

Тревожные состояния и уровень тестостерона у мужчин — есть ли патогенетическая связь?

И.А. Тюзиков¹, Е.А. Греков²

¹ООО «Тандем-Плюс», Ярославль

²ООО «Гормонлайф», Москва

РЕЗЮМЕ

Тестостерон представляет собой наиболее важный для мужского здоровья половой стероидный гормон, обладающий широким спектром физиологических эффектов в мужском организме. В современной научной литературе широко представлена информация о сексуальных, репродуктивных и метаболических эффектах тестостерона у мужчин, однако, его роль в развитии психоэмоциональных нарушений, в частности, тревожных состояний до сих пор недостаточно изучена. Тревожные состояния (ТС) являются одними из наиболее часто диагностируемых психопатологических состояний у мужчин и их медико-социальное значение велико. В представленном обзоре на основании результатов доступных исследований рассматривается физиологическая роль и возможные механизмы участия тестостерона и его активных метаболитов в патогенезе психоэмоциональных нарушений, прежде всего ТС, у мужчин. На примере врожденного и приобретенного дефицита тестостерона у мужчин (мужского гипогонадизма) показана его взаимосвязь с ТС, а также проведена оценка анксиолитической эффективности заместительной терапии дефицита тестостерона у гипогонадных мужчин. Сделан вывод, что, очевидно, между мужским гипогонадизмом и ТС существует обратная взаимосвязь, которую следует учитывать при проведении лечебно-диагностических мероприятий у мужчин.

Ключевые слова: настроение, тревожные состояния, депрессия, тестостерон, дефицит тестостерона у мужчин, мужской гипогонадизм, тестостеронзаместительная терапия.

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А. Тревожные состояния и уровень тестостерона у мужчин — есть ли патогенетическая связь? РМЖ. 2024;1:1–7.

ABSTRACT

Anxiety and testosterone levels in men — is there a pathogenetic association?

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov²

¹Tandem-Plus LLC, Yaroslavl

²Hormone Life LLC, Moscow

Testosterone is the most important sex steroid hormone for men's health, having a wide range of physiological effects in the male body. Information on the sexual, reproductive and metabolic effects of testosterone in men is widely presented in modern scientific literature. However, its role in the development of psychoemotional disorders, in particular, anxiety states in men, is still insufficiently studied. Anxiety states are among the most commonly diagnosed psychopathological conditions in men which have a great medical and social significance. Based on the results of available studies, the article examines the physiological role and possible mechanisms of the testosterone participation and its active metabolites in the psychoemotional disorder pathogenesis in men, primarily anxiety states. Given the example of congenital and acquired low testosterone in men (male hypogonadism), its association with anxiety states is shown, as well as the anxiolytic efficacy of testosterone replacement therapy in male hypogonadism is evaluated. It is concluded that there is an inverse association between male hypogonadism and anxiety states, which should be taken into account when conducting therapeutic and diagnostic measures in men.

Keywords: mood, anxiety, depression, testosterone, low testosterone in men; male hypogonadism, testosterone replacement therapy.

For citation: Tyuzikov I.A., Grekov E.A. Anxiety and testosterone levels in men — is there a pathogenetic association? RMJ. 2024;1:1–7.

ВВЕДЕНИЕ

Тестостерон — основной андроген у мужчин, необходимый для обеспечения широкого спектра физиологических процессов в мужском организме, включая репродуктивную и сексуальную функции, формирование композиционного состава тела, работу мочеполовой и опорно-двигательной систем, обмен веществ, а также функции центральной нервной системы (ЦНС) [1–3]. Кроме того, нормальный уровень тестостерона у мужчин служит залогом его стабильного психоэмоционального состояния, начиная от общего настроения и заканчивая изменениями взаимодействия с другими людьми в социуме, способствуя поддержанию гармоничного баланса между психологическими положительными и отрицательными паттернами,

что воспринимается мужчиной как хорошее настроение и хорошее качество жизни [4, 5].

Согласно современным клиническим рекомендациям мужской гипогонадизм (синдром дефицита тестостерона у мужчин) диагностируется при наличии одного или нескольких клинических симптомов:

- ♦ снижение либидо;
- ♦ эректильная дисфункция;
- ♦ мужское бесплодие;
- ♦ саркопения;
- ♦ остеопения/остеопороз;
- ♦ ожирение;
- ♦ инсулинорезистентность;
- ♦ сахарный диабет 2 типа;

- ♦ необъяснимая анемия;
- ♦ нарушения ночного сна;
- ♦ когнитивные и психоэмоциональные нарушения.

Кроме того, клинические проявления необходимо подтвердить данными лабораторных исследований: снижением содержания общего тестостерона (<3,46 нг/мл, или <12 нмоль/л) и/или уровня расчетного свободного тестостерона (<243 пмоль/л) [6–9].

Тревожные состояния (ТС) относятся к числу наиболее часто диагностируемых психопатологических состояний у мужчин, некоторые авторы рассматривают ТС как потенциальные предикторы психических заболеваний и суицида [10, 11]. В то же время именно их в рутинной клинической практике профильные специалисты крайне редко ассоциируют с мужским гипогонадизмом. Игнорирование потенциального негативного влияния ТС приводит к назначению длительных курсов специфической фармакотерапии, которая оказывается эффективной далеко не у всех пациентов. Доказательных гендерных исследований тревожности, специфичной конкретно для мужчин, на сегодняшний день недостаточно. В систематическом обзоре K. Fisher et al. [12] описывают уникальные профили тревожности у мужчин, включая психосоматические симптомы, которые сохранялись в течение длительного времени. Мужчины обычно сообщали о том, что при решении проблем полагались на собственные силы, а не на формальное обращение за помощью. Маскулинность (мужественность) была отрицательно связана с тревожностью, а проявления жестокости могли быть защитой от развития последней, в то время как соблюдение эмоциональных ограничений и норм гетеросексуального поведения были положительно связаны с тревожностью. При этом переживание тревоги и обращение за помощью представляется многими мужчинами наименее мужественным поступком, который может сопровождаться общественным осуждением или самостигматизацией, однако эти симптомы, особенно у молодых мужчин, остаются потенциально недооцененными [12].

