



# Глобулин, связывающий половые стероиды: эволюция представлений о биологических функциях и диагностическом значении в норме и при патологии

Е.А. Греков<sup>1</sup>, А.Г. Дзидзария<sup>2</sup>, И.А. Тюзиков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника *Hormone Life*; 123022, Москва, ул. 1905 года, 23

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России» (РНЦРР); 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

<sup>3</sup>Медицинский центр «Тандем-Плюс»; 150000, Ярославль, Первомайский пер., 3в

**Контакты:** Игорь Адамович Тюзиков, [phoenix-67@list.ru](mailto:phoenix-67@list.ru)

Половые стероидные гормоны (андрогены, эстрогены) играют критически важную роль в эндокринной регуляции функций организма человека в норме и при различной патологии. В процесс реализации половыми стероидными гормонами своих функций вовлечены многочисленные сложные механизмы их транспортировки от места синтеза к клеткам-мишеням, среди которых важнейшую роль играет синтезирующийся в печени и поступающий в системный кровоток глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС). До недавнего времени ГСПС рассматривался практически только лишь как специфическая транспортная система половых стероидов (андрогенов, эстрогенов) к клеткам-мишеням. Ранние исследования продемонстрировали увеличение уровня ГСПС крови по мере увеличения возраста человека, однако только сравнительно недавно был установлен полиморфизм гена ГСПС, который предопределяет генетически детерминированную различную степень аффинитета данного транспортного белка к половым стероидным гормонам (андрогенам, эстрогенам) у разных людей, что позволяет рассматривать ГСПС не только как уникальный индивидуальный транспортный белок крови, но и как уникальный сывороточный регулятор активности и тканевой биодоступности половых стероидов. Современные исследования также показали тесные взаимосвязи сывороточного уровня ГСПС с некоторыми заболеваниями человека, что позволяет рассматривать данный транспортный белок не только как их потенциальный серологический маркер, но и как непосредственный самостоятельный механизм их патогенеза.

**Ключевые слова:** глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС), половые стероидные гормоны, андрогены, эстрогены, возраст, полиморфизм гена ГСПС.



## Sex Steroids Binding Globulin: the evolution of views about biological functions and diagnostic significance in normal and pathological conditions

Е.А. Греков<sup>1</sup>, А.Г. Дзидзария<sup>2</sup>, И.А. Туузиков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Clinic Hormone Life; 123022, Moscow, 1905 Year St., 23*

<sup>2</sup> *Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia (RNCRR), 117997, Moscow, Profsoyuznaya St., 86;*

<sup>3</sup> *Medical Center Tandem-Plus, 150000 Yaroslavl, Pervomaisky Lane, 3v*

**Contacts:** Igor A. Tyuzikov, [phoenix-67@list.ru](mailto:phoenix-67@list.ru)

### Resume

Sex steroid hormones (androgens, estrogens) play a critical role in the endocrine regulation of human body functions in normal and in various pathologies. Numerous complex mechanisms of their transportation from the site of synthesis to target cells are involved in the process of realization of their functions by sex steroid hormones, among which the most important role is played by sex steroids binding globulin (SSBG), synthesized in the liver and entering the systemic circulation. Until recently, SSBG was considered practically only as a specific transport system of sex steroids (androgens, estrogens) to target cells. Early studies have demonstrated an increase in the SSBG level in the blood as a person's age increases, however, only relatively recently a polymorphism of the SSBG gene was established, which determines the genetically determined different degree of affinity of this transport protein to sex steroid hormones (androgens, estrogens) in different people, which allows us to consider SSBG not only as a unique individual transport protein of blood, but also as a unique serum regulator of the activity and tissue bioavailability of sex steroids. Modern studies have also shown close interrelations of the serum level of GSPS with some human diseases, which allows us to consider this transport protein not only as their potential serological marker, but as a direct independent mechanism of their pathogenesis.

**Keywords:** sex steroid binding globulin (SSBG), sex steroid hormones, androgens, estrogens, age, SSBG gene polymorphism.

### Введение

Все большее количество фактических научных данных показывает ключевую роль половых стероидных гормонов (прежде всего, андрогенов и эстрогенов) в обеспечении общего здоровья и профилактики различных возраст-ассоциированных патологических состояний и заболеваний у обоих полов. В частности, андрогены у мужчин благоприятно влияют на композиционный состав тела [1], костно-мышечную систему [2,3], когнитивные функции [4–6], показатели кардиометаболического здоровья [7,8], иммунитет [9] и целый ряд других показателей мужского здоровья. Помимо влияния на соматические расстройства и симптомы, проведенные исследования также показали, что половые стероиды (в частности, тестостерон) играют важную роль в психическом здоровье и патофизиологии психических и нейро-дегенеративных расстройств у мужчин [10–12].

Выраженность биологических эффектов андрогенов и эстрогенов в клетках-мишенях существенно зависит от целого ряда различных факторов, среди которых в контексте темы настоящего обзора следует назвать не только их суммарную (общую) концентрацию в системном кровотоке, но и уровень биодоступной фракции половых стероидов, которая, в свою очередь, зависит от концентрации их транспортных белков плазмы крови —

альбуминов и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), которая способна изменяться под влиянием различных гормонально-метаболических, негормональных и лекарственно-опосредованных факторов или даже быть генетически детерминированной, что также необходимо принимать во внимание при изучении метаболизма и оценке клинических эффектов половых стероидных гормонов у обоих полов [13]. За последнее десятилетие произошел существенный прорыв в понимании биологической роли ГСПС в физиологии и патофизиологии половых стероидных гормонов, однако в отечественной литературе эти достижения мировой науки отражены явно недостаточно.

### ГСПС: структура, сайты синтеза в организме и аффинитет к половым стероидам

Молекула человеческого ГСПС представляет собой полипептид молекулярной массой 43–44 кДа, состоящий из 373 аминокислот, которые образуют собой тандемный повтор G-подобных доменов ламинина со стероид-связывающим доменом, находящемся на N-конце полипептидной цепи [14]. Ген, кодирующий синтез ГСПС (ген SSBG), находится на коротком плече хромосоме 17, а его структурная организация эволюционно консервативна и экспрессируется у



большинства позвоночных [15]. Однако, м-РНК гена ГСПС, кодирующего его основной печеночный синтез, демонстрируют альтернативный сплайсинг, который кодирует отдельную фракцию ГСПС, получившую название андроген-связывающий белок (АСБ), отличающийся от м-РНК классического ГСПС наличием экзона I (экзон А), который не влияет на посттрансляционные модификации, необходимые для секреции ГСПС [16]. У людей и крыс АСБ вырабатывается в клетках Сертоли и Лейдига, а также в кардиомиоцитах, однако его физиологическая роль в периферических тканях остается малоизученной, хотя есть предположения, что данный белок регулирует местную биодоступность андрогенов. Таким образом, по своей биологической сущности АСБ — это тот же ГСПС, только синтезирующийся не в печени (главный сайт синтеза), а в репродуктивной системе и кардиомиоцитах [17]. Понимание структуры и функций ГСПС значительно продвинулось после того, как была установлена структура N-концевого ламинина G-подобного домена молекулы ГСПС и было показано, что андрогены и эстрогены конкурентно взаимодействуют с одним и тем же сайтом связывания стероидов, но расположенным в противоположных и инвертированных ориентациях, и что каждая субъединица гомодимера ГСПС содержит сайт связывания стероидов [14]. Исследования также выявили местоположение сайта связывания кальция, предположительно, важного как для димеризации, так и для стероидного связывания ГСПС, и дали представление о том, как хелатирование кальция в плазме, обработанной ЭДТА, нарушает эти критические структурные и функциональные свойства молекулы ГСПС [18]. Кроме того, показано, что атом цинка, расположенный в месте, которое, по-видимому, является входом в сайт связывания стероидов человеческого ГСПС, специфически снижает его сродство к эстрогенам [18]. Этот цинк-связывающий участок ГСПС вряд ли будет полностью занят, поскольку концентрация свободного цинка в плазме очень низкая, но он может быть занят во внесосудистых тканевых отделах, таких как предстательная железа и мужской репродуктивный тракт, где уровни цинка исключительно высоки [18]. Как было упомянуто ранее, основным (классическим) сайтом синтеза ГСПС традиционно считается печень, и поскольку она является центральным органом метаболизма ГСПС, многие метаболические заболевания с вовлечением в патологический процесс печени (ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, гепатиты, циррозы печени и т.д.) приводят к существенному изменению уровня ГСПС в сыворотке крови, что непременно отражается на концентрации свободных (биодоступных) фракций половых стероидных гормонов (прежде всего,

тестостерона и эстрадиола) [19, 20]. Предполагается, что синтез ГСПС в печени связан с активностью  $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR- $\gamma$ ) под влиянием фермента АМР-протеинкиназы (АМРК), взаимодействие которых имеет решающее значение для запуска ядерного фактора гепатоцитов-4 (HNF-4) как главнейшего необходимого промотора секреции ГСПС в печени [21]. Синтез ГСПС также был выявлен в жировой ткани, предстательной железе и головном мозге (гипоталамусе и гипофизе), в котором он пространственно тесно связан с нейронами, продуцирующими окситоцин, но физиологическая роль этих внепеченочных сайтов синтеза ГСПС остается не до конца понятной, хотя, как и в случае с андроген-связывающим белком (АСБ), который, предположительно, регулирует местную биодоступность андрогенов в миокарде и яичках, ГСПС, синтезируемый в адипоцитах, предстательной железе и нейронах головного мозга, выполняет в них аналогичную функцию локального управления биодоступностью половых стероидных гормонов [22].

