосредственно на андрогенные рецепторы слизистой нижних отделов уrogenитального тракта [83]. Параллельно с этим существуют клинические исследования, которые указывают на релаксирующее действие тестостерона на кровеносные сосуды у женщин в постменопаузе, при этом показано, что тестостерон может влиять на вазодилатацию как эндотелий-зависимым (опосредованно, через увеличение синтеза/выброса оксида азота), так и эндотелий-независимым путем [84].

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН КАК КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ СНМП

В настоящее время общепринятой считается точка зрения, что причиной развития уrogenитальных нарушений в перименопаузе является прогрессирующий дефицит эстрогенов. Рецепторы к эстрогенам широко представлены в нижних отделах мочеполового тракта. Эстрогены оказывают трофическое действие на эти ткани, главным образом, за счет активации синтеза синтазы оксида азота (NO-синтазы) — основного эндогенного вазодилататора [85]. Несмотря на то, что эстрогензаместительная терапия оказывает выраженное положительное влияние на клинические проявления уrogenитальных атрофических изменений, у достаточно большой (30–40%) части таких больных системная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) неэффективна [86,87]. Это требует поиска новых методов лечения нарушений мочеиспускания у женщин в постменопаузе, поскольку нарушения мочеиспускания — серьезная клиническая проблема и важная причина, приводящая к потере трудоспособности. При неэффективности системной ЗГТ обычно назначают дополнительную местную терапию эстриолом, основным биологическим эффектом

которого является трофическое воздействие на нижние отделы уrogenитального тракта, однако даже при таком подходе у значительной части пациенток проблемы сохраняются.

В последнее десятилетие в научном мире постоянно растет интерес к изучению роли дефицита андрогенов и его коррекции у женщин. Андрогены могут оказывать воздействие на слизистую влагалища как через эстрогенные рецепторы путем ароматизации в эстрогены, так и непосредственно через андрогенные рецепторы, эффективно облегчая симптомы вагинальной атрофии, что было показано в исследовании у женщин, перенесших мастэктомию по поводу рака молочной железы и получавших вагинально крем с тестостероном в сочетании с ингибиторами ароматазы, полностью исключая ароматизацию тестостерона в эстрадиол [88]. Ряд пилотных и экспериментальных исследований показали эффективность применения андрогенных препаратов — ДГЭА (Прастерон) и тестостерона у постменопаузальных пациенток с сексуальными нарушениями и уrogenитальными расстройствами [88-91]. Кроме того, по мнению Maia H. et al., терапия тестостероном может быть эффективна для профилактики пролапса гениталий у женщин в постменопаузе за счет увеличения мышечной массы и силы мышц тазового дна и замедления деградации коллагена в связочном аппарате органов малого таза [92]. В лабораторных моделях самок со стрессовым недержанием мочи (СНМ) показано, что назначение им тестостерона оказывает благоприятное влияние на анатомо-функциональное состояние тазового дна, что подтверждено гистопатоморфологическими исследованиями, и уменьшает степень выраженности СНМП [93]. Сауан F. et al. в экспериментальном исследовании на самках крыс, подвергшихся овариоэктомии, выявили у них существенные нарушения функции мочевого пузыря, а при добавлении к терапии эстрогенами дополнительно препаратов тестостерона отмечалось более выраженное увеличение мышечной массы детрузора и улучшение коллагенового статуса мочевого пузыря по сравнению с группой контроля [94]. Несмотря на то, что назначение препаратов эстрогенов при выявлении менопаузальной вульвовагинальной атрофии является общепринятым методом лечения, в последнее время в качестве перспективных средств патогенетической терапии уrogenитальных симптомов у женщин многие авторы рассматривают вагинальные формы ДГЭА и тестостерона, имеющие ряд преимуществ,

