

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛИХОНОСОВ Николай Павлович

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ
У МУЖЧИН ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАБОЛИЧЕСКИХ
АНДРОГЕННЫХ СТЕРОИДОВ**

14.01.02 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Бабенко Алина Юрьевна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 АНАБОЛИЧЕСКИЕ АНДРОГЕННЫЕ СТЕРОИДЫ – НЕДООЦЕНЕННАЯ ПРОБЛЕМА ИХ НЕРЕЦЕПТУРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1 История открытия тестостерона и его свойства	16
1.2 Классификация препаратов анаболических андрогенных стероидов	19
1.3 Эффекты анаболических андрогенных стероидов.....	22
1.4 Использование анаболических андрогенных стероидов для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы.....	28
1.5 Гипогонадизм, вызванный анаболическими андрогенными стероидами	29
1.6 Препараты медикаментозной репродуктивной реабилитации	31
1.7 Формирование зависимости от анаболических андрогенных стероидов	36
1.8 Недооцененная проблема индуцированного анаболическими андрогенными стероидами гипогонадизма	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1 Планирование и дизайн исследования	38
2.2 Материалы исследования	39
2.3 Первый этап. Анкетирование.....	40
2.3.1 Критерии соответствия для участия в анкетировании	40
2.3.2 Методика индивидуального заочного анонимного анкетирования.....	41
2.4 Второй этап. Клиническое исследование	42
2.4.1 Критерии соответствия для клинического исследования	42
2.4.2 Методы клинического обследования	43
2.4.2.1 Методика опроса, заполнение опросников	43
2.4.2.2 Методика физикального обследования.....	44
2.4.3 Лабораторное обследование	44
2.4.3.1 Методика определения общего тестостерона.....	45
2.4.3.2 Методика определения лютеинизирующего гормона	45
2.4.3.3 Методика определения фолликулостимулирующего гормона	45

2.4.3.4 Методика определения пролактина	45
2.4.3.5 Методика определения эстрадиола	45
2.4.3.6 Методика определения ингибина В.....	46
2.4.3.7 Методика определения тиреотропного гормона	46
2.4.4 Методика оценки восстановления системы гипофиз-гонады и критерии распределения участников в группы по результатам восстановительного периода.....	46
2.4.5 Ограничения настоящего исследования.....	46
2.5 Статистические методы.....	47
2.6 Соблюдение этических требований.....	48
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТОТА И СТЕРЕОТИП ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАБОЛИЧЕСКИХ АНДРОГЕННЫХ СТЕРОИДОВ СРЕДИ МУЖЧИН, ПОСЕЩАЮЩИХ ТРЕНАЖЁРНЫЕ ЗАЛЫ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА (РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ).....	49
3.1 Частота использования анаболических андрогенных стероидов	50
3.2 Профиль пользователей анаболических андрогенных стероидов	50
3.2.1 Демографическая характеристика	50
3.2.2 Стаж занятий физическими тренировками и их продолжительность.....	54
3.2.3 Наличие приносящих вред здоровью человека привычек.....	55
3.2.4 Степень информированности об анаболических андрогенных стероидах и их побочных эффектах	56
3.2.5 Источники получения информации об анаболических андрогенных стероидах	56
3.2.6 Востребованность среди атлетов информационных лекций об анаболических андрогенных стероидах.....	57
3.3 Стереотип используемых фармакологических препаратов	57
3.3.1 Используемые препараты анаболических андрогенных стероидов.....	58
3.3.2 Способ введения анаболических андрогенных стероидов.....	59
3.3.3 Продолжительность курса анаболических андрогенных стероидов.....	59
3.3.4 Используемые инъекционные дозы анаболических андрогенных стероидов	60
3.3.5 Причины использования анаболических андрогенных стероидов	61
3.3.6 Восстановительная (послекурсовая) терапия	61

3.3.7 Использование препаратов, не относящихся к анаболическим андрогенным стероидам	63
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ У МУЖЧИН ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАБОЛИЧЕСКИХ АНДРОГЕННЫХ СТЕРОИДОВ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	65
4.1 Общая характеристика участников исследования.....	65
4.2 Уровни гонадотропинов, половых стероидов, пролактина, ингибина В и тиреотропина на фоне использования анаболических андрогенных стероидов (исходные данные).....	70
4.3 Восстановительная терапия: используемые препараты, дозы и длительность приёма.....	72
4.4 Уровни гонадотропинов, половых стероидов, пролактина, ингибина В и тиреотропина через три месяца после прекращения применения анаболических андрогенных стероидов и восстановительной терапии (финальные данные).....	72
4.5 Сравнение исходных и финальных данных лабораторного обследования.....	74
4.6 Взаимосвязь исходных и финальных клинико-лабораторных данных с финальным уровнем общего тестостерона.....	81
4.7 Сравнение клинико-anamнестических характеристик групп с плохим и хорошим восстановлением общего тестостерона. Поиск возможных причин.....	89
4.8 Эффективность предоставления полной информации о побочных эффектах анаболических андрогенных стероидов.....	98
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	122
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	146
Приложение А Анкета-опросник.....	146
Приложение Б Алгоритм работы с пациентом, который использует или предположительно использует анаболические андрогенные стероиды.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Стремление человека к физическому совершенству известно, как минимум, с времён античности. Спортивные достижения и физическую красоту участников Олимпийских игр воспевали поэты и скульпторы. На протяжении тысячелетий идеалы физического совершенства атлетического телосложения достигались путём систематических спортивных тренировок. Во второй половине XX века в среде спортсменов и культуристов дополнительно стали применяться анаболические андрогенные стероиды. Однако, применение допинга в спорте не было воспринято в обществе положительно. На фоне усиливающегося неприятия использования анаболических андрогенных стероидов в 1975 году Медицинская комиссия Международного олимпийского комитета приняла решение, запрещающее их применение в профессиональном спорте. Одновременно, отношение к допингу стало меняться и в среде непрофессиональных атлетов. Сформировалось направление «натурального» культуризма, пропагандирующее здоровую конкуренцию без применения допинга. В то же время использование анаболических андрогенных стероидов остаётся распространённым явлением среди лиц, занимающихся физической рекреационной активностью или непрофессиональным спортом [1].

Помимо улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы, анаболические андрогенные стероиды могут быть причиной неблагоприятного влияния на организм человека. Установлено, что у большинства использующих анаболические андрогенные стероиды диагностируется гипогонадизм с постоянно низкими уровнями гонадотропинов и тестостерона [2]. Так, Coward R.M. с соавторами, при ретроспективном анализе базы данных 6 033 пациентов с диагностированным гипогонадизмом и последующим анонимном анкетировании, выяснил, что среди 97 пациентов с выраженным гипогонадизмом опыт активного

применения анаболических андрогенных стероидов был у 42 мужчин (43%) [3]. Попадание анаболических андрогенных стероидов в организм непрофессиональных спортсменов возможно и при использовании различных пищевых добавок, производители которых маркируют их как не содержащие анаболические андрогенные стероиды (Anabolic-Androgenic Steroid-free, AAS-free), но, в действительности, имеющие в своём составе стероиды [4].

Информация о побочных эффектах анаболических андрогенных стероидов на здоровье стала известна с самого начала их использования. Общеизвестными были такие эффекты как угревая сыпь, алопеция, увеличение предстательной железы, гинекомастия. Появились сведения, указывающие на возможную связь гепатоцеллюлярной карциномы и нефробластомы Вильмса у спортсменов, использующих анаболические андрогенные стероиды. В связи со всевозрастающей проблемой бесплодия, особый интерес вызывает влияние длительного использования анаболических андрогенных стероидов на репродуктивную функцию. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси анаболическими андрогенными стероидами может привести к гипогонадотропному гипогонадизму. Бывшие пользователи анаболических андрогенных стероидов часто предъявляют жалобы на снижение либидо и сексуальную дисфункцию [2, 5].

Следует отметить, что анаболические андрогенные стероиды применяются в среде непрофессиональных спортсменов и культуристов самостоятельно, без учёта фармакологических дозировок и схем. Более того, немедицинское использование анаболических андрогенных стероидов во многих странах мира относится к серьёзным правонарушениям. По этим причинам, проведение медицинских исследований, согласованных с требованиями национальных стандартов (для Российской Федерации это национальный стандарт ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика») и с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, проблематично. Возможны только наблюдательные (наблюдательные) исследования и анализ накопленных клинических данных. По этим же причинам затруднён точный

подсчёт лиц, использующих анаболические андрогенные стероиды. Получаемая информация по рецептурным продажам в странах, где имеется такой учёт, носит приблизительный характер. В Соединённых Штатах Америки, согласно этим данным, количество лиц, использующих анаболические андрогенные стероиды, достигло трёх миллионов [1]. В связи с тем, что большинство анаболических андрогенных стероидов пользователи приобретают по интернету, выяснить количество, и тем более качество препаратов (спросом пользуются даже применяемые в ветеринарной практике препараты), не представляется возможным [6, 7].

Как показали обсервационные исследования, основными мотивирующими причинами использования анаболических андрогенных стероидов является стремление к улучшению композиции тела и увеличение мышечной силы [6, 8].

Механизм влияния анаболических андрогенных стероидов на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось связан с угнетением секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона, вследствие чего снижается выработка передней долей гипофиза гонадотропинов. Дефицит фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов приводит к снижению активности гонад.

Данные о распространённости гипогонадотропного гипогонадизма и бесплодия, вызванных применением анаболических андрогенных стероидов, не систематизированы и отличаются значительным разнообразием. Большинство исследователей оценивают уровни тестостерона и/или изменение уровня лютеинизирующего гормона. Как показали исследования, низкий уровень тестостерона или повышенный уровень лютеинизирующего гормона регистрируются в 20-30% случаев мужского бесплодия [9], а гипогонадотропный гипогонадизм присутствует у 3,4% пациентов с бесплодием [10]. По данным девятилетнего проспективного моноцентрового исследования, которое включало в себя 1 737 пациентов с бесплодием, у 1,2% мужчин причиной бесплодия являлось предшествующее применение анаболических андрогенных стероидов [11].

Продолжительность индуцированного анаболическими андрогенными стероидами гипогонадизма неизвестна. Некоторые исследователи предполагают, что восстановление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси может произойти через 4-12 месяцев после прекращения использования анаболических андрогенных стероидов [12], но другие исследователи описывают подгруппу мужчин с более длительным или постоянным гипогонадизмом, индуцированным анаболическими андрогенными стероидами [13-16].

Следует отметить, что использование анаболических андрогенных стероидов может привести не только к повреждению гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, но и к возникновению зависимости. Физическая и психическая зависимость вынуждает лиц, использующих анаболические андрогенные стероиды для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы, продолжать их принимать, пренебрегая побочными эффектами этой группы препаратов и социальными последствиями. Установлено, что формирование зависимости происходит у 30% мужчин, которые используют анаболические андрогенные стероиды для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы [17].

В среде культуристов, для предотвращения побочных эффектов злоупотребления анаболическими андрогенными стероидами, часто используется многокомпонентная терапия, которая может привести к повреждению печени из-за полипрагмазии [18].

Исследования по изучению распространённости, используемых схем применения анаболических андрогенных стероидов среди непрофессиональных атлетов в Российской Федерации не проводились. Факторы, влияющие на обратимость и продолжительность подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси не изучены. Эффективность восстановительной терапии, которую применяют пользователи анаболических андрогенных стероидов, не известна.

Поэтому, изучение частоты, длительности, схем использования анаболических андрогенных стероидов, перечень медицинских препаратов из других фармакологических групп, применяемых как совместно с анаболическими

андрогенными стероидами, так и в качестве восстановительной терапии среди мужчин, занимающихся физической рекреационной активностью, а также гормональное состояние системы гипофиз-гонады, как на фоне использования анаболических андрогенных стероидов, так и через три месяца от дня полного отказа от их использования и последующей восстановительной терапии, является актуальным.

Цель исследования

Оценить влияние анаболических андрогенных стероидов на состояние системы гипофиз-гонады у мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и схемы использования анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью и посещающих спортивные залы города Санкт-Петербурга.
2. Оценить состояние системы гипофиз-гонады по клиническим, лабораторным данным у мужчин на фоне использования анаболических андрогенных стероидов и через три месяца после их отмены с проведённым курсом восстановительной терапии.
3. Выявить факторы, влияющие на восстановление системы гипофиз-гонады.
4. Изучить взаимосвязи ингибина В с уровнями фолликулостимулирующего гормона и общего тестостерона после отказа от применения анаболических андрогенных стероидов с проведённым курсом восстановительной терапии.

Научная новизна исследования

Выполнено исследование по уточнению спектра и частоты использования анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью, что впервые позволило получить их социально-демографические характеристики, уточнить спектр используемых

препаратов, как из группы анаболических андрогенных стероидов, так и других фармакологических групп, и их дозы.

Установлено, что восстановление системы гипофиз-гонады, после отказа от применения анаболических андрогенных стероидов и курса восстановительной терапии, не было достигнуто в 20,5% случаев.

Выявлены и оценены факторы, влияющие на восстановление системы гипофиз-гонады: длительность приёма, вводимая дозировка и количество одновременно применяемых анаболических андрогенных стероидов, а также использование 19-нортестостерона и дигидротестостерона.

Теоретическая и практическая значимость

1. Показана высокая частота использования анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, посещающих тренажёрные залы города Санкт-Петербурга.
2. Установлено, что наиболее высокая частота использования анаболических андрогенных стероидов отмечена у мужчин оптимального репродуктивного возраста.
3. Выявлен спектр наиболее часто используемых анаболических андрогенных стероидов и применяемых препаратов для восстановительной терапии, включающий селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, хорионический гонадотропин человека, ингибиторы ароматазы.
4. Продемонстрировано, что анаболические андрогенные стероиды используются в дозах, значительно превышающих терапевтические, часто применяются комбинации нескольких препаратов.
5. Наиболее часто используемая трёхмесячная восстановительная терапия не обеспечивает гарантированное восстановление системы гипофиз-гонады и у части пользователей (20,5%) сохраняется её гиподисфункция.
6. К наиболее значимым факторам риска выраженного нарушения функции системы гипофиз-гонады относятся длительность применения анаболических

андрогенных стероидов, степень превышения терапевтических доз, количество одновременно применяемых препаратов и включение в комбинацию производных дигидротестостерона и 19-нортестостерона.

Методология и методы исследования

Исследовательская деятельность была направлена на получение данных о состоянии гипофиз-гонадной системы, как на фоне длительного применения супрафизиологических доз анаболических андрогенных стероидов, так и после отказа от их использования с проведением трёхмесячной восстановительной терапии. Исследование было наблюдательным, сбор и мониторинг изучаемых данных выполнялись без активного вмешательства в стереотип применения анаболических андрогенных стероидов и восстановительной терапии, и включало два этапа – анонимное анкетирование и собственно клиническое исследование.

Нормы российского законодательства для клинических исследований выполнялись на всех этапах исследования. Участники исследования были проинформированы о целях и задачах исследования. Мужчины, добровольно указавшие на использование анаболических андрогенных стероидов и согласившиеся принять участие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для достижения поставленной цели, решения задач исследования использовали теоретические (анализ, сравнение, выявление, обобщение, постановка проблемы и гипотезы) и эмпирические (изучение литературы, первичной медицинской документации, клиническое обследование, инструментальные и лабораторные измерения, анкетирование, тестирование, наблюдение, мониторинг, статистический анализ) методы.

Объектом исследования были мужчины, использующие анаболические андрогенные стероиды в целях улучшения композиции тела и повышения мышечной силы. Предмет исследования – уровни гонадотропинов, общего тестостерона, пролактина, эстрадиола и ингибина В, оценка качества жизни,

психологические характеристики как во время, так и после прекращения использования анаболических андрогенных стероидов. На основе выявленных достоверных различий и корреляций проведена оценка полученных результатов и сделаны выводы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью и посещающих тренажёрные залы Санкт-Петербурга, оказалось распространённым явлением – треть опрошенных использовали анаболические андрогенные стероиды.
2. Сложившийся стереотип применения анаболических андрогенных стероидов в дозах, существенно превышающих среднетерапевтические (от 750 мг до 2 000 мг в неделю), комбинирование эфиров тестостерона с производными дигидротестостерона и 19-нортестостерона, приводит к значительному угнетению системы гипофиз-гонады.
3. Препараты, применяемые пользователями анаболических андрогенных стероидов для восстановительной терапии (50 мг Кломифена цитрата в сутки от 75 до 90 дней, 100 мг альфа-токоферола ацетата в сутки, 5 000 МЕ колекальциферола в неделю, 124 мг цинка сульфат моногидрата в сутки, по 1,0 гр L-карнитина 2 раза в сутки в течение 12 недель), не обеспечивают полного восстановления системы гипофиз-гонады за трёхмесячный период.
4. После информационных бесед лишь треть пользователей анаболическими андрогенными стероидами согласилась отказаться от их приёма.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведённых исследований обеспечивается репрезентативными объёмами выборки участников для каждого этапа исследования, динамическим обследованием 44 лиц с использованием современных методов клинического и лабораторного обследования, применением

современных статистических методов анализа. Выводы диссертации логически обоснованы и вытекают из результатов исследования.

Материалы диссертации представлены на I международном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Тбилиси, Грузия, 2016), II международном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Ереван, Армения, 2017), VIII (XXV) Всероссийском диабетическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, Россия, 2018), III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, Россия, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, Россия, 2018), 20-м Европейском конгрессе эндокринологов (20th European Congress of Endocrinology, Барселона, Испания, 2018), 78-й Научной сессии Американской диабетической ассоциации (78th American Diabetes Association Scientific Sessions, Орландо, Флорида, США, 2018), 55-й конференции аспирантов, соискателей и студентов на иностранных языках (Санкт-Петербург, Россия, 2018), III выездном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Минск, Беларусь, 2018), Научно-практической школе «Санкт-Петербургская ежегодная школа эндокринологов-2018» (Санкт-Петербург, Россия, 2018. Диплом II степени в номинации «Конкурс молодых учёных»), Всероссийской научно-образовательной конференции с международным участием «Санкт-Петербургский Форум — как победить ожирение и сахарный диабет 2 типа? Фокус на пациента» (Санкт-Петербург, Россия, 2019), IV Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, Россия, 2019), XXII Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, Россия, 2019), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием Боткинские чтения (Первый Всероссийский терапевтический научный конкурс молодых учёных имени С.П. Боткина) (Санкт-Петербург, Россия, 2019),

Алмазовском молодёжном форуме – 2019 (Санкт-Петербург, Россия, 2019), 21-м Европейском конгрессе эндокринологов (21th European Congress of Endocrinology, Лион, Франция, 2019), VIII (XXVI) Национальном эндокринологическом конгрессе «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, Россия, 2019), Научно-практической школе «Санкт-Петербургская ежегодная школа эндокринологов-2019» (Санкт-Петербург, Россия, 2019. Диплом II степени в номинации «Лучшая научная работа»), 22-м Европейском конгрессе эндокринологов (22th European Congress of Endocrinology, e-ECE 2020, 2020).

Внедрение полученных результатов диссертационного исследования реализовано в лечебной практике поликлиники с КДЦ КНКИЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, в научной и учебной работе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано пять статей, из них четыре – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, и 10 тезисов в изданиях научных съездов и конференций (пять – в отечественных, пять – в зарубежных).

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выбрал направление исследования, провёл поиск и анализ литературных данных для выяснения степени изученности темы, определил цели, задачи и разработал дизайн, составил и оформил анкеты. Вся работа с администрацией спортивных залов, организация и проведение информационных лекций и анкетирование, общение с респондентами, сбор и

обработка анкет и опросников, клинический осмотр, формирование групп, оформление медицинской документации, обеспечение проведения лабораторного обследования, курация участников на всём протяжении исследования, получение и обработка лабораторных заключений, анализ массива полученных данных, формулирование выводов – выполнена автором лично. Автору принадлежит ведущая роль в представлении результатов исследования на российских и международных профильных съездах, конгрессах, в написании и публикации полноразмерных статей под руководством научного руководителя и в соавторстве по теме диссертации в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Структура диссертации включает в себя введение, пять глав (обзор литературы, описание материалов и методов, результатов диссертационного исследования – анкетирования и клинического исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и два приложения. Объем диссертации – 147 страниц с 22 таблицами и 27 рисунками. В списке литературы указаны 161 источник, из них 27 отечественных и 134 зарубежных.

ГЛАВА 1

АНАБОЛИЧЕСКИЕ АНДРОГЕННЫЕ СТЕРОИДЫ – НЕДООЦЕНЕННАЯ ПРОБЛЕМА ИХ НЕРЕЦЕПТУРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 История открытия тестостерона и его свойства

Открытие тестостерона имеет долгую и увлекательную историю. Длительное время проводилось изучение роли семенных желёз в организме. Первое опубликованное упоминание о пересадке яичек относится к 1767 году, его выполнил основоположник научной хирургии Джон Хантер (John Hunter) [19]. Большой вклад в изучение роли семенных желёз сделал немецкий учёный Арнольд Адольф Бертольд (Arnold Adolf Berthold), когда в 1846 году обратил внимание на взаимосвязь кастрации с изменениями в физиологии и поведенческих реакциях, связав эти изменения именно с секретом семенных желёз [19]. Следующим этапом было применение в целях омоложения экстракта яичек морских свинок и собак. Шарль Эдуар Броун-Секар (Charles-Edouard Brown-Sequard) применил этот метод на себе и представил полученный опыт в виде научного доклада в 1889 году [19]. Французский хирург российского происхождения Сергей (Самуил) Абрамович Воронов, послуживший прообразом профессора Преображенского в произведении Михаила Афанасьевича Булгакова «Собачье сердце», в 20-30-х годах прошлого столетия популяризировал хирургическую пересадку («прививку») срезов яичек для омоложения и повышения работоспособности [20].

Немецкий биохимик и физиолог Адольф Фридрих Иоганн Бутенандт (Adolf Friedrich Johann Butenandt) за синтез эстрогена и андростерона получил в 1939 году Нобелевскую премию по химии, которую поделил со швейцарским химиком Леопольдом Стефаном Ружичка (Leopold Stephan Ruzicka), расшифровавшим молекулярную структуру тестостерона [21]. На фоне этих открытий и

начавшегося промышленного производства тестостерона возникло новое направление в медицине – андрология, отрасль науки и медицины, занимающаяся репродуктивной функцией мужчин в физиологических и патологических условиях. После регистрации FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) синтетической формы метилпроизводного тестостерона для орального применения «Метилтестостерона» в 1958 году использование анаболических стероидов стало массовым явлением [22].

В конце 1940-х, начале 1950-х годов тестостерон и его производные, применяемые для заместительной терапии андроген-дефицитных состояний, начали активно использовать культуристы для увеличения мышечной массы и силы [22]. При этом, конечной целью было не только улучшение спортивных показателей, но и удовлетворение собственного представления о формировании атлетически сложенного тела [23]. Интересно, что в 1960-х годах, наряду с активным использованием синтетического тестостерона, сохранялись попытки увеличения уровня тестостерона методом тканевой трансплантации и клеточной инъекции. Указанный вид терапии получали известные знаменитости, среди которых были Аристотель Сократ Онассис (Aristotelis Socrates Onassis), Бернард Маннес Барух (Bernard Mannes Baruch) и Папа Римский Пий XII (Pope Pius XII) [19]. Такая популярность препаратов, содержащих тестостерон и его производные, объясняется биологическими свойствами гормона тестостерона.

Тестостерон и его основной активный метаболит дигидротестостерон играют важную роль в организме. Тестостерон обладает андрогенными и анаболическими свойствами, является антигонадотропным гормоном, стимулирует эритропоэз, регулирует репродуктивную функцию посредством индукции сперматогенеза и обеспечения полового влечения, а также предопределяет физиологическое обеспечение психической деятельности.

Основное биологическое действие тестостерона проявляется в тканях-мишенях, которыми являются клетки семенных канальцев, семенные пузырьки, придатки яичек, предстательная железа, гипоталамус.

Андрогенные свойства тестостерона проявляются в развитии половых органов, появлении вторичных половых признаков, формировании полового влечения и сексуального поведения.

Анаболические свойства тестостерона проявляются в регулировании обмена азота и фосфора, что предопределяет развитие и увеличение мышечной массы, синтез костной ткани.

Физиологическая регуляция выработки тестостерона

Основой для синтеза тестостерона является холестерин. Бóльшее количество тестостерона синтезируется клетками Лейдига в мужских семенниках. Синтез тестостерона в меньших количествах происходит в яичниках у женщин, а также в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников как мужчин, так и женщин. Регулирует синтез тестостерона нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось посредством отрицательной обратной связи. При снижении концентрации тестостерона в крови повышается секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Последний стимулирует выработку передней долей гипофиза гонадотропинов – лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). К ЛГ чувствительны клетки Лейдига, в которых, под влиянием ЛГ, происходит увеличение синтеза тестостерона. Чувствительные к ФСГ клетки Сертоли повышают выработку ингибина и андрогенсвязывающего белка. Повышенные концентрации тестостерона в крови, согласно принципу обратной связи, угнетают выработку ГнРГ, а сниженные уровни ГнРГ меньше стимулируют продукцию ЛГ и ФСГ. Секрецию ФСГ также, по типу обратной связи, подавляет ингибин.

Стимуляция сперматогенеза и уровень полового возбуждения обусловлены уровнем тестостерона. Известно, что на уровень синтеза тестостерона оказывают влияние характер питания, уровень освещённости и стереотип полового поведения.

Концентрацию андрогенов повышают и вводимые в организм человека экзогенные тестостерон или его производные, которые создают высокие

концентрации андрогенов в сыворотке крови, вызывающие выраженное угнетение выработки собственного тестостерона и блокирующие сперматогенез, что предопределяет развитие вторичного гипогонадизма.