Предполагаемая связь дефицита тестостерона с ТС (фобической тревогой и паническим расстройством) в рамках нейробиологии и семиотики данных расстройств у мужчин до сих пор изучена крайне недостаточно. В то же время в работе U. Aydogan et al. [13] еще в 2012 г. отмечено, что тревога и депрессия являются наиболее распространенными и часто недиагностируемыми психологическими проблемами, связанными с мужским гипогонадизмом.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИРОДЕ ТС В СВЕТЕ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА

Тревожные состояния в настоящее время представляют собой актуальную медико-социальную проблему в связи с высокой частотой в популяции, достигающей, по разным оценкам, 30–50% [14, 15]. Изучение предпосылок и механизмов формирования ТС остается одним из ключевых направлений современной физиологии и патофизиологии эмоций. К настоящему времени сформулировано несколько взаимозависимых научных теорий, объясняющих нейрхимические механизмы возникновения тревожности у человека на основе комбинированного взаимодействия различных факторов внешней и внутренней среды [16, 17]:

- ♦ серотонинергическая теория (нарушение функционирования серотониновой системы головного мозга);

- ♦ катехоламинергическая теория (нарушение синтеза и эффектов катехоламинов);

- ♦ дофаминергическая теория (нарушение синтеза дофамина в лимбической системе головного мозга);

- ♦ ГАМК-бензодиазепиновая теория (нарушения взаимодействия между возбуждающими аминами (глутамат, аспартат) и нейронами, вырабатывающими и использующими гаммааминомасляную кислоту (ГАМК) за счет изменения экспрессии мозговых ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов).

В последние годы активно развивается еще одна концепция происхождения ТС, связанная с половым диморфизмом человека. Последний служит одной из важнейших биологических характеристик большинства живых организмов и оказывает через генетические, эндокринные, социальные и целый ряд других механизмов существенное, а порой ключевое влияние на формирование, развитие и функционирование многих органов и систем органов, включая головной мозг [18–20]. В частности, половой диморфизм очень характерен для миндалина и гиппокампа [21].

Известно, что стабилизация взаимосвязи между ЦНС, эндокринными центрами и половыми железами (гонадами) происходит обычно в пубертатном периоде, а активная гормональная перестройка в это время существенно изменяет общий психоэмоциональный фон подростка [22]. Именно в подростковом возрасте усиливается активность симпатно-адреналовой системы, при этом пик ее активности приходится у мальчиков на 14 лет (возраст завершения пубертата), а у девочек — на 12–13 лет (возраст первого менархе и установления менструальной функции). Эти процессы связаны с началом активной выработки половых стероидных гормонов в яичках у мальчиков и яичниках у девочек (старт гонадного стероидогенеза) [22].

Однако пубертатные гормональные изменения, как это ни парадоксально, не первые «гормональные всплески» в жизни развивающегося организма. В возрасте 10–12 лет у нормально развивающихся мальчиков и девочек возникает адренархе, когда активизируется кора надпочечников с усилением секреции в кровоток главных надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его транспортной формы дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) при неизменном уровне других надпочечниковых стероидных гормонов. Адренархе у человека и высших приматов всегда предшествует пубертату и связано с началом ускорения роста ребенка [23]. Клинически в этот период стартует оволосение (пубархе), усиление выделения кожного сала, появление запаха тела и акне. Период адренархе в норме протекает около 2 лет и далее плавно переходит в пубертат [23]. Исследования показывают, что пик секреции ДГЭА и ДГЭА-С в период адренархе, очевидно, играет одну из важных ролей в созревании головного мозга человека за счет следующих механизмов:

- ♦ повышение активности миндалевидного тела (миндалины);
- ♦ повышение активности гиппокампа;
- ♦ стимулирование синаптогенеза в коре головного мозга.

Перечисленные структуры мозга напрямую вовлечены в процессы формирования памяти и эмоций (включая тревогу и страх), поэтому нарушение адренархе, помимо прочего, способно усиливать тревожность, что особенно актуально для девочек, но не для мальчиков [24]. Так, при преждевременном адренархе у девочек чаще встречается тревожность

и депрессия по сравнению со здоровыми сверстниками и сверстниками [25]. В клиническом исследовании M.E.A. Barendse et al. [26] продемонстрировано косвенное положительное влияние тестостерона на симптомы тревоги, которое было опосредовано связями «миндалины — вторичная зрительная кора» и «миндалины — передняя поясная извилина» у мальчиков, а у девочек уровень ДГЭА-С крови продемонстрировал отрицательную связь с симптомами тревоги, опосредованную связью миндалевидного тела с веретенообразной извилиной и островковой долей (инсулой).

Таким образом, уже в период адренархе и пубертата влияние половых стероидных гормонов на формирование головного мозга и его функциональные способности представляется критически важным [27]. В свете универсальной концепции полового диморфизма у мальчиков и мужчин эту критическую роль выполняет тестостерон, влияние которого на функции мозга сохраняется в течение всей жизни мужчины. Однако при развитии возрастного дефицита тестостерона (возрастного мужского гипогонадизма) протективное влияние тестостерона на мозг снижается, что ассоциируется со снижением нейропластичности и формированием ассоциированных с возрастом нейродегенеративных, когнитивных и психоэмоциональных расстройств у стареющих мужчин [28–30].