Согласно данным литературы, относительное сродство (аффинитет) различных половых стероидов (прежде всего, андрогенов и эстрогенов) к ГСПС можно описать следующей формулой: аффинитет к дигидротестостерону (ДГТ) > аффинитет к тестостерону > аффинитет к андростендиолу > аффинитет к эстрадиолу > аффинитет к эстрону, из которой следует, что ДГТ обладает наибольшим аффинитетом к ГСПС, который превышает соответствующий показатель для тестостерона примерно в 5 раза, а для эстрадиола — примерно в 20 раз [23]. Если говорить о надпочечниковых андрогенах, то сывороточный дегидроэпиандростерон (ДГЭА) слабо связывается с ГСПС, сывороточный дегидротестостерона сульфат (ДГЭА-С) практически с ним не связан, а андростендион связывается исключительно с альбумином сыворотки крови [23]. Что касается прогестерона, то до 80% его в системном кровотоке связывается с альбумином, еще около 18% связывается с кортикостероид-связывающим глобулином, всего около 1% связывается с ГСПС и только 2% прогестерона находится в сыворотке крови в свободном состоянии [23].

### Факторы, влияющие на уровень сывороточного ГСПС

Нормативы референсных значений сывороточного ГСПС у мужчин чаще всего описываются в литературе в диапазоне значений 13–71 нмоль/л, а женщин — в среднем в 1,5 раза выше (18–114 нмоль/л), при этом предположение, что сывороточная концентрация ГСПС в норме приблизительно соответствует возрасту здорового мужчины, а повышение ГСПС выше



указанного референса у мужчин, является одним из лабораторных признаков возрастного мужского гипогонадизма [24]. Однако, с одной стороны, пороговое значение 71 нмоль/л для постановки диагноза мужского гипогонадизма устраивает не всех специалистов, занятых этой проблемой, с другой стороны, в соответствующей литературе нет единого мнения о нижней границе свободного расчетного уровня тестостерона, зависящего от величины ГСПС, с весьма широким диапазоном предлагаемых значений нижней границы нормального уровня свободного расчетного тестостерона (225–243–280–347 пмоль/л), которые в большинстве консенсусов сегодня составляет 243 пмоль/л [25, 26].

Несмотря на методологические трудности интерпретации «нормальных» значений сывороточного ГСПС, в современной литературе описаны многочисленные факторы, оказывающие через различные механизмы свое влияние на уровень ГСПС в сыворотке крови, при этом роль многих других потенциальных регуляторов синтеза ГСПС остается не до конца понятной и недостаточно изученной [27–30] (таблица 1).

### Возрастная динамика сывороточного уровня ГСПС у мужчин и женщин

Наличие референтных значений для половых стероидов и уровней ГСПС, зависящих от возраста, имеет решающее значение для обеспечения надлежащей интерпретации результатов исследований и их клинического применения. Однако текущая литература по референтным значениям для конкретного возраста крайне недостаточна и ограничивается исследованием только одного конкретного гормона или фокусируется только на одном поле. Для решения этого методологического пробела только в последние годы появились надежные эпидемиологические данные, основанные на крупных популяционных

когортных исследованиях, всесторонне исследующих эстрогены, андрогены и ГСПС у обоих полов в зависимости от возраста.

*Handelsman D.J. et al.* (2016) исследовали возрастные тенденции уровней сывороточного тестостерона и ГСПС у мужчин и женщин в возрасте от 10 до 90 лет на основе большой выборки результатов лабораторного исследования 110 712 проб крови за 7 лет наблюдений (2007–2013 годы) [31]. Уровень общего тестостерона и ГСПС в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноанализатора на высокопроизводительной мультиплексной платформе, поддерживающей иммунный анализ на основе электрохемилюминесценции. Предел обнаружения иммунного анализа сывороточного общего тестостерона составлял 0,4 нмоль/л, а для сывороточного ГСПС – 1 нмоль/л. Свободный тестостерон рассчитывали с использованием эмпирического уравнения, которое было подтверждено в двух крупных исследованиях с участием более 6000 образцов в сравнении с лабораторными измерениями с помощью равновесного диализа как стандартного эталонного метода определения уровня свободного тестостерона [31]. Авторы выявили выраженное пубертатное повышение уровня сывороточного тестостерона у мужчин, которое достигало максимума в возрасте 20 лет и далее стабилизировалось к 40 годам, после чего его уровень оставался флуктуирующим, существенно снижаясь в возрасте старше 70 лет. Уровень ГСПС в сыворотке крови у мужчин демонстрировал высокие предпубертатные показатели, после чего уровень ГСПС снижается до минимума у мужчин в возрасте 20 лет и остается сравнительно стабильным до шестого десятилетия с последующим постепенным, прогрессирующим повышением [31] (рис. 1.).

У женщин уровень циркулирующего общего тестостерона достиг максимума в позднем подростковом возрасте и постепенно снижался в течение

Повышают уровень ГСПС	Понижают уровень ГСПС
Адипонектин	Акромегалия и избыток гормона роста
Возраст	Андрогены и андрогенная терапия
Гепатиты	Антиэстрогены
Гипертиреоз	Гестагены
Дефицит гормона роста	Гиперинсулинемия/инсулинорезистентность
Дефицит тестостерона	Гипотиреоз
Избыток эстрогенов	Кортикостероиды
Нервная анорексия	Моносахариды (глюкоза и фруктоза)
Синтетические лиганды PPAR-γ (тиазолидиндионы)	Недостаточное питание (дефицит белка)
Фентоин	Нефротический синдром
Физические нагрузки	Ожирение и избыточная масса тела
Цирроз печени	Провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли – α (TNF-α) и интерлейкин-1 β (IL-1β))
	Пролактин

Таблица 1. Установленные факторы, влияющие на сывороточный уровень ГСПС [27–30]



следующих двух десятилетий, но оставался относительно стабильным во время менопаузы и после нее [31]. У женщин надир уровня ГСПС достигался раньше, причем его уровень постепенно повышался с возрастом и особенно после 70 лет. У женщин также наблюдался второй пик ГСПС в репродуктивном возрасте, отражающийся только в верхних центилях, что авторы связывают с последствиями гормональных сбоев во время беременности и использования оральных контрацептивов [31] (рис. 2.).

Авторы исследования указывают, что ограничением этого исследования является его зависимость от прямых методов иммунного анализа, использованных для определения общего тестостерона в крови, которые являются неточными по сравнению с измерениями, основанными на масс-спектрометрии, особенно при низких уровнях циркулирующего тестостерона, как у женщин и детей, а также гипогонадных и очень старых мужчин [31]. Еще одним ограничением явилось то, что в этом анализе использовалось расчетное, а не прямое измерение свободного тестостерона методом равновесного диализа, поскольку этот трудоемкий референтный метод золотого стандарта был неосуществим в обычной лаборатории. Нельзя также исключать, что одиночный анализ ГСПС, использованный в этом исследовании, может количественно отличаться от данных других методов оценки ГСПС или редких генетических полиморфизмов ГСПС. Тем не менее модели, зависящие от возраста, вряд ли будут существенно изменены такими систематическими различиями, если они существуют [31].