1.2 Классификация препаратов анаболических андрогенных стероидов

Вещества, усиливающие и ускоряющие процессы анаболизма в живом организме называются анаболиками и делятся на две группы: стероидные и нестероидные. Стероидные анаболики представлены тестостероном и его производными, в том числе синтетическими [7, 19]. Стероидные анаболики в Российской Федерации относятся к препаратам строгого рецептурного учета [24]. Медицинскими показаниями к назначению препаратов этой группы являются лечение гипогонадизма (первичного и вторичного), олигоспермии, андрогендефицитного остеопороза, гормонозависимые опухоли и восстановление после тяжёлых хронических заболеваний [25].

Вносимые изменения в молекулу тестостерона при синтезе изменяют его фармакологические свойства. Некоторые изменения привели к усилению анаболического компонента при сохранении андрогенной активности. Поэтому, группа синтетических препаратов, полученных на основе тестостерона и обладающих анаболической и андрогенной активностью, носит название «Анаболические андрогенные стероиды» (далее в тексте для краткости анаболические стероиды или ААС) [7]. Важно отметить, что при использовании ААС в качестве анаболиков, могут развиваться эффекты, характерные для андрогенов (сердечно-сосудистые осложнения, гинекомастия, акне и др.). Поиск соединений, повышающих уровень тестостерона, но имеющих меньшее количество андрогенных побочных эффектов, привёл к открытию селективных модуляторов андрогенных рецепторов, обладающих выраженным анаболическим эффектом и не оказывающих влияние на предстательную железу и сердечно-сосудистую систему, и, в тоже время, не являющихся стероидами [26, 27]. К представителям этой группы относится Энобосарм (Остарин). Препарат

изначально разрабатывался для лечения мышечной атрофии и остеопороза. Всемирное антидопинговое агентство (World Anti-Doping Agency, WADA) и правительство Российской Федерации внесло Энобосарм в список запрещённых препаратов.

Наиболее распространенная классификация препаратов ААС основана на способах их применения [26, 28]. Тестостерон и его производные выпускаются в инъекционной форме (Тестостерон пропионат, Тестостерон ундеканат – Небидо, и др.), в виде капсул (Тестостерон ундеканат – Андриол), в виде геля (Андрогель), а синтетические анаболические андрогенные препараты в инъекционной и таблетированной формах.

Свойства группы 17β -гидроксильных ААС предопределили их парентеральное использование. Подвергнутая этерификации кислотным фрагментом 17β -гидроксильная группа тестостерона, при парентеральном использовании замедлила скорость высвобождения препарата из масляного носителя в кровоток. Данные производные тестостерона характеризуются продолжительным периодом полувыведения и менее гепатотоксичны по сравнению с оральными препаратами, представители: Болденон ундеканат, Тренболон ацетат и др. [26, 28].

Свойства группы 17α -алкилированных ААС обусловили их пероральное использование. У препаратов этой группы не выражен «эффект первичного прохождения» (разрушение стероида на метаболиты в печени), что достигается заменой 17-го атома водорода в стероидном кольце на метильную или этильную группу. В то же время они обладают гепатотоксическим эффектом и высокой эстрогеновой активностью (повышают риск развития гинекомастии), что ограничивает их использование. Наиболее яркие представители 17α -алкилированных анаболических андрогенных стероидов: производные тестостерона – метилтестостерон и этилтестостерон, производные дигидротестостерона – Оксандролон и Станозолол [26, 28].

Помимо инъекционного и перорального методов введения тестостерона и его производных существуют и другие пути доставки активного вещества в

организм. Перспективным методом введения тестостерона считается использование трансдермального пути. На данный момент применяются несколько препаратов: Андрогель, Тестим, Фортеста, Аксирон и тестостероновый пластырь Тестодерм. Однако, одним из недостатков гелевых форм тестостерона, может быть повышение уровня дигидротестостерона, так как в коже содержится 5α -редуктаза, которая преобразует тестостерон в дигидротестостерон.

Существуют также формы для назального применения (Натесто), но в Российской Федерации они не используются. Такой путь доставки тестостерона имеет неоспоримое преимущество – не происходит повышение концентрации анаболических андрогенных стероидов в печени выше физиологических норм, что снижает риск гепатотоксичности [29].

Введение тестостерона с использованием слизистой оболочки щеки реализован посредством мукоадгезивной трансбуккальной таблетки (Стриант). Постепенное, в течение 12-ти часов, высвобождение и всасывание тестостерона через слизистую оболочку щеки обеспечивает продолжительное и контролируемое поступление лекарства в систему крови. Данный метод введения тестостерона позволяет максимально обеспечить его физиологические уровни в сыворотке крови. К наиболее частым побочным эффектам относятся местное раздражение дёсен (9,2% случаев), ощущение горечи во рту (4,1% случаев), боль в дёснах (3,1% случаев) [30].

Применяются также подкожные тестостероновые гранулы (Тестопел). Пеллеты тестостерона, помещённые под кожу в жировой слой, растворяются в течение 4-6 месяцев. Гранулы полностью растворяются и, следовательно, не нуждаются в удалении. Особенностью этой лекарственной формы тестостерона является отсутствие необходимости ежедневного введения препарата, что предопределяет приверженность пациентов к данному виду лечения. К потенциальным рискам использования тестостероновых пеллет необходимо отнести акне, дерматит, болезненность и увеличение грудных желёз, боль в мышцах и кровоподтёки [31].

Ряд авторов [32-34] классифицируют ААС в зависимости от активного компонента: Тестостерон, 19-нортестостерон, Болденон и Тренболон.

Существует также классификация ААС и по выраженности анаболического или андрогенного эффектов [28]:

1. Подобные тестостерону, имеющие соотношение анаболического эффекта к андрогенному – 1:1. Данная группа препаратов подвергается действию ферментов ароматазы и 5 α -редуктазы.

2. Препараты с подобным дигидротестостерону эффектом, андрогенный эффект выражен сильнее, чем анаболическая активность. Представители этой группы не ароматизируются (Оксандролон, Станозолол).

3. Препараты с выраженной анаболической и незначительной андрогенной активностью. Данная группа препаратов обладает прогестиновой активностью. Основными представителями этой группы являются Нандролон и Тренболон.

Общими характеристиками препаратов ААС являются следующие:

1. ААС влияют на объем мышечной массы в сторону увеличения, а на объем жировой ткани в сторону уменьшения [35];

2. ААС обладают свойствами агонистов минералокортикоидных рецепторов, что объясняет задержку жидкости и натрия в тканях организма [36];

3. ААС на глюкокортикоидные рецепторы действуют антагонистически [37];

4. ААС угнетают допаминергические пути, эндогенную опиоидную систему центральной нервной системы и адренергическую систему [38].

1.3 Эффекты анаболических андрогенных стероидов

Влияние анаболических андрогенных стероидов на мышечную и жировую ткань

Вызванное тестостероном увеличение мышечной массы связано с увеличением миоядерного домена: увеличением площадей поперечного сечения мышечных волокон и миоядерного числа [39, 40]. С участием тестостерона

происходит миогенная дифференцировка мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и блокировка их адипогенного потенциала [41]. Это происходит посредством воздействия тестостерона на андрогеновые рецепторы (AR). Андрогены соединяются с AR, далее происходит связь AR с В-катенином и транслокация комплекса AR-В-катенина в ядро, что, в свою очередь, приводит к активации Т-клеточного специфического транскрипционного фактора 4 (TCF-4), обеспечивающего миогенную дифференциацию, угнетая адипогенную дифференцировку [41]. Тестостерон метаболизируется ферментами 5 α -редуктазой в дигидротестостерон, а ароматазой – в эстрадиол. Роль дигидротестостерона в реализации андрогенного эффекта в мышцах не известна, в связи с тем, что экспрессия 5 α -редуктазы в мышцах незначительна [34, 35].

Анаболические андрогенные стероиды и углеводный обмен

Установлено, что высокие дозы ААС приводят к снижению уровня глюкозы в сыворотке крови натощак за счёт замедления гликогенолиза и, одновременно, уменьшению количества гликогена в печени. Гипогликемия может запустить выработку маркеров воспаления, интерлейкинов, свободных радикалов, а также приводить к спазму сосудов и снижению резервного кровотока в миокарде, что повышает риск сердечных аритмий и внезапной коронарной смерти [42, 43].

Повышение уровня тестостерона у женщин (симптоматично при синдроме поликистозных яичников) снижает чувствительность тканей к инсулину, развивается инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, увеличивает количество висцерального жира, повышается риск развития сахарного диабета 2 типа [44]. Снижение уровня тестостерона у мужчин повышает риск возникновения метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [45]. В тоже время, сахарный диабет 2 типа ассоциируется со сниженным уровнем тестостерона [46, 47].

Недавнее исследование убедительно продемонстрировало наличие инсулиноподобной способности тестостерона регулировать экспрессию и перенос изоформы GLUT-4 через цитоплазматическую мембрану, что указывает на его

участие в метаболизме глюкозы в скелетных мышцах, причём это влияние на метаболизм глюкозы не зависит от пола [48]. Вместе с тем, физиологические последствия влияния различных концентраций ААС на метаболизм, в том числе и на углеводный обмен, мало изучены и нуждаются в дальнейших исследованиях [49].

Анаболические андрогенные стероиды и сердечно-сосудистая система

Существуют некоторые противоречивые данные по влиянию андрогенов на сердечно-сосудистую систему. Низкий уровень тестостерона ассоциирован с повышенным риском ишемической болезни сердца, инсульта и смертностью [50, 51]. Проводимое лечение гипогонадальных пациентов фармакологическими дозами тестостерона демонстрирует улучшение клинической симптоматики, оказывает благотворное действие на сердечно-сосудистую систему и ассоциировано с улучшением профиля липопротеинов, уменьшением жировой массы и улучшением обмена глюкозы [50, 52]. Вводимые в супрафизиологических дозах анаболические андрогенные стероиды оказывают токсическое действие, влияют на сосудистую реактивность, меняют активность оксида азота и приводят к окклюзии коронарных артерий и инфаркту миокарда [49, 51].

В литературе описываются случаи развития у лиц, злоупотребляющих анаболическими андрогенными стероидами, дозозависимой стероид-индуцированной гипертрофии миокарда, в основе которой лежит анаболический эффект ААС [53, 54]. Выявленные изменения миокарда, по данным этих исследований, были необратимыми. Установлено, что нарушения деполяризации и реполяризации, регистрируемые на электрокардиограмме как увеличение интервала QT на фоне гипертрофии миокарда, становятся частой причиной фатальных аритмий [54].

Выявляемые у пользователей ААС изменения уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сторону повышения и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сторону снижения, увеличивают риски повреждения сердечно-сосудистой системы в три раза [53]. Влияние ААС на обмен

холестерина осуществляется через увеличение экспрессии 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase, HMGCR), что приводит к увеличению уровней общего холестерина и аполипопротеина В (апоВ, apolipoprotein B, apoB) [55, 56].

Установлено, что злоупотребление ААС стимулирует синтез факторов свёртывания крови (фибриноген, протромбин), ингибиторов свёртывания крови и фибринолитического белка плазминогена, что вызывает, с одной стороны – усиление процессов коагуляции, а с другой – стимуляцию фибринолиза [57]. В настоящее время влияние злоупотребления ААС на риск возникновения тромбоза, вплоть до развития острого инфаркта миокарда, продолжает изучаться [53, 54, 59-61].

В 1995 году исследователи Melchert R. и Welder A. предложили четыре возможные модели влияния ААС на возникновение осложнений сердечно-сосудистой системы. Атерогенная модель – влияние ААС на липидный спектр. Модель тромбоза – влияние ААС на свёртывание и тромбоциты. Модель вазоспазма – влияние ААС на сосудистую систему азота. Модель непосредственного повреждающего влияния ААС на клетки миокарда [54]. Однако, точные механизмы влияния ААС на сердечно-сосудистую систему еще предстоит уточнить. При этом отмечается, что эффекты эндогенного тестостерона не всегда идентичны эффектам экзогенно вводимым ААС [62].

Анаболические андрогенные стероиды и тиреоидный статус

Известно, что ряд препаратов, такие как аналоги соматостатина, агонисты дофаминовых рецепторов, ретиноиды, глюкокортикоиды и андрогены оказывают влияние на функцию щитовидной железы. Глюкокортикоиды и андрогены подавляют выработку ТТГ на уровне гипоталамуса и гипофиза, а андрогены, дополнительно, снижают уровень тироксинсвязывающего глобулина [63].

Установлено, что экзогенный тестостерон изменяет в сторону уменьшения концентрации ТТГ, тетраiodтиронина, трийодтиронина и тиреоидсвязывающего глобулина. Причём, указанные изменения являются обратимыми и не требуют

медикаментозной коррекции. Поэтому оценку тиреоидного статуса у пользователей ААС необходимо проводить с учётом обратимости указанных изменений [65].

Анаболические андрогенные стероиды и риск развития онкологических заболеваний

По данным литературы ААС могут индуцировать развитие гормон-чувствительный опухолей. С наибольшей частотой на фоне приёма ААС развивается почечноклеточная аденокарцинома [65], реже – гепатоцеллюлярная карцинома и нефробластома Вильмса, а также саркома мягких тканей [66]. Подтверждение гипотезы о возможной канцерогенной роли высоких доз ААС прослеживается в случае возникновения лейомиосаркомы яичка у 32-летнего спортсмена через девять лет после окончания пятилетнего приёма 20 таблеток в сутки 4-хлор-1-дигидро-17 α -метилтестостерона (Oral-Turinabol) [67].

Анаболические андрогенные стероиды и репродуктивная система мужчин

Использование в супрафизиологических дозах ААС приводит к нарушению регуляции репродуктивной системы. Известно, что эти нарушения обратимы, но сроки восстановления находятся в диапазоне от 4 до 12 месяцев [39]. Эти сроки сопоставимы с периодом восстановления репродуктивной функции после мужской гормональной контрацепции. Проведённый комплексный многофакторный анализ данных 30 исследований показал, что после мужской гормональной контрацепции концентрация сперматозоидов достигла более 20 млн/мл у 67% мужчин за полгода, у 90% мужчин за год и у 100% мужчин за два года [68]. Другие исследователи указывают на невозможность восстановления фертильности на протяжении от трёх до шести лет [13, 69, 70]. В тоже время, имеются работы, в которых у лиц, злоупотребляющих ААС, характеристики спермограммы находятся в диапазоне от полиспермии и нормальной спермограммы, до олигоспермии и азооспермии [69, 70]. Экспериментальные исследования на животных показывают, что ААС повреждают клетки Лейдига, вызывают появление клеточных аномалий и запускают апоптоз сперматогоний [71].

Анаболические андрогенные стероиды и дезоксирибонуклеиновая кислота, хроматин, ядро клетки

Исследования чётко указывают на повреждающее воздействие супрафизиологических доз ААС на генетический материал клетки. Проведённый анализ дезоксирибонуклеиновой кислоты флуоресцентной гибридизацией у мужчин, злоупотребляющих ААС, выявили значительные структурные повреждения сперматозоидов, проявляющиеся в нарушении процесса мейоза, повышении частоты дисомии (нерасхождение хромосом) XY, первой и девятой хромосом [72]. Генетическая нестабильность и проявление цитотоксичности (кариопикноз, кариолизис и кариорексис) выявлены в клетках слизистой оболочки щеки пользователей ААС после двухмесячного курса Дека-дураболина и Винстрола [73]. Приведённые исследования свидетельствуют о потенциальной возможности ААС вызывать серьезные изменения в генетическом материале клетки.

Другие побочные эффекты анаболических андрогенных стероидов

Влияние ААС на организм человека зависит от возраста, в котором начато его применение.

В подростковом периоде введение ААС в супрафизиологических дозах для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы вызывает преждевременное половое созревание, раннее закрытие зон роста трубчатых костей. Установлено также, что воздействие ААС в подростковом периоде изменяет физиологическое ремоделирование мозга, поведенческие реакции в сторону индуцирования агрессивности, а также увеличивает риск неврологических заболеваний [74].

Во взрослом периоде злоупотребление ААС может привести к доброкачественному увеличению предстательной железы (аденомы) и связанным с ней нарушениям мочеиспускания. Избыток ААС влияет на систему регуляции артериального давления, вызывает задержку натрия и жидкости в организме. Повышенная чувствительность к андрогенам рецепторов сальных желез при

избытке ААС является пусковым механизмом акне. Избыток экзогенного тестостерона может явиться причиной андрогенетической алопеции. Высокие концентрации тестостерона подвергаются ферментативной конверсии с образованием эстрадиола, индуцирующего гинекомастию. Подавление ААС гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси приводит к тестикулярной атрофии, нарушению сперматогенеза и бесплодию [13, 26, 28]. Длительное злоупотребление ААС приводит к развитию агрессивного поведения, способствует развитию деменции и, при попытке прекращения приёма, синдрому отмены [22, 75].

Следует отметить, что вышеперечисленные эффекты ААС проявляются при длительном использовании в супрафизиологических дозах. Эпизоды острых реакций на введение больших доз ААС не известны. Рекомендованные для лечения гипогонадизма фармакологические дозы тестостерона соответствуют 75-100 мг в неделю. Известно, что дозы тестостерона более 200 мг в неделю являются причиной олигоспермии. Известно, что ААС принимают курсами до 12 недель и дольше, часто доза постепенно увеличивается, при возникновении «тренировочного плато» (отсутствие прироста нужных физических показателей) препарат ААС меняется или добавляется другой [53]. В этой связи, обычная дозировка ААС в целях допинга, равная 1 000 мг в неделю и больше, является значительным фактором риска для репродуктивной системы мужчин [76].

1.4 Использование анаболических андрогенных стероидов для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы

В связи с тем, что применение ААС атлетами для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы идёт в разрез с законодательствами подавляющего количества государств [77], распространённость применения ААС остаётся не выясненной. Помимо этого, лица, злоупотребляющие ААС и обратившиеся за медицинской помощью в связи с гипогонадизмом, в 50% случаев не раскрывают факт использования анаболических андрогенных стероидов перед клиницистами [78]. Косвенные данные получают при анализе рецептурных

продаж анаболических андрогенных стероидов. Опубликованные данные по Соединённым Штатам Америки указывают на 2 млн пользователей ААС [79]. Некоторые исследователи указывают на разную возрастную частоту использования ААС. Использование ААС среди спортсменов Швеции в возрасте 16-ти лет составило 3,6%, а в возрасте 17 лет – 2,8% [1]. Исследование, посвящённое применению анаболических андрогенных стероидов в скандинавских странах, выявило распространённость использования ААС на уровне 2,9% среди мужчин и 0,2% среди женщин [80].

Неприятие обществом использования анаболических андрогенных стероидов привело к роспуску в 1992 году Всемирной федерации бодибилдинга (World Bodybuilding Federation, WBF). WADA снизило применение ААС в профессиональном спорте до единичных случаев [81]. Между тем, использование ААС среди непрофессиональных атлетов и лиц, занимающихся физической рекреационной активностью, все ещё распространено [1].

Сведения о распространённости использования ААС среди непрофессиональных спортсменов в Российской Федерации отсутствуют.

1.5 Гипогонадизм, вызванный анаболическими андрогенными стероидами

Гипогонадизм, в зависимости от причины дефицита тестостерона, классифицируется на: первичный, вторичный, смешанный и гипогонадизм, связанный с нечувствительностью/резистентностью к андрогенам [82]. Выделяют врожденный (генетически обусловленный) и приобретённый (причинами могут быть травмы, опухоли, возраст) гипогонадизм, дефицит тестостерона в обоих случаях требует пожизненной заместительной терапии, а также обратимый гипогонадизм, вызванный, как различными нарушениями метаболизма, воспалительными заболеваниями, так и стрессом [82]. По уровню поражения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси гипогонадизм может быть гипергонадотропным или гипогонадотропным.

Системные заболевания, некоторые лекарственные препараты, различные токсины могут вызвать снижение выработки ГнРГ и привести к развитию вторичного гипогонадизма. При устранении указанных выше причин, гипогонадизм является обратимым. Снижение выработки ГнРГ возникает и при длительном злоупотреблении ААС. Поэтому, у пользователей ААС, гипогонадизм может быть классифицирован, как вторичный и обратимый. В рекомендациях по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин дается следующее определение гипогонадизма: «Гипогонадизм у мужчин – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз» [25]. В случае длительного злоупотребления ААС сывороточный тестостерон поддерживается медикаментозно (экзогенно вводимым тестостероном), поэтому уровни сывороточного тестостерона не являются низкими и клинические проявления гипогонадизма могут не выявляться. В данном случае диагноз можно трактовать как вторичный медикаментозно компенсированный гипогонадизм, потенциально обратимый. В англоязычной медицинской литературе гипогонадизм, вызванный анаболическими стероидами, обозначается термином ASIH (Anabolic steroid-induced hypogonadism).

Данные о распространённости гипогонадизма постоянно уточняются и отличаются в зависимости от причины гипогонадизма. Так, синдром маскулинизации при кариотипе 46 XX встречается от 1:1 000 до 20 000 новорождённых, синдром Нунан – от 1:1 000 до 5 000 новорождённых [80]. Распространённость вторичного гипогонадизма среди больных сахарным диабетом 2 типа в возрастной группе с медианой возраста 56 [51; 58] лет составила 33,7% [47, 83]. Проведённое исследование в Соединённых Штатах Америки выявило распространённость возрастного гипогонадизма в возрасте 45 лет и старше на уровне 33,7% случаев [85]. Распространённость вторичного

гипогонадизма, вызванного злоупотреблением ААС, не изучена. Однако известно, что предшествующее применение ААС для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы увеличивает количество молодых мужчин, получающих лечение от бесплодия [85].

Действие ААС на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось аналогично тестостерону и проявляется угнетением выработки ГнРГ, что, в свою очередь, вызывает понижение уровней гонадотропинов, в результате чего уменьшается выработка тестостерона и нарушается сперматогенез. Считается, что вторичный гипогонадизм, вызванный злоупотреблением ААС, обратим [68]. К факторам, которые ухудшают восстановление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, относят «допинговую полипрагмазию» и одновременное использование препаратов из других фармакологических групп [86], что, по данным других исследований, может привести к необратимым изменениям [13].

1.6 Препараты медикаментозной репродуктивной реабилитации

Большинство сведений по лечению вторичного гипогонадизма, индуцированного ААС, основываются на опыте лечения конкретных клинических случаев. Не существует единого протокола лечения вторичного гипогонадизма для пользователей ААС, поэтому необходимо, прежде всего, выяснить, какую конечную цель ставит перед нами пациент. Возможно, цель обращения – только облегчение симптомов гипогонадизма, но, может быть, и репродуктивная реабилитация.

Рассмотрим препараты, применяемые в лечении вторичного гипогонадизма и медикаментозной репродуктивной реабилитации.

Препараты тестостерона

Механизм нарушения фертильности при вторичном гипогонадотропном гипогонадизме, развившемся после тестостеронзаместительной терапии возрастных, физиологических изменений и после применения ААС в целях коррекции фигуры и повышения спортивных показателей одинаков. Назначаемый

экзогенный тестостерон уменьшает производство гонадотропинов, что приводит к подавлению выработки собственного тестостерона и снижению сперматогенеза, вплоть до азооспермии (выявлена у 40% мужчин на тестостеронзаместительной терапии) [28]. Проведённое в Соединённых Штатах Америки исследование причин и частоты выписки рецептурного тестостерона, по данным страховых компаний, выявило существенное увеличение использования тестостеронзаместительной терапии более, чем в три раза, с 0,81% в 2001 году, до 2,91% в 2011 году. Наиболее распространённой причиной начала заместительной гормональной терапии был указан «гипогонадизм» (50,58%), далее следовали: «усталость» (34,49%), «эректильная дисфункция» (31,88%) и «психическая и сексуальная дисфункция» (11,75%) [87]. Среди показаний к назначению тестостеронзаместительной терапии в качестве причины ни в одном случае не был указан предшествующий приём ААС. Возможно, за диагнозами «усталость» и «психической и сексуальной дисфункции» скрывается именно предшествующее применение анаболических андрогенных стероидов. Здесь уместно сделать акцент на особенности сбора анамнеза у пациентов с симптомами гипогонадизма: рекомендовано задать вопросы относительно назначаемой ранее по медицинским показаниям фармакологической терапии кортикостероидами, анаболическими стероидами [25].

Препараты гонадотропин-релизинг-гормона

Лечение последствий высоких доз ААС, а именно олигозооспермии или азооспермии, может проводиться по аналогии с лечением классического гипогонадизма на фоне синдрома Каллмана, синдрома Прадера-Вилли, пангипопитуитаризме при пролактиноме, различных опухолях головного мозга, последствий инфекционного повреждения или радиоактивного излучения, а также идиопатических случаях [70]. Пульсаторный приём препаратов ГнРГ, который достигается применением помпы, является наиболее физиологичным в данной ситуации, и приводит к наступлению беременности более, чем в 80% случаев [88]. Однако, условиями успешного лечения этим методом являются наличие неповреждённого гипофиза и достаточное финансирование.

Препараты хорионического гонадотропина

Комбинация препаратов хорионического гонадотропина (ХГЧ) и ФСГ приводит к более быстрому восстановлению сперматогенеза. Эффективность использования препаратов гонадотропинов с этой целью доказана рядом исследований [89, 90]. Предполагаемая эффективность данной терапии у пациентов после использования ААС и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) выше, так как они имели нормальное развитие в пубертатном периоде [91]. Исследования М. Derenbusch показывают, что поддержание качественных характеристик сперматогенеза, после его индукции препаратами ГнРГ или ХГЧ и менопаузальный гонадотропин человека (МГЧ), возможно при использовании препарата ХГЧ в качестве монотерапии [90]. Комбинация препаратов ХГЧ с препаратами ФСГ, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов и блокаторами ароматазы, приводит к нормализации сперматогенеза, у мужчин, которые получали заместительную гормональную терапию различными препаратами тестостерона [92]. Имеются данные о том, что использование препаратов ХГЧ на фоне заместительной гормональной терапии рекомендуются для поддержания нормального сперматогенеза [93]. По данным метаанализа G. Rastrelli, терапия препаратами гонадотропинов продемонстрировала эквивалентную эффективность по сравнению с терапией ГнРГ для нормализации сперматогенеза [89].