одним из которых является высокая концентрация тестостерона, полученного в тазовой области при введении тестостерона через слизистую оболочку влагалища [95, 96]. Часть этого тестостерона может действовать через рецепторы к андрогенам, стимулирующие синтез белка и приводить к увеличению мышечной массы мышц тазового дна [92, 95, 96]. Это оказывает положительное влияние на механизмы недержания мочи, так как ослабление тазовых мышц и связок вследствие дистрофических изменений, причиной которых является старение и дефицит половых гормонов, является основным механизмом, лежащим в основе недержания мочи у женщин [30]. Тестостерон также оказывает противовоспалительные эффекты, так как он подавляет действие протеолитических ферментов, таких как металлопротеиназа, связанных с деградацией коллагена [97]. Так как этот фермент вовлечен в механизм развития пролапса внутренних гениталий, влагалищное использование тестостерона может оказаться эффективным способом профилактики развития этого состояния [98]. Применение трансдермального тестостерона у женщин с целью лечения гипоактивного расстройства сексуального желания было одобрено в Европейском Союзе летом 2007 года [26]. В настоящее время терапия различных гинекологических заболеваний и состояний андрогенными препаратами используется в США, Европейском Союзе, Великобритании, Бразилии и Австралии [26, 92].

Собственные исследования позволяют сделать вывод, что применение тестостерона у женщин в постменопаузе может быть эффективным средством терапии недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря как на фоне применения системной ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами, так и без нее [99, 100]. У пациенток со стрессовым недержанием мочи терапия андрогенами может незначительно уменьшать частоту эпизодов, но в целом существенно не влияет на проявления этого заболевания. Кроме нормализации функций мочеиспускания тестостерона ундеcanoат положительно влияет на настроение и работоспособность пациенток, значительно улучшая качество жизни [100]. Учитывая ключевую вклад половых гормонов в нарушения мочеиспускания и недержание у женщин, разные типы течения перименопаузы и разные жалобы, пациенткам должна проводиться заместительная гормональная терапия с учетом данных особенностей. Так, пациентки с клинически и лабораторно подтвержденным дефицитом андрогенов

не должны получать препарат ЗГТ с антиандрогенными свойствами, в связи с тем, что ряд жалоб (ожирение, снижение либидо, мышечная гипотония, ноктурия и др.), обусловленных дефицитом андрогенов, могут только усугубиться [69, 100]. В тоже время, при сохраненной секреции андрогенов, назначение препаратов с андрогенной активностью может привести к нежелательным явлениям андрогенизации: рост волос на лице, повышенная сальность кожи, чрезмерно повышенное либидо, прибавка мышечной массы [69]. При выборе препаратов для ЗГТ у женщин необходимо учитывать индивидуальные особенности каждой конкретной пациентки, основываясь на показатели ее гормонального профиля. При дефиците андрогенов у женщины с ноктурией следует подбирать препараты для ЗГТ с минимальным негативным эффектом на андрогеновый статус. Препараты, содержащие дидрогестерон, обладают нейтральным эффектом в отношении андрогенного статуса женщины, не оказывая ни андрогенного, ни антиандрогенного действия и не способны усугублять симптомы, вызванные снижением уровня тестостерона у пациенток (например, СНМП/ноктурия), у которых менопауза протекает с дефицитом, и эстрогенов и дефицитов андрогенов [69, 100]. Таким образом, на сегодняшний день имеются данные, что андрогены у женщин могут оказывать положительное влияние на различные органы и системы, в том числе, на выраженность СНМП/ноктурии, однако, отсутствие в нашей стране сертифицированных для женщин препаратов тестостерона не позволяет их широко применять в урогинекологической практике. С другой стороны, доказательных исследований по эффективности терапии андрогенами СНМП/ноктурии у женщин в доступной нам литературе пока крайне мало.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что диагностика и лечение СНМП являются междисциплинарной и комплексной проблемой как у мужчин, так и у женщин. При учете гормонозависимости всех структур урогенитального тракта у обоих полов следует признать ключевую роль половых гормонов в обеспечении всех его функций в целом и нормального анатомо-функционального состояния нижних мочевых путей, в частности. Не вызывает сомнений роль дефицита половых гормонов в патогенезе возраст-ассоциированных СНМП у мужчин и женщин. При этом,