МЕТАБОЛИЗМ И ЭФФЕКТЫ ТЕСТОСТЕРОНА В ЦНС

Из-за сложного метаболизма тестостерона его эффекты в организме, включая ЦНС, могут быть как связаны с его непосредственным влиянием, так и опосредованы различными механизмами через эффекты самого тестостерона и его основных метаболитов, постоянно образующихся в организме.

У мужчин метаболизм тестостерона в периферических тканях, в том числе в ЦНС, может происходить по трем основным метаболическим путям:

- ♦ образование 5α -дигидротестостерона (5α -ДГТ) с последующим усилением андрогенных эффектов;
- ♦ образование эстрогенов с развитием новых физиологических эффектов;
- ♦ образование этиохоланолона с последующей биоинактивацией (рис. 1).

Наиболее активный естественный андрогенный метаболит тестостерона, образующийся из него под влиянием 5α -редуктазы, — 5α -ДГТ, андрогенная активность которого приблизительно в 4–10 раз выше, чем у тестостерона.

Три гена генома человека (гены SRD5A1 и SRD5A2 на хромосоме 5 и ген SRD5A3 на хромосоме 2) кодируют три разные изоформы 5α -редуктазы (5α -R1, 5α -R2 и 5α -R3) соответственно. Данные ферменты экспрессируются во многих тканях мужчин и женщин, особенно в ЦНС, репродуктивной системе, коже, волосных фолликулах, семенных пузырьках, предстательной железе [31, 32]. Тестостерон и 5α -ДГТ оказывают свои физиологические эффекты посредством активации одних и тех же специфических андрогеновых рецепторов в клетках-мишенях тканей мужского организма, включая головной мозг, но при этом аффинность 5α -ДГТ к андрогеновому рецептору гораздо выше, чем у тестостерона [33]. Нарушение тестостеронового сигнального пути в ЦНС достоверно приводит к усилению тревожности у мужчин, что было продемонстрировано в клинических исследованиях с антиандрогенным препаратом флутамид на примере пациентов с распространенным раком предстательной железы [34, 35], экспериментальных исследованиях в модели синдрома феминизации яичек [36, 37] и исследовании у мышей с индуцированными мутациями (нокаутом) андрогеновых рецепторов [38].

В ЦНС, как и в печени, мышечной и жировой ткани, 5α -ДГТ способен метаболизироваться под влиянием 3α гидроксистероиддегидрогеназы (3α -ГСД) в очень слабый андроген 3α андростандиол (3α -диол), а под влиянием 3β гидроксистероиддегидрогеназы (3β -ГСД) — в достаточно активный 3β андростандиол (3β -диол), обладающий эстрогенными свойствами и высокой аффинностью к эстрогеновым рецепторам β . Эти метаболиты 5α -ДГТ присутствуют в ЦНС и действуют там, как нейростероиды с собственной независимой андрогенной и эстрогенной активностью [39]. В частности, 3α -диол служит мощным аллостерическим активатором рецепторов ГАМК типа GABAA [40]. Кроме того, показано, что 3α -диол и андростерон могут модулировать опосредованный ГАМК метаболизм в нейронах за счет способности этих метаболитов связываться с ГАМК-бензодиазепиновыми рецепторами, а ингибирование последних бикукулином, пикротоксином и флумазенилом уменьшает анксиолитический эффект этих метаболитов тестостерона [41].

В качестве еще одного потенциального механизма участия тестостерона в регуляции уровня тревожности у мужчин можно рассматривать его способность регулировать нейротрансмиссию серотонина. Гонадэктомия приводит к снижению экспрессии серотонинергических рецепторов типа 5-HT_{2A} в гиппокампе и нарастанию тревожности, а восполнение дефицита тестостерона усиливает их экспрес-