Препараты, подавляющие активность ароматазы

Фермент цитохрома P450 ароматаза необратимо превращает андрогены в эстрогены [95]. Ингибиторы ароматазы (ИА) в лечении мужского бесплодия применяют с целью изменения соотношения тестостерона к эстрогену. Нормальным считается отношение тестостерона (нг/дл) к эстрадиолу (нг/л) равным или выше 10 [95]. Известно, что эстроген оказывает отрицательное влияние на сперматогенез [94]. Применяя ИА можно снижать уровень эстрогена, улучшая параметры спермы у пациентов. Проведённые исследования влияния ИА

на сперматогенез указали на значимое увеличение уровней тестостерона, при этом, не всегда наблюдалось улучшение в показателях спермограммы [96].

Таким образом, способность этой группы препаратов улучшать показатели спермограммы вызывает дискуссию. Однако, исследователи продемонстрировали эффективность их использования у пациента с немозаичным синдромом Клайнфельтера [97].

*Препараты, относящиеся к группе селективных модуляторов
эстрогеновых рецепторов*

В 1966 году впервые были использованы препараты селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов у мужчин с целью улучшения фертильности (Тамоксифен, Ралоксифен, Кломифен, Фульвестран). Схемы использования препарата довольно различны и отличаются дозировкой, длительностью и цикличностью приёма. Терапевтический диапазон дозировки препарата и схемы приёма варьируют от 25 до 50 мг в сутки либо с определённой цикличностью использования [98].

Ряд исследований отмечают благоприятное воздействие препарата Кломифена цитрат на уровень тестостерона, влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, уменьшение клинических проявлений гипогонадизма и улучшение тестостерон/эстрадиолового соотношения [98]. С другой стороны, несмотря на благоприятные изменения в гормональном профиле и качестве сперматогенеза у пациентов с идиопатической олигоспермией или азооспермией с гипогонадизмом или без него, данные по достижению второй конечной точки в виде наступления беременности – противоречивы. Рандомизированных контролируемых исследований по использованию Кломифена цитрата для лечения гипогонадизма нет. Актуальность таких исследований подчёркивает клинический случай, который продемонстрировал развитие обратимой азооспермии у мужчин с изначальной олигоспермией на фоне терапии препаратом Кломифена цитрат [99].

Эффективность Кломифена цитрата для восстановления фертильности у мужчин после ЗГТ или использования ААС недостаточно изучена. Имеется клиническое наблюдение, указывающее на восстановление гипоталамо-

гипофизарно-гонадной оси после приёма Кломифена цитрата 100 мг в сутки, однако, в этом случае сперматогенез не оценивался [100]. В относительно небольшом исследовании гетерогенной группы пациентов было отмечено восстановление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси при использовании Кломифена цитрата в дозировке 50 мг 3 раза в сутки [101]. Также был получен эффект при использовании Кломифена цитрата в дозировке 25 мг в сутки для восстановления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси при стероид-индуцированном гипогонадизме [34]. В этих исследованиях не были учтены типы препаратов, дозы ААС, не проанализированы данные о применении препаратов из других фармакологических групп. Использование с целью увеличения мышечной массы и силы ААС мужчинами, прошедшими нормальный пубертат, может быть причиной повреждения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, приводящее к снижению выработки собственного тестостерона и угнетению сперматогенеза. Но, если симптомы развившегося вторичного гипогонадизма можно медикаментозно купировать, восстанавливая уровень сывороточного тестостерона до нормальных физиологических значений, то надёжных методов восстановления сперматогенеза не существует. Особенностью применения допинга у этой категории мужчин является комбинация нескольких препаратов ААС, высокие дозы и длительные сроки их использования. При этом, в дополнение к ААС, часто и в течение длительного времени, применяются препараты из других фармакологических групп, в том числе и из групп, используемых в репродуктивной реабилитации пациентов для восстановления сперматогенеза (гонадотропин, гонадорелин, антиэстрогены). Терапевтические и неблагоприятные эффекты длительного их применения не изучены, поэтому они не рекомендованы для пожизненного применения. В этой связи, при разработке плана медикаментозного лечения вторичного гипогонадизма у пациентов, имевших период длительного применения ААС, при сборе анамнеза следует получить информацию не только о самом факте применения ААС, но и о возможном дополнительном применении препаратов других фармакологических групп.

1.7 Формирование зависимости от анаболических андрогенных стероидов

Установлено, что использование ААС может увеличивать синтез мезолимбического дофамина, участвующего в механизме «естественного вознаграждения» (питание, секс), идентичного для классических наркотиков, вызывающих привыкание. В исследовании на животных установлено, что ААС взаимодействуют с каппа-рецепторами опиоидной системы головного мозга, изменяют уровень эндорфинов и динорфина [102]. Предложены критерии выявления зависимости от ААС: развитие толерантности, абстиненции, увеличение дозы, наличие желания и неудачных попыток отказаться от использования ААС, снижение социальной активности, осознанный приём ААС [17]. Поэтому, ввиду психоэмоциональных и нейроэндокринных особенностей мужчин, злоупотребляющих ААС, к данной когорте пациентов необходим персонализированный подход. Таким образом, сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, лабораторное обследование пациентов, занимающихся рекреационной активностью, предположительно или явно (информация от пациента) использующих ААС, имеют ряд особенностей, которые необходимо учитывать.

1.8 Недооцененная проблема индуцированного анаболическими андрогенными стероидами гипогонадизма

В связи с тем, что частота использования ААС для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы остаётся недостаточно изученной, большинство пользователей ААС часто скрывают от клиницистов факт использования анаболических стероидов, а практикующие врачи нуждаются в получении достаточных специальных знаний по ААС, то своевременная, качественная диагностика и эффективное лечение индуцированного ААС гипогонадизма представляется недооценённой проблемой здравоохранения. Клинических рекомендаций и утверждённых стандартов по диагностике и лечению вторичного гипогонадизма после злоупотребления ААС непрофессиональными спортсменами не существует. Вместе с тем, следует

отметить, что и в классификации гипогонадизма, и в последних рекомендациях по диагностике и лечению гипогонадизма, тема злоупотребления ААС поднимается все чаще [25, 47, 83, 103-105]. Исходя из опыта клиницистов, специализирующихся на проблеме диагностики и лечении вызванного злоупотреблением ААС гипогонадизма, можно выделить несколько аспектов. Во-первых, очень важно установить доверительное отношение между врачом и пользователем ААС, что является основой успешной разработки стратегии преодоления болезни. Во-вторых, врач должен обладать специальными знаниями. Информированность и эрудиция врача в вопросах фармакокинетики и фармакодинамики ААС, их побочных эффектах, существующих методах диагностики и лечения патологических состояний, вызванных ААС, повышают его авторитет среди пациентов. Необходимо помнить, что некоторые пользователи ААС очень осведомлены в вопросах не только использования анаболических стероидов, но и в предупреждении и лечении побочных эффектов. В-третьих, только тщательно собранный анамнез позволит рационально спланировать и правильно оценить гормональное обследование пациента, принимающего или ранее принимавшего ААС. Если пациент проинформировал врача об использовании ААС, то необходимо максимально подробно уточнить информацию о применяемых анаболических стероидах, их дозировках, длительности использования, выяснить, какие препараты были задействованы дополнительно, что применялось с целью восстановления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в послекурсовой терапии (ПКТ) (используемый в бодибилдинге термин, обозначающий приём различных препаратов для устранения негативного воздействия ААС на организм, Post-cycle therapy) [2, 27, 28, 96, 106, 107]. Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что злоупотребление ААС наносит существенный вред здоровью и существует необходимость с одной стороны, максимально сократить их применение в немедицинских целях, а с другой – разработать безопасные схемы восстановления нормальной функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси после прекращения использования ААС в качестве допинга.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Планирование и дизайн исследования

Дизайн исследования включал в себя два этапа.

Первый этап: индивидуальное заочное анонимное анкетирование мужчин, посещающих тренажёрные залы города Санкт-Петербурга. Сроки проведения первого этапа с ноября 2017 года по декабрь 2018 года. Объектом исследования стали 1 815 мужчин. Анкетирование проводилось в случайном порядке отобранных 22 спортивных залах, расположенных в 18 административных районах города Санкт-Петербурга (Рисунок 1).

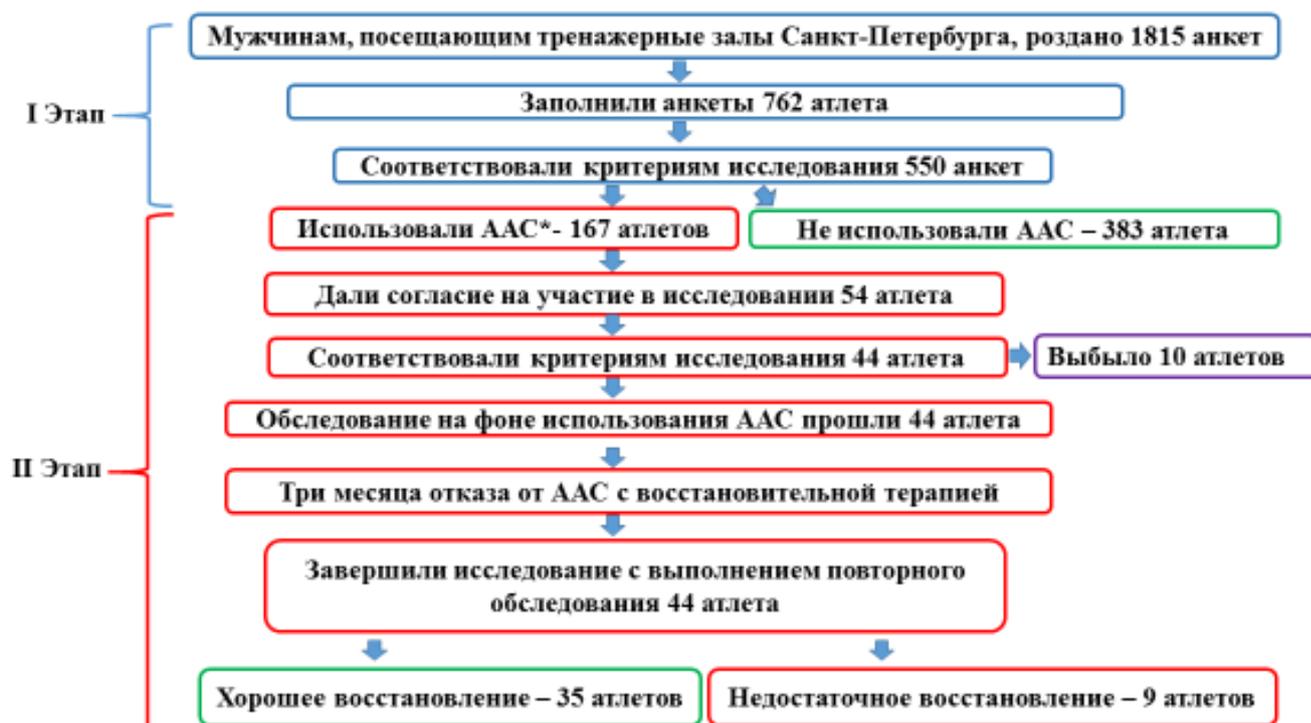


Рисунок 1 – Дизайн исследования [108]

Примечание – ААС* – анаболические андрогенные стероиды

Второй этап: проспективное, выборочное, неконтролируемое исследование, объектами которого стали мужчины (n=44), добровольно заявившие об

использовании ААС, проведённое в сроки с января 2019 года по август 2019 года. Этот этап выполнен на базах федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

2.2 Материалы исследования

Для двух этапов исследования (анкетирование и собственно клиническое исследование) существовал общий критерий включения: участниками должны быть мужчины, занимающиеся рекреационной физической активностью и посещающие спортивные залы города Санкт-Петербурга, не являющиеся профессиональными спортсменами. В настоящем исследовании для их обозначения мы используем термин «атлет», подразумевающий стремление мужчины быть мускулистым, сильным, хорошо сложенным человеком. Атлеты, использующие ААС, обозначены как пользователи ААС, мужчины-добровольцы. Атлеты, не использующие ААС – непользователи ААС. По возрасту они должны быть старше 18 лет. В нашем исследовании важными условиями были добровольное участие, максимальное обеспечение анонимности, возможность отказаться от участия на любом этапе без объяснения причин. На основании указанных критериев общая характеристика участников исследования следующая: мужчины, занимающиеся рекреационной физической активностью и посещающие спортивные залы города Санкт-Петербурга, от 18 лет и старше, как не использующие ААС, так и добровольно указавшие на использование ААС.

2.3 Первый этап. Анкетирование

Для проведения анонимного анкетирования среди потенциальных пользователей ААС была достигнута договорённость с владельцем одной из сети спортивных залов города Санкт-Петербурга. В 18 административных районах города Санкт-Петербурга в случайном порядке были определены 22 спортивных центра. Для посетителей этих центров были организованы информационные лекции на тему влияния андрогенных анаболических стероидов на организм человека. Лекции позволили привлечь как можно большее количество посетителей спортивных залов к обсуждаемой теме и позволили нам распространить большее количество анкет, чем планировалось. В доверительной обстановке были разъяснены слушателям цели, задачи, методы предстоящих анонимного анкетирования и клинического исследования. Должное внимание было уделено соблюдению этических норм, конфиденциальности и анонимности. Участие в анонимном анкетировании предполагало согласие респондента на использование полученных данных для дальнейшего научного анализа. В рамках этой части исследования первичными конечными точками считались данные демографии (возраст, пол, образование), антропометрии, количество лет занятий в тренажёрных залах и продолжительность тренировок в неделю, факт использования ААС, перечень применяемых препаратов ААС, дозы и продолжительность использования. Вторичными конечными точками были перечень используемых препаратов из других фармакологических групп, мотивация использования ААС, степень ознакомления (информированности) об ААС, а также информация о желании получить квалифицированную информацию о побочных эффектах ААС от врача-специалиста (Приложение А).

2.3.1 Критерии соответствия для участия в анкетировании

Критерии соответствия: мужской пол, возраст 18 лет и старше, непрофессиональные спортсмены, наличие ответов на указанные в анкете вопросы с ответом на главный вопрос об использовании ААС.

Критерии исключения: женский пол, занятие спортом на профессиональном уровне, отсутствие ответов на вопросы анкеты.

2.3.2 Методика индивидуального заочного анонимного анкетирования

Желающие принять участие в анкетировании имели выбор – предоставить ответы на бумажном носителе или заполнить онлайн-анкету. Распечатанные анкеты предоставлялись всем желающим в конце информационных лекций, всего распространено 1 200 анкет. Ссылка на онлайн-анкету, стандартизированную по параметрам Computer Assisted Web Interviewing (CAWI) ресурса Google Docs – Google Forms, была доступна всем желающим по ссылке <https://www.google.ru/intl/ru/forms/about/>. Политика Google Forms на основе Положения Европейского парламента и Совета 2016/679 от 27.04.2016 года «О защите физических лиц в отношении обработки личных данных и о свободном движении таких данных» гарантировала конфиденциальность и анонимность для респондентов. Использование онлайн-анкетирования давало неограниченное количество анкет без возможности повторного заполнения формы.

Вопросы в анкете были распределены в два блока.

В первом блоке вопросов, предназначенного для всех респондентов, раскрывались вопросы демографии (необходимо указать пол, возраст, образование) и антропометрии (внести рост и вес). Затем следовали вопросы, раскрывающие стаж занятий в тренажёрных залах и количество часов в неделю, выделяемые на тренировки. Респондентам предлагалось ответить на вопрос о курении, употреблении алкоголя, наркотиков. Далее предлагались вопросы, раскрывающие информированность респондента о применении ААС и их побочных эффектах, от кого была получена эта информация, выяснялась готовность получения информации об анаболических стероидах и их влиянии на здоровье. Вопрос о применении ААС завершал первый блок вопросов.

Второй блок вопросов предназначался только для пользователей ААС. Предлагалось ответить на вопрос о мотивации применения ААС, раскрыть

информацию о применяемых ААС, дозах, схемах приёма и способах введения, дополнительно применяемых стимулирующих препаратов, а также состав медикаментов, применяемых в восстановительном периоде. Ответы на второй блок вопросов позволили выяснить сложившийся стереотип использования ААС. Завершился первый этап исследования информационной лекцией для всех желающих на тему «Анаболические андрогенные стероиды и их влияние на здоровье человека».

2.4 Второй этап. Клиническое исследование

Атлеты, добровольно заявившие об использовании ААС и подписавшие информированное согласие, были допущены ко второму этапу – клиническому исследованию. Клиническое и лабораторное обследование было проведено как на фоне, так и через три месяца неприменения ААС. Участвовавшим в исследовании атлетам была предоставлена возможность после отказа от использования анаболических андрогенных стероидов применить соответствовавшую принятым в их сообществе восстановительную терапию, которая была предварительно согласована и не менялась на всём протяжении восстановительного периода.

Исследование проведено на базах федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

2.4.1 Критерии соответствия для клинического исследования

Критерии включения: возраст ≥ 19 лет, мужской пол, добровольно предоставленная информация об использовании андрогенных анаболических

стероидов в целях повышения мышечной массы и силы, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст <19 лет, женский пол, профессиональное занятие спортом.

Критерии исключения: несоответствие критериям включения, выявленного в ходе клинического обследования или отказ атлета от участия в исследовании на любом из его этапов.

2.4.2 Методы клинического обследования

Клиническое обследование участников исследования состояло из расспроса и объективного исследования, включающего физикальный осмотр и лабораторно-инструментальное обследование [109].

2.4.2.1 Методика опроса, заполнение опросников

Клиническое обследование, соответствовавшее «Стандартам первичной медико-санитарной помощи при гипогонадизме» [110], включало опрос о применении ААС, который проводился дважды, как на фоне использования ААС, так и после трёх месяцев их неприменения. Были использованы тесты, находящиеся в свободном доступе для всех желающих, размещённые в сети интернет с автоматическим подсчётом результатов, которые учитывались в нашем исследовании. Общее психологическое состояние, уровни психологического комфорта, психологической и социальной адаптации изучались по шкале «Индекс жизненной удовлетворённости» (по Паниной Н.В. 1993) [режим доступа: <https://psytests.org/emotional/lisia-run.html>] [111]. Изучение уровня агрессивности проведено по опроснику агрессивности Басса-Дарки (стандартизированный на русский язык А.А. Хваном, Ю.А. Зайцевым и Ю.А. Кузнецовой, 2005) [режим доступа: <https://onlinetestpad.com/ru/test/6-oprosnik-bassa-darki>] [112]. Выявляли депрессию по шкале депрессии Гамильтона [режим доступа: <https://memini.ru/tests/23738>] [113].

Оценка индекса жизненной удовлетворённости – максимальный балл соответствует 40, 25-30 баллов – средняя жизненная удовлетворённость, показатели менее 25 баллов считаются низкими. Оценка по опроснику уровня агрессивности Басса-Дарки реакций агрессии – 21 ± 4 балла считаются нормой, оценка реакций враждебности – $6,5-7 \pm 3$ балла указывали на нормальные реакции. Оценка депрессии по шкале депрессии Гамильтона: нормальные уровни – от 0 до 7 баллов, лёгкое депрессивное расстройство от 8 до 13 баллов, средней степени тяжести депрессивное расстройство – от 14 до 18 баллов, тяжёлой степени депрессивное расстройство – от 19 до 22 баллов, крайне тяжёлой степени тяжести депрессивное расстройство – более 23 баллов.

2.4.2.2 Методика физикального обследования

Всем участникам исследования проводили измерение роста (использовали механический ростомер «РМ2 Диакомс», Общество с ограниченной ответственностью Диакомс, Москва, Россия) и веса (использовали весы электронные медицинские для взрослых «ВЭМ-150-«МАССА-К», Акционерное общество «МАССА-К», Санкт-Петербург, Россия).

Индекс массы тела рассчитывался по формуле Кетле: $I = m/h^2$, где I - ИМТ, m – вес в кг, h – рост в см (Классификация величины массы тела, ВОЗ, 1997, 2003).

Проводился осмотр кожных покровов для выявления следов от инъекций, инфильтратов, абсцессов, учитывали их локализацию, а также выполнялся осмотр с целью выявления гинекомастии.

2.4.3 Лабораторное обследование

Лабораторное обследование проведено на фоне использования ААС (представлены как «на фоне приёма ААС», «исходные данные» или «исх.») и через три месяца отказа от их применения (представлены как «после отказа от применения ААС», «финальные данные» или «фин.»).

Забор крови для анализов проводился в утренние часы до десяти часов утра после полноценного ночного сна. Полученные образцы крови сразу направлялись

для лабораторной диагностики согласно протоколам лабораторного исследования. Хранение крови не предусматривалось. Уровни ЛГ, ФСГ, $T_{\text{общ}}$, пролактина, эстрадиола, ингибина В определялись в одном образце крови.

2.4.3.1 Методика определения общего тестостерона

Сывороточные уровни общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$) определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Access/UniCel DxI Beckman Coulter, США. Референсные значения: тестостерон для мужчин в возрасте с 18 лет 1 дн. до 67 лет 1,75-7,81 нг/мл.

2.4.3.2 Методика определения лютеинизирующего гормона

Сывороточные уровни ЛГ определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Access/UniCel DxI Beckman Coulter, США. Референсные значения: ЛГ для мужчин с 19 лет 1 дн. 1,24-8,62 мМЕ/мл.

2.4.3.3 Методика определения фолликулостимулирующего гормона

Сывороточные уровни ФСГ определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Access/UniCel DxI Beckman Coulter, США. Референсные значения: ФСГ для мужчин с 19 лет 1 дн. до 120 лет 1,27 – 19,26 мМЕ/мл.

2.4.3.4 Методика определения пролактина

Иммунохемилюминесцентным методом определяли сывороточные уровни пролактина на анализаторе Access/UniCel DxI Beckman Coulter, США. Референсные значения: пролактин для мужчин в 18 лет 1 дн. до 120 лет 55,97 – 278,36 мМЕ/мл.

2.4.3.5 Методика определения эстрадиола

Иммунохемилюминесцентным методом определяли сывороточные уровни эстрадиола на анализаторе Access/UniCel DxI Beckman Coulter, США. Референсные значения: эстрадиол для мужчин с 19 лет 1 дн. 73,42 – 172,54 пмоль/л.

2.4.3.6 Методика определения ингибина В

Для определения уровней ингибина В применялся иммуноферментный метод, использовалось оборудование Infinite F50-Tecan, Austria GmbH; HydroFlex V 8/2 Tecan, Austria GmbH. Концентрации ингибина В от 25,0 до 325,0 пг/мл считались референсными для мужчин от 14 лет 1 дн. до 120 лет.

2.4.3.7 Методика определения тиреотропного гормона

Для определения уровней ТТГ использован анализатор Architect i2000SR – Abbott Laboratories, США, метод определения – иммунохемилюминесцентный. Концентрации ТТГ от 0,35 до 4,94 мкМЕ/мл считались референсными в возрасте с 15 лет 1 дн. до 21 года, а значения от 0,43 до 4,2 мкМЕ/мл, в возрасте от 21 года 1 дн. до 120 лет.

2.4.4 Методика оценки восстановления системы гипофиз-гонады и критерии распределения участников в группы по результатам восстановительного периода

Согласно клиническим рекомендациям уровни общего тестостерона, при которых функция системы гипофиз-гонады после трёхмесячного перерыва в использовании ААС и проведённой восстановительной терапии считалась восстановленной, были равны или выше 3,49 нг/мл ($\geq 12,11$ нмоль/л) [25, 110]. Уровни гонадотропных гормонов, при которых гормональная функция системы гипофиз-гонады после трёхмесячного перерыва в использовании ААС и проведённой восстановительной терапии считалась восстановленной, в связи с отсутствием утвержденных нормативных точек отсечения (Cut-off value), были приняты на уровне не ниже референсных значений, для ЛГ $\geq 1,24$ мМЕ/мл, для ФСГ $\geq 1,27$ мМЕ/мл [114].

2.4.5 Ограничения настоящего исследования

Исследование имеет ряд ограничений. Заявленные добровольцами сведения о препаратах ААС, их дозировках, схемах и продолжительность использования,

выполнение оговорённой восстановительной терапии не подлежали проверке. Исследователям приходилось полностью доверять участникам исследования, надеясь, что заинтересованность в квалифицированном медицинском обследовании будет сильным мотивирующим стимулом к полноте и точности предоставляемых сведений и выполнению условий исследования. Желавших войти в группу контроля и не использовать общепринятую восстановительную терапию после отказа от курса ААС не оказалось. Результаты исследования можно экстраполировать только на когорту мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью.

2.5 Статистические методы

В работе с полученными данными в ходе исследования использованы лицензионные пакеты Microsoft Excel 2010, STATISTIKA (StatSoft Inc. 2011, США, версия 10.0), SAS 9.4 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Кэри, Северная Каролина, США).

Для проверки отклонения распределения вероятностей от нормального распределения применяли два многосторонних критерия: в случае размера выборки (n) $8 \leq n \leq 50$ использован критерий Шапиро-Уилка; при размере выборки (n) $8 < n$ использовали расчёт критерия нормальности Эппса-Палли [115].