если роль андрогенного дефицита в патогенезе многих урологических и соматических заболеваний индукторов СНМП у мужчин к настоящему времени достаточно хорошо изучена и продолжает активно исследоваться в связи с перспективностью данного научно-практического направления, то применительно к женщинам существующая долгая концепция преимущественной роли дефицита эстрогенов в развитии СНМП уже требует своего иного переосмысления. Тема андрогенного дефицита у женщин, в том числе, с позиций СНМП – новая и сложная, не только потому, что некоторые симптомы дефицита андрогенов могут быть схожи с симптомами дефицита эстрогенов, поэтому об андрогенной недостаточности у женщин принято говорить только при адекватном уровне эстрогенов, но и потому, что существуют определенные проблемы в лабораторной диагностике андрогенного дефицита, которые в последнее время, правда, практически ликвидированы в связи с появлением новых ультраточных методов определения тестостерона – масс-спектрального мультистероидного анализа, который уже доступен в рутинной практике. Терапия андрогенами имеет большие потенциальные возможности применения у женщин. Появление новых андрогенных препаратов, лишенных гепатотоксичности и отрицательного влияния на липидный спектр крови, а так же неэффективность эстрогенной и эстроген-гестагенной терапии у женщин при некоторых заболеваниях и состояниях заставляют искать новые подходы к гормональной терапии. Вместе с тем не определены границы безопасности при длительном применении андрогенов, отсутствуют алгоритмы их назначения при различной гинекологической патологии, что делает эту тему актуальной и вызывает большой научный и практический интерес. Вместе с тем, имеющиеся в литературе последних лет результаты немногочисленных клинико-экспериментальных исследований позволяют утверждать, что андрогенный дефицит у обоих полов – это клинико-патофизиологическая реальность, которая проявляется неспецифическими СНМП. Этот аспект междисциплинарной и комплексной проблемы СНМП пока не является клинически востребованным, но именно в решении задач андрогенного дефицита у мужчин и женщин можно увидеть будущее патогенетической терапии любых нарушений мочеиспускания, которые резко снижают качество жизни представителей обоих полов. ■

Резюме:

В обзорной статье на основе современных литературных данных и результатов собственных исследований рассматривается один из наименее изученных в отечественной литературе аспектов патофизиологии симптомов нижних мочевых путей (СНМП), связанный с ролью мужских половых гормонов (андрогенов) в их патогенезе у мужчин и женщин. С возрастом отмечается выраженный рост частоты СНМП и ноктурии в популяции независимо от пола, и одним из ключевых механизмов является возрастная дефицит половых гормонов, способствующий развитию гипоксической ишемии мочевого пузыря. Роль дефицита андрогенов в патогенезе мужских СНМП/ноктурии в настоящее время достоверно доказана. В противоположность этому, женские возраст-ассоциированные СНМП/ноктурия традиционно связываются лишь с дефицитом эстрогенов, однако, терапия эстрогенами не способна их ликвидировать так же эффективно, как терапия андрогенами у мужчин. Авторская концепция, подтвержденная собственным клиническим опытом и пока немногочисленными зарубежными исследованиями, состоит в том, что дефицит андрогенов у женщин является таким же возраст-ассоциированным эндокринологическим феноменом, как аналогичный дефицит у мужчин, который приводит к формированию гипоксической цистопатии и СНМП/ноктурии.

Эффективная патогенетическая терапия СНМП/ноктурии у обоих полов должна основываться на гормонозаместительной терапии, которая должна назначаться по результатам гормонального исследования как можно раньше. У мужчин стабилизация и ликвидация СНМП происходит на фоне андрогенозаместительной терапии. При лечении СНМП у женщин необходимо учитывать возможность наличия у них как дефицита эстрогенов, так и дефицита андрогенов (по отдельности или в сочетании) и проводить корректирующую гормональную фармакотерапию соответствующими препаратами.

Ключевые слова: половые гормоны, андрогены, андрогенный дефицит, симптомы нижних мочевых путей, ноктурия, гормонозаместительная терапия.