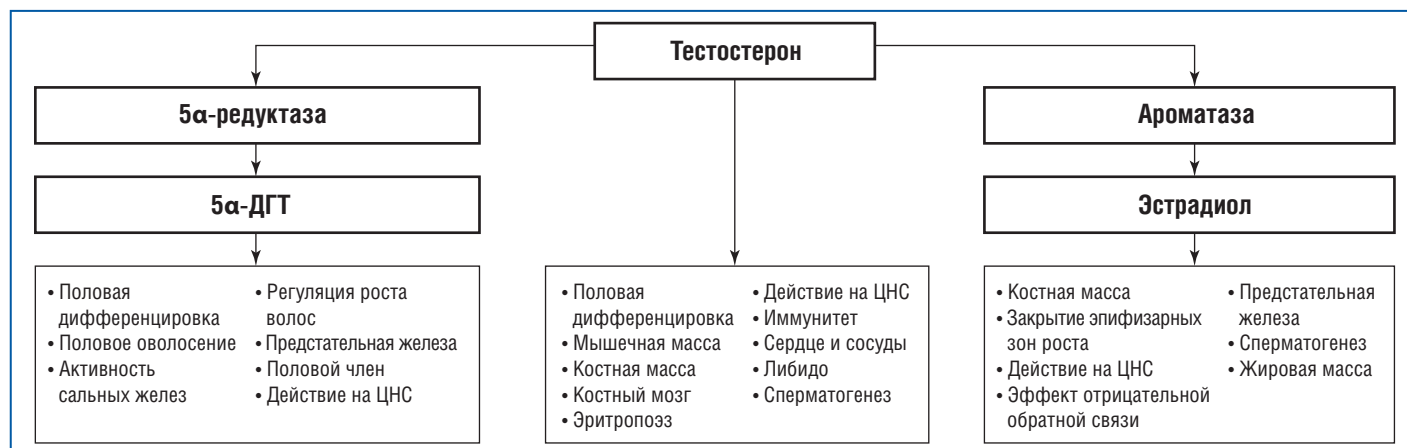


Рис. 1. Физиологические эффекты тестостерона и его метаболитов у мужчин

сию, что сопровождается ее снижением. В то же время ингибирование серотонинергических рецепторов типа 5-HT_{1A} повышает эффективность лечения тестостероном, приводя к усилению его анксиолитического эффекта [42]. Установлено, что у тревожных животных концентрация серотонина в миндалевидном теле и экспрессия триптофангидроксилазы — фермента, участвующего в его синтезе, — выше, чем у нетревожных особей. У крыс тревожное поведение положительно коррелирует с экспрессией гена триптофангидроксилазы, эта связь устраняется при выполнении гонадэктомии, т. е. в условиях дефицита тестостерона [43].

Эстрогены (преимущественно 17 β эстрадиол) — не менее важные метаболиты тестостерона у мужчин. Они образуются в результате его ароматизации (20% — в яичках, 80% — в периферических тканях) под влиянием цитохрома P450 ароматазы (или просто ароматазы) и далее оказывают влияние на специфические эстрогеновые рецепторы двух типов (α и β), одинаковые у представителей обоих полов. Ароматаза кодируется геном семейства цитохромов P450 — *CYP19*, локализованным у человека в длинном плече 15 хромосомы (15q21.1), который включает в себя 10 экзонов, причем стартовый участок транскрипции располагается в экзоне II [44]. Ароматаза представляет собой монооксигеназу и необратимо превращает тестостерон в эстрогены у лиц обоих полов. Выраженная экспрессия гена ароматазы у человека установлена в ЦНС, жировой ткани, коже, печени, плаценте, предстательной железе, хондроцитах и эндотелиальных клетках [45].

Эстрогеновую фракцию половых стероидов в головном мозге описывают как нейроэстрадиол, который в ЦНС служит мощным нейропротектором и, наряду с тестостероном, обеспечивает функции, связанные, прежде всего, с процессами познания мира, творческим мышлением, памятью и эмоциями [46]. Кроме того, эстрогены служат одними из ключевых регуляторов болевой перцепции и ноцицепции, снижая у мужчин, в отличие от андрогенов, порог болевой чувствительности. Именно поэтому толерантность к боли у женщин ниже, чем у мужчин, у которых больше тестостерона — наиболее важного мужского анальгетика [47]. Эстрогены в норме обеспечивают как медленные (геномные), так и быстрые (негеномные) эффекты в ЦНС, участвуя в модуляции нейронной дифференцировки, нейрогенезе, пролиферации, механизмах нейровоспаления, мозгового метаболизма холестерина, синаптической пластичности и поведения, а ингибирование синтеза нейроэстрадиола приводит к изменениям основных процессов развития нервной системы, таких как нейрогенез, миграция нейробластов, нейритогенез и синаптогенез [48]. При этом именно нейроэстрадиол играет также важную роль в модуляции (нивелировании) агрессивного поведения у мужчин, связанного с повышенными уровнями тестостерона, поскольку последний традиционно считается важнейшим регулятором агрессивного поведения, а неспровоцированное агрессивное поведение и насилие связаны с более высокими уровнями тестостерона в сыворотке крови у людей и животных [49]. У мужчин с физически и вербально агрессивным поведением или социальным доминированием, как правило, значительно выше уровень сывороточного тестостерона по сравнению с неагрессивными субъектами [50].

В работе S.N.Geniole et al. [51], представляющей наиболее полный на сегодняшний день метаанализ ассоциаций уровня тестостерона с агрессией у людей, показа-

но, что базовый уровень тестостерона в крови был слабо, но статистически значимо связан с агрессией у обоих полов ($r=0,054$, 95% ДИ 0,028, 0,080), однако связь оказалась более сильной и значимой для мужчин ($r=0,071$, 95% ДИ 0,041, 0,101) по сравнению с женщинами ($r=0,002$, 95% ДИ -0,041, 0,044). При этом изменения (колебания) уровня тестостерона в крови положительно коррелировали с агрессией ($r=0,108$, 95% ДИ 0,041, 0,174), сильнее и более значимо у мужчин ($r=0,162$, 95% ДИ 0,076, 0,246), но не у женщин ($r=0,010$, 95% ДИ -0,090, 0,109).

Что касается эстрогенов, относящихся к числу важнейших метаболитов тестостерона в ЦНС, то показано, что уровень циркулирующих эстрогенов с возрастом снижается у представителей обоих полов, быстрее в период постменопаузы у женщин и медленнее у мужчин, приводя к ускорению процессов старения мозга и повышая риск развития нейродегенеративных процессов и когнитивной дисфункции [52].

Таким образом, с точки зрения эндокринологии головной мозг мужчин функционирует не только как андрогенозависимая, но и как эстрогенозависимая система, поскольку часть эффектов на мозг оказывает непосредственно тестостерон, а часть — обеспечивают его метаболиты, в том числе эстрогены, что подтверждает фундаментальную роль обоих классов половых стероидов в обеспечении всех функций ЦНС [53] (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЗАИМОСВЯЗИ ТС И УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН

Современные эпидемиологические исследования четко продемонстрировали двусторонние связи между снижением уровня тестостерона у мужчин и тревожно-депрессивными расстройствами, которые в настоящее время рассматриваются как одна из возможных причин и одновременно клинических «масок» мужского функционального гипогонадизма, однако его истинная распространенность при данных нарушениях у мужчин до сих пор точно не известна [54, 55]. Вместе с тем показано, что тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) обладает антидепрессивными и анксиолитическими эффектами у гипогонадных мужчин с депрессией и ТС соответственно [56–58]. Ранние эксперименты на гипогонадных самцах грызунов показали, что индукция у них тестикулярного стероидогенеза с последующим повышением уровня тестостерона в крови приводила к достоверному снижению тревожности [59].