В дескриптивном анализе числами и процентами представлены категориальные данные, а непрерывные данные – средним значением и стандартным отклонением (Mean, Standard deviation, $M \pm SD$), наиболее информативном при нормальном распределении, или – медианой и интерквартильным размахом (Median, interquartile range, $Me [Q_1; Q_3]$), наиболее информативном, если распределение было отличным от нормального. В описательной статистике для числовых переменных указаны минимум и максимум (min-max). Для сравнения показателей в группах «до» и «после» исследования применяли тест Вилкоксона, показатели независимых групп сравнивали методом U-критерий Манна-Уитни (при числе наблюдений от 5 до 60

включительно, для двух групп), методом Краскела-Уоллиса (при числе наблюдений от 3 до 100 включительно, сравнение трёх групп и более), в случае нормального распределения независимых переменных использовали t-критерий Стьюдента. Качественные признаки совокупности оценивались по критерию χ^2 Пирсона, при числе наблюдений менее пяти – точный критерий Фишера. Количественная оценка взаимосвязей между изучаемыми явлениями выполнена путём расчёта коэффициента корреляции (r) Спирмена. Характеристики корреляционной связи определяли по шкале Чеддока [116]. Для прогнозирования наступления вероятного события использован метод логистической регрессии и ROC-анализ (использовали среды для статистических вычислений R версии 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с применением пакетов сторонних разработчиков pROC 1.16 и ROCR 1.0-7) [117]. Поиск точки отсечения с максимальной дискриминирующей (разделяющей) способностью для верхней границы референсного интервала значений концентрации общего тестостерона проводился с использованием индекса Юдена (Юдена, Youden's J index). 95% доверительный интервал оценивался с использованием непараметрического бутстрапа (1 000 псевдовыборок). В качестве метрик эффективности дискриминации использовались чувствительность, специфичность и точность. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.6 Соблюдение этических требований

Этический комитет ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России на заседании 21 ноября 2017 года постановил одобрить проведение исследования «Состояние системы гипофиз-гонады у мужчин после использования анаболических андрогенных стероидов». Все добровольцы, изъявившие желание участвовать в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ГЛАВА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.
ЧАСТОТА И СТЕРЕОТИП ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАБОЛИЧЕСКИХ
АНДРОГЕННЫХ СТЕРОИДОВ СРЕДИ МУЖЧИН, ПОСЕЩАЮЩИХ
ТРЕНАЖЁРНЫЕ ЗАЛЫ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
(РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ)

Мужчины, занимающиеся рекреационной физической активностью и посещающие спортивные залы Санкт-Петербурга, имели возможность заполнить анкету как на бумажном носителе (распространено 1 200 анкет), так и онлайн (было заполнено 615 онлайн-анкет). Всего 1 815 атлетов могли стать респондентами. Однако, заполненными оказались лишь 762 анкеты. При этом, онлайн-анкеты были получены от 615 (80,7%), а на бумажном носителе от 147 (19,3%) респондентов. Не соответствовали требованиям проводимого исследования 212 (27,8%) анкеты, из них, у 207 (97,6%) анкет отсутствовали демографические данные и ответ на факт использования или не использования ААС. Полученные онлайн-анкеты значительно чаще оказывались исключёнными, чем заполненные анкеты на бумажном носителе ($n=208$ против $n=4$, $\chi^2=50,144$, $p < 0,001$) [118].

Для дальнейшего анализа были отобраны 550 анкет, данные которых отвечали требованиям исследования. Отношение количества анкет с непредоставленными ответами к общему количеству полученных анкет (коэффициент непредоставления ответа) в нашем исследовании составил 69,7%, соответственно, коэффициент участия – 30,3%. Среди анкет, принятых к анализу, коэффициент неполучения ответа составил 1,5% (из 12 650 вопросов 550-ти анкет без ответа остались 185). Количество анкет, включённых в исследование ($n=550$), превышает расчётное количество анкет ($n=385$), что даёт основание считать полученные данные репрезентативными [118].

3.1 Частота использования анаболических андрогенных стероидов

Согласно данным анкет, 167 (30,4%) респондентов, указавших на опыт использования ААС, составили Группу I, а 383 (69,6%) респондента, отрицавших использование ААС, вошли в Группу II [118]. Следовательно, частота использования анаболических андрогенных стероидов в изучаемой популяции составила 30,4%.

3.2 Профиль пользователей анаболических андрогенных стероидов

Основываясь на результатах анкетирования был составлен следующий обобщающий портрет пользователя ААС.

3.2.1 Демографическая характеристика

В 550 анкетах, которые соответствовали критериям исследования, респонденты указали свой пол – мужской (Таблица 1).

Таблица 1 – Половой и возрастной состав респондентов [118]

Параметр	Все респонденты	Группа I ААС «+»	Группа II ААС «-»	p
Мужчины, n (%)	550 (100)	167 (30,36)	383 (69,64)	<0,001
Возраст, лет	29,3±7,4	30,1±6,7	29,1±7,7	0,002*
<i>Возрастные группы, n (%)</i>				
18-21 лет	73 (13,3)	12 (7,2)	61 (15,9)	$\chi^2=6,103, p=0,014$
18-44 лет	458 (83)	137 (82)	321 (83,8)	$\chi^2=0,024, p=0,877$
45-59 лет	91 (16,5)	30 (17,9)	61 (15,9)	$\chi^2=0,249, p=0,619$
60-74 лет	1 (0,2)	-	1 (0,3)	$\chi^2=0,436, p=0,510$

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%), средним значением и стандартным отклонением (M±SD); ААС – анаболические андрогенные стероиды; p – уровень значимости между Группой I и Группой II по критерию χ^2 для произвольных таблиц; *p – уровень значимости по t-критерию Стьюдента между Группой I и Группой II

Средний возраст 550 респондентов соответствовал $29,3 \pm 7,4$ лет, медиана – 28 [24; 33] лет, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 66 лет. Самой многочисленной была группа в возрасте от 18 до 44 лет, насчитывающая 458 человек (83%).

Пользователи ААС были старше непользователей ААС (медиана возраста 29 [25; 34] лет, против 28 [24; 32,5] лет соответственно ($t(548) = 3,086$, $p = 0,002$) (Рисунок 2).

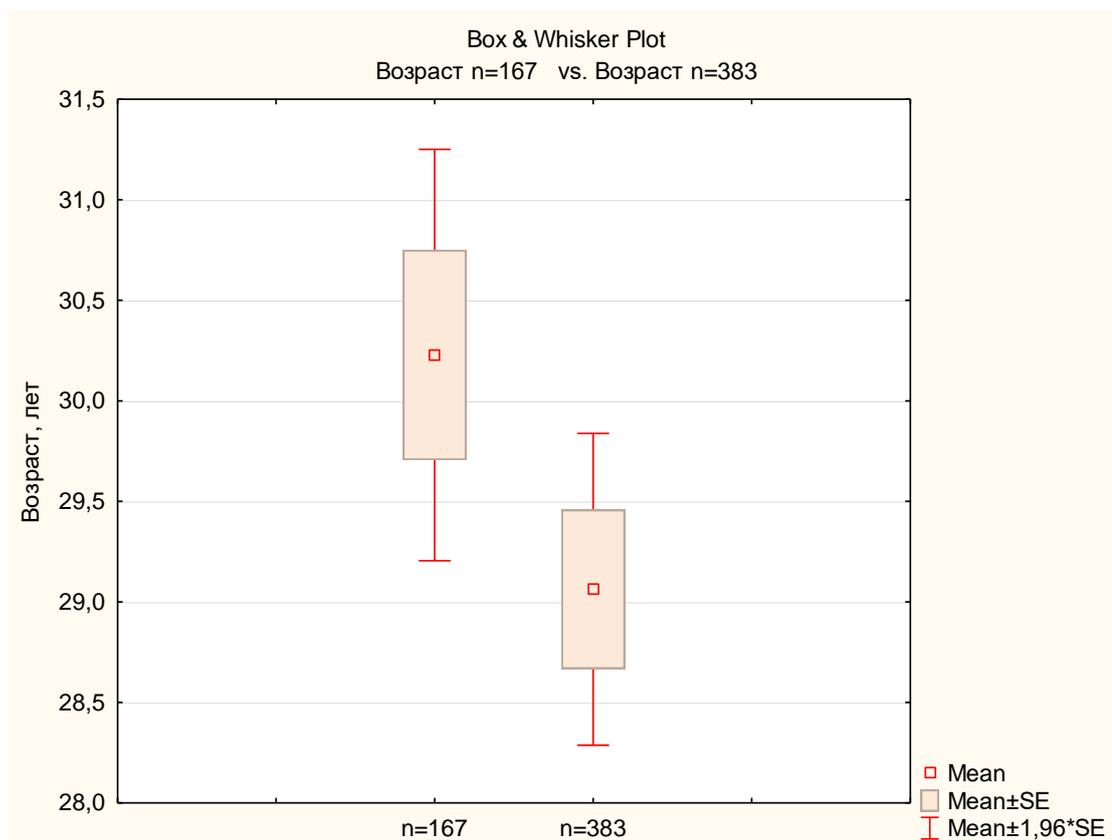


Рисунок 2 – Сравнение возраста атлетов, использующих и не использующих анаболические андрогенные стероиды

Возрастной анализ пользователей ААС (Группа I, $n=167$) выявил, что 74,25% ($n=125$) респондентов были в возрастном диапазоне от 22 до 35 лет ($\chi^2=8,229$, $p=0,042$). В возрастном периоде от 18 лет до 21 года, в так называемом периоде социального становления и переходе от школьного к студенческому этапу формирования представлений [119], количество пользователей ААС было значимо меньше ($\chi^2=6,103$, $p=0,014$).

Согласно данным 550 анкет средний ИМТ респондентов соответствовал $25,1 \pm 4,3$ кг/м². При сравнении средних значений ИМТ атлетов, указавших на использование ААС, с данными средних значений ИМТ атлетов, не использующих ААС, первые имели значимо большие показатели средних значений ИМТ ($27,8 \pm 4,0$ кг/м² против $23,9 \pm 3,9$ кг/м² соответственно ($t(548) = 10,452, p < 0,000$) (Рисунок 3).

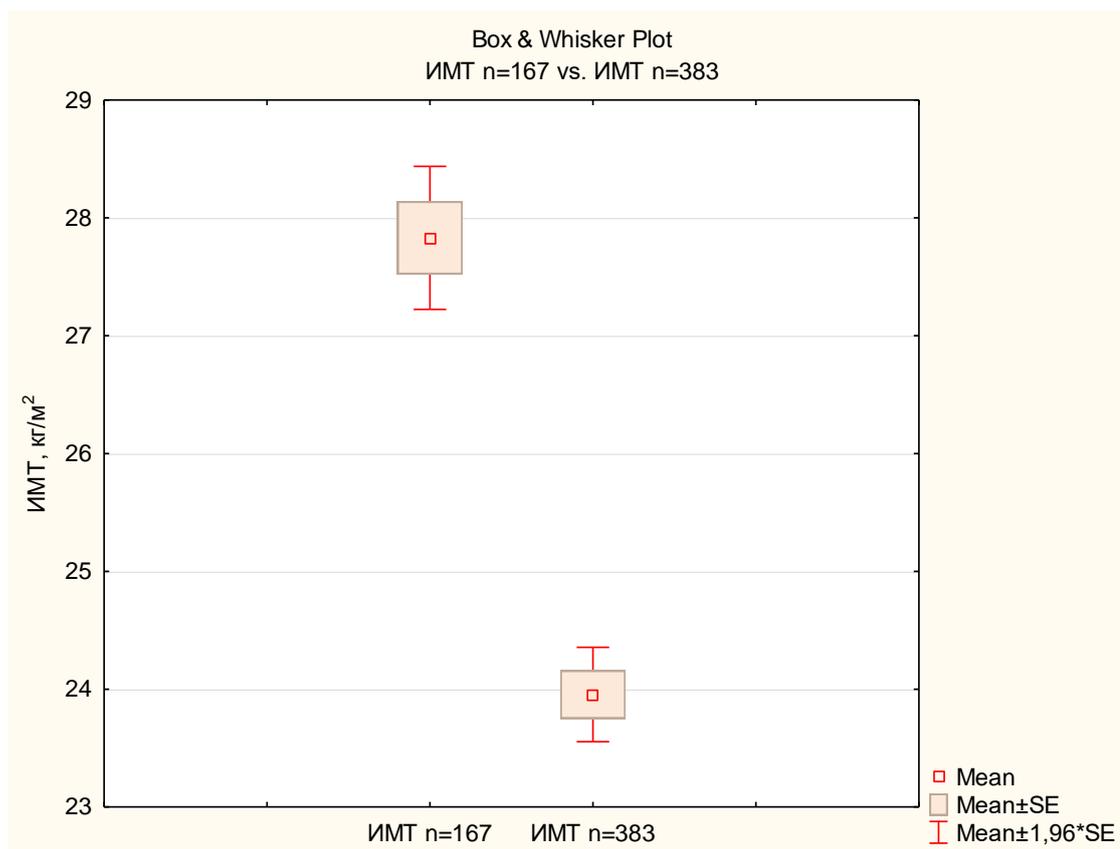


Рисунок 3 – Сравнение ИМТ атлетов использующих и не использующих анаболические андрогенные стероиды

Как следует из анкетных данных, ИМТ, соответствующий нормальному весу (ИМТ менее 25 кг/м²), встречался у половины всех респондентов. Однако, при сравнении ИМТ по группам, было установлено, что среди респондентов, указавших на имеющийся опыт использования ААС (Группа I), нормальный вес имели 20,9%, а среди респондентов, не использующих ААС (Группа II), нормальный вес встречался чаще, у 62,9% (данные представлены в Таблице 2).

Таблица 2 – Распределение респондентов по ИМТ

Параметр	Все респонденты, n (%)	Группа I ААС «+», n (%)	Группа II ААС «-», n (%)	p
ИМТ, кг/м ²	25,1±4,3	27,8±4,0	23,9±3,9	p=0,001*
<25	276 (50,2)	35 (20,9)	241 (62,9)	$\chi^2=31,10$, p<0,001
25-29,9	180 (32,7)	71 (42,5)	109 (28,5)	$\chi^2=5,089$, p=0,025
30-34,9	79 (14,4)	54 (32,4)	25 (6,5)	$\chi^2=43,747$, p<0,001
35-39,9	15 (2,7)	7 (4,2)	8 (2,1)	$\chi^2=1,821$, p=0,178
Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%), средним значением и стандартным отклонением (M±SD); ИМТ – индекс массы тела; ААС – анаболические андрогенные стероиды; p – уровень значимости p между Группой I и Группой II по критерию χ^2 ; p* – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса				

Распределение величины ИМТ респондентов по возрастным группам, в зависимости от факта использования ААС, представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение ИМТ по возрастным категориям в зависимости от использования анаболических андрогенных стероидов [118]

Параметр	Все респонденты, n=550	Группа I ААС «+», n=167	Группа II ААС «-», n=383	p
18-21 лет	22,7±3,2 n=73	26,3±2,7 n=12	22,1±2,7 n=61	t=3,781, p=0,001
18-44 лет	25,3±4,1 n=458	27,7±3,9 n=137	24,1±3,7 n=321	t=6,029, p=0,000
45-59 лет	26,3±5,2 n=91	29,1±4,4 n=30	25,0±5,1 n=61	t=2,958, p=0,004
60-74 лет	32,7 n=1	-	32,7 n=1	-
Примечания: данные представлены средним значением и стандартным отклонением (M±SD); ИМТ – индекс массы тела; ААС – анаболические андрогенные стероиды; p – уровень значимости по t-критерию Стьюдента между Группами I и II				

При сравнении средних значений ИМТ различных групп атлетов, указавших на применение препаратов из других фармакологических групп, статистически значимым было увеличение среднего значения ИМТ только в группе респондентов, указавших на применение гормона роста (ГР), по сравнению с данными ИМТ в группе респондентов, не использовавших ГР (соответственно $28,8 \pm 0,4$ кг/м² против $27,2 \pm 0,5$ кг/м², $t(142) = 2,50$, $p = 0,013$).

Анализ уровня образования респондентов выявил следующее. На наличие высшего образования указали большинство атлетов – 79,74% (n=441), на наличие среднего образования – 19,71% (n=109), получение учёной степени отметил 1% (n=8) респондентов. Предпочтительное использование интернета для заполнения онлайн-анкеты объясняется, по-видимому, высоким уровнем образования посетителей тренажёрных залов. Между тем, статистически значимых отличий по уровню образования пользователей и непользователей ААС не выявлено ($\chi^2 = 2,158$, $p = 0,340$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение респондентов по уровню образования [118]

Параметр	Все респонденты, n (%)	Группа I ААС «+», n (%)	Группа II ААС «-», n (%)	p
Среднее образование	108 (19,6)	36 (21,6)	72 (18,8)	$\chi^2 = 0,373$, $p = 0,542$
Высшее образование	434 (78,9)	127 (76,0)	307 (80,2)	$\chi^2 = 0,140$, $p = 0,708$
Ученая степень	8 (1,5)	4 (2,4)	4 (1,0)	$\chi^2 = 1,431$, $p = 0,232$
Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); ААС – анаболические андрогенные стероиды; p – уровень значимости p между Группой I и Группой II по критерию χ^2 для произвольных таблиц				

3.2.2 Стаж занятий физическими тренировками и их продолжительность

Стаж занятий рекреационной физической активностью всех респондентов в среднем составлял $7,6 \pm 22,4$ лет и колебался от 1 года до 40 лет. Большинство атлетов (66,9%) тренируются на протяжении от двух до десяти лет. Время, отводимое для занятий в тренажёрных залах, находилось в пределах от пяти до восьми часов в неделю, в среднем – шесть часов, об этом сообщили 38%

респондентов. Выявлено, что атлеты, использующие ААС, указали на больший стаж занятий в тренажёрных залах ($\chi^2=36,8$, $p<0,001$) и больше часов в неделю выделяют на силовые упражнения ($\chi^2=17,6$, $p<0,001$). Установлен отрицательный коэффициент корреляции между стажем занятий и количеством часов, выделяемых в неделю для посещения тренажёрного зала, $r= -0,01326$ (Таблица 5).

Таблица 5 – Стаж и продолжительность тренировок [118]

Параметр	Все респонденты, n (% в группе)	Группа I ААС «+», n (% в группе)	Группа II ААС «-», n (% в группе)	p
Мужчины	550 (100)	167 (30,4)	383 (69,6)	
<i>Стаж тренировок, годы</i>				
0-2	84 (15,2)	6 (3,6)	78 (20,4)	<0,001
3-5	151 (27,5)	38 (22,7)	113 (29,5)	
6-10	217 (39,5)	87 (52,1)	130 (33,9)	
11-20	57 (10,4)	24 (14,4)	33 (8,6)	
21 ≤	41 (7,4)	12 (7,2)	29 (7,6)	
<i>Продолжительность тренировки, ч/нед</i>				
1-2	88 (16,0)	12 (7,2)	76 (19,9)	<0,001
3-5	171 (31,1)	49 (29,3)	122 (31,8)	
6-8	209 (38,0)	79 (47,3)	130 (33,9)	
9 ≤	82 (14,9)	27 (16,2)	55 (14,4)	
Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); ААС – анаболические андрогенные стероиды; p – уровень значимости между Группой I и Группой II по критерию χ^2 для произвольных таблиц				

3.2.3 Наличие приносящих вред здоровью человека привычек

Среди привычек, приносящих вред здоровью человека, в анкете были выделены – «курение», «наркотические вещества», «алкоголь» и «другое». Наличие вредных привычек отметили 23,8%, указали на отсутствие вредных привычек 58,7%, оставили без ответа этот пункт анкеты 17,5% респондентов. Употребляют алкоголь 13,6% (n=75), курят 10,9% (n=60), используют наркотики 0,2% (n=1) респондентов. Установлено, что вредные привычки значимо чаще

были характерны для пользователей ААС, чем непользователей ААС ($\chi^2 = 15,099$, $p = 0,005$) [118].

3.2.4 Степень информированности об анаболических андрогенных стероидах и их побочных эффектах

Положительный ответ на вопрос об информированности про ААС дали 69,3% ($n=381$), отрицательный ответ – 30,7% ($n=169$) респондентов. Большинство атлетов, использующих ААС, указали, что информированы об ААС – 96,4% ($n=161$). В группе непользователей ААС информированы про ААС – 57,4% ($n=220$), не информированы – 42,6% ($n=163$) респондентов. Информированы о побочных эффектах ААС 73,8% ($n=406$), не информированы – 26,2% ($n=144$) атлетов. Больше информированностью об ААС ($\chi^2=82,954$, $p<0,001$) и их побочных эффектах ($\chi^2=70,207$, $p<0,001$) располагали пользователи ААС в сравнении с непользователями. Интересно, что не информированных и не ознакомленных с побочными эффектами анаболических стероидов оказалось 22% ($n=121$) респондентов [118].

3.2.5 Источники получения информации об анаболических андрогенных стероидах

Основные источники информации об ААС анкет представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Источники получения информации о ААС [118]

Признак	*Все респонденты, $n=550$	*Группа I ААС «+», $n=167$	*Группа II ААС «-», $n=383$	p
Тренер, % (n)	13 (72)	25,1 (42)	7,8 (30)	0,01
Спортсмены	20 (110)	20,4 (34)	19,8 (76)	
Интернет	48,5 (267)	51,5 (86)	47,3 (181)	
Врачи	22,7 (125)	30,5 (51)	19,3 (74)	
Фармацевты	9,5 (53)	9,6 (16)	9,7 (37)	
Не указано	9,6 (54)	32,3 (54)	0	

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); ААС – анаболические андрогенные стероиды; * – в связи с тем, что респонденты могли выбрать несколько вариантов ответов, итоговая сумма ответов не всегда равна 100%

Интернет, как основной источник информации об анаболических стероидах, отметили 48,5% (n=267) респондентов. Не было выявлено статистически значимого отличия по этому источнику получения информации между группами пользователей и непользователей ААС (соответственно 51,5% (n=86), против 47,3% (n=181) респондентов). Пользователи ААС отметили врачей, как источник информации, почти в трети анкет, при этом, 32,3% (n=54) не указали на источник получения информации. Среди других источников информации отмечены тренеры, спортсмены и фармацевты. В группе непользователей ААС источниками информации являлись спортсмены, врачи, фармацевты и тренеры. Сравнение источников информации между группами, исключая интернет, указывает на значимые отличия, говорящие о том, что источником информации у непользователей ААС после интернета, в большей степени, выступают спортсмены, врачи, фармацевты и тренеры ($\chi^2=102,428$, $p < 0,01$) [118].

3.2.6 Востребованность среди атлетов информационных лекций об анаболических андрогенных стероидах

В ходе анкетирования выяснено, что 76% (n=418) респондентов проявили интерес к информационным лекциям об ААС и их побочным эффектам. Не указали на заинтересованность в этом вопросе 24% (n=132) опрошенных. В группе пользователей ААС число заинтересовавшихся материалами лекции оказалось 89,2% (n=149), а в группе непользователей – 70,2% (n=269) атлетов. Установлено, что, при достаточно высоком уровне информированности про ААС и их побочных эффектах, в обеих группах востребованность среди атлетов в получении информации от медицинского специалиста значимо высока ($\chi^2=22,984$, $p < 0,001$) и одинакова между группами ($\chi^2=3,014$, $p=0,08$) [118].

3.3 Стереотип используемых фармакологических препаратов

Анализ анкет позволил выявить и уточнить перечень медицинских препаратов из различных фармацевтических групп, которые используют в целях модификации тела атлеты.

3.3.1 Используемые препараты анаболических андрогенных стероидов

Для изучения препаратов ААС, используемых атлетами города Санкт-Петербурга, в анкету были внесены соответствующие вопросы. Респондентам была предоставлена возможность самостоятельно вписывать используемые препараты. Перечень и частота использования препаратов, на которые указали пользователи ААС, представлены на Рисунке 4.



Рисунок 4 – Используемые препараты ААС (%) [118]

Установлено, что 51,5% (n=86) пользователей ААС применяли Тестостерона пропионат, 35,9% (n=60) – Тестостерона энантат, 26,4% (n=44) – Оксандролон, и 18,6% (n=31) – Станозолол. Тренболон ацетат и Болденон применялись с равными частотами – по 11,9% (n=19), Тестостерон ципионат и Туринабол указаны по 10,8% (n=18), Тренболон энантат использовался в 9,6% (n=16), Винстрол в 8,9% (n=15) случаев. Препараты 19-нортестостерон, Мастерон, Метандростенолон, Примоболан были указаны по 7,8% (n=13) случаев каждый. Оксиметолон отметили 7,2% (n=12) пользователей ААС. По 3,6% (n=6) использовали Нандролон фенилпропионат и Провирон. Комбинирование

препаратов ААС применяли 62,3% (n=104) респондентов. Тестостерона пропионат чаще комбинировали с Оксандролоном – 23,4% (n=39), или Станозололом – 18,7% (n=31). Одновременно использовали три препарата и более 38,3% (n=64) респондентов [118].

3.3.2 Способ введения анаболических андрогенных стероидов

Андрогенные анаболические стероиды инъекционным методом вводили 35% (n=58), в виде таблетированных препаратов внутрь – 29% (n=49), сочетание инъекционных и таблетированных форм препаратов (комбинированный) 36% (n=60) респондентов. Общее количество респондентов, использующих инъекции, повышающие риски инфекционного заражения, составило 71% (n=118) от всех пользователей ААС [118].

3.3.3 Продолжительность курса анаболических андрогенных стероидов

Продолжительность применения ААС, так называемый «курс», на который указали респонденты, представлены на Рисунке 5.