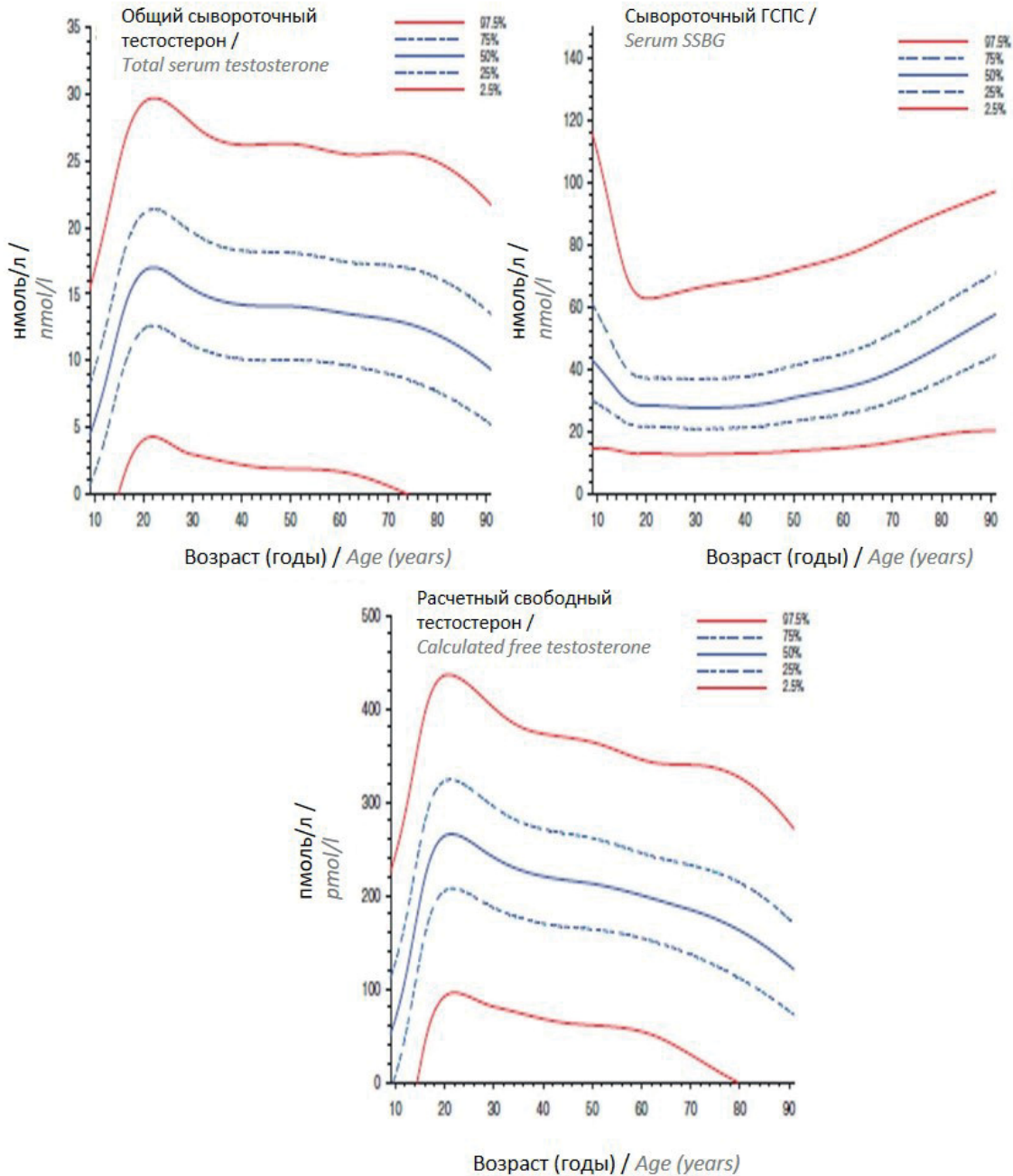
*Aribas E. et al.* в 2022 году опубликовали результаты крупного исследования по изучению возрастных концентраций общего эстрадиола, общего тестостерона, расчетного индекса свободных андрогенов (ИСА), ГСПС, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и андростендиона у мужчин и женщин, используя данные из большой проспективной когорты Роттердамского исследования (2006–2008 годы) [32]. Общий эстрадиол и ГСПС измеряли с помощью автоматического иммунного анализа, а андрогены – с помощью жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии у 3291 пациента. Средний возраст составил 56,8 года (диапазон 45,6–79,9 года) лет у мужчин и 56,9 года (диапазон 45,7–79,9 года) у женщин [32]. По данным исследователей, среди мужчин общий уровень эстрадиола и ГСПС демонстрировал тенденцию к увеличению начиная с 45 лет. У женщин общий эстрадиол и ГСПС демонстрировали тенденцию к снижению с 45 года до 60 лет, а начиная с 60 лет ГСПС демонстрировал тенденцию к росту. Что касается общего тестостерона, то четкая тенденция к его возрастному

снижению наблюдалась среди мужчин, но не среди женщин. Другие изученные андрогены демонстрировали аналогичную тенденцию к снижению у обоих полов начиная с 45 лет [32] (рис. 3.).

Авторы исследования указывают на очевидные половые различия в динамике уровней ГСПС с возрастом. В то время как уровни ГСПС увеличивались у мужчин с 45 лет, среди женщин наблюдалась U-образная зависимость. Однако самый низкий и самый высокий контрольные диапазоны были разными для возрастных категорий как у мужчин, так и у женщин. Важно отметить, что U-образная тенденция у женщин также была отражена в контрольных диапазонах [32]. По мнению авторов исследования, в то время как снижение уровня ГСПС у женщин после 45 лет отражает параллельное снижение уровня эстрадиола, наблюдаемое увеличение уровня ГСПС с 60 лет и далее пока необъяснимо и заслуживает дальнейшего изучения. Аналогичным образом механизмы, лежащие в основе наблюдаемой возрастной тенденции ГСПС у мужчин, также еще предстоит установить, так как предыдущие исследования показали, что эстрадиол может повышать, а андрогены могут снижать уровень ГСПС, однако точная роль половых стероидов и их взаимодействие с ГСПС может оказаться более сложным, чем предполагалось ранее, и даже носить двунаправленный характер, который пока остается невыясненным [32].

### Научная эволюция представлений о биологических функциях ГСПС

Классическая гипотеза (теория) свободных гормонов, сформулированная еще *Mendel C.M.* в 1989 году, гласит, что на биологическую активность конкретного гормона влияет его несвязанная (свободная) фракция, а не фракция, связанная с плазменными белками [33]. Согласно данной теории, перемещение гормона в клетку *in vivo* зависит не только от этой свободной фракции, но и от диссоциации гормона от его связывающих белков, скорости кровотока, скорости поглощения в клетке и катаболизма / секвестрации гормона внутри клетки, и эти компоненты транспортного процесса автор назвал процессом переноса свободных гормонов. *Mendel C.M.* (1989) также указывал, что вероятность того, что эта гипотеза верна для любого гормона, будет в значительной степени зависеть от того, какая стадия процесса поглощения тканями (поток плазмы, диссоциация от белков, связывающих плазму, приток или внутриклеточная элиминация) ограничивает скорость чистого поглощения этого гормона тканями. Автор полагает, что гипотеза о свободных гормонах может быть верна, даже если поглощение гормона тканями происходит