Key words: sexual hormones, androgens, androgen deficiency, low urinary tract symptoms, nocturia, hormone replacement therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Национальное руководство. [Под ред. Лопаткин Н.А.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
2. Oelke M., Bachmann A., Descalcaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU, 2013. 75 p.
3. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ, 2007. 162 с.
4. Wylie K, Malik F. Review of drug treatment for female sexual dysfunction. // J Urol. 2009. Vol. 20, N 10. P. 671-674.
5. Chute CG, Panser LA, Girman LJ. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. // J Urol. 1993. Vol. 150. P. 85-89.
6. Malmsten UGH, Milsom I, Molander U. Urinary incontinence and LUTS: an epidemiological study of men aged 45-99 years. // J Urol. 1997. Vol. 158. P. 1733-1737.
7. Jackson S. LUTS and nocturia in men and women: prevalence, aetiology and diagnosis. // Br J Urol Int. 1999. N 84, Suppl. 1. P. 5-8.
8. Van Dijk L, Kooij DG, Schelevis FG. Nocturia in Dutch adult population. // Br J Urol Int. 2002. Vol. 90, N 7. P. 644-648.
9. Weiss JP, Blavias JG. Nocturia. // Curr Urol Rep. 2003. Vol. 4, N 5. P. 362-366.
10. Thurhoff JW. OAB. Evidence from the Urologist's Perspective. // Eur Urol Suppl. 2003. Vol. 2, N 5. P. 10-15.
11. Wyndaele J. The overactive bladder. // Br J Urol Int., 2001. Vol. 88, N 2. P. 135-140.
12. Stewart W, Herzog R, Wein AJ. Prevalence and impact of overactive bladder in the US: Results from the NOBLE program. // Neurol Urodyn., 2001. Vol. 20, N 4. P. 403-422.
13. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. // BMJ. 2003. Vol. 326, N 7394. P. 841-854.
14. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. // Rev Urol. 2010. Vol. 12, N 4. P. 157-180.
15. Дильман В.И. Эндокринологическая онкология. М.: Медицина, 1983. 408 с.
16. Ханю М., Малкович С.Б., Вейн А.Дж. Руководство по клинической урологии. [Пер. с англ. под ред. Аляева Ю.Г.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 543 с.
17. Weiss JP, Stember DS., Blavias JG. Nocturia in adults: classification. // NeuroUrol Urodyn. 1997. Vol. 16, N 5. P. 401.
18. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. // Br J Urol Int. 2002. Vol. 90, N 3. P. 11-15.
19. Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. // BJU Int. 2005. Vol. 95. P. 103-109.
20. Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. // BJU Int. 2008. Vol. 101. P.1542-1546.
21. Rohrmanns S, Nelson WG, Rifai N. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // Urol. 2007. Vol. 69. P.708-713.
22. Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. // Androl. 2008. Vol. 40, N 4. P.259-264.
23. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, Moran C, Marcovici I, Prins GS. Location and concentration of estrogen, progesterone and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. // NeuroUrol Urodyn., 1995. Vol. 14, N 1. P. 87-96.
24. Keast JR. The autonomic nerve supply of male sex organs--an important target of circulating androgens. // Behav Brain Res. 1999. Vol. 105, N 1. P. 81-92.
25. Hall R, Andrews PL, Hoyle CH. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder. // Eur J Pharmacol. 2002. Vol. 449, N 3. P. 301-309.
26. Davis S. R. Androgen treatment in woman. // Med J Australia. 1999. Vol. 170. P. 545-549.
27. Pace G, Palumbo P, Miconi G, Silvestri V, Cifone MG, Vicentini C. PDE-5 and NOS II mRNA expression in menopausal women: a molecular biology study. // World J Urol. 2011. Vol. 29, N 2. P. 243-248.
28. Palmeira CC, Ashmawi HA, Posso IP. Sex and pain perception and analgesia. // Rev Bras Anesthesiol. 2011. Vol. 61, N 6. P. 814-828.
29. Silberzahn-Jandt G. Differences in pain perception of women and men. Mini skirt and muscle shirt. // Pflege Z. 2011. Vol. 64, N 10. P. 584-586.
30. Ho MH, Bhatia NN, Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract. // Curr Opin Obstet Gynecol. 2004. Vol. 16, N 5. P. 405-409.
31. Козлов С.А. Состояние половой функции у больных аденомой предстательной железы: Дис. канд. мед. наук. М., 2005. 147 с.
32. Радзинский В.Е., Калинин С.Ю., Апетов С.С. Терапия андрогенами в гинекологической практике. // Вестник РУДН. 2010. N 6. С. 196-204.
33. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литера, 2006. 208 с.
34. Вишневский А. Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и обоснование методов их консервативного лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1998. 25 с.
35. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с.
36. Сивков А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // В кн.: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Лопаткина Н.А.]. М., 1999. С. 91-116.
37. Kester RR, Moorpan UM, Gousse AE, Alver JE, Gintautas J, Gulmi FA, Abadir AR, Kim H. Pharmacological characterization of isolated human prostate. // J Urol. 2003. Vol. 170, N 3. P. 1032-1038.
38. Nickel JC. The use of alpha(1)-adrenoceptor antagonists in lower urinary tract symptoms: beyond benign prostatic hyperplasia. // Urol. 2003. Vol. 62. P. 34-41.
39. Burnett AL, Maguire MP, Chamness SL, Ricker DD, Takeda M, Lepor H, Chang TS. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. // Urol. 1995. Vol. 45, N 3. P. 435-439.
40. Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. // Urol. 1995. Vol. 45, N 3. P. 440-446.
41. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 2005. Vol. 174, N 1. P. 1327-1433.
42. McVary KT. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. // BJU Int. 2006. Vol. 97, Suppl. 2. P. 23-28.
43. McVary KT, Bautista OM., Kusek J. The association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 2003. Vol. 169. P. 322.