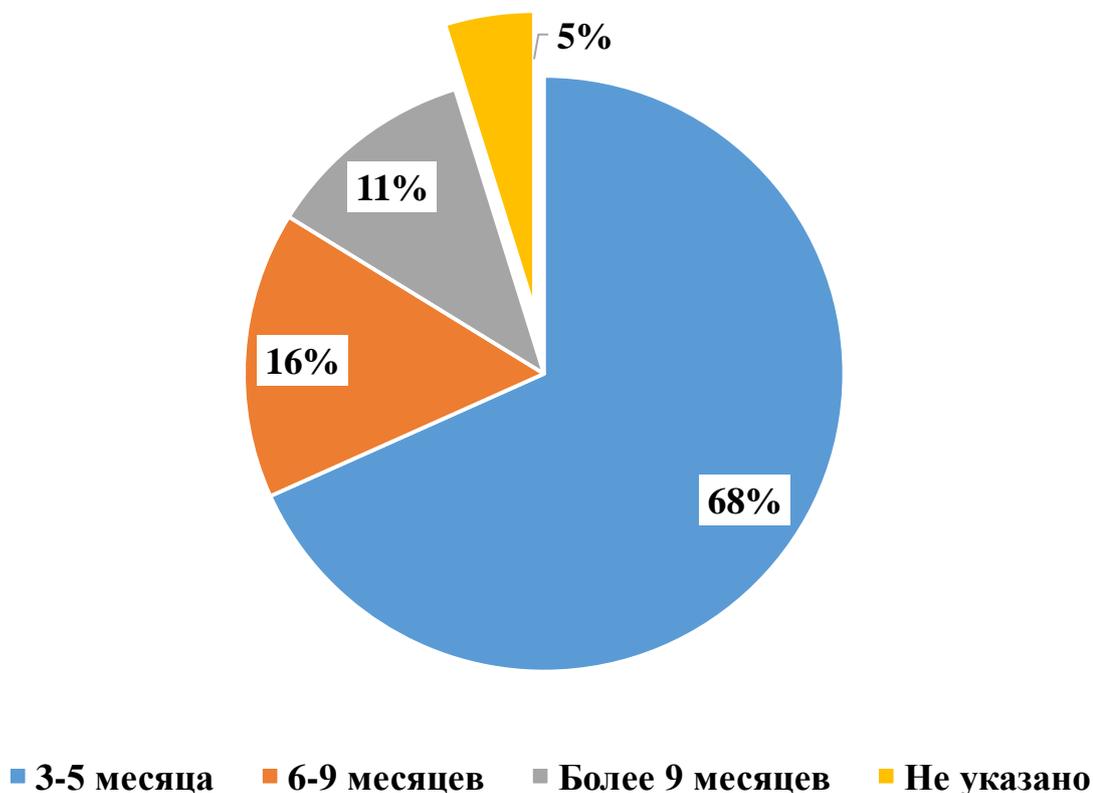


Рисунок 5 – Продолжительность курса ААС [118]

Продолжительность применения ААС у большинства пользователей составила 3 месяца (68%, n=114). В течение 6-9 месяцев использовали ААС 16% (n=26), свыше 9 месяцев – 11% (n=19). Длительность применения АС не указали 5% (n=8) респондентов [118].

3.3.4 Используемые инъекционные дозы анаболических андрогенных стероидов

Применяемые атлетами дозировки инъекционных препаратов ААС указаны на Рисунке 6. Установлено, что наиболее часто использовалась дозировка от 500 до 1 000 мг в неделю – 32% (n=38). Применяли дозу до 500 мг в неделю – 21% (n=25), до 1500 мг в неделю – 15% (n=18), а на дозировку в 2 000 мг и выше указали 8% (n=10) мужчин. Между тем, 23% (n=27) респондентов внесли информацию о применяемых дозах анаболических андрогенных стероидов [118].

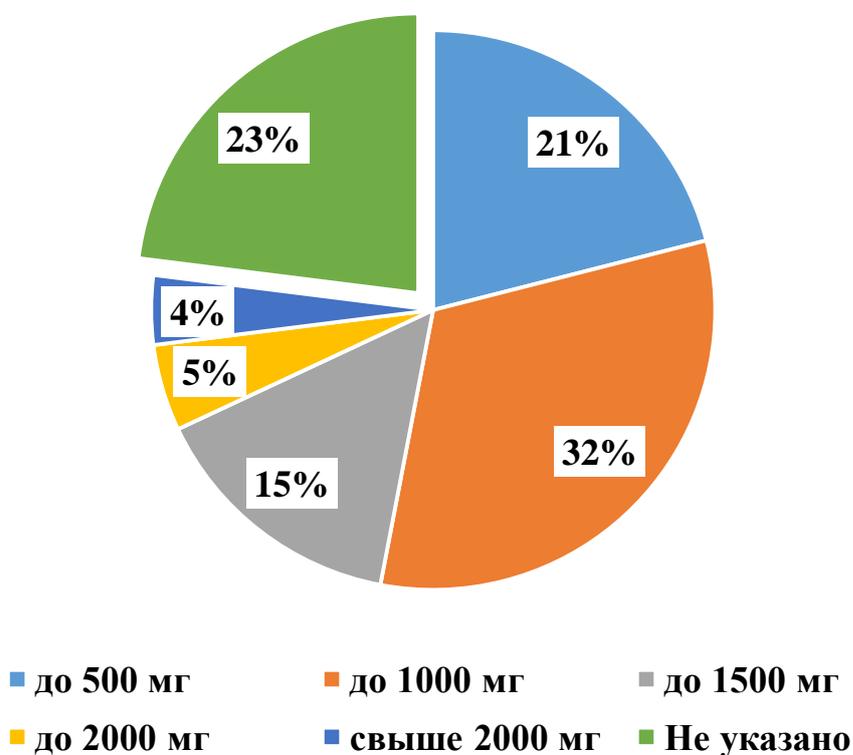


Рисунок 6 – Дозы инъекционных препаратов в неделю [118]

3.3.5 Причины использования анаболических андрогенных стероидов

Мотивация применения ААС, указанная респондентами в анкете, представлена на Рисунке 7.

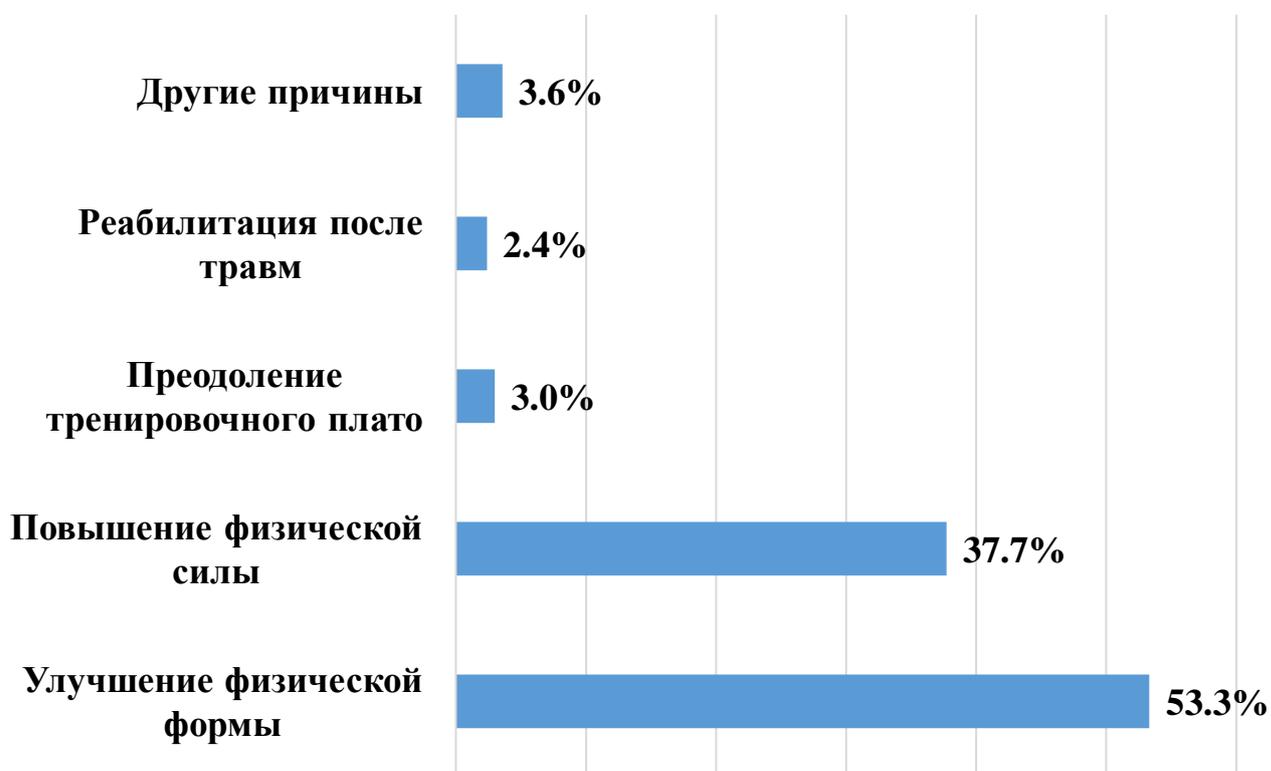


Рисунок 7 – Мотивация использования ААС [118]

Мотивирующие причины использования ААС, которые указали респонденты, были желание улучшить телосложение – 53,3% (n=89) и увеличить физическую силу – 37,7% (n=63). Преодоление тренировочного плато (отсутствие прибавки мышечной массы), в качестве причины, указали 3% (n=5) атлетов, на реабилитацию после травм – 2,4% (n=4). Другие причины составляют 3,6% (n=6) случаев [118].

3.3.6 Восстановительная (послекурсовая) терапия

Применяемый в сообществе пользователей ААС термин «послекурсовая терапия» (ПКТ), включает в себя внушительный набор препаратов из нескольких фармакологических групп. Указанный в анкетах перечень препаратов, применяемый в восстановительной терапии, приведён на Рисунке 8.

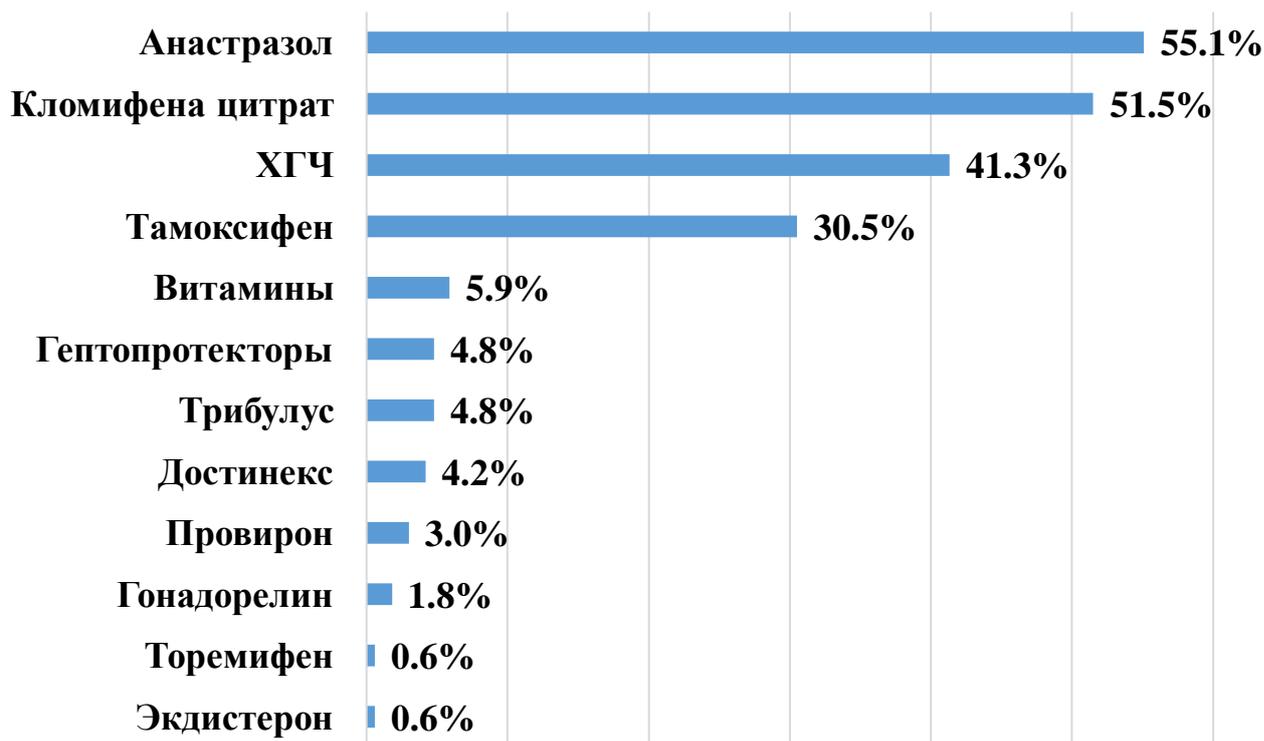


Рисунок 8 – Используемые препараты в восстановительном периоде (%) [118]

Примечание – ХГЧ – хориогонический гонадотропин человека

Чаще всего в восстановительном периоде применяют ингибиторы ароматазы – Анастразол, об этом сообщили 55% (n=92) пользователей ААС. На втором месте, по частоте применения указан хорионический гонадотропин (ХГЧ), его использовали 51,5% (n=86) из первой группы. Применяемые дозы распределились следующим образом: доза препарата до 1 000 МЕ указана в 14,4% (n=24) случаев, до 3 000 МЕ 13,2% (n=22), свыше 3 000 МЕ в неделю у 4,8% (n=8), еще 19,1% (n=32) респондентов дозу не указали. Далее по частоте использования указаны антиэстрогены: Кломифена цитрат 41,3% (n=69), Тамоксифен 30,5% (n=51), Торемифен 0,6% (n=1). В восстановительную терапию атлетами также были включены: витамины – 5,9% (n=10), гепатопротекторы – 4,8% (n=8), пищевые добавки стероидных сапонинов Трибулус – 4,8% (n=8) и природного негормонального средства Экдистерон – 0,6% (n=1). На использование агониста дофаминовых рецепторов Достинекс указали 4,2% (n=7) пользователя ААС. Препарат Провирон (Mesterolone), входящий в фармакологические группы

анаболиков и андрогенов, был указан в 3,0% (n=5) случаев. Применение гонадотропин-рилизинг-гормона, в виде препарата Гонадорелин, отметили 1,8% (n=3) респондентов. Селективный нестероидный ингибитор ароматазы Анастрозол использовали 55% (n=92) атлетов [118].

3.3.7 Использование препаратов, не относящихся к анаболическим андрогенным стероидам

Согласно данным анкетирования, препараты, не относящиеся к группе ААС, но используемые для целей улучшения композиции тела и повышения физической силы, применяют 49,5% (n=272) респондентов. Перечень фармакологических препаратов и частоту их использования, полученные в ходе проведённого анкетирования, представлены на Рисунке 9.

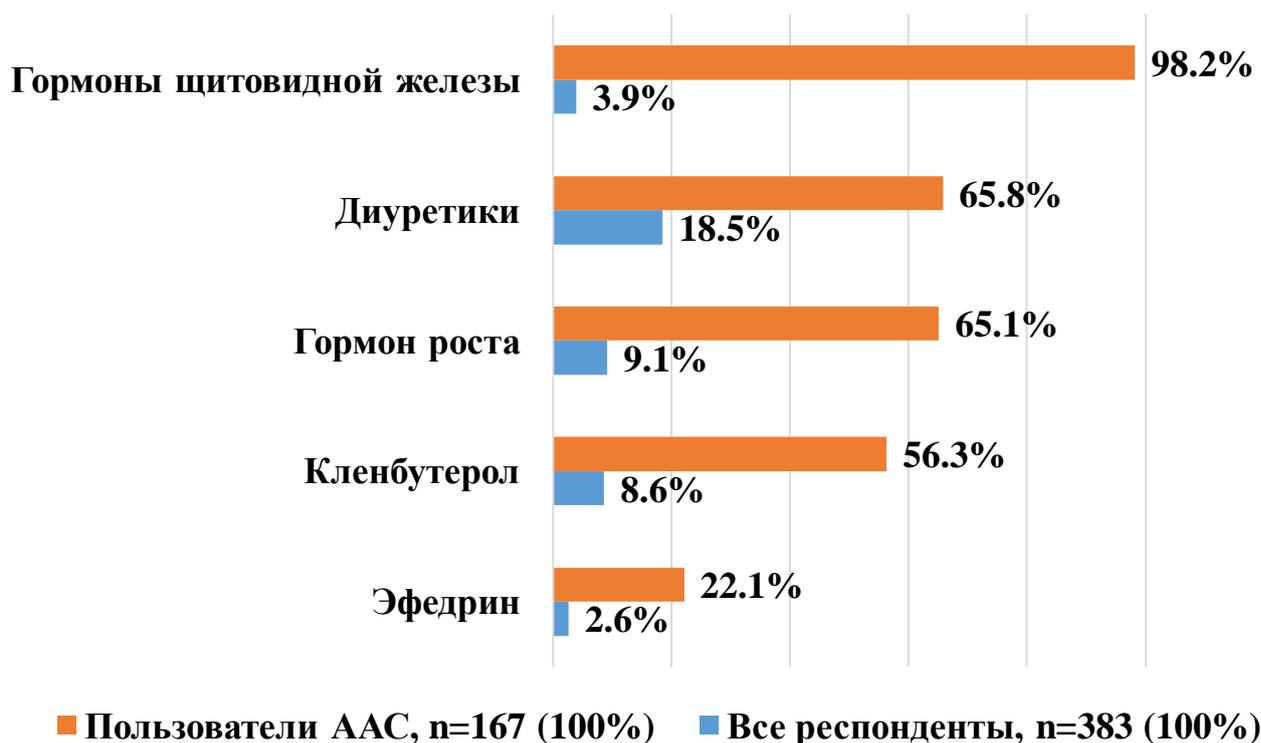


Рисунок 9 – Дополнительные препараты (%)

Примечание – ААС – анаболические андрогенные стероиды

Пользователи ААС указали на приём дополнительных препаратов в 52,9% (n=144), а непользователи ААС в 47,1% (n=128) случаев. Установлено, что

пользователи ААС чаще применяют препараты из других фармакологических групп, чем непользователи ААС ($\chi^2=129,73$, $p<0,001$). В группе использующих ААС гормон щитовидной железы применяли 98,2% (n=164), диуретики – 65,8% (n=111), гормон роста (ГР) – 64,1% (n=107), Кленбутерол – 56,3% (n=94) и эфедрин – 22,1% (n=37) респондентов. Одновременно три и более препаратов применяли 38,9% (n=65) мужчин. В нашем исследовании инсулин не использовался ни в одном случае [118].

Вывод

По результатам анкетирования нами было установлено, что использовали ААС 30,4% респондентов. Образование этих атлетов, информированность об ААС и последствиях их применения, были на достаточно высоком уровне. Однако, частота курения, употребление алкоголя и наркотиков оказались выше, чем среди мужчин, не использующих ААС. Пользователи ААС часто обращаются за опытом и знаниям к профессионалам от спорта и медицины, но основным источником их знаний является интернет. Стереотипом использования ААС было агрессивное применение анаболических стероидов продолжительными курсами и в дозах, значительно превышающие терапевтические. Атлетами также широко используются препараты из других фармакологических групп. После использования ААС большинство пользователей проводят восстановительную терапию, в которую включают ингибиторы ароматазы, антиэстрогены и ХГЧ. Установлено, что почти каждый третий пользователь ААС одновременно использует два и более анаболических стероидных препарата. Применяемые препараты, их количество и вводимые супрафизиологические дозы определяют высокий риск токсических эффектов и ухудшение состояния здоровья.

ГЛАВА 4
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.
ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ У
МУЖЧИН ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАБОЛИЧЕСКИХ
АНДРОГЕННЫХ СТЕРОИДОВ
(КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

4.1 Общая характеристика участников исследования

Высказали желание участвовать в исследовании 105 мужчин, добровольно заявивших, что используют ААС. После индивидуального собеседования, объяснения целей и протокола исследования, информированное согласие участника исследования подписали 54 мужчины, что составило 51,4% от изначально изъявивших желание быть включёнными в исследование [108].

Из группы добровольцев, подписавших информированное согласие (n=54), по итогам первого клинического осмотра, были отстранены от дальнейшего участия 10 человек, что составляет 18,5% от подписавших информированное согласие (n=54), или 9,5% от n=105 высказавших желание об участии в исследовании добровольцев [108].

Основные причины исключения мужчин-добровольцев из исследования на этом этапе – не полностью предоставляемая исследователям информация о применении ААС, а также сомнение исследователей в самом факте использования ААС добровольцем.

Все этапы исследования прошли 44 добровольца (41,9% от n=105). Распределение данных по возрасту обследованных мужчин-добровольцев (n=44) отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,93495$, $p=0,01559$) (Рисунок 10).

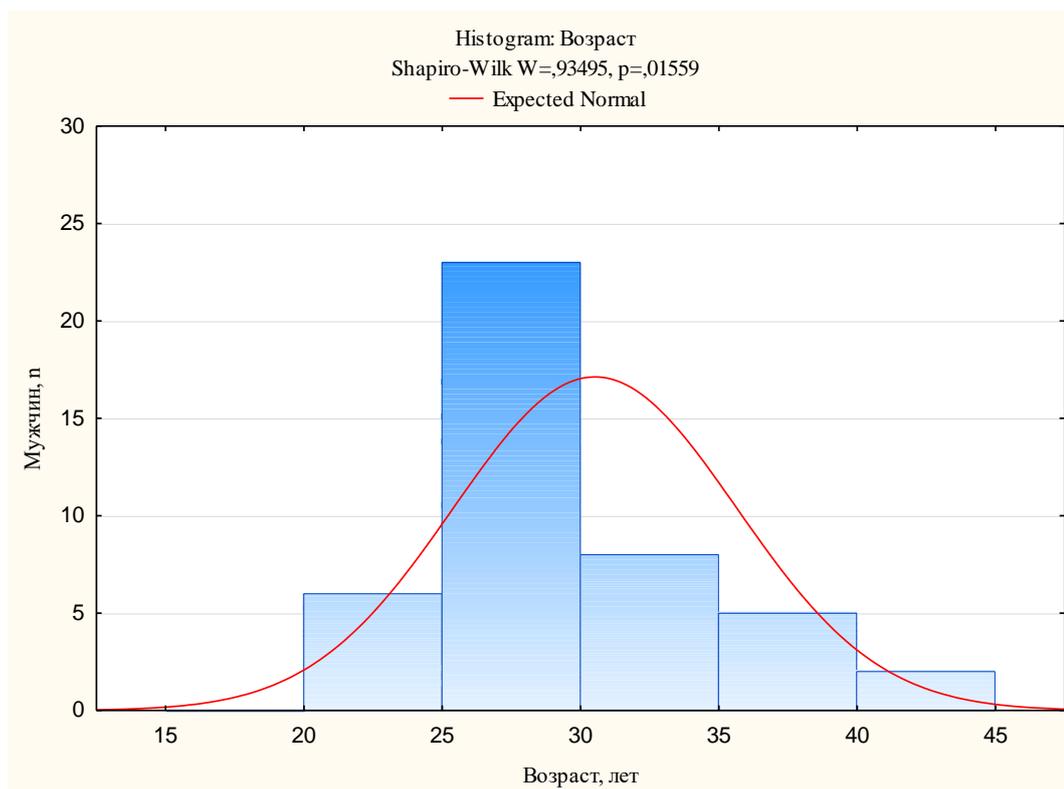


Рисунок 10 – Анализ распределения по возрасту участников исследования (n=44)

Описание массива данных обследованных мужчин (n=44) по возрасту: средний возраст – $30,5 \pm 5,1$ лет, медиана возраста – 29 [27,7; 34] лет, минимальный возраст – 21 год, максимальный – 45 лет. 84% мужчин, принявших участие в исследовании, находились в возрастной группе от 22 до 35 лет. В возрастной группе 18-21 лет было 2 (4,5%), в группе 22-35 лет – 35 (79,5%), в группе 36-60 лет 7 (16%) атлетов. Таким образом, большая часть добровольцев, указавших на применение ААС, относились к возрастной группе 22-35 лет.

На втором этапе исследования изучению уровня образования участников, доз и продолжительности использования ААС, применяемых вариантов их комбинаций, препаратов других фармацевтических групп, задействованных во время прохождения курса восстановительной терапии (ПКТ) было уделено особое внимание. Опрос проводился как во время первого клинического осмотра, так и на протяжении всех последующих. Данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Уровень образования атлетов и стереотип использования анаболических андрогенных стероидов [108]

Параметр	Данные n = 44, n (%)
<i>Уровень образования</i>	
Среднее	12 (27)
Высшее	32 (73)
Использование ААС	Да, 44 (100)
<i>Продолжительность использования ААС, месяцы</i>	
3-5	4 (9)
6-9	29 (66)
Более 9	11 (25)
<i>Дозы инъекционных препаратов ААС, мг/нед</i>	
До 750	11 (25)
До 1 000	16 (36)
Более 1 000	17 (39)
<i>Количество одновременно используемых видов ААС, фармакологический препарат</i>	
1	8 (18)
2	22 (50)
3	14 (32)
Тестостерон пропионат	43 (97,7)
Производные дигидротестостерона	29 (65,9)
Производные 19-нортестостерона	21 (47,7)
Использование ПКТ	44 (100)
Применение тиреоидных препаратов	2 (4,5)
Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); ААС – анаболические андрогенные стероиды; ПКТ – послекурсовая (восстановительная) терапия.	

При объективном осмотре участников исследования проводилось вычисление ИМТ.