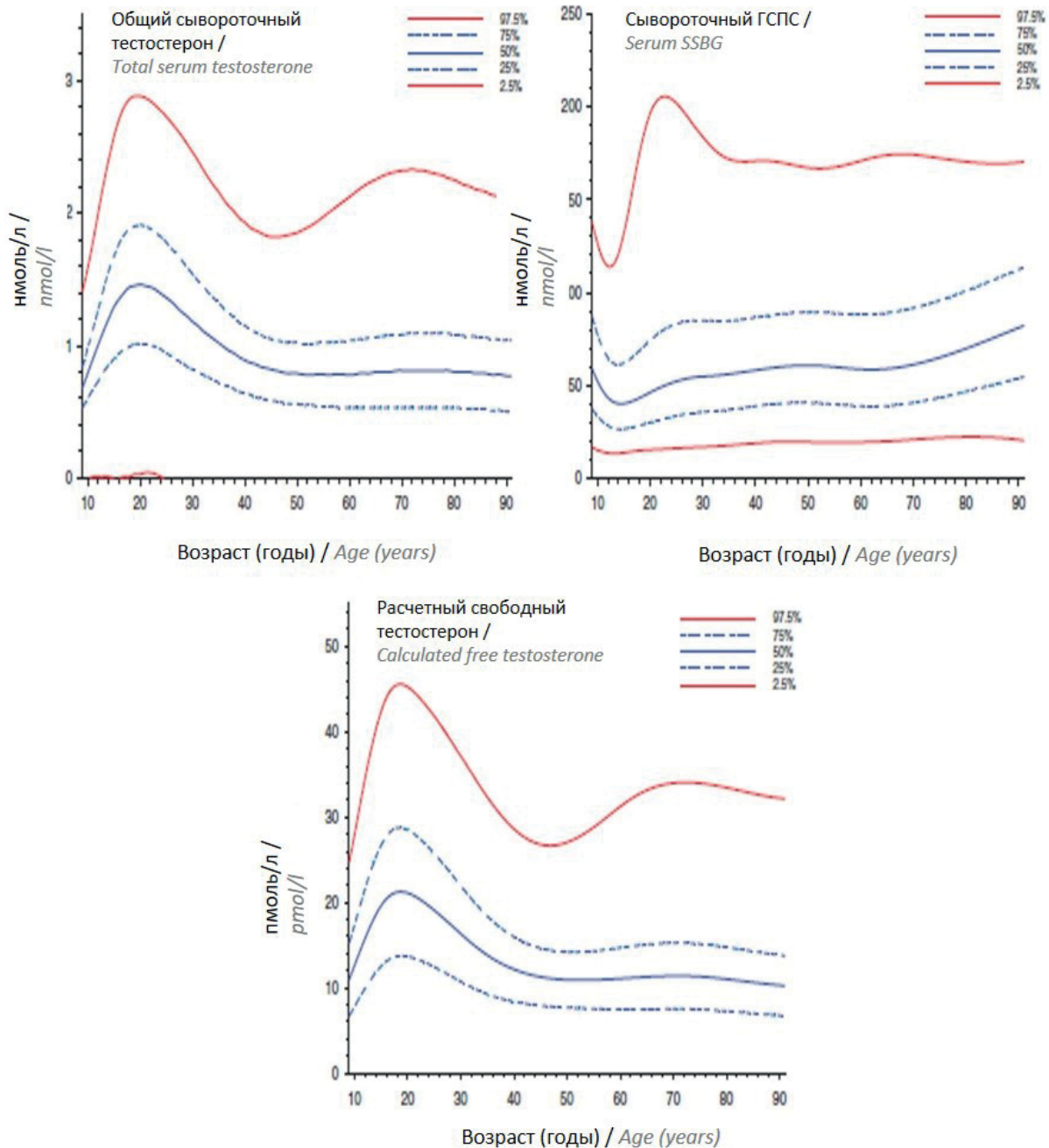


**Рисунок 1.** Возрастная динамика уровней общего/свободного тестостерона и ГСПС у мужчин [31]  
**Fig.1.** Age-related dynamics of the levels of total/free testosterone and SSBG in men [31]

с помощью механизма, который воздействует непосредственно на один или несколько циркулирующих пулов гормона, связанных с белками. Тем не менее гипотеза о свободных гормонах, скорее всего, не верна для всех гормонов по отношению ко всем тканям. Вероятно, это справедливо по отношению ко всем тканям в отношении гормонов щитовидной железы, кортизола и гидроксированных метаболитов витамина D (25 (ОН)-витамина D). Однако для многих

других стероидных гормонов это, вероятно, справедливо в отношении одних тканей, но не в отношении других тканей (в частности, печени), а для некоторых стероидных гормонов (в частности, прогестерона) эта гипотеза может вообще не сработать [33].

В соответствии с гипотезой свободных гормонов считается, что у мужчин примерно 35–75% циркулирующего в плазме общего тестостерона с высоким сродством и необратимо связывается с

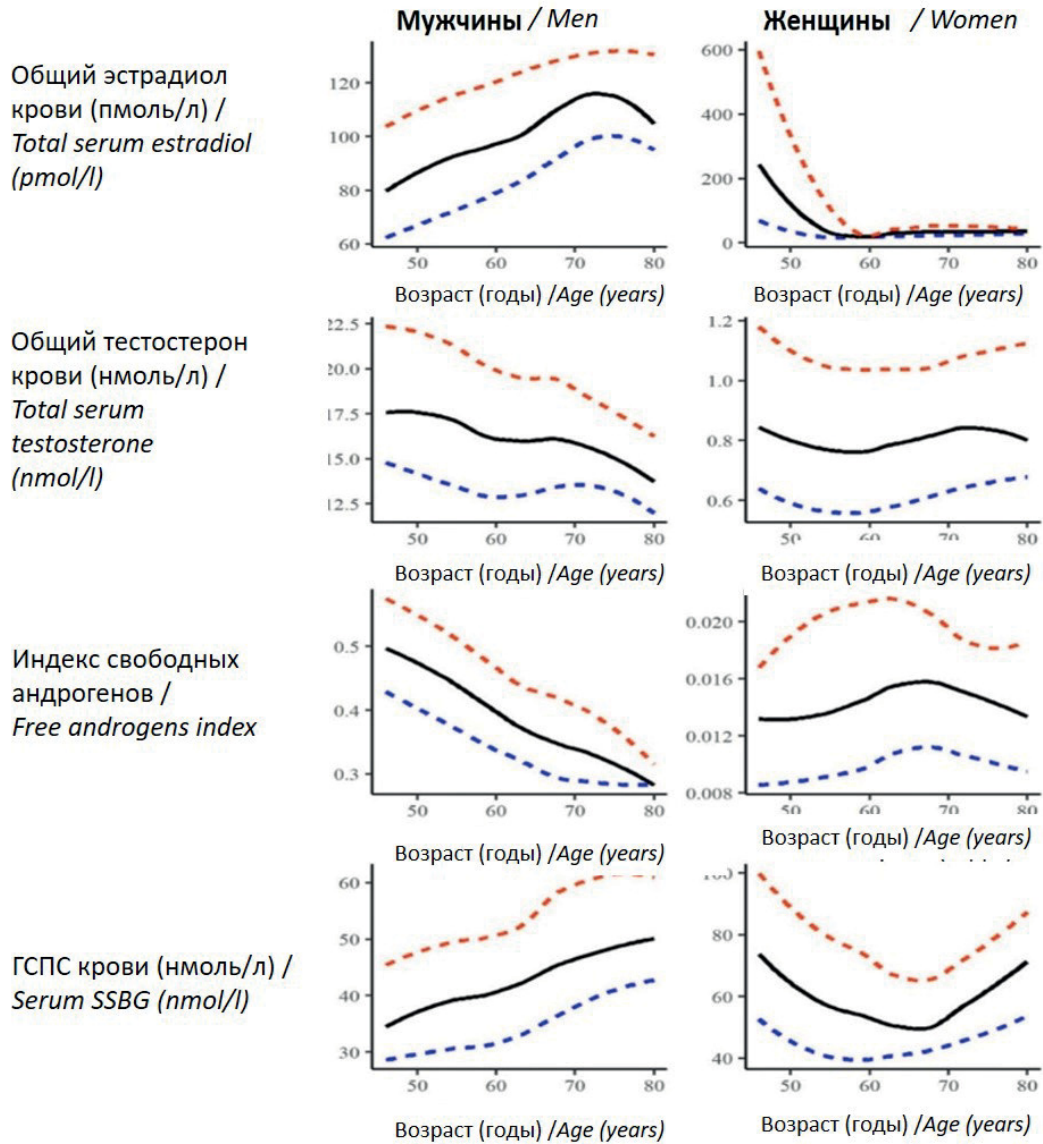


**Рисунок 2.** Возрастная динамика уровней общего/свободного тестостерона и ГСПС у женщин [31]  
**Fig.2.** Age-related dynamics of the levels of total/free testosterone and SSBG in women [31]

циркулирующим ГСПС (что делает его недоступным, или неактивным тестостероном), около 25–65% общего тестостерона непрочно и обратимо связано с альбуминами крови (эта фракция, которая может связываться с рецепторами тестостерона и оказывать биологическое действие), а остальные 1–2% плазменного тестостерона циркулируют в свободной форме, являясь наиболее активной фракцией тестостерона, оказывающей эффекты на клетки-мишени (так

называемый биодоступный, или биоактивный тестостерон) [34, 35].