Стоит быть мужчиной!



**Контролируемая терапия
дефицита тестостерона**



44. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. // *J Urol*. 1993. Vol. 150, N 2, Pt. 1. P. 351-358.
45. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. // *Circ Res*. 2000. Vol. 87, N 10. P. 840-844.
46. Cho JJ, Cadet P, Salamon E, Mantione K, Stefano GB. The non-genomic protective effects of estrogen on the male cardiovascular system: clinical and therapeutic implications in aging men. // *Med Sci Monit*. 2003. Vol. 9, N 3. P. 63-68.
47. Haas CA, Seftel AD, Razmjouei K, Ganz MB, Hampel N, Ferguson K. Erectile dysfunction in aging: upregulation of endothelial nitric oxide synthase. // *Urol*. 1998. Vol. 51, N 3. P. 516-522.
48. Mevorach RA, Bogaert GA, Kogan BA. Role of nitric oxide in fetal lower urinary tract function. // *J Urol*. 1994. Vol. 152. P. 510-514.
49. Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. // *Br J Pharmacol*. 1992. Vol. 107, N 1. P. 178-184.
50. Чупрына П.С., Деревянченко В.И., Щелков С.В. Доброкачественная гиперплазия простаты, осложненная ОЗМ, и уровень тестостерона крови. // *Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье»*. М., 2008. С. 66-67.
51. Ansari MA, Begum D, Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia. // *Ann Saudi Med*. 2008. Vol. 28, N 3. P. 174-178.
52. Karazindiyanoğlu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. // *Aging Male*. 2008. Vol. 11, N 3. P. 146-149.
53. Chang IH, Oh SY, Kim SC. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. // *J Urol*. 2009. Vol. 182, N 1. P. 215-220.
54. Kim MK, Zhao C, Kim SD, Kim DG, Park JK. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. // *Aging Male*. 2012. Vol. 15, N 2. P. 90-95.
55. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. // *Andrologia*. 2009. Vol. 41, N 1. P. 7-13.
56. Kalinchenko S, Vishnevsky EL, Koval AN. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. // *Aging Male*. 2008. Vol. 11, N 2. P. 57-61.
57. Amano T, Imao T, Takemae K, Iwamoto T, Nakanome M. Testosterone replacement therapy by testosterone ointment relieves lower urinary tract symptoms in late onset hypogonadism patients. // *Aging Male*. 2010. Vol. 13, N 4. P. 242-246.
58. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Cellai I, Maneschi E, Serni S, Gacci M, Carini M, Piccinni MP, Saad F, Adorini L, Vannelli GB, Maggi M. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. // *J Endocrinol*. 2012. Vol. 212, N 1. P. 71-84.
59. Shigehara K, Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. // *Korean J Urol*. 2011. Vol. 52, N 10. P. 657-663.
60. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. // *Differentiation*. 2011. Vol. 82, N 4-5. P. 184-199.
61. Тюзиков И.А., Мартов А.Т., Греков Е.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы (обзор литературы). // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. N 3. С. 39-46.
62. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии. // *Consilium Medicum*. 2012. N 7. С. 19-24.
63. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А., Греков Е.А. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? // *Эффективная фармакотерапия. Урология*. 2012. N 4. С. 20-22.
64. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А. Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5 α -редуктазы в лечении пациентов ДГПЖ с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность. // *Consilium Medicum*. 2012. N 7. С. 10-18.
65. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J., Gooren L.J., Giltay E.J., Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2010. Vol. 73, N 5. P. 602-612.
66. Балан В.Е., Анкирская А.С., Есесидзе З.Т., Муравьева В.В. Патогенез атрофического цистourethritis и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии. // *Consilium Medicum*. 2001. T.3, N 7. С. 326-331.
67. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М.: Практическая медицина, 2010. 208 с.
68. Калинин С.Ю., Апетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // *Лечащий врач*. 2010. N 8. С. 78-83.
69. Калинин С.Ю., Апетов С.С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу). // *Consilium Medicum*. 2012. T. 14, N 6. С. 80-84.
70. Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. // *J Sex Med*. 2009. Vol. 6, N 1. P. 8-18.
71. Davison S L, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 90, N 7. P. 3847-3853.
72. Azziz R, Nestler JE, Dewailly D. Androgen excess disorders in women. Second Edition. Humana Press, 2007.
73. Diamanti-Kandaraki E, Mitrakou A, Hennes MM, Platanissiotis D, Kakkas N, Spina J, Georgiadou E, Hoffmann RG, Kissebah AH, Raptis S. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. // *Metabolism*, 1995. Vol. 44, N 4. P. 525-531.
74. Lasco A, Cucinotta D, Gigante A, Denuzzo G, Pedulla M, Trifiletti A, Frisina N. No changes of peripheral insulin resistance in polycystic ovary syndrome after long-term reduction of endogenous androgens with leuprolide. // *Eur J Endocrinol*. 1995. Vol. 133, N 6. P. 718-722.
75. Sherwin BB. Use of combined estrogen-androgen preparations in the postmenopause: evidence from clinical studies. // *Int J Fertil Womens Med*. 1998. Vol. 43, N 2. P. 98-103.
76. Guay AT. Decreased testosterone in regularly menstruating women with decreased libido: a clinical observation. // *J Sex Marital Ther*. 2001. Vol. 27, N 5. P. 513-519.
77. Braunstein G D, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: randomized placebo-controlled trial. // *Arch Intern Med*. 2005. Vol. 165, N 14. P. 1582-1589.
78. Davis SR, Bouchard C, Kroll R, Moufarege A, Von Schoultz B. The effect of a testosterone transdermal system on hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women not receiving systemic estrogen therapy, the aphrodite study. // *82-nd Annual Meeting of the Endocrine Society*; Boston USA, 2006.
79. Nathorst-Boos J, Floter A, Jarcander-Rollf M, Carlström K, Schoultz Bv. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological well-being. // *Maturitas*. 2006. Vol. 53, N 1. P. 11-18.
80. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE, Mazer NA. Transdermal Testosterone Treatment in Women with Impaired Sexual Function after Oophorectomy. // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 343, N 10. P. 682-688.
81. Sahinkanat T, Ozturk E, Ozkan Y, Coskun A, Ekerbicer H. The relationship between serum testosterone levels and bladder storage symptoms in a female population with polycystic ovary syndrome. // *Arch Gynecol Obstet*. 2011. Vol. 284, N 4. P. 879-884.
82. Pessina MA, Hoyt RF Jr, Goldstein I, Traish AM. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147, N 1. P. 61-69.
83. Traish AM, Kim SW, Stancovic M, Goldstein I, Kim NN. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. // *J Sex Med*. 2007. Vol. 4, N 3. P. 609-619.