Описание массива данных участников исследования (n=44) по ИМТ, рассчитанного по формуле Кетле, следующее: среднее значение ИМТ равно $30,5 \pm 2,9$ кг/м², медиана ИМТ – 29,5 [28; 33] кг/м², минимальный ИМТ – 26 кг/м², максимальный ИМТ – 38 кг/м². Распределение данных по ИМТ отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,93225$, $p=0,01251$). Половина мужчин имели избыточную массу тела по рассчитанному ИМТ согласно формуле Кетле, ИМТ 43,2% атлетов был выше 30 кг/м² (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение пользователей ААС по ИМТ

Параметр	Данные n = 44
ИМТ, кг/м ²	29,5 [28; 33]
<i>Группы в зависимости от ИМТ, кг/м², n (%)</i>	
<25	0
25-29,9	22 (50)
30-34,9	19 (43,2)
35-39,9	3 (6,8)
Примечания: данные представлены медианой и интерквартильным размахом Me [Q ₁ ; Q ₃], абсолютными числами (n) и процентами (%); ИМТ – индекс массы тела	

Известно, что для оценки избытка веса, определение степени ожирения, наиболее часто используют измерение окружности талии и/или вычисление ИМТ. В тоже время, оба параметра не совсем точно характеризуют истинное количество и распределение жировой и мышечной ткани в организме. В нашем исследовании ИМТ определялся исключительно в ознакомительных целях в связи с тем, что для лиц с развитой мускулатурой необходимо применять другие индексы [120]. Единственным достоверным методом оценки объёма жировой массы является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, позволяющая оценить количество и массу жировой ткани [121]. В нашем исследовании оценка объёма жировой ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии не проводилась, так как наше исследование было наблюдательным.

Во время клинического осмотра выявляли наличие угревой болезни, следов от инъекций (учитывалась их локализация) и гинекомастии (данные представлены в Таблице 9).

Таблица 9 – Результаты физикального осмотра

Параметр	Данные n = 44, n (%)
Угревая болезнь	22 (50)
Следы от инъекций	44 (100)
в области ягодичных мышц	39 (88,6)
в области бёдер	13 (29,5)
в области дельтовидных мышц	10 (27,7)
в области грудных мышц	2 (4,5)
Гинекомастия	25 (56,8)
Примечание – данные представлены абсолютными числами (n), процентами(%);	

Суммируя приведённый выше анализ по возрасту, данными клинического осмотра и заявленными сведениями о стереотипе использования ААС можно составить следующую характеристику участникам исследования. Все обследованные (n=44) – мужчины, оптимального репродуктивного возраста, занимающиеся физической рекреационной активностью, согласившиеся с условиями исследования и добровольно указавшие на использование ААС, хорошо образованные, с продолжительностью введения анаболических стероидов от 6 до 9 месяцев, в дозе 1 000 мг/нед и выше, чаще использующих одновременно два и более ААС, комбинируя тестостерон пропионат с производными дигидротестостерона и/или 19-нортестостерона. В нашем исследовании указали на дополнительный приём гормонов щитовидной железы в целях модификации тела (без предшествовавшего началу приёма нарушения функции щитовидной железы), всего два участника, данные их ТТГ были исключены из статистического анализа. В начале исследования на клинические проявления гипогонадизма (снижение либидо, эректильная дисфункция) указали только 4,5% (n=2) мужчин.

4.2 Уровни гонадотропинов, половых стероидов, пролактина, ингибина В и тиреотропина на фоне использования анаболических андрогенных стероидов (исходные данные)

На фоне использования ААС при лабораторном обследовании 44 добровольцев, указавших на использование ААС и включённых в исследование, установлены следующие уровни гормонов.

Уровень общего тестостерона в начале исследования

Распределение данных (n=44) по уровню $T_{\text{общ}}$ отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,66017$, $p=0,00000$). Описание массива данных по концентрации $T_{\text{общ}}$: среднее значение – $7,8 \pm 11,02$ нг/мл, медиана – 4,34 [1,05; 8,8] нг/мл, минимальная концентрация – 0,18 нг/мл, максимальная концентрация – 45,56 нг/мл.

Уровень лютеинизирующего гормона в начале исследования

Распределение данных (n=44) по уровню ЛГ отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,70716$, $p=0,00000$). Описание массива данных по концентрации ЛГ: среднее значение – $0,40 \pm 0,55$ мМЕ/мл, медиана – 0,2 [0,04; 0,49] мМЕ/мл, минимальная концентрация – 0,00 мМЕ/мл, максимальная концентрация – 2,12 мМЕ/мл.

Уровень фолликулостимулирующего гормона в начале исследования

Распределение данных (n=44) по уровню ФСГ отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,54165$, $p=0,00000$). Описание массива данных по концентрации ФСГ: среднее значение – $0,51 \pm 0,63$ мМЕ/мл, медиана – 0,29 [0,2; 0,57] мМЕ/мл, концентрация – минимальная 0,13 мМЕ/мл, максимальная 3,93 мМЕ/мл.

Уровень пролактина в начале исследования

Распределение данных (n=44) по уровню пролактина отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,90875$, $p=0,00204$). Описание

массива данных по концентрации пролактина: среднее значение – $158,91 \pm 86,11$ мМЕ/мл, медиана – $144,96 [101,92; 191,29]$ мМЕ/мл, минимальная концентрация – $17,65$ мМЕ/мл, максимальная концентрация – $490,29$ мМЕ/мл.

Уровень эстрадиола в начале исследования

Распределение данных ($n=44$) по уровню эстрадиола отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,71592$, $p=0,00000$). Описание массива данных по концентрации эстрадиола: среднее значение – $164,6 \pm 144,4$ пмоль/л, медиана – $128 [73; 164,6]$ пмоль/л, концентрация – минимальная $18,0$ пмоль/л, максимальная $681,2$ пмоль/л.

Уровень ингибина В в начале исследования

Распределение данных ($n=44$) по уровню ингибина В было нормальным по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,98103$, $p=0,67487$). Описание массива данных по концентрации ингибина В: среднее значение – $119,74 \pm 53,44$ пг/мл, медиана – $119,9 [77,6; 158,6]$ пг/мл, минимальная концентрация – $23,6$ пг/мл, максимальная концентрация – $242,9$ пг/мл.

Уровень тиреотропного гормона в начале исследования

Распределение данных ($n=42$) по уровню ТТГ отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,91129$, $p=0,00319$). Описание массива данных по концентрации ТТГ: среднее значение – $1,38 \pm 0,71$ мкМЕ/мл, медиана – $1,23 [0,8; 1,8]$ мкМЕ/мл, минимальная концентрация – $0,38$ мкМЕ/мл, максимальная концентрация – $2,96$ мкМЕ/мл. Уровни ТТГ гормона в начале исследования всех 42 атлетов находились в пределах референсной нормы.

Данные двух добровольцев, принимавших гормон щитовидной железы в иных целях, отличных от компенсации гипотиреоидной функции щитовидной железы, соответствовали $0,0036$ мкМЕ/мл и $0,0035$ мкМЕ/мл и были исключены из статистического анализа.

4.3 Восстановительная терапия: используемые препараты, дозы и длительность приёма

Перечень медицинских препаратов для восстановительной терапии, применённой в нашем исследовании, соответствовал наиболее часто используемому пользователями ААС набору лекарственных средств в ПКТ и включал следующие препараты: Кломифена цитрат в дозировке 50 мг в сутки в диапазоне от 75 до 90 дней; альфа-токоферола ацетат 100 мг в сутки; колекальциферол 5 000 МЕ в неделю; цинка сульфат моногидрат 124 мг 1 раз в сутки; L-карнитин по 1,0 гр 2 раза в сутки. Восстановительная терапия, применённая атлетами в нашем исследовании после отказа от использования ААС, предварительно была согласована со всеми включёнными в исследование добровольцами и не менялась на протяжении трёх месяцев [108].

4.4 Уровни гонадотропинов, половых стероидов, пролактина, ингибина В и тиреотропина через три месяца после прекращения применения анаболических андрогенных стероидов и восстановительной терапии (финальные данные)

После отмены использования ААС и трёхмесячного восстановительного периода повторное лабораторное обследование 44 добровольцев, указавших на использование ААС и включённых в исследование, выявило следующее.

Уровень общего тестостерона в конце исследования

После отмены ААС и трёх месяцев восстановительного периода распределение данных по уровню $T_{\text{общ}}$ у обследованных ($n=44$) отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,93133$, $p=0,01161$). Описание массива данных по концентрации $T_{\text{общ}}$: среднее значение – $5,12 \pm 1,95$ нг/мл, медиана – 4,55 [3,7; 6,24] нг/мл, концентрация – минимальная 2,48 нг/мл, максимальная 10,48 нг/мл.

Уровень лютеинизирующего гормона в конце исследования

После отмены ААС и трёх месяцев восстановительного периода распределение данных (n=44) по уровню ЛГ отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,94197$, $p=0,02786$). Описание массива данных по концентрации ЛГ: среднее значение – $4,58 \pm 2,39$ мМЕ/мл, медиана – 4,11 [2,58; 5,92] мМЕ/мл, минимальная концентрация – 1,0 мМЕ/мл, максимальная концентрация – 10,96 мМЕ/мл.

Уровень фолликулостимулирующего гормона в конце исследования

После отмены ААС и трёх месяцев восстановительного периода распределение данных (n=44) по уровню ФСГ отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,90310$, $p=0,00136$). Описание массива данных по концентрации ФСГ: среднее значение – $4,45 \pm 2,65$ мМЕ/мл, медиана – 3,7 [2,44; 5,29] мМЕ/мл, минимальная концентрация – 0,68 мМЕ/мл, максимальная концентрация – 11,53 мМЕ/мл.

Уровень пролактина в конце исследования

После отмены ААС и трёх месяцев восстановительного периода распределение данных (n=44) по уровню пролактина отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,93370$, $p=0,01408$). Описание массива данных по концентрации пролактина: среднее значение – $144,74 \pm 37,99$ мМЕ/мл, медиана – 140,77 [122,15; 159,36] мМЕ/мл, минимальная концентрация – 78,16 мМЕ/мл, максимальная концентрация – 247,93 мМЕ/мл.

Уровень эстрадиола в конце исследования

После отмены ААС и трёх месяцев восстановительного периода распределение данных (n=44) по уровню эстрадиола отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,80404$, $p=0,00000$). Описание массива данных по концентрации эстрадиола: среднее значение – $124,28 \pm 59,94$ пмоль/л, медиана – 102,6 [78,75; 150,95] пмоль/л, концентрация минимальная 72,6 пмоль/л, максимальная 337,4 пмоль/л.

Уровень ингибина В в конце исследования

После отмены ААС и трёх месяцев восстановительного периода распределение данных (n=44) по уровню ингибина В выявилось нормальным по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,98343$, $p=0,77023$). Описание массива данных по концентрации ингибина В: среднее значение – $189,6 \pm 66,62$ пг/мл, медиана – $186,8$ [141; 228,75] пг/мл, минимальная концентрация – $58,3$ пг/мл, максимальная концентрация – $362,6$ пг/мл.

Уровень тиреотропного гормона в конце исследования

После отмены ААС и трёх месяцев восстановительного периода распределение данных (n=42) по уровню ТТГ было отличным от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,92748$, $p=0,01066$). Описание массива данных концентрации ТТГ: среднее значение – $1,58 \pm 0,74$ мкМЕ/мл, медиана – $1,29$ [1,0; 2,27] мкМЕ/мл, минимальная концентрация – $0,4$ мкМЕ/мл, максимальная концентрация – $3,04$ мкМЕ/мл. Уровни ТТГ гормона в конце исследования всех 42 атлетов находились в пределах референсной нормы.

Данные двух добровольцев, ранее принимавших гормон щитовидной железы в иных целях, отличных от компенсации гипотиреоидной функции щитовидной железы, через 3 месяца соответствовали $0,93$ мкМЕ/мл и $1,79$ мкМЕ/мл, так же были исключены из статистического анализа.

4.5 Сравнение исходных и финальных данных лабораторного обследования

Результаты сравнения полученных от всех 44 добровольцев лабораторных данных (уровни $T_{\text{общ}}$, ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиола, ингибина В и ТТГ), соответствующих периоду использования ААС (исходные данные) с результатами аналогичных показателей, но полученных через три месяца неприменения ААС и проведённой восстановительной терапии (финальные данные), представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Динамика лабораторных данных [108]

Показатель	Исходные данные (на фоне ААС)	Финальные данные (без ААС с ВТ)	p
T _{общ} , нг/мл	4,34 [1,05; 8,8], 0,18-45,56	4,55 [3,7; 6,24], 2,48-10,48	p=0,801
ЛГ, мМЕ/мл	0,2 [0,04;0,49], 0-2,12	4,11 [2,58; 5,92], 1-10,96	p<0,001
ЛГ, мМЕ/мл	0,2 [0,04;0,49], 0-2,12	4,11 [2,58; 5,92], 1-10,96	p<0,001
ФСГ, мМЕ/мл	0,29 [0,2; 0,57], 0,13-3,93	3,7 [2,44; 5,29], 0,68-11,53	p<0,001
Пролактин, мМЕ/мл	144,9 [101,9; 191,4], 17,65-490,29	140,77 [122,2; 159,4], 78,16-247,93	p=0,543
Эстрадиол, пмоль/л	128 [73; 164,6], 18-681,2	102,6 [78,75; 150,95], 72,6-337,4	p=0,248
Ингибин В, пг/мл	119,9 [77,6; 158,6], 23,6-242,9	186,8 [141; 228,75], 58,3-362,6	p<0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	1,23 [0,8; 1,8], 0,38-2,96	1,29 [1; 2,27], 0,4-3,04	p=0,010
Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q ₁ ; Q ₃], min-max; ААС – анаболические андрогенные стероиды; ВТ – восстановительная терапия; T _{общ} – общий тестостерон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; p – уровень значимости по критерию Вилкоксона для парных сравнений.			

Динамика уровней общего тестостерона

В обследованной группе атлетов, пользователей ААС (n=44), при сравнении исходных и финальных уровней T_{общ} не было выявлено статистически достоверных отличий (p=0,801). Графически данные представлены на Рисунке 11.

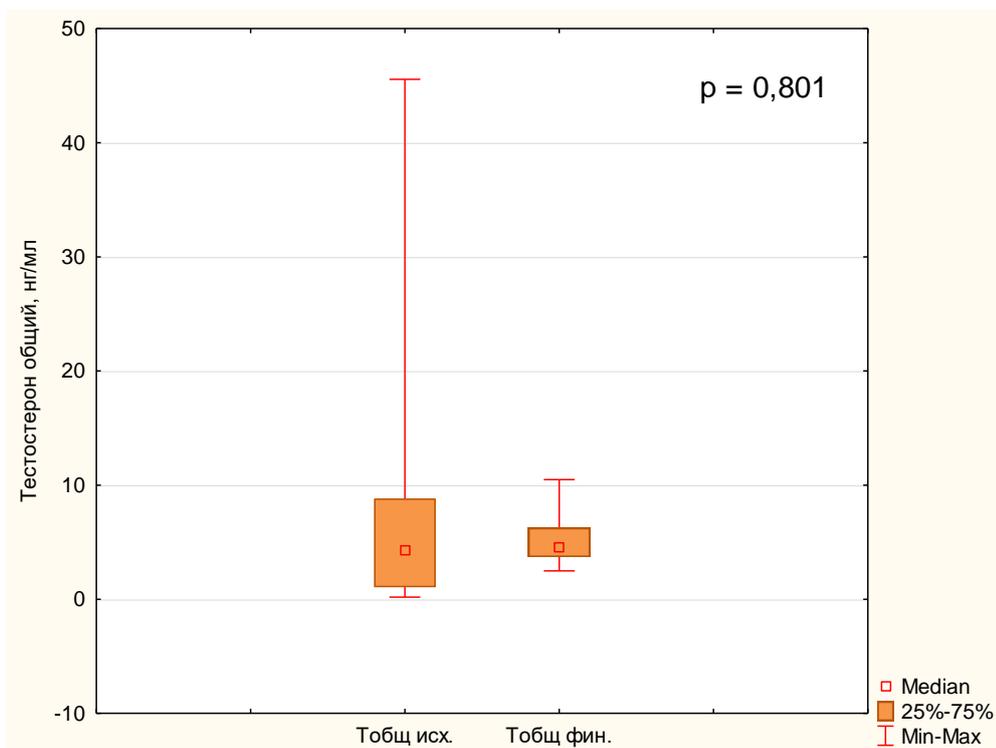


Рисунок 11 – Динамика уровней общего тестостерона

Динамика уровней лютеинизирующего гормона

У всех добровольцев ($n=44$) уровни ЛГ в финале исследования были достоверно выше исходных уровней ЛГ ($p < 0,001$) (Рисунок 12).

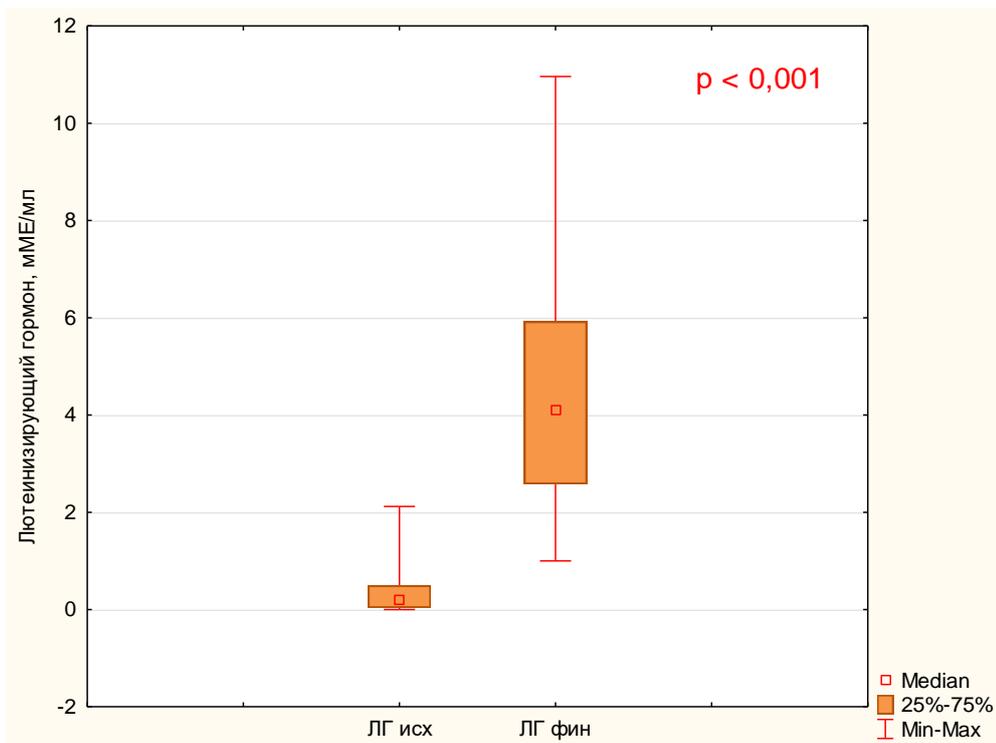


Рисунок 12 – Динамика уровней лютеинизирующего гормона

Динамика уровней фолликулостимулирующего гормона

В финале исследования показатели уровней ФСГ у всех обследованных (n=44) были достоверно выше исходных уровней ФСГ ($p < 0,001$) (Рисунок 13).

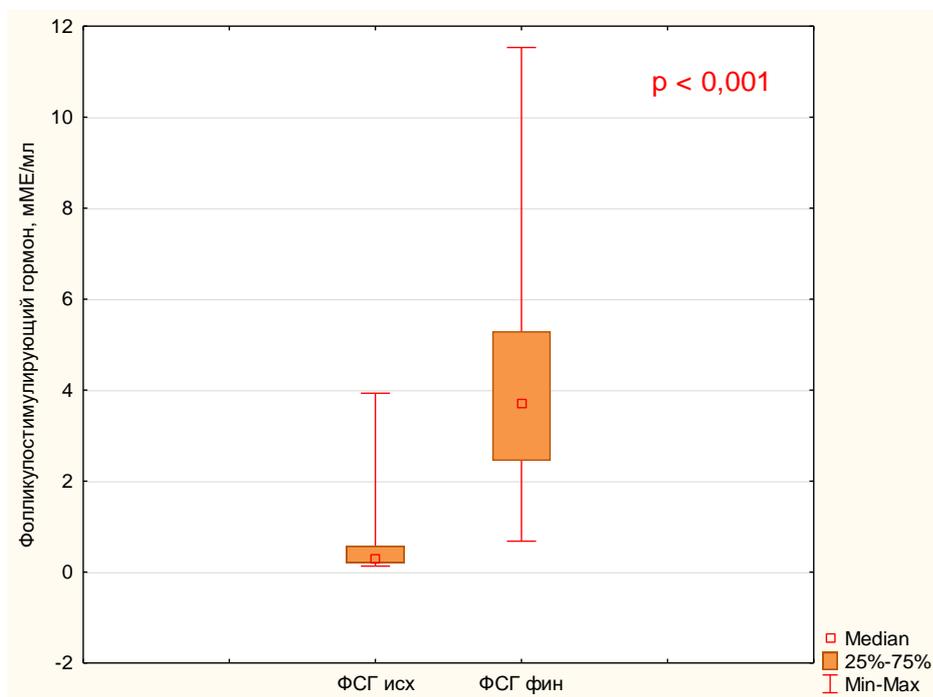


Рисунок 13 – Динамика уровней фолликулостимулирующего гормона

Динамика уровней пролактина

Динамики уровней пролактина не выявлено ($p = 0,543$) (Рисунок 14).

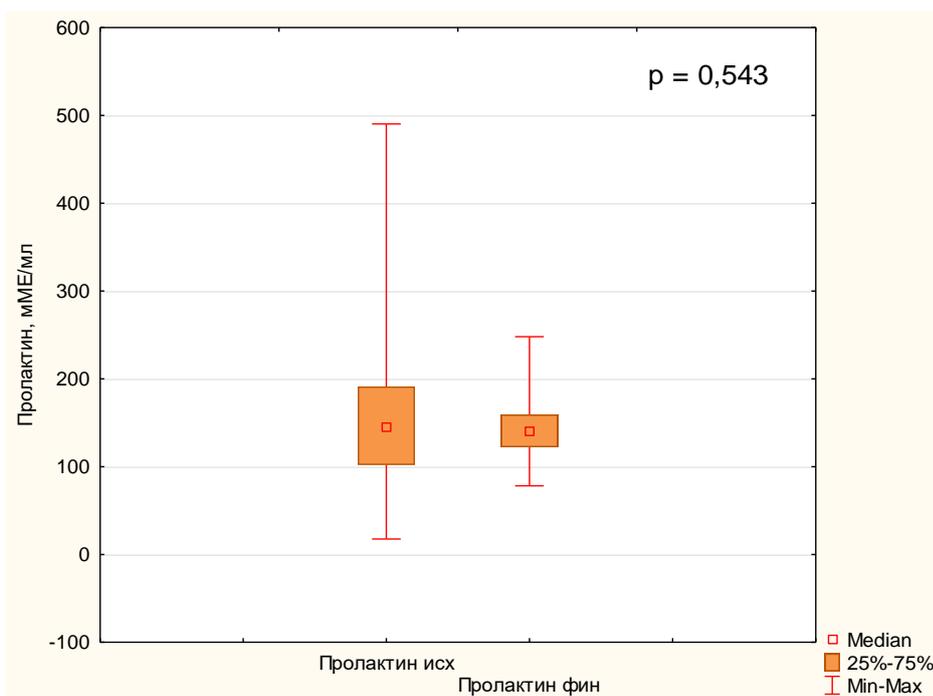


Рисунок 14 – Динамика уровней пролактина

Динамика уровней эстрадиола

Исходные и финальные уровни эстрадиола достоверно не отличались ($p=0,248$) (Рисунок 15).

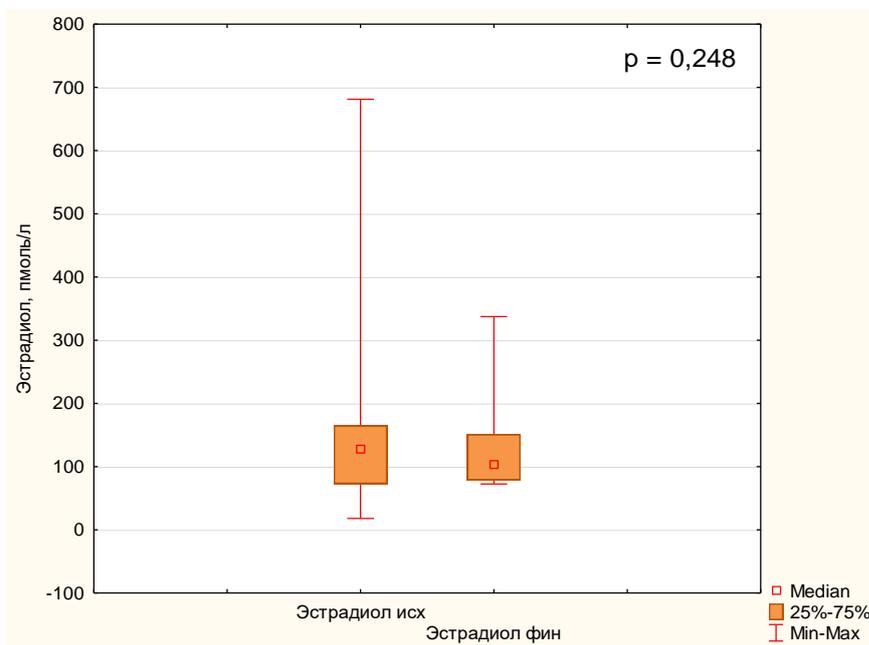


Рисунок 15 – Динамика уровней эстрадиола

Динамика уровней ингибина В

У всех атлетов ($n=44$) уровни ингибина В в финале исследования были достоверно выше исходных ($p<0,001$) (Рисунок 16).