Однако, несмотря на то что классическая гипотеза свободных гормонов утверждает, что биодоступный стероидный гормон, т.е. тот, который оказывает действие при связывании со своим рецептором, представляет собой несвязанную (свободную фракцию) стероидных гормонов, новые литературные данные указывают на то, что циркулирующий ГСПС не только



**Рисунок 3.** Возрастная динамика общего/свободного тестостерона и ГСПС у мужчин и женщин [32]  
**Fig. 3.** Age-related dynamics of the levels of total/free testosterone and SSBG in men and women [32]

является пассивным переносчиком (транспортером) половых стероидных гормонов, но и активно регулирует поглощение тестостерона и передачу сигналов андрогенов в некоторых тканях [36]. ГСПС также может непосредственно высвобождать гормоны в определенных тканях и клетках, что может влиять как на выработку, так и на действие половых гормонов, а также на экспрессию и функцию циркулирующего ГСПС [36]. Кроме того, половые гормоны, связанные с циркулирующим ГСПС, могут изменять сродство ГСПС к его периферическим рецепторам, а внутриклеточная экспрессия ГСПС в клетках проксимальных семенных канальцев яичек увеличивает поглощение дигидротестостерона и продлевает экспрессию генов,

чувствительных к андрогенам [37]. По мнению современных авторов, с открытием специфического мембранного рецептора, связывающего ГСПС, должен быть реализован новый подход к классической гипотезе свободных гормонов. Так, *Goldstajn M.S. et al.* (2016) пишут о том, проведенные исследования гена ГСПС и его экспрессии, а также их клеточной сигнализации дают новые знания о влиянии определенных сигнальных путей на клеточном уровне, влияющих на уровень ГСПС, и поддерживают утверждение, что ГСПС — это не просто периферически синтезируемый печеночный белок-ловушка для тестостерона [38]. Предполагается участие ГСПС в активной регуляции сигналов тестостерона через специфические мембранные рецепторы





ГСПС и путем локальной экспрессии андроген-связывающих белков в некоторых тканях-мишенях (в частности, в яичках и, возможно, в предстательной железе, а также в кардиомиоцитах), по-видимому, для достижения в них более высоких локальных концентраций тестостерона [39].

Некоторыми исследователями было также высказано предположение, что ГСПС может даже выходить из системного кровообращения в некоторые ткани и взаимодействовать непосредственно с белками на плазматических мембранах определенных типов клеток и что это может способствовать либо доставке связанных с ГСПГ половых стероидов через механизмы эндоцитоза, либо передаче сигналов, опосредованных рецепторами клеточных мембран с участием активации мембранных регуляторных белков типа мегалина/кубилина [40]. В частности, исследования на мышах показали, что молекула ГСПС действительно выходит из кровеносных сосудов в некоторых тканях (строма эндометрия и придатка яичка) и накапливается там во внеклеточных тканевых компартментах, но биологическое значение этого явления остается непонятным [41]. Вместе с тем в клинических исследованиях у человека данный феномен выхода ГСПС в ткани пока не описан [42].

### Полиморфизм гена ГСПС и его диагностическое значение

Методологические проблемы диагностического значения высоких или низких уровней ГСПС связаны не только с тем, что существует большое количество различных факторов, влияющих на уровень и скорость синтеза ГСПС в печени и, соответственно, на его сывороточный уровень, влияющий в свою очередь на фракцию свободного тестостерона. При этом хорошо известно, что измерение свободного тестостерона является очень сложной лабораторной задачей для рутинной клинической практики, так как методы равновесного диализа как золотого стандарта диагностики слишком сложны и дороги для использования в обычных клинических лабораториях, результаты не согласованы и, следовательно, не существует общих контрольных интервалов, облегчающих интерпретацию результатов [43]. С другой стороны, алгоритмы, полученные для вычисления свободного тестостерона расчетными методами, неточны, поскольку они были основаны на ошибочных моделях связывания общего тестостерона с ГСПС, однако они все еще могут давать клинически полезные результаты. Определение индекса свободных андрогенов не рекомендуется использовать у мужчин из-за неточности при экстремальных концентрациях ГСПС, а у женщин он также может давать неточные результаты

при низких концентрациях ГСПС [43]. Если следовать гипотезе о свободных гормонах, то расчет свободного тестостерона может предложить наилучший путь вперед, но для повышения точности необходимы более точные уравнения, и они должны быть получены на основе детального знания о связывании тестостерона с ГСПС [43]. Но есть еще одна проблема диагностической ценности определения уровня ГСПС, которая пока остается вне поля зрения рутинной клинической практики и которая связана с тем, что математические модели, используемые для расчета уровней свободных андрогенов или эстрогенов в плазме, в настоящее время основаны на измерениях ГСПС, полученных с помощью радиоиммунного анализа (РИА) или иммуноферментного анализа (ИФА), и основаны на предположениях, что все молекулы ГСПС реагируют одинаково иммунологически и обладают идентичными свойствами, связывающими половые стероиды. Однако, как показывают данные литературы, эти исходные предположения являются ошибочными, поскольку некоторые биохимические варианты ГСПС не распознаются в иммунологических анализах, в то время как другие варианты имеют аномальное сродство к половым стероидам, включая вариант гена ГСПС P156L с пониженным сродством к тестостерону, который присутствует у ~1% европеоидов и увеличивает свободную фракцию тестостерона в крови мужчин-носителей [44, 45]. В данном случае речь идет о феномене несинонимических полиморфизмов гена ГСПС у человека, и это становится важной проблемой, поскольку несколько других относительно распространенных вариаций в кодирующей последовательности ГСПС человека связаны с аномальными уровнями ГСПС в плазме крови [42]. Так, часто наблюдается вариант гена ГСПС типа SNP (rs6259), который вызван заменой Asp327 остатком Asn (D327N) и создает дополнительный N-связанный сайт гликозилирования, что замедляет плазменный клиренс ГСПС, и носители данного гена всегда имеют повышенные уровни ГСПС, которые отрицательно связаны с риском развития, например, сахарного диабета 2-го типа [46]. Несколько других полиморфизмов в некодирующих областях гена человеческого ГСПС, по-видимому, также влияют на выработку ГСПС в печени и его уровень в крови, связанные с различными гормональными или метаболическими заболеваниями [47] (таблица 2).

Следовательно, полиморфизм гена ГСПС может оказывать существенное влияние на индивидуальный уровень аффинитета ГСПС к половым стероидам, и, следовательно, уровень свободных половых стероидов в крови и клиническую картину, но эти данные пока не учитываются в рутинной лабораторной

диагностике. Однако предоставленные выше литературные источники подчеркивают настоятельную необходимость в проведении у ряда больных с аномальными уровнями сывороточного ГСПС, не объяснимыми влиянием известных или установленных факторов (таблица 1), генетических исследований полиморфизма гена ГСПС и высокочувствительных масс-спектрометрических методов для измерения как общего тестостерона, так и ГСПС в крови для более детального понимания патофизиологической сущности имеющегося у пациента нарушения обмена половых стероидных гормонов с целью выработки правильной и оптимальной тактики его коррекции.

### ГСПС как перспективный серологический маркер патологии человека

Результаты современных исследований поддерживают точку зрения, что ГСПС может выступать в качестве одного из гормональных посредников между различными эндокринными тканями и определенно вносит свой вклад в патофизиологические механизмы многих гормонально-метаболических заболеваний, таких как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, остеопороз, заболевания почек, онкологические заболевания и, возможно, ряд других менее изученных заболева-

ний [48–50]. По мнению некоторых экспертов, уровень сывороточного ГСПС может в будущем стать новым потенциальным биохимическим маркером различных возраст-ассоциированных заболеваний и биологического старения в целом, хотя результаты исследований пока неоднородны и порой противоречивы [38]. Используя результаты обследования 3264 мужчин и женщин из большого популяционного когортного исследования, *Aribas E. et al.* (2021) изучили у них распределение уровней ГСПС в сыворотке крови по возрасту, вычислили суммарный балл факторов сердечно-сосудистого риска и исследовали средние уровни ГСПС по категориям суммарного балла факторов риска и стратифицировали этих рисков, используя модели линейной регрессии для изучения ассоциаций между уровнями ГСПС в сыворотке крови и возрастом и потенциальными регуляторами ГСПС, включая индекс массы тела (ИМТ), инсулин натощак, половые стероиды, тироксин и триглицериды [51]. Результаты показали, что среди мужчин наблюдалось линейное увеличение уровня ГСПС с возрастом, а среди женщин наблюдалась U-образная закономерность. При этом участники с большим количеством сердечно-сосудистых факторов риска имели более низкие уровни ГСПС, а при стратификации по возрасту у пожилых участников были более высокие уровни ГСПС [51].