84. Worboys S, Kostopoulos D, Teede H, McGrath B, Davis S. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in postmenopausal women already receiving estrogen. // *J Clin Endocr Met*. 2001. Vol. 86, N 1. P. 158-161.
85. Musicki B, Liu T, Lagoda GA, Bivalacqua TJ, Strong TD., Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures. // *J Sex Med*, 2009. Vol. 6, Suppl 3. P. 247-253.
86. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Урогенитальные расстройства в постменопаузе и заместительная гормональная терапия. // *Акушерство, гинекология, репродуктология*. 2010. N 317, тематический номер, лекция.
87. Sylvestre C, Buckett' W. Is there a role for androgens in premenopausal women? // In: Tularidi T, Gelfand M.[eds.]. Androgens and reproductive aging. London: Taylor & Francis; 2006. P. 93-97.
88. Witherby S. Efficacy and safety of topical testosterone for atrophic vaginitis in breast cancer patients on aromatase inhibitors: a pilot study. // *Breast Cancer Res Treat*. 2007. Vol. 106, Iss. 1 Suppl. Abstract 6086.
89. Melisko M, Rugo H, DeLuca A, Park J, Moasser M, Goldmen M. A phase II study of vaginal testosterone cream vs Estring for vaginal dryness or decreased libido in woman with early stage breast cancer treated with aromatase inhibitors. // *Cancer Res*. 2009. Vol. 69, N 24, Suppl. 3. P. 5038.
90. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount Sh, Littenberg B, Maclean ChD, Wood M, Muss H. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. // *Oncologist*, 2011. Vol. 16, N 12. P. 424.
91. Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. // *Maturitas*. 2011. Vol. 70, N 1. P. 22-25.
92. Maia H, Casoy J, Valente J. Testosterone replacement therapy in climacteric: benefits beyond sexuality. // *Gynecol. Endocrinol*. 2009. Vol. 25, N 1. P. 12-20.
93. Mammadov R, Simsir A, Tuglu I, Evren V, Gurer E, Özyurt C. The effect of testosterone treatment on urodynamic findings and histopathomorphology of pelvic floor muscles in female rats with experimentally induced stress urinary incontinence. // *Int Urol Nephrol*. 2011. Vol. 43, N 4. P.1003-1008.
94. Cayan F, Tek M, Balli E, Oztuna S, Karazindiyanoğlu S, Cayan S. The effect of testosterone alone and testosterone + estradiol therapy on bladder functions and smooth muscle/collagen content in surgically menopause induced rats. // *Maturitas*. 2008. Vol. 60, N 3-4. P. 248-252.
95. Kokot-Kierepa M, Bartuzi A, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. Local estrogen therapy-clinical implications-2012 update. // *Ginekol Pol*. 2012. Vol. 83, N 10. P. 772-777.
96. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. // *Climacteric*. 2012. Vol. 15, N 3. P. 267-274.
97. Ishikawa T, Harada T, Kubota T, Aso T. Testosterone inhibits matrix metalloproteinase-1 production in human endometrial stroma cells in vitro. // *Reproduction*. 2007. Vol. 133, N 6. P. 1233-1239.
98. Alperin M, Moalli PA. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006. Vol. 18, N 5. P. 544-550.
99. Калинин С.Ю. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде. // *Лечащий врач*. 2009. N 3. С. 28-30.
100. Калинин С.Ю., Апетов С.С., Греков Е.А., Тишова Ю.А. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушения мочеиспускания у женщин в постменопаузе. // *Лечащий врач*. 2012. N 3. С. 20-22.