В клинических исследованиях не только описаны общие тенденции развития нефокусированной тревожности и панических атак при снижении концентрации эндогенного тестостерона у мужчин [60–62], но и продемонстрирована обратная корреляционная связь между симптомами тревоги, оцененными с помощью симптоматического опросника Хопкинса, и уровнями общего и свободного тестостерона [63–65]. В эксперименте показано, что нормализация уровня тестостерона достоверно приводит к анксиолиту (облегчению тревоги), в частности за счет снижения общего уровня страха и повышения устойчивости к стрессу [66].

Одной из наиболее частых причин мужского врожденного первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма является синдром Клайнфельтера. Метаанализ доступных исследований показал наличие определенных изменений в структуре головного мозга у пациентов с этим заболеванием. Отчасти этими изменениями можно объяснять повышенные риски

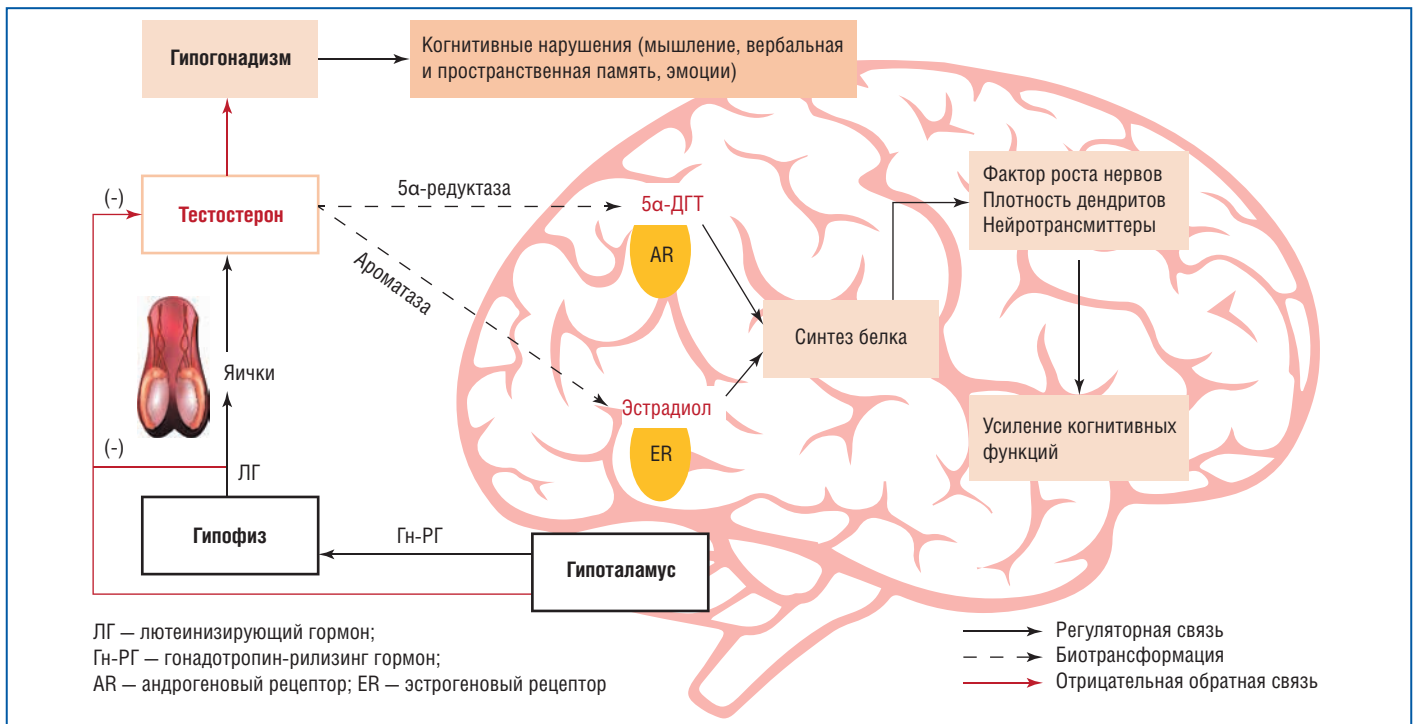


Рис. 2. Схема гормональной регуляции функций ЦНС [53]

синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, психоза, депрессии, аутизма и тревожности у таких пациентов [67].

Влияние низкого уровня тестостерона на выраженность тревоги у мужчин с приобретенным гипогонадизмом в определенной степени можно оценить на клинической модели медикаментозно индуцированного мужского гипогонадизма на фоне андрогендепривационной терапии (АДТ), которая в настоящее время служит «золотым стандартом» лечения местнораспространенного или метастатического рака предстательной железы (РПЖ). АДТ состоит в применении гормонов и антигормонов различных групп, которые подавляют синтез эндогенного тестостерона на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, приводя к постоянной максимальной андрогенной блокаде мужского организма. В своей работе К.Т. Dinh et al. [68], используя базу данных Medicare за 1992–2006 гг., изучили историю болезни 78 552 мужчин старше 66 лет с РПЖ I–III стадии, исключая пациентов с психиатрическим диагнозом, установленным в течение года до или через 6 мес. после диагностики РПЖ. Исследование показало, что у 43,1% пациентов, получавших АДТ, совокупная частота тревожности за 3 года наблюдения составила 4,1%, что оказалось достоверно выше ($p < 0,001$), чем у мужчин, которые не получали данную терапию (3,5%). Любое применение АДТ было связано с достоверным повышением риска возникновения тревоги (скорректированный коэффициент риска 1,08, 95% ДИ 1,00–1,17, $p = 0,054$). Наблюдалась значимая взаимосвязь между увеличением продолжительности АДТ и повышенным риском тревожности ($p_{\text{тренд}} = 0,012$), при этом риск был выше на 16% в течение ≥ 12 мес. (скорректированное отношение рисков 1,16, 95% ДИ 1,04–1,29, $p = 0,01$) [68]. Таким образом, проведение АДТ за счет полной фармакологической блокады эндогенного тестостерона было связано с повышенным риском возникновения тревожности у пациентов, который возрастал по мере увеличения продолжительности лечения. По мнению некоторых авторов, тревожные состояния необходимо рассма-