Описанные полиморфизмы	Частота по базам данных	Аминокислотные изменения	Влияние на синтез и/или активность ГСПС
rs373254168	0.00008	T7N	Потеря O-гликозилирования
rs143521188	<0.00008	T48I	Неэффективная димеризация / нарушение связывания Ca <sup>2+</sup> / снижение сродства к ДГТ
rs373769356	0.00008	R123C	Пониженное сродство к ДГТ / повышенное сродство к эстрадиолу
rs143269613	0.00008	R123H	Пониженное сродство к ДГТ / повышенное сродство к эстрадиолу
rs368589266	0.00008	R135C	Повышенное сродство к эстрадиолу
rs6258	0.006	P156L	Уменьшенное сродство к тестостерону
rs145273466	0.0005	L165M	Повышенное сродство к эстрадиолу
rs372114420	0.00008	E176K	Повышенное сродство к эстрадиолу
rs146779355	0.00008	G195E	Низкая секреция / пониженное сродство к ДГТ
N/A	Неизвестна	G195R	Отсутствие секреции
rs6259	0.09	D327N	Продуцируемый / дополнительный сайт N-гликозилирования / нормальное связывание со стероидами

**Таблица 2.** Несинонимические полиморфизмы гена ГСПС и их влияние на синтез и биологическую активность печеночного ГСПС [42, 46, 47]

**Fig. 3.** Age-related dynamics of the levels of total/free testosterone and SSBG in men and women [32]



Yeap B.V. et al. (2019), используя данные поперечного исследования 2913 мужчин в возрасте  $76,7 \pm 3,2$  лет с анализом утренних образцов крови на тестостерон (Т), дигидротестостерон (ДГТ), эстрадиол (Е2) (масс-спектрометрия) и ГСПС (иммунный анализ), установили, что средняя разница за десятилетие составила для Т  $-0,46$  нмоль/л, для ДГТ  $-0,11$  нмоль/л, для Е2  $-7,5$  пмоль/л, для ГСПС  $+10,2$  нмоль/л, для длины теломер лейкоцитов  $-0,065$  [52]. При этом ГСПС имел обратную корреляцию с длиной теломер ( $r = -0,053$ ,  $P = 0,004$ ). По данным авторов исследования, у пожилых мужчин ни уровень Т, ни уровень ДГТ не связаны с длиной теломер лейкоцитов, в то время как уровень Е2 был положительно, а уровень ГСПС был отрицательно связан с длиной теломер лейкоцитов [52]. Напротив, новейшее исследование 167 706 британских мужчин (средний возраст — 58 лет) с поправкой на социально-демографические факторы, образ жизни и медицинские факторы показало, что уровни общего тестостерона и ГСПС сыворотки крови в многофакторном анализе были обратно связаны со стандартизированной длиной теломер лейкоцитов, то есть мужчины с более высоким уровнем общего тестостерона или ГСПС имели более короткие теломеры, что, по мнению исследователей, опровергает протективную роль тестостерона в замедлении биологического старения у мужчин [53].

В настоящее время существует гипотеза, что мужское бесплодие, эректильная дисфункция, мужской гипогонадизм, рак предстательной железы и ряд других заболеваний мужской половой и репродуктивной системы, помимо традиционных этиологических факторов, могут быть связаны со снижением биодоступности тестостерона из-за его повышенного связывания с ГСПС [54]. По данным Liang G. et al. (2021), именно уровень ГСПС имел самую сильную корреляцию с клиническими проявлениями возрастного мужского гипогонадизма, поэтому именно его уровень может быть в ближайшем будущем использован в качестве раннего предиктора наступления симптоматического возрастного гипогонадизма у мужчин [55, 56].

Некоторые исследователи склонны рассматривать ГСПС как основной сигнальный белок, ответственный за мужское бесплодие, в связи с чем разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов ГСПС может стать, по их мнению, новым эффективным методом фармакотерапии мужского бесплодия [57]. В частности, в экспериментах по виртуальному скринингу и молекулярному докингу три новых препарата — криптомизрин, дорсилурин Е и изоигуэстерин — были идентифицированы как потенциальные ингибиторы ГСПС с аффинностью связывания  $-9,2$ ,  $-9,0$  и  $-8,8$  ккал/моль соответственно [57]. Так-

же было обнаружено, что они обладают более высоким сродством к связыванию, чем контрольный препарат анастрозол ( $-7,0$  ккал/моль). В дополнение к благоприятным фармакологическим свойствам эти три лучших фитохимических вещества не показали побочных эффектов при фармакокинетических оценках [57]. Несколько профилей моделирования молекулярной динамики, среднеквадратичное отклонение, радиус вращения, среднеквадратичная флуктуация, водородные связи и площадь поверхности, доступная растворителю, поддерживали лучшую стойкость и стабильность трех лучших белково-лигандных комплексов по сравнению с контрольным препаратом в течение периода моделирования 100 нс. Эти комбинаторные подходы к разработке лекарств указывают на то, что эти три фитохимических вещества могут быть разработаны в перспективе в качестве потенциальных лекарств для лечения мужского бесплодия [57].

Самый последний научный тренд изучения биологических функций ГСПС в организме человека заключается в том, что уровень ГСПС не просто достоверно коррелирует с некоторыми заболеваниями, но ГСПС может играть важную роль как одного из самостоятельных патогенетических механизмов этих заболеваний, что поднимает биологическое значение ГСПС на качественно новый уровень современной физиологии, патофизиологии, эндокринологии и клинической медицины [58]. В частности, недавнее общегеномное исследование ассоциаций выявило кластер генов липогенеза *de novo*, которые влияют на уровень ГСПС в сыворотке крови, а также было показано, что ГСПС функционирует как настоящий гепатокин, по крайней мере, у женщин, снижая риск развития сахарного диабета 2-го типа [58]. Фармакологические методы лечения, повышающие уровень сывороточного ГСПС, такие как, например, ингибиторы липогенеза *de novo* или  $\beta$ -агонисты рецепторов гормонов щитовидной железы, могут обеспечить перспективные направления в лечении и профилактике сахарного диабета 2-го типа у обоих полов и синдрома поликистозных яичников у женщин [58]. В однофакторном менделевском рандомизационном анализе генетически обусловленные более высокие уровни ГСПС имели причинно-следственную связь с более низким риском рака предстательной железы (отношение шансов = 0,944, 95% доверительный интервал ДИ = 0,897–0,993,  $p = 0,027$ ) и обратную связь с уровнем биодоступного тестостерона (отношение шансов = 0,945, 95% доверительный интервал ДИ = 0,926–0,965,  $p = 1,62E-07$ ) без учета других факторов [59]. Более того, увеличение на одно стандартное отклонение ( $59,5$  пмоль/л) уровня биодоступного тестостерона было достоверно связано с увеличением общего



риска рака предстательной железы на 22,0% (отношение шансов = 1,220, 95% доверительный интервал ДИ = 1,064–1,398,  $p = 0,004$ ) после корректировки на уровень ГСПС [59]. Результаты этого исследования подтверждают потенциально защитный причинный эффект генетически обусловленного более высокого уровня ГСПС в отношении не только рака предстательной железы, но и доброкачественной гиперплазии предстательной железы при общем посредничестве такого модифицируемого фактора риска, как биодоступный тестостерон [59]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить механизмы выявленной связи между ГСПС, биодоступным тестостероном, доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы, потому что управление ГСПС и биодоступным тестостероном может быть ценной стратегией профилактики опухолевых заболеваний предстательной железы [60].