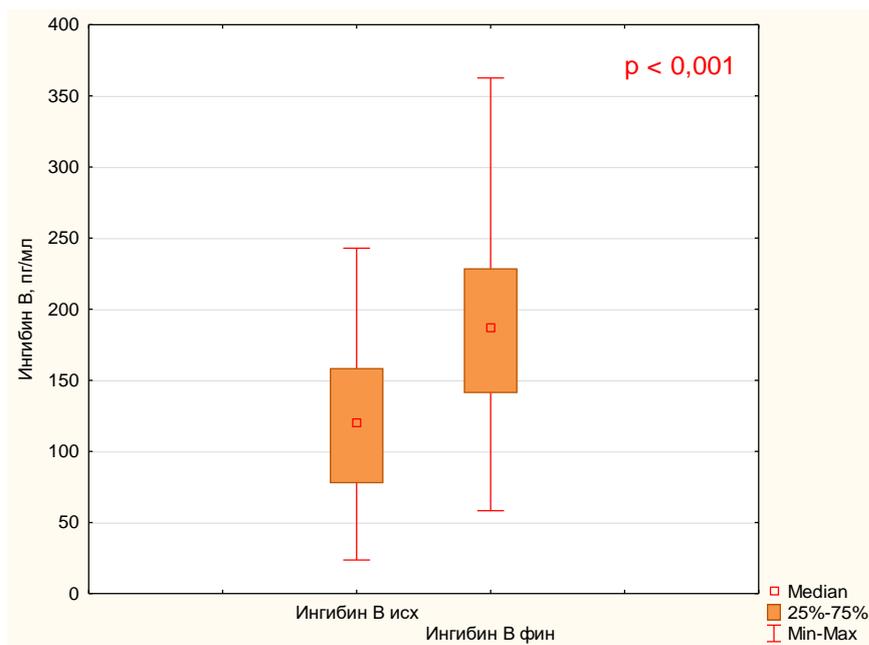


Рисунок 16 – Динамика уровней ингибина В

Динамика уровней тиреотропного гормона

У атлетов, не применявших левотироксин ($n=42$), уровни ТТГ на фоне использования ААС оказались значимо ниже уровней ТТГ, измеренных после трёх месяцев неприменения ААС и проведения восстановительной терапии ($p=0,202$), хотя и находились в пределах референсных значений (Рисунок 17).

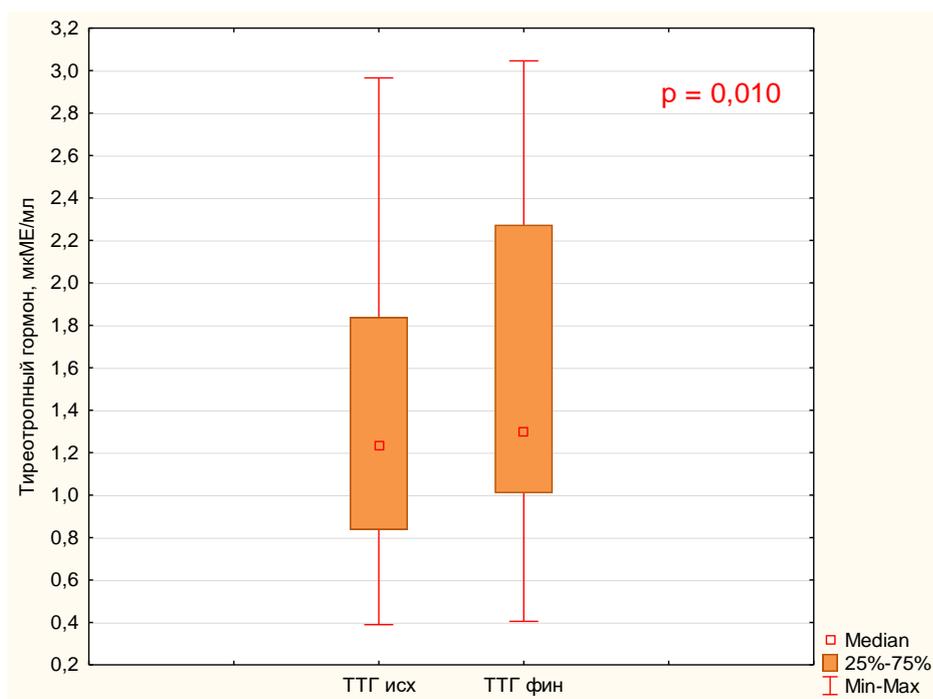


Рисунок 17 – Динамика уровней тиреотропина

Полученные данные указывают на статистически значимые отличия таких показателей, как ЛГ, ФСГ, ингибин В. При этом, уровни ЛГ и ФСГ достоверно переместились из диапазона низких значений, находящихся на грани чувствительности лабораторных методов определения этих гормонов, в диапазон нормальных интервалов (для обоих показателей $p<0,001$), что свидетельствует о восстановлении нормальной гонадотропной функции гипофиза у большей части участников.

Выработка гормонов гипофиза и тестостерона считается угнетённой при значениях уровней $T_{\text{общ}}$ – $<3,49$ нг/мл, ЛГ – $<1,24$ мМЕ/мл, ФСГ – $<1,27$ мМЕ/мл.

Распределение участников в зависимости от восстановления уровней $T_{\text{общ}}$, ЛГ, ФСГ в начале и в финале исследования представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Распределение атлетов в зависимости от уровней общего тестостерона и гонадотропинов в начале и в финале исследования [106]

Показатель	Исходные данные (на фоне ААС), n (%)	Финальные данные (без ААС с ВТ), n (%)	p
$T_{\text{общ}} < 3,49$ нг/мл	21 (47,7)	9 (20,5)	$\chi^2 = 8,692$, $p = 0,004$
$T_{\text{общ}} \geq 3,49$ нг/мл	23 (52,3)	35 (79,5)	
ЛГ $< 1,24$ мМЕ/мл	37 (84)	2 (4,5)	$\chi^2 = 56,92$, $p < 0,001$
ЛГ $\geq 1,24$ мМЕ/мл	7 (16)	42 (95,5)	
ФСГ $< 1,27$ мМЕ/мл	41 (93)	2 (4,5)	$\chi^2 = 69,17$, $p < 0,001$
ФСГ $\geq 1,27$ мМЕ/мл	3 (7)	42 (95,5)	

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); ААС – анаболические андрогенные стероиды; ВТ – восстановительная терапия; $T_{\text{общ}}$ – общий тестостерон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; p-уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц

Как следует из представленных данных, через три месяца отказа от использования ААС и проведённой восстановительной терапии количество мужчин с нормальными уровнями $T_{\text{общ}}$, ЛГ и ФСГ достоверно и значимо увеличилось в сравнении с уровнями этих же гормонов на фоне использования ААС ($p=0,004$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). В тоже время в 20,5% случаев уровни $T_{\text{общ}}$ не восстановились до 3,49 нг/мл, а в 4,5% наблюдений уровни ЛГ и ФСГ оказались ниже нижних границ референсных значений. В итоге, по данным лабораторного обследования, восстановление системы гипофиз-гонады не произошло у 20,5% мужчин.

Установлено, что показатели уровней $T_{\text{общ}}$ не отличались в исходных и финальных его значениях (Рисунок 11). Возможно, что величина $T_{\text{общ}}$ на фоне

использования ААС в большей степени отражает присутствие экзогенного тестостерона. С другой стороны, уровень $T_{\text{общ}}$ через три месяца отказа от применения ААС с восстановительной терапией, отражает количество собственного тестостерона, восстановление выработки которого и является одним из маркеров восстановления системы гипофиз-гонады после отказа от применения анаболических андрогенных стероидов.

Считая выработку собственного тестостерона одним из главных маркеров восстановления системы гипофиз-гонады, мы провели сравнение клинико-лабораторных данных, распределив участников исследования в зависимости от уровней $T_{\text{общ}}$ через трёхмесячный период отказа от применения ААС и проведённой восстановительной терапии в две группы: с плохим (группа 1) и хорошим (группа 2) восстановлением.

В группу 1 вошли атлеты, у которых показатель $T_{\text{общ}}$ оказался $<3,49$ нг/мл, это 20,5% ($n=9$) мужчин с не восстановившейся выработкой тестостерона через три месяца неприменения ААС и восстановительной терапии.

В группу 2 включены участники исследования, у которых показатель $T_{\text{общ}}$ соответствовал $\geq 3,49$ нг/мл, это 79,5% ($n=35$) мужчин с восстановившейся выработкой тестостерона через три месяца неприменения ААС и проведённой восстановительной терапии.

4.6 Взаимосвязь исходных и финальных клинико-лабораторных данных с финальным уровнем общего тестостерона

В настоящем исследовании уровень исходного $T_{\text{общ}}$ отражал как уровень собственного тестостерона, так и экзогенно введенного. Поэтому, для корреляционного статистического анализа были использованы только уровни финального $T_{\text{общ}}$. Исходные данные общего тестостерона не учитывались. Это сделано для того, чтобы исключить влияние экзогенного тестостерона (доля которого в уровнях исходного общего тестостерона значительна) на результаты поиска взаимосвязей.

Взаимосвязь между возрастом и финальными уровнями общего тестостерона

Между возрастом обследованных атлетов ($n = 44$) и уровнями финального $T_{\text{общ}}$, выявлена слабая, статистически не значимая отрицательная корреляция: $r = -0,2106$, $p = 0,170$.

Взаимосвязь между индексом массы тела и финальными уровнями общего тестостерона

Между показателями ИМТ участников исследования ($n=44$) и уровнями финального $T_{\text{общ}}$ выявлена слабая отрицательная статистически не значимая корреляция: $r = -0,1381$, $p = 0,081$.

Взаимосвязь между уровнями лютеинизирующего гормона и финальными уровнями общего тестостерона

Между начальными уровнями ЛГ и финальными уровнями $T_{\text{общ}}$ выявлена слабая отрицательная статистически не значимая корреляционная связь: $r = -0,2106$, $p = 0,0911$ (Рисунок 18).

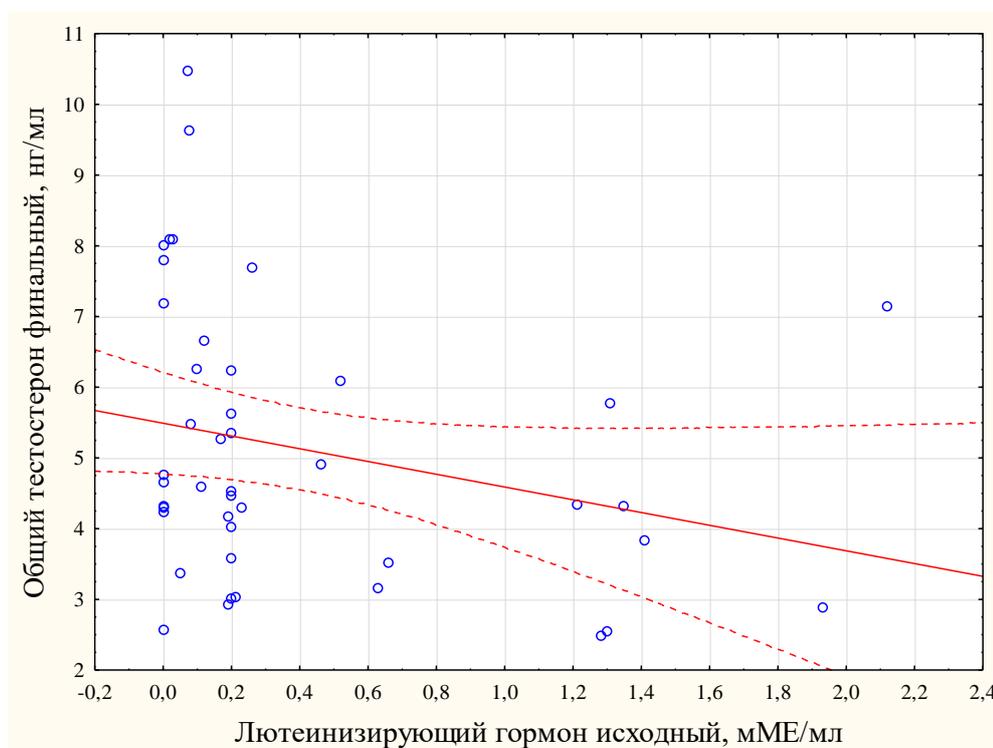


Рисунок 18 – Взаимосвязь между исходными уровнями лютеинизирующего гормона и финальными уровнями общего тестостерона

Между финальными уровнями ЛГ и финальными уровнями $T_{\text{общ}}$ выявлена тесная положительная корреляционная связь: $r=0,7195$, $p<0,001$ (Рисунок 19).

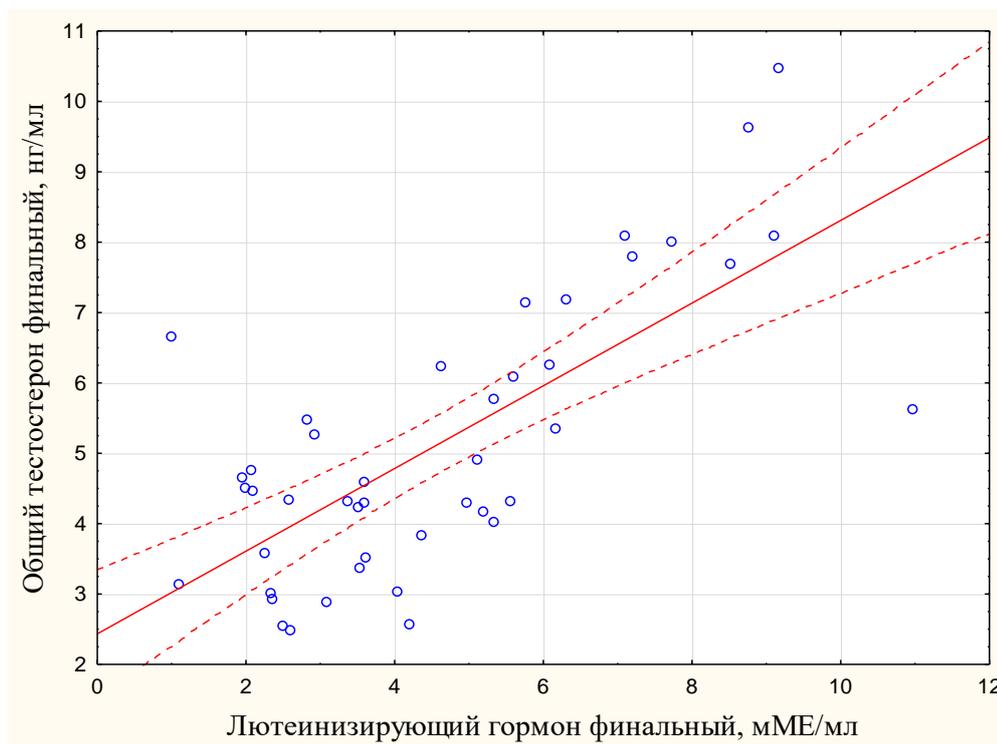


Рисунок 19 – Взаимосвязь между финальными уровнями лутеинизирующего гормона и общего тестостерона

Взаимосвязь между уровнями фолликулостимулирующего гормона и финальными уровнями общего тестостерона

Значимой корреляции между исходными уровнями ФСГ и финальными уровнями $T_{\text{общ}}$ не было выявлено: $r= -0,2374$, $p=0,130$.

Не было выявлено и значимой корреляционной связи между финальными уровнями ФСГ и $T_{\text{общ}}$: $r= -0,2543$, $p=0,104$.

Взаимосвязь между уровнями пролактина и финальными уровнями общего тестостерона

В нашем исследовании не было обнаружено значимых корреляционных связей как между исходными уровнями пролактина и финальными уровнями $T_{\text{общ}}$

($r = -0,0843$, $p = 0,595$), так и между финальными уровнями пролактина и $T_{\text{общ}}$ ($r = -0,0048$, $p = 0,976$).

*Взаимосвязь между уровнями эстрадиола и финальными уровнями
общего тестостерона*

Между исходными уровнями эстрадиола и финальными уровнями $T_{\text{общ}}$ значимой корреляции не выявлено: $r = 0,2633$, $p = 0,092$. В тоже время, между финальными уровнями эстрадиола и $T_{\text{общ}}$ была выявлена тесная положительная значимая корреляционная связь: $r = 0,7791$, $p < 0,001$ (Рисунок 20).

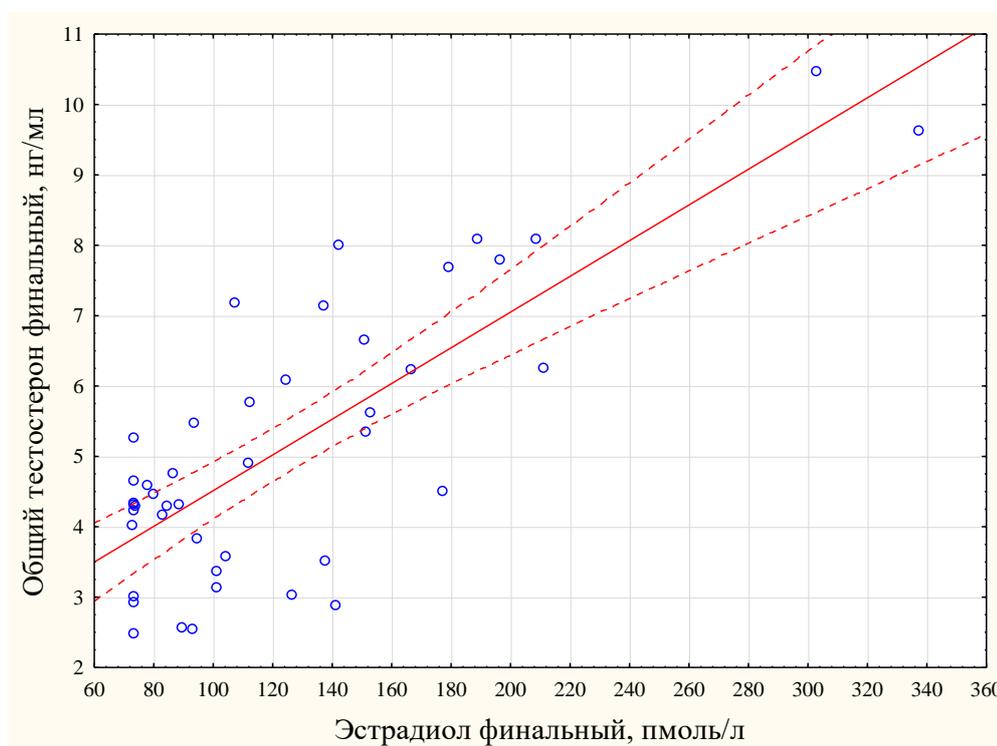


Рисунок 20 – Взаимосвязь между финальными уровнями эстрадиола и
общего тестостерона

*Взаимосвязь между уровнями ингибина В и финальными уровнями
общего тестостерона*

Между исходными уровнями ингибина В и финальными уровнями $T_{\text{общ}}$ значимой корреляции не выявлено: $r = 0,1875$, $p = 0,234$. Между финальными уровнями ингибина В и $T_{\text{общ}}$ выявлена умеренная положительная корреляционная статистически значимая связь: $r = 0,3652$, $p = 0,014$ (Рисунок 21).

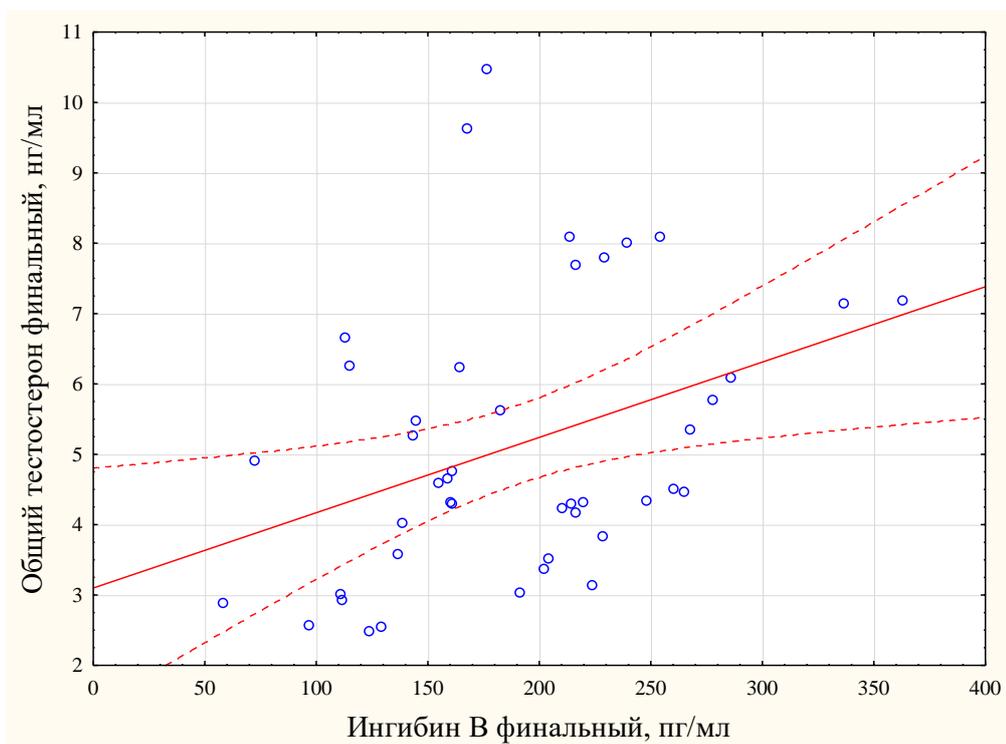


Рисунок 21 – Взаимосвязь между финальными уровнями ингибина В и общего тестостерона

Взаимосвязь между уровнями тиреотропного гормона и финальными уровнями общего тестостерона

Между исходными уровнями ТТГ и финальными уровнями $T_{\text{общ}}$ значимой корреляции не выявлено: $r = -0,0439$, $p = 0,782$.

Между финальными уровнями ТТГ и $T_{\text{общ}}$ значимой корреляционной связи не выявлено: $r = 0,0457$, $p = 0,774$.

Взаимосвязь длительности приёма анаболических андрогенных стероидов и уровнями финального общего тестостерона

Проверка гипотезы о возможной связи длительности приёма ААС и уровнями финального $T_{\text{общ}}$ выявила тесную отрицательную корреляционную связь: $r = -0,855$, $p < 0,001$ (Рисунок 22).

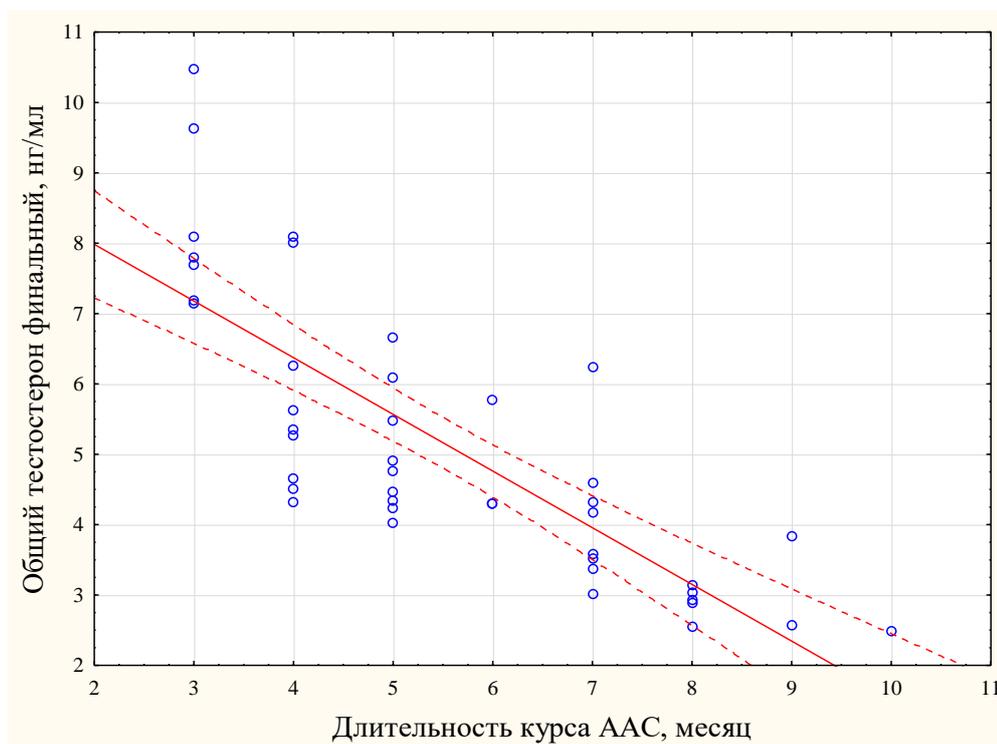


Рисунок 22 – Влияние длительности курса анаболических андрогенных стероидов на уровни финального общего тестостерона

Минимальный срок приёма ААС в нашем исследовании составлял три месяца, а максимальный – 10 месяцев. На представленной диаграмме рассеивания (Рисунок 22) графически продемонстрирована взаимосвязь длительности применения ААС и уровней $T_{\text{общ}}$ через три месяца неприменения ААС и проведённой восстановительной терапией. Длительности в три месяца соответствуют уровни финального $T_{\text{общ}}$ значительно выше, чем при длительности в шесть и, тем более, в девять месяцев.

Влияние количества используемых препаратов анаболических андрогенных стероидов на уровни финального общего тестостерона

Между количеством одновременно используемых препаратов ААС с уровнями финального общего тестостерона выявляется умеренная отрицательная корреляция: $r = -0,443$, $p = 0,003$ (Рисунок 23).