тривать как один из возможных побочных эффектов АДТ, их следует всегда обсуждать с пациентом перед началом лечения, особенно если предполагается длительный курс [69].

По мнению всемирно известного немецкого андролога М. Zitzmann [70], тестостерон играет ключевую роль в поддержании баланса в многомерной психологической системе настроения, поведения, самовосприятия и воспринимаемого качества жизни у мужчин любого возраста. Низкий уровень тестостерона у мужчин может быть связан с депрессивными симптомами, проявляющимися широким спектром клинических симптомов, начиная от дистимии и усталости до апатии и суицидальных мыслей. Кроме того, тестостерон существенно влияет на различные проявления агрессивности и тревожности у мужчин: от несфокусированного страха до фобической тревожности и панических атак [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тестостерон — уникальный полифункциональный половой стероидный гормон у мужчин, обладающий широчайшим спектром физиологических эффектов, необходимых мужчине в течение всей его жизни, среди которых следует отметить его существенное влияние на настроение, поведение и связанное с ними качество жизни. Доступные данные современной литературы демонстрируют двусторонние связи между ТС и уровнем тестостерона и выраженные анксиолитические эффекты данного гормона у мужчин. В этой связи дефицит тестостерона у мужчин следует рассматривать как потенциально важный патогенетический механизм развития ТС среди других возможных этиологических причин при проведении дифференциальной диагностики в рутинной клинической практике, поскольку благополучие, настроение и качество жизни мужчин критически зависят от уровня тестостерона.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Литература