### Заключение

Проведенный обзор литературы убедительно показал, как по мере изучения биологических функций ГСПС в организме человека кардинально меняется наше классическое представление о нем исключительно лишь как о белке-переносчике половых стероидных гормонов, который тем не менее вносит ключевой вклад в регуляцию их биодоступности. Вместе с тем показано, что имеются существенные ограничения современных методов измерения концентраций ГСПС в плазме крови, которые используются в алгоритмах для расчета уровней свободных половых стероидов, и этот факт подчеркивает необходимость разработки и внедрения более точных методов лабораторной диагностики. Но, несмотря на эти методологические проблемы, за последнее десятилетие произошли важные прорывы в нашем понимании ре-

гуляции синтеза и функций ГСПС. Так, новые генетические исследования выявили особенности структуры молекулы ГСПС, продемонстрировав ключевую роль хелатов кальция и цинка в регуляции ее активности, а также полиморфизмы гена ГСПС, которые могут оказывать влияние на результаты оценки и диагностическую ценность определения сывороточного ГСПС в рутинной практике, о чем мы ранее практически не знали и не говорили. Новые исследования молекулярных механизмов, ответственных за регуляцию выработки ГСПС в печени, объясняют, как отклонения в уровне сывороточного ГСПС связаны с рисками и последствиями различных заболеваний, связанных с аномальным воздействием половых стероидных гормонов, и как сывороточный уровень ГСПС может быть использован в качестве потенциального серологического маркера начала заболевания или степени его тяжести. Более того, имеющиеся данные позволяют высказать гипотезу о том, что уровень ГСПС не просто достоверно коррелирует с некоторыми возраст-ассоциированными заболеваниями, но сам ГСПС может играть непосредственную роль одного из самостоятельных патогенетических механизмов этих заболеваний, что поднимает биологическое значение данного белка на качественно новый уровень современной физиологии, патофизиологии, эндокринологии и клинической медицины, делая ГСПС перспективным универсальным биохимическим маркером старения человека. Таким образом, в настоящее время наблюдается растущая тенденция к дальнейшему изучению биологических функций ГСПС в организме человека, которые в будущем позволят объективнее, достовернее и более всесторонне оценить биологическую роль и диагностическую ценность ГСПС с физиологической, патофизиологической и клинической точек зрения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mangolim A.S., Brito L.A.R., Nunes-Nogueira V.D.S. Effectiveness of testosterone replacement in men with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2021; 186 (1):123–35. DOI: 10.1530/EJE-21-0473.
2. Mohamad N.V., Soelaiman I. N., Chin K.Y. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1317–24. DOI:10.2147/cia.S115472.
3. Parahiba S.M., Ribeiro É.C.T., Corrêa C., et al. Effect of testosterone supplementation on sarcopenic components in middle-aged and elderly men: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2020;142:111106. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111106.
4. Gurvich C., Hoy K., Thomas N., Kulkarni J. Sex differences and the influence of sex hormones on cognition through adulthood and the aging process. *Brain Sci* 2018; 8 (9):163. DOI:10.3390/brainsci8090163.
5. Glisic M., Mujaj B., Rueda-Ochoa O.L., et al. Associations of endogenous estradiol and testosterone levels with plaque composition and risk of stroke in subjects with carotid atherosclerosis. *Circ Res* 2018; 122 (1): 97–105. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311681.
6. Sumien N., Cunningham J.T., Davis D.L., et al. Neurodegenerative Disease: Roles for Sex, Hormones, and Oxidative Stress. *Endocrinol* 2021;162 (11):185. DOI: 10.1210/endoocr/bqab185.
7. Alwani M., Yassin A., Talib R., et al. Cardiovascular Disease, Hypogonadism and Erectile Dysfunction: Early Detection, Prevention and the Positive Effects of Long-Term Testosterone Treatment: Prospective Observational, Real-Life Data. *Vasc Health Risk Manag* 2021; 17: 497–508. DOI: 10.2147/VHRM.S309714.
8. Kaur H., Werstuck G.H. The Effect of Testosterone on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in Men: A Review of Clinical and Preclinical Data. *CJC Open* 2021; 3(10):1238–48. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.05.007.
9. Shepherd R., Cheung A.S., Pang K., et al. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. *Front Immunol* 2021; 11: 604000. DOI: 10.3389/fimmu.2020.604000.



10. Asselmann E., Kische H., Haring R, et al. Prospective associations of androgens and sex hormone-binding globulin with 12-month, lifetime and incident anxiety and depressive disorders in men and women from the general population. *J Affect Disord* 2019; 245: 905–11. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.052.
11. Bianchi V.E. Impact of Testosterone on Alzheimer's Disease. *World J Mens Health* 2022; 40 (2): 243–56. DOI: 10.5534/wjmh.210175.
12. Giannos P., Prokopidis K., Church D.D., et al. Associations of Bioavailable Serum Testosterone With Cognitive Function in Older Men: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023; 78 (1):151–7. DOI: 10.1093/gerona/glac162.
13. Gibert C., Teoli J., Lefevre C., et al. Sex hormone binding globulin: The importance of establishing sex-based reference values. *Ann Endocrinol (Paris)* 2023; 84 (1):52–6. DOI: 10.1016/j.ando.2022.09.024.
14. Avvakumov G.V., Cherkasov A., Muller Y. A., Hammond G. L. Structural analyses of sex hormone-binding globulin reveal novel ligands and function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316 (1): 13–23. DOI: 10.1016/j.mce.2009.09.005.
15. Bobe J., Guiguen Y., Fostier A. Diversity and biological significance of sex hormone-binding globulin in fish, an evolutionary perspective. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316 (1): 66–78. DOI: 10.1016/j.mce.2009.09.017.
16. Joseph D.R. Sequence and functional relationships between androgen-binding protein/sex hormone-binding globulin and its homologs protein S, Gas6, laminin, and agrin. *Steroids* 1997; 62 (8–9): 578–88. DOI: 10.1016/s0039-128x(97)00045-7.
17. Jankowska E.A., Ponikowski P. Sex hormone-binding globulin and heart failure: a passive carrier of steroid hormones or an active hormone itself? *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2009; 62 (12):1353–5. DOI: 10.1016/s1885-5857(09)73528-5.
18. Grishkovskaya I., Avvakumov G.V., Sklenar G., et al. Crystal structure of human sex hormone-binding globulin: steroid transport by a laminin G-like domain. *EMBO J* 2000; 19 (4): 504–12. DOI: 10.1093/emboj/19.4.504.
19. Song M.J., Choi J.Y. Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:1053709. DOI: 10.3389/fendo.2022.1053709.
20. Bourebaba N., Ngo T., Śmieszek A., Bourebaba L., et al. Sex hormone binding globulin as a potential drug candidate for liver-related metabolic disorders treatment. *Biomed Pharmacother* 2022; 153:113261. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113261.
21. Basualto-Alarcón C., Llanos P., García-Rivas G., et al. Classic and Novel Sex Hormone Binding Globulin Effects on the Cardiovascular System in Men. *Int J Endocrinol* 2021; 2021:5527973. DOI: 10.1155/2021/5527973.
22. Gebhart V.M., Caldwell J.D., Rodewald A., et al. Estrogen receptors and sex hormone binding globulin in neuronal cells and tissue. *Steroids* 2019; 142: 94–9. DOI: 10.1016/j.steroids.2018.06.015.
23. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Ed. Becker K, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W, Kahn CR. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. 2512 p.
24. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Обследование мужчины. М.: Практическая медицина, 2014. 112 с. [Kalinchenko S.YU., Tyuzikov I.A., Tishova YU.A., Vorslov L.O. Obsledovanie muzhchiny. M.: Prakticheskaya medicina, 2014. 112 s. (In Russ.).]
25. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M., et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of testosterone deficiency in men. *The Aging Male* 2021; 24 (1):119–38. DOI: 10.1080/13685538.2021.1962840.
26. Røys E.Å., Guldhaug N.A., Viste K., et al. Sex Hormones and Adrenal Steroids: Biological Variation Estimated Using Direct and Indirect Methods. *Clin Chem* 2023; 69 (1):100–9. DOI: 10.1093/clinchem/hvac175.
27. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с. [Kalinchenko S.YU., Tyuzikov I.A. Prakticheskaya andrologiya. M.: Prakticheskaya medicina, 2009. 400 s. (In Russ.).]
28. Hammond G.L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol* 2016; 230 (1): 13–25. DOI: 10.1530/JOE-16-0070.
29. Cienfuegos S., Corapi S., Gabel K., et al. Effect of Intermittent Fasting on Reproductive Hormone Levels in Females and Males: A Review of Human Trials. *Nutrients* 2022; 14 (11): 2343. DOI: 10.3390/nu14112343.
30. Kjaergaard A.D., Marouli E., Papadopoulou A., et al. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol* 2021; 36 (3): 335–44. DOI: 10.1007/s10654-021-00721-z.
31. Handelsman D.J., Sikaris K., Ly P.L. Estimating age-specific trends in circulating testosterone and sex hormone-binding globulin in males and females across the lifespan *Ann Clin Biochem* 2016; 53(Pt3): 377–84. DOI: 10.1177/0004563215610589.
32. Aribas E., Roeters van Lenep J.E., De Rijke Y.B., et al. Sex steroids and sex steroid-binding globulin levels amongst middle-aged and elderly men and women from general population. *Eur J Clin Invest* 2022; 52 (12): 13866. DOI: 10.1111/eci.13866.
33. Mendel C.M. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 1989; 10 (3): 232–74. DOI: 10.1210/edrv-10-3-232.
34. Rosner W., Hryb D. J., Kahn S.M., et al. Interactions of sex hormone-binding globulin with target cells. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316 (1): 79–85. DOI: 10.1016/j.mce.2009.08.009.
35. Goldman A.L., Bhasin S., Wu F.C.W., et al. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocrine Reviews* 2017; 38 (4): 302–24. DOI: 10.1210/er.2017-00025.
36. Khan M.S., Hryb D.J., Hashim G.A., et al. Delineation and synthesis of the membrane receptor-binding domain of sex hormone-binding globulin. *J Biological Chem* 1990; 265 (30): 18362–5. PMID: 2170408.
37. Hong E.-J., Sahu B., Jänne O. A., Hammond G.L. Cytoplasmic accumulation of incompletely glycosylated SHBG enhances androgen action in proximal tubule epithelial cells. *Mol Endocrinol* 2011; 25 (2): 269–81. DOI: 10.1210/me.2010-0483.
38. Goldstajn M.S., Toljan K., Grgic F., et al. Sex hormone binding globulin (SHBG) as a marker of clinical disorders. *Coll Antropol* 2016; 40 (3): 211–8. PMID: 29139641.
39. Mohammadrezaei A., Mokhtari Ardekani A., Abbasalizad-Farhangi M., et al. Association Between Sex Hormone-Binding Globulin, Atherogenic Indices of Plasma Among Young Sedentary Males. *Nutr Metab Insights* 2023; 16: 11786388231155006. DOI: 10.1177/11786388231155006.
40. Hammes A., Andreassen T.K., Spoelgen R., et al. Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. *Cell* 2005; 122(5):751–62. DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.032.
41. Ng K.M., Catalano M.G., Pinos T., et al. Evidence that fibulin family members contribute to the steroid-dependent extravascular sequestration of sex hormone-binding globulin. *J Biol Chem* 2006; 281:15853–61. DOI: 10.1074/jbc.M512370200.
42. Hammond G.L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol* 2016; 230(1):13–25. DOI: 10.1530/JOE-16-0070.
43. Keevil B.G., Adaway J. Assessment of free testosterone concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 190: 207–11. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.008.
44. Wu T.S., Hammond G.L. Naturally occurring mutants inform SHBG structure and function. *Mol Endocrinol* 2014; 28: 1026–38. DOI: 10.1210/me.2014-1058.
45. Ohlsson C., Wallaschofski H., Lunetta K.L., et al. Genetic determinants of serum testosterone concentrations in men. *PLoS*