1. Barone B., Napolitano L., Abate M. et al. The Role of Testosterone in the Elderly: What Do We Know? *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3535. DOI: 10.3390/ijms23073535.
2. Diokno A.C. The role of testosterone in men's health: is it time for a new approach? *Int Urol Nephrol.* 2022;54(11):2767–2774. DOI: 10.1007/s11225-022-03292-4.
3. Tan S., Sohrabi H.R., Weinborn M. et al. Effects of Testosterone Supplementation on Separate Cognitive Domains in Cognitively Healthy Older Men: A Meta-analysis of Current Randomized Clinical Trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(11):1232–1246. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.05.008.
4. Wu Y., Liao J., Zilioli S. et al. Testosterone administration increases social discounting in healthy males. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;108:127–134. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.06.013.
5. Losecaat Vermeer A.B., Krol I., Gausterer C. et al. Exogenous testosterone increases status-seeking motivation in men with unstable low social status. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;113:104552. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104552.
6. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E. et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol.* 2018;200(2):423–432. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.115.
7. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of testosterone deficiency in men. *Aging Male.* 2021;24(1):119–138. DOI: 10.1080/13685538.2021.1962840.
8. Salonia A., Bettocchi C., Capogrosso P. et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology, 2023. (Electronic resource.) URL: <https://d56bochluxqzn.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf> (access date: 02.20.2024).
9. Синдром гипогонадизма у мужчин. Клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, Р.В. Роживанова. М.: ЭНЦ; 2021. [Hypogonadism syndrome in men. Clinical recommendations. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, R.V. Rozhivanov et al., eds. M.: ENTS; 2021 (in Russ.)].
10. Farhane-Medina N.Z., Luque B., Taberner C., Castillo-Mayén R. Factors associated with gender and sex differences in anxiety prevalence and comorbidity: A systematic review. *Sci Prog.* 2022;105(4):368504221135469. DOI: 10.1177/00368504221135469.
11. Fisher K., Rice S.M., Olliffe J.L. et al. Young men and anxiety: Resisting, reckoning and responding. *Social Health Illn.* 2023;45(7):1462–1482. DOI: 10.1111/1467-9566.13641.
12. Fisher K., Seidler Z.E., King K. et al. Men's anxiety: A systematic review. *J Affect Disord.* 2021;295:688–702. DOI: 10.1016/j.jad.2021.08.136.
13. Aydogan U., Aydogdu A., Akbulut H. et al. Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions. *Endocr J.* 2012;59(12):1099–1105. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0134.
14. Santabàrbara J., Lasheras I., Lipnicki D.M. et al. Prevalence of anxiety in the COVID-19 pandemic: An updated meta-analysis of community-based studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;109:110207. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110207.
15. Quek T.T., Tam W.W., Tran B.X. et al. The Global Prevalence of Anxiety Among Medical Students: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2735. DOI: 10.3390/ijerph16152735.
16. Нехорошкова А.Н., Большевидцева И.Л. Нейробиологические предпосылки формирования тревожных состояний. Вестник САФУ. Серия: «Медико-биологические науки». 2016;3:24–36. [Nekhoroshkova A.N., Bolshevitsa I.L. Neurobiological background of anxiety formation. Vestnik of NAFU. Series "Medical and Biological Sciences". 2016;3:24–36 (in Russ.)]. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.3.24.
17. Gotokos A.O. Neurobiology of emotional trauma. *Psichiatriki.* 2020;31(2):162–171. DOI: 10.22365/jpsych.2020.312.162.
18. Collins F.S., Tabak L.A. Policy: NIH plans to enhance reproducibility. *Nature.* 2014;505(7485):612–613. DOI: 10.1038/505612a.
19. Ostatníková D., Lakatošová S., Babková J. et al. Testosterone and the brain: from cognition to autism. *Physiol Res.* 2020;69(Suppl 3):S403–S419. DOI: 10.33549/physiolres.934592.
20. Bölte S., Neufeld J., Marschik P.B. et al. Sex and gender in neurodevelopmental conditions. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(3):136–159. DOI: 10.1038/s41582-023-00774-6.
21. Ristori J., Cocchetti C., Romani A. et al. Brain Sex Differences Related to Gender Identity Development: Genes or Hormones? *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2123. DOI: 10.3390/ijms21062123.
22. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб: ЭЛБИ-СПБ, 2004. [Stroev Yu.I., Churilov L.P. Endocrinology of adolescents. St. Petersburg: ALBI-SPB, 2004. (in Russ.)].
23. Гончаров Н.П., Катия Г.В. Дегидроэпиандростерон и адренархе. *Проблемы эндокринологии.* 2006;52(2):16–21. [Goncharov N.P., Katia G.V. Dehydroepiandrosterone and adrenarche. *Problems of endocrinology.* 2006;52(2):16–21. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl200652216-21.
24. Campbell B. Adrenarche and the evolution of human life history. *Am J Hum Biol.* 2006;18(5):569–589. DOI: 10.1002/ajhb.20528.
25. Marakaki C., Pervanidou P., Pappasotiropoulos I. et al. Increased symptoms of anxiety and depression in prepubertal girls, but not boys, with premature adrenarche: associations with serum DHEAS and daily salivary cortisol concentrations. *Stress.* 2018;21(6):564–568. DOI: 10.1080/10253890.2018.1484446.
26. Barendse M.E.A., Simmons J.G., Byrne M.L. et al. Associations between adrenaracheal hormones, amygdala functional connectivity and anxiety symptoms in children. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;97:156–163. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.07.020.
27. Trova S., Bovetti S., Bonzano S. et al. Sex Steroids and the Shaping of the Peripubertal Brain: The Sexual-Dimorphic Set-Up of Adult Neurogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7984. DOI: 10.3390/ijms22157984.
28. Hauger R.L., Saelzler U.G., Pagadala M.S., Panizzon M.S. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing Men. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(6):1259–1273. DOI: 10.1007/s11154-022-09767-0.
29. Alemany M. The Roles of Androgens in Humans: Biology, Metabolic Regulation and Health. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11952. DOI: 10.3390/ijms231911952.
30. Saleki K., Banazadeh M., Saghazadeh A., Rezaei N. Aging, testosterone, and neuroplasticity: friend or foe? *Rev Neurosci.* 2022;34(3):247–273. DOI: 10.1515/revneuro-2022-0033.
31. Azzouni F., Godoy A., Li Y., Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol.* 2012;2012:530121. DOI: 10.1155/2012/530121.
32. Loughlin K.R. The clinical applications of five-alpha reductase inhibitors. *Can J Urol.* 2021;28(2):10584–10588.
33. Brinkmann A.O. Molecular mechanisms of androgen action--a historical perspective. *Methods Mol Biol.* 2011;776:3–24. DOI: 10.1007/978-1-61779-243-4_1.
34. Edinger K.L., Frye C.A. Intrahippocampal administration of an androgen receptor antagonist, flutamide, can increase anxiety-like behavior in intact and DHT-replaced male rats. *Horm Behav.* 2006;50(2):216–222. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2006.03.003.
35. Fernández-Guasti A., Martínez-Mota L. Anxiolytic-like actions of testosterone in the burying behavior test: role of androgen and GABA-benzodiazepine receptors. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(8):762–770. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.03.006.
36. Chen C.V., Brummet J.L., Lonstein J.S. et al. New knockout model confirms a role for androgen receptors in regulating anxiety-like behaviors and HPA response in mice. *Horm Behav.* 2014;65(3):211–218. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2014.01.001.
37. Zuloaga D.G., Poort J.E., Jordan C.L., Breedlove S.M. Male rats with the testicular feminization mutation of the androgen receptor display elevated anxiety-related behavior and corticosterone response to mild stress. *Horm Behav.* 2011;60(4):380–388. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2011.07.008.
38. Chen C.V., Brummet J.L., Jordan C.L., Breedlove S.M. Down, But Not Out: Partial Elimination of Androgen Receptors in the Male Mouse Brain Does Not Affect Androgenic Regulation of Anxiety or HPA Activity. *Endocrinology.* 2016;157(2):764–773. DOI: 10.1210/en.2015-1417.
39. Domonkos E., Hodosy J., Ostatníková D., Celec P. On the Role of Testosterone in Anxiety-Like Behavior Across Life in Experimental Rodents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:441. DOI: 10.3389/fendo.2018.00441.
40. Schiffer L., Arlt W., Storbek K.H. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:4–26. DOI: 10.1016/j.mce.2017.08.016.
41. Aikey J.L., Nyby J.G., Anmuth D.M., James P.J. Testosterone rapidly reduces anxiety in male house mice (*Mus musculus*). *Horm Behav.* 2002;42(4):448–460. DOI: 10.1006/hbeh.2002.1838.
42. Killanin A.D., Taylor B.K., Embury C.M. et al. Testosterone levels mediate the dynamics of motor oscillatory coding and behavior in developing youth. *Dev Cogn Neurosci.* 2023;61:101257. DOI: 10.1016/j.dcn.2023.101257.
43. McHenry J., Carrier N., Hull E., Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(1):42–57. DOI: 10.1016/j.yfrne.2013.09.001.
44. Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C., Huber J.C. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med.* 2002;346(5):340–352. DOI: 10.1056/NEJMr000471.
45. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko C. et al. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev.* 2017;97(3):995–1043. DOI: 10.1152/physrev.00018.2016.
46. Petrovska S., Dejanova B., Jurisic V. Estrogens: mechanisms of neuroprotective effects. *J Physiol Biochem.* 2012;68(3):455–460. DOI: 10.1007/s13105-012-0159-x.
47. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия.* 2015;16(1):23–30. [Tyuzikov I.A., Kalinichenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. The role of estrogens at men. Part 2. Private clinical endocrinology and pathophysiology of estrogens at men. *Andrology and genital surgery.* 2015;16(1):23–30 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-23-30.
48. Garcia-Segura L.M., Méndez P., Arevalo M.A., Azcoitia I. Neuroestradiol and neuronal development: Not an exclusive male tale anymore. *Front Neuroendocrinol.* 2023;71:101102. DOI: 10.1016/j.yfrne.2023.101102.
49. Sarkar A., Wrangham R.W. Evolutionary and neuroendocrine foundations of human aggression. *Trends Cogn Sci.* 2023;27(5):468–493. DOI: 10.1016/j.tics.2023.02.003.
50. Vongas J.G., Al Hajj R. The effects of competition and implicit power motive on men's testosterone, emotion recognition, and aggression. *Horm Behav.* 2017;92:57–71. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2017.04.005.
51. Geniole S.N., Bird B.M., McVittie J.S. et al. Is testosterone linked to human aggression? A meta-analytic examination of the relationship between baseline, dynamic, and manipulated testosterone on human aggression. *Horm Behav.* 2020;123:104644. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.104644.
52. Maioli S., Leander K., Nilsson P., Nalvarte I. Estrogen receptors and the aging brain. *Essays Biochem.* 2021;65(6):913–925. DOI: 10.1042/EBC20200162.
53. Mohamad N.V., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. A Review on the Effects of Testosterone Supplementation in Hypogonadal Men with Cognitive Impairment. *Curr Drug Targets.* 2018;19(8):898–906. DOI: 10.2174/1389450118666170913162739.
54. Bhasin S., Seidman S. Testosterone Treatment of Depressive Disorders in Men: Too Much Smoke, Not Enough High-Quality Evidence. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(1):9–10. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2661.
55. Indirli R., Lanzi V., Arosio M. et al. The association of hypogonadism with depression and its treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1198437. DOI: 10.3389/fendo.2023.1198437.
56. Zarrouf F.A., Artz S., Griffith J. et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract.* 2009;15(4):289–305. DOI: 10.1097/01.

pra.0000358315.88931.fc.

57. Walther A., Breidenstein J., Miller R. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(1):31–40. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2734.
58. Javed Z., Kuo Y.F., Temple J.R. et al. Testosterone prescribing in men with depression and anxiety disorders. *Ann Epidemiol*. 2020;50:15–19.e8. DOI: 10.1016/j.annepidem.2020.05.015.
59. Frye C.A., Seliga A.M. Testosterone increases analgesia, anxiolysis, and cognitive performance of male rats. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2001;1(4):371–381. DOI: 10.3758/cabn.1.4.371.
60. Granger D.A., Shirtcliff E.A., Zahn-Waxler C. et al. Salivary testosterone diurnal variation and psychopathology in adolescent males and females: individual differences and developmental effects. *Dev Psychopathol*. 2003;15(2):431–449. PMID: 12931836.
61. Shahinian V.B., Kuo Y.F., Freeman J.L., Goodwin J.S. Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):465–471. DOI: 10.1001/archinte.166.4.465.
62. Masdrakis V.G., Papageorgiou C., Markianos M. Associations of plasma testosterone with clinical manifestations in acute panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;101:216–222. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.11.017.
63. Berglund L.H., Prytz H.S., Perski A., Svartberg J. Testosterone levels and psychological health status in men from a general population: the Tromsø study. *Aging Male*. 2011;14(1):37–41. DOI: 10.3109/13685538.2010.522276.
64. Bandini E., Corona G., Ricca V. et al. Hysterical traits are not from the uterus but from the testis: a study in men with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6(8):2321–2331. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01322.x.
65. Schneider G., Nienhaus K., Gromoll J. et al. Sex hormone levels, genetic androgen receptor polymorphism, and anxiety in ≥50-year-old males. *J Sex Med*. 2011;8(12):3452–3464. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02443.x.
66. Eisenegger C., Haushofer J., Fehr E. The role of testosterone in social interaction. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(6):263–271. DOI: 10.1016/j.tics.2011.04.008.
67. Giagulli V.A., Campone B., Castellana M. et al. Neuropsychiatric Aspects in Men with Klinefelter Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(2):109–115. DOI: 10.2174/1871530318666180703160250.
68. Dinh K.T., Yang D.D., Nead K.T. et al. Association between androgen deprivation therapy and anxiety among 78 000 patients with localized prostate cancer. *Int J Urol*. 2017;24(10):743–748. DOI: 10.1111/iju.13409.
69. Gagliano-Jucá T., Travison T.G., Nguyen P.L. et al. Effects of Androgen Deprivation Therapy on Pain Perception, Quality of Life, and Depression in Men With Prostate Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):307–317.e1. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.09.017.
70. Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology*. 2020;8(6):1598–1605. DOI: 10.1111/andr.12867.