- Genetics 2011; 7: 1002313. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002313.
46. Ding E.L., Song Y., Manson J.E., et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *New Engl J Med* 2009; 361: 1152–63. DOI:10.1056/NEJMoa0804381.
47. Xita N., Tsatsoulis A. Genetic variants of sex hormone-binding globulin and their biological consequences. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 60–5. DOI:10.1016/j.mce.2009.08.025.
48. Zhang H., Chen C., Zhang X., et al. Association between sex hormone-binding globulin and kidney function in men: results from the SPECT-China study. *Chin Med J (Engl)* 2022; 135(17): 2083–8. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002046.
49. Qu X., Donnelly R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 8191. DOI: 10.3390/ijms21218191.
50. Bulut G., Kosem M., Bulut M.D., et al. Is Immunohistochemical Sex Hormone Binding Globulin Expression Important in the Differential Diagnosis of Adenocarcinomas? *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(18): 8203–10. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.18.8203.
51. Aribas E., Kavousi M., Laven J.S.E., et al. Aging, Cardiovascular Risk, and SHBG Levels in Men and Women From the General Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(10): 2890–900. DOI: 10.1210/clinem/dgab470.
52. Yeap B.B., Hui J., Knudman M.W., et al. Cross-sectional associations of sex hormones with leucocyte telomere length, a marker of biological age, in a community-based cohort of older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 90(4): 562–9. DOI: 10.1111/cen.13918.
53. Marriott R.J., Murray K., Budgeon C.A., et al. Serum testosterone and sex hormone-binding globulin are inversely associated with leucocyte telomere length in men: a cross-sectional analysis of the UK Biobank study. *Eur J Endocrinol* 2023; 188 (2):15. DOI: 10.1093/ejendo/lvad015.
54. Wan Q., Xie Y., Zhou Y., Shen X. Research progress on the relationship between sex hormone-binding globulin and male reproductive system diseases. *Androl* 2021; 53(1):13893. DOI: 10.1111/and.13893.
55. Liang G., Song Y., Liu L., et al. Association of hypogonadism symptoms and serum hormones in aging males. *Androl* 2021; 53 (5): 14013. DOI: 10.1111/and.14013.
56. Liang G., Song Y., Wang X., et al. Serum sex hormone-binding globulin is associated with symptomatic late-onset hypogonadism in aging rural males: a community-based study. *Sex Health* 2021; 18(2):156–61. DOI: 10.1071/SH20201.
57. Biswas S., Mita M.A., Afrose S., et al. Integrated Computational Approaches for Inhibiting Sex Hormone-Binding Globulin in Male Infertility by Screening Potent Phytochemicals. *Life (Basel)* 2023; 13(2): 476. DOI: 10.3390/life13020476.
58. Simons P.I.H.G., Valkenburg O., Stehouwer C.D.A., Brouwers M.C.G.J. Sex hormone-binding globulin: biomarker and hepatokine? *Trends Endocrinol Metab* 2021; 32(8): 544–53. DOI: 10.1016/j.tem.2021.05.002.
59. Wan B., Lu L., Lv C. Mendelian randomization analyses identified bioavailable testosterone mediates the effect of sex hormone-binding globulin on prostate cancer. *Androl* 2022 Dec 15. DOI: 10.1111/andr.13358. Online ahead of print.
60. Lin L., Wang W., Xiao K., et al. Genetically elevated bioavailable testosterone level was associated with the occurrence of benign prostatic hyperplasia. *J Endocrinol Invest.* 2023 Mar 13. doi: 10.1007/s40618-023-02060-0. Online ahead of print.

#### Сведения об авторах

Евгений Александрович Греков – врач уролог-андролог, эндокринолог, главный врач клиники Hormone Life, Москва, Россия; E-mail: gea84@bk.ru; РИНЦ AuthorID: 705263.

Александр Гудисович Дзидзария – врач уролог-андролог, онколог, д.м.н., заведующий Клиникой комплексных методов диагностики и лечения урологических и гинекологических заболеваний РНЦРР Минздрава РФ, Президент ассоциации молодых урологов России, Москва, Россия. E-mail: dzidzariamd@gmail.com; SPIN-код: 6383–0771; РИНЦ AuthorID: 835856.

Игорь Адамович Тюзиков – врач уролог-андролог, к.м.н., профессор Российской академии естествознания (РАЕ), МЦ «Тандем-Плюс», Ярославль, Россия; e-mail: phoenix-67@list.ru; SPIN-код: 3026–1218. РИНЦ AuthorID: 623245.

#### Authors.

E.A. Grekov – urologist-andrologist, endocrinologist, Chief Physician of the «Hormone Life» Clinic, Moscow, Russia; E-mail:gea84@bk.ru

A.G. Dzidzaria – urologist, andrologist, oncologist, PhD, MD, Head of the Clinic of Complex Methods of Diagnosis and Treatment of Urological and Gynecological Diseases of the RNCRR, President of the Association of Young Urologists of Russia, Moscow, Russia; E-mail: zidzariamd@gmail.com ; <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>.

I.A. Tyuzikov – urologist–andrologist, PhD, Professor of the Russian Academy of Natural History (RANH), MC «Tandem-Plus», Yaroslavl, Russia; E-mail: phoenix-67@list.ru, [https:// orcid.org /0000-0001-6316-9020](https://orcid.org/0000-0001-6316-9020).

#### Вклад авторов

Е.А. Греков, А.Г. Дзидзария: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала для анализа, написание статьи;

И.А. Тюзиков: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

#### Authors' contributions

E.A. Grekov, A.G. Dzidzaria: review of publications on the topic of the article, collection and processing of material for analysis, article writing;

I.A. Tyuzikov: review of publications on the topic of the article, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>;

И.А. Тюзиков / I.A. Tyuzikov: <https://orcid.org/0000-0001-6316-9020>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.