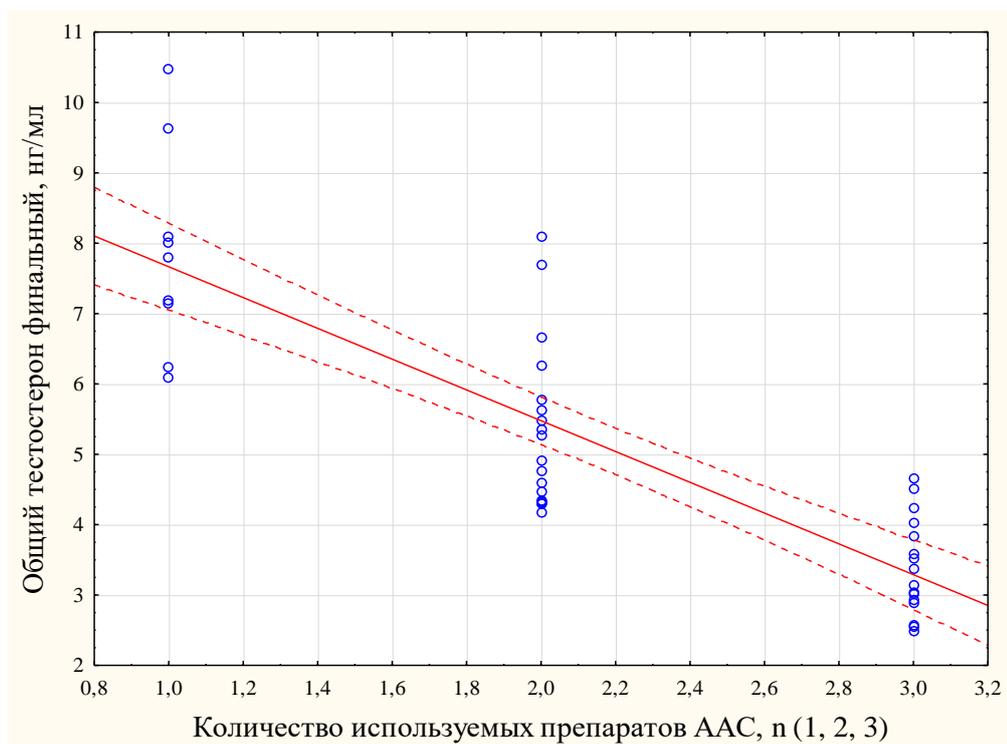


Рисунок 23 – Влияние количества используемых анаболических андрогенных стероидов на уровни финального общего тестостерона

Согласно данным проведённого исследования, через три месяца со дня полного отказа от использования ААС и проведённой восстановительной терапией, более высокие уровни $T_{\text{общ}}$ были выявлены у атлетов, использующих не более одного препарата ААС, а наименьшие уровни $T_{\text{общ}}$ – от атлетов, применявших два и более анаболических стероида одновременно.

Влияние используемых доз анаболических андрогенных стероидов на финальные уровни общего тестостерона

Проведённый анализ выявил тесную отрицательную корреляционную связь между дозами используемых ААС и уровнями финального общего тестостерона: $r = -0,7825$, $p < 0,001$ (Рисунок 24).

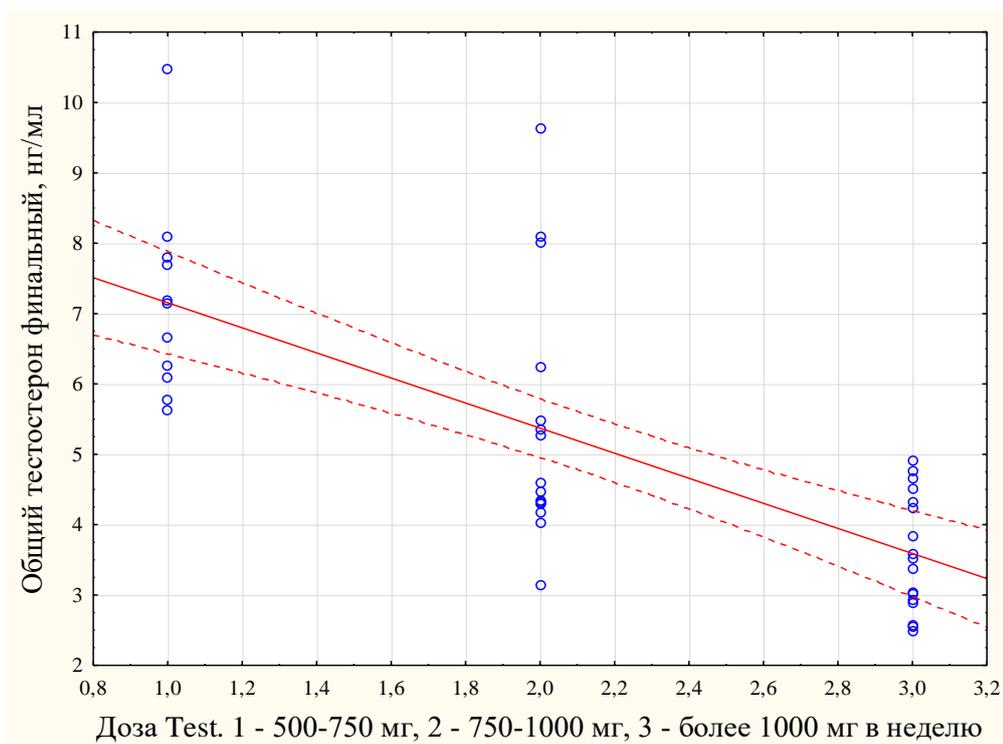


Рисунок 24 – Влияние используемых доз анаболических андрогенных стероидов на уровни финального общего тестостерона

Влияние используемого вида анаболических андрогенных стероидов на уровни финального общего тестостерона

Вид используемого анаболического андрогенного стероида заметно отрицательно коррелировал с уровнями финального $T_{\text{общ}}$: $r = -0,698$, $p < 0,001$. Проведённый корреляционный анализ отдельно по каждому препарату показал следующее: выявлена тесная отрицательная корреляционная связь между использованием производных 19-нортестостерона с уровнями финального общего тестостерона: $r = -0,725$, $p = 0,003$; производные дигидротестостерона имеют умеренную отрицательную корреляцию с уровнями финального общего тестостерона: $r = -0,409$, $p = 0,001$; а использование Тестостерона пропионата – слабо отрицательно коррелировали с уровнями финального общего тестостерона: $r = -0,234$, $p = 0,003$. Это может указывать на более выраженное ингибирование эндогенной продукции тестостерона производными 19-нортестостерона и дигидротестостерона [108].

4.7 Сравнение клинико-anamнестических характеристик групп с плохим и хорошим восстановлением общего тестостерона. Поиск возможных причин

Характеристика данных по возрасту мужчин из группы 1: средний возраст $31,3 \pm 5,9$ лет, Me 29 [28,35; 35] лет, минимальный возраст – 22 года, максимальный возраст – 41 год. Характеристика данных по возрасту мужчин из группы 2: средний возраст $30,31 \pm 4,96$ лет, Me 29 [27,5; 33,5] лет, минимальный возраст – 22 года, максимальный возраст – 45 год. Достоверных отличий по возрасту мужчин из группы 1 и группы 2 не выявлено ($p=0,644$).

Характеристика данных по ИМТ мужчин из группы 1: средний ИМТ $29,68 \pm 2,43$ кг/м², Me 28,72 [28,07; 31,96] кг/м², минимальный ИМТ – 26,58 кг/м², максимальный ИМТ – 33,21 кг/м².

Характеристика данных по ИМТ мужчин из группы 2: средний ИМТ $29,84 \pm 2,25$ кг/м², Me 28,41 [27,46; 29,64] кг/м², минимальный ИМТ – 23,52 кг/м², максимальный ИМТ – 33,27 кг/м². Достоверных отличий по ИМТ между мужчинами из группы 1 и группы 2 не выявлено ($p=0,380$).

Характеристика данных по продолжительности использования ААС среди мужчин группы 1: средняя длительность курса $8,11 \pm 0,93$ месяца, Me 8 [8; 8] месяцев, минимальная продолжительность 7 месяцев, максимальная продолжительность 10 месяцев.

Характеристика данных по продолжительности использования ААС среди мужчин группы 2: средняя длительность курса $4,89 \pm 1,53$ месяцев, Me 5 [4; 6] месяцев, минимальная продолжительность три месяца, максимальная продолжительность 7 месяца. В группе 2 с уровнем $T_{\text{общ}} \geq 3,49$ нг/мл продолжительность приёма ААС была статистически значимо меньше ($p < 0,001$).

Сравнение данных лабораторного обследования на фоне использования ААС (сокращённо – исходные данные, исх.) и через 3 месяца отказа от приёма ААС с восстановительной терапией (сокращённо – финальные данные, фин.) мужчин из группы 1 и группы 2 представлено в Таблице 12.

Таблица 12 – Сравнение исходных и финальных лабораторных данных мужчин из группы 1 и группы 2

Параметр	Группа	T _{общ} финал нг/мл	Mean±SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	min	max	p
T _{общ} исх., нг/мл	1	<3,49	4,21±4,06	1,55 [1,04; 7,67]	0,18	10,57	0,072
	2	≥3,49	8,86±12,06	5,05 [1,20; 8,86]	0,24	45,56	
ЛГ исх., мМЕ/мл	1	<3,49	0,64±0,69	0,21 [0,19; 1,28]	0,0	1,93	0,194
	2	≥3,49	0,34±0,51	0,19 [0,03; 0,35]	0,0	2,12	
ЛГ фин., мМЕ/мл	1	<3,49	2,85±0,97	2,59 [2,35; 3,52]	1,09	4,19	0,014
	2	≥3,49	5,03±2,45	5,1 [3,14; 6,23]	1	10,92	
ФСГ исх., мМЕ/мл	1	<3,49	1,04±1,21	0,81 [0,20; 0,99]	0,2	3,93	0,439
	2	≥3,49	0,38±0,28	0,28 [0,20; 0,50]	0,13	1,55	
ФСГ фин., мМЕ/мл	1	<3,49	5,02±3,71	3,08 [2,19; 5,74]	2,09	11,53	0,977
	2	≥3,49	4,31±2,36	3,91 [2,52; 5,21]	0,68	9,95	
Пролактин исх., мМЕ/мл	1	<3,49	211,6±57,3	231,6 [181,49; 243,91]	113,38	288,49	0,006
	2	≥3,49	145,37±87,65	136,55 [85,50; 166,21]	17,65	490,29	
Пролактин фин., мМЕ/мл	1	<3,49	164,17±50,25	145,59 [141,06; 185,33]	92,68	247,93	0,132
	2	≥3,49	139,75±33,25	137,45 [119,24; 154,11]	78,16	231,52	
Эстрадиол исх., пмоль/л	1	<3,49	110,93±49,16	86,3 [73,0; 144,60]	73	197,91	0,606
	2	≥3,49	159,9±133,06	130,4 [73,0; 160,70]	18	624,42	
Эстрадиол фин., пмоль/л	1	<3,49	96,80±24,18	92,9 [73,0; 101,30]	73	141,31	0,156
	2	≥3,49	131,3±64,47	111,9 [81,25; 159,60]	72,6	337,41	

Продолжение таблицы 12

Ингибин В исх., пг/мл	1	<3,49	118,33±59,35	106 [80,0; 185,81]	45,8	195,21	0,954
	2	≥3,49	120,11±52,75	127,4 [79,05; 152,41]	23,6	242,92	
Ингибин В фин., пг/мл	1	<3,49	138,46±54,75	123,8 [110,5; 191,02]	58,3	223,63	0,005
	2	≥3,49	202,76±63,54	209,9 [159,45; 243,55]	72,2	362,62	
ТТГ исх., мкМЕ/мл	1	<3,49	1,50±0,69	1,39 [1,22; 2,02]	0,51	2,76	0,592
	2	≥3,49	1,35±0,73	1,05 [0,83; 1,67]	0,39	2,96	
ТТГ фин., мкМЕ/мл	1	<3,49	1,27±0,75	0,98 [0,81; 1,53]	0,72	3,05	0,179
	2	≥3,49	1,67±0,73	1,43 [1,11; 2,27]	0,405	2,99	

Примечания: данные представлены средним значением и стандартным отклонением (M±SD), или медианой с интерквартильным размахом (Me [Q₁; Q₃]); min – минимальное значение; max – максимальное значение; Т_{общ} – общий тестостерон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; ААС – анаболические андрогенные стероиды; исх. – исходные данные, данные на фоне использования ААС; фин. – финальные данные, данные через три месяца отказа от ААС с восстановительной терапией; p – уровень значимости по U- критерию Мана-Уитни

Установлено, что значимых отличий уровней Т_{общ}, ФСГ, эстрадиола и ТТГ как вначале, так и в финале исследования между группами 1 и 2 не выявлено. В тоже время, уровни исходного пролактина в группе 1 были значимо выше, чем в группе 2 (p=0,006). Уровни ЛГ и ингибина В оказались достоверно выше в группе 2 (p=0,014 и p=0,005 соответственно).

Результаты ранее проведённого поиска корреляционных связей (пункт 4.6 страницы 81-88) выявили различия по силе влияния изучаемых факторов (доза ААС, количество используемых препаратов, применение производных тестостерона, дигидротестостерона и 19-нортестостерона) на уровни общего тестостерона. Поэтому, с целью уточнения значимости связи между этими переменными, был применён точный тест Фишера.

Проведена оценка эффекта восстановления или не восстановления выработки собственного тестостерона в зависимости от ранее используемых доз инъекционного тестостерона между группой 1 ($T_{\text{общфинал}} < 3,49$ нг/мл) и группой 2 ($T_{\text{общфинал}} \geq 3,49$ нг/мл) (данные представлены в Таблице 13).

Таблица 13 – Влияние дозы анаболических андрогенных стероидов на уровни общего тестостерона в финале исследования

Фактор		Эффект: $T_{\text{общфинал}}$		Итого	p
		$< 3,49$ нг/мл	$\geq 3,49$ нг/мл		
Доза тестостерона, n (%) 1 – 500-750 мг/нед 2 – 750-1000 мг/нед 3 – >1000 мг/нед	1	0 (0,0)	11 (31,4)	11 (25)	0,003
	2	1 (11,1)	15 (42,9)	16 (36,4)	
	3	8 (88,9)	9 (25,7)	17 (38,6)	
Итого		9 (100)	35 (100)	44 (100)	

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); $T_{\text{общфинал}}$ – общий тестостерон финальный; p – значение точного критерия Фишера

Исследовали зависимость восстановления уровня общего тестостерона у добровольцев, распределённых в группу 1 с $T_{\text{общфинал}} < 3,49$ нг/мл и группу 2 с $T_{\text{общфинал}} \geq 3,49$ нг/мл, от количества применяемых препаратов ААС (Таблица 14).

Таблица 14 – Влияние количества препаратов анаболических андрогенных стероидов на уровни общего тестостерона в финале исследования

Фактор		Эффект: $T_{\text{общфинал}}$		Итого	p
		$< 3,49$ нг/мл	$\geq 3,49$ нг/мл		
Количество используемых препаратов ААС, n (%) 1 – один 2 – два 3 – три	1	0 (0,0)	9 (25,7)	9 (20,5)	<0,001
	2	0 (0,0)	19 (54,3)	19 (43,2)	
	3	9 (100)	7 (20,0)	16 (36,4)	
Итого		9 (100)	35 (100)	44 (100)	

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); $T_{\text{общфинал}}$ – общий тестостерон финальный; p – значение точного критерия Фишера

Установлена зависимость восстановления уровней общего тестостерона у добровольцев, распределённых в группу 1 ($T_{\text{общфинал}} < 3,49$ нг/мл) и группу 2 ($T_{\text{общфинал}} \geq 3,49$ нг/мл), от приёма производных тестостерона (Таблица 15).

Таблица 15 – Влияние приёма эфиров тестостерона на уровни общего тестостерона в финале исследования

Фактор		Эффект: $T_{\text{общфинал}}$		Итого	p
		$< 3,49$ нг/мл	$\geq 3,49$ нг/мл		
Применение эфиров тестостерона, n (%)	Нет	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (2,3)	1,000
	Да	9 (100)	34 (97,1)	43 (97,7)	
Итого		9 (100)	35 (100)	44 (100)	

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); $T_{\text{общфинал}}$ – общий тестостерон финальный; p – значение точного критерия Фишера

Выявлено значимое влияние приёма дигидротестостерона и его производных на восстановление уровней общего тестостерона у добровольцев, распределённых в группу 1 ($T_{\text{общфинал}} < 3,49$ нг/мл) и группу 2 ($T_{\text{общфинал}} \geq 3,49$ нг/мл) (Таблица 16).

Таблица 16 – Влияние приёма дигидротестостерона и его производных на уровни общего тестостерона в финале исследования

Фактор		Эффект: $T_{\text{общфинал}}$		Итого	p
		$< 3,49$ нг/мл	$\geq 3,49$ нг/мл		
Применение дигидротестостерона и его производных, n (%)	Нет	0 (0,0)	15 (42,9)	15 (34,1)	0,018
	Да	9 (100)	20 (57,1)	29 (65,9)	
Итого		9 (100)	35 (100)	44 (100)	

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); $T_{\text{общфинал}}$ – общий тестостерон финальный; p – значение точного критерия Фишера

Приём 19-нортестостерона и его производных оказывает значимое влияние на восстановление уровней общего тестостерона у добровольцев из группы 1 ($T_{\text{общфинал}} < 3,49$ нг/мл) и группы 2 ($T_{\text{общфинал}} \geq 3,49$ нг/мл) (Таблица 17).

Таблица 17 – Влияние приёма 19-нортестостерона и его производных на уровни тестостерона общего в финале исследования

Фактор		Эффект: $T_{\text{общфинал}}$		Итого	p
		<3,49 нг/мл	$\geq 3,49$ нг/мл		
Применение 19-нортестостерона и его производных, n (%)	Нет	0 (0,0)	23 (65,7)	23 (52,3)	0,0005
	Да	9 (100)	12 (34,3)	21 (47,7)	
Итого		9 (100)	35 (100)	44 (100)	

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); $T_{\text{общфинал}}$ – общий тестостерон финальный; p – значение точного критерия Фишера

Качество построенной модели линейной регрессии зависимости уровня общего тестостерона через три месяца восстановительного периода от длительности приёма ААС, количества одновременно применяемых препаратов анаболических стероидов, их доз, а также использования 19-нортестостерона и дигидротестостерона оказалась высокой, показатель $R^2=0,8545$ (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты линейной регрессии

Параметр	B^*	$SD B^*$	β	$SD \beta$	t(39)	p
Intercept			10,0658	0,4466	22,5356	0,0000
19-нортестостерон	-0,2695	0,0909	-1,0412	0,3512	-2,9641	0,0051
Дигидротестостерон	-0,2278	0,0721	-0,9273	0,2938	-3,1559	0,0030
Количество используемых препаратов	-0,3759	0,0958	-0,9845	0,2510	-3,9202	0,0003
Длительность (месяцы) использования ААС	-0,3044	0,0892	-0,3071	0,0900	-3,4124	0,0015
$n=44, R^2=0,8545$						

Примечания: R^2 – коэффициент детерминации; Intercept – оценочный коэффициент; SD – стандартное отклонение; B^* – значения нестандартизированных коэффициентов регрессионного уравнения; β – стандартизированные β -коэффициенты регрессионной модели; t – эмпирическое значение t-критерия для проверки статистической значимости соответствующего коэффициента

В связи с тем, что всего один доброволец из 44 использовал исключительно один из препаратов эфиров тестостерона, в регрессионном анализе эти данные были отсечены ($R^2=0,0551, p=0,1249$).

Проведённая логистическая регрессия с пошаговым отбором (метод максимального правдоподобия, Analysis of Maximum Likelihood Estimates) продемонстрировала, что наиболее существенное угнетающее влияние из изучаемых факторов влияния (использование 19-нортестостерон и его производных, дигидротестостерон и его производных, количества используемых препаратов, их доз длительность использования ААС) на уровни общего тестостерона оказывает длительность использования ААС (Таблица 19).

Таблица 19 – Результат регрессии с пошаговым отбором

Параметр	DF	Estimate	Std. err.	Wald Chi-Square	Pr >ChiSq
Intercept	1	14,1991	5,4179	6,8684	0,0088
Длительность (месяцы) использования ААС	1	-1,8943	0,7384	6,5813	0,0103

Примечания: – Intercept – оценочный коэффициент; DF – степень свободы; Estimate – оценка; Std. err – стандартная ошибка; Wald Chi-Square – тест Вальда; Pr >ChiSq – соответствующее р-значение для проверки нулевой гипотезы

Логистическая регрессия оценки отношения шансов связи уровня $T_{общ}$ через три месяца восстановительного периода с длительностью приёма ААС показала, что чем дольше применялись ААС, тем ниже был шанс восстановления секреции общего тестостерона: OR=0,15 (95% ДИ: 0,035-0,64) (Рисунок 25).

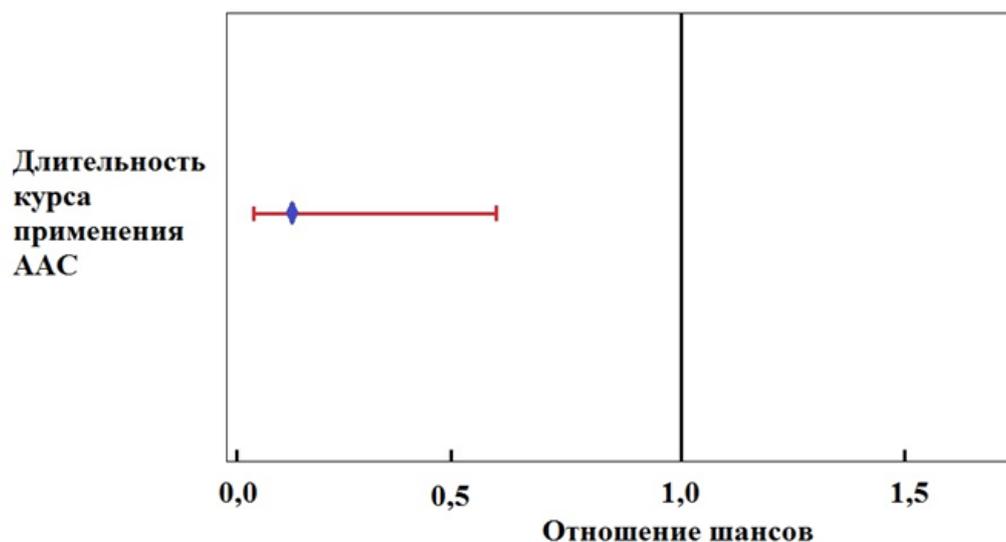


Рисунок 25 – Отношение шансов восстановления уровней общего тестостерона в референсный диапазон к длительности приёма андрогенных анаболических стероидов

Поиск точки отсечения с максимальной дискриминационной (разделяющей) способностью для уровней общего тестостерона финального позволил выяснить, при каких значениях общего тестостерона финального у данной когорты мужчин появлялись клинические симптомы гипогонадизма. На основе индекса Юдена произведена оценка значения концентрации общего тестостерона финального, позволяющее оптимально разграничить участников исследования с и без клинических симптомов гипогонадизма – 4,26 нг/мл (95% ДИ: 3,48-4,28). Точность дискриминации при использовании данного значения составила 95,5% (95% ДИ: 84,1-97,7), специфичность – 100% (95% ДИ: 80,0-100), чувствительность – 93,5% (95% ДИ: 77,4-100). На Рисунке 26 представлены результаты проведённого ROC-анализа.

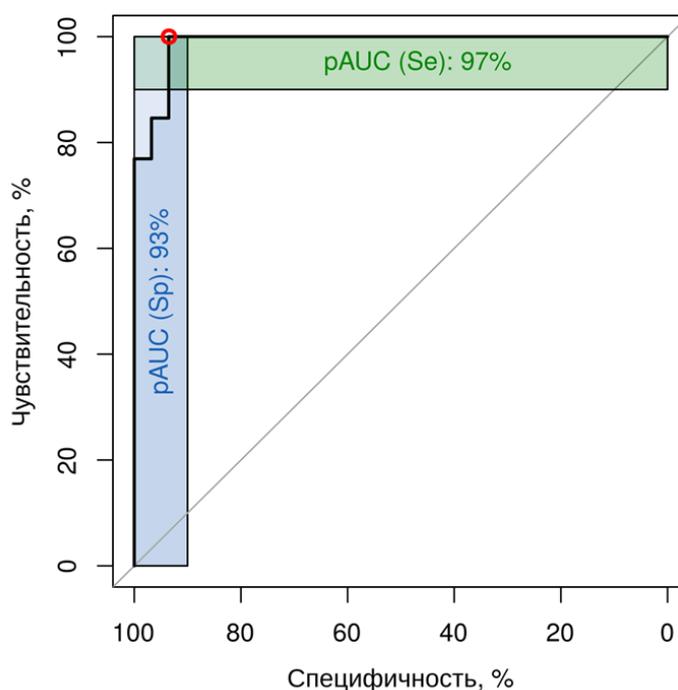


Рисунок 26 – ROC-кривая

Примечание – синим цветом выделена область максимальной (>90%) специфичности, зелёным – область максимальной (>90%) чувствительности, также приведены частные AUC для указанных областей, красная точка на графике соответствует чувствительности и специфичности для значения концентрации общего тестостерона финального – 4,26 нг/мл, оценка AUC составила 98,76 (95% ДИ: 96,57-1)

Следует отметить, что значение 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л) находилось в интервале между 90-м выборочным перцентилем (4,10 нг/мл или 14,21 нмоль/л) участников исследования с наличием симптомов гипогонадизма и 10-м перцентилем (4,30 нг/мл или 14,91 нмоль/л) участников без симптомов гипогонадизма (Рисунок 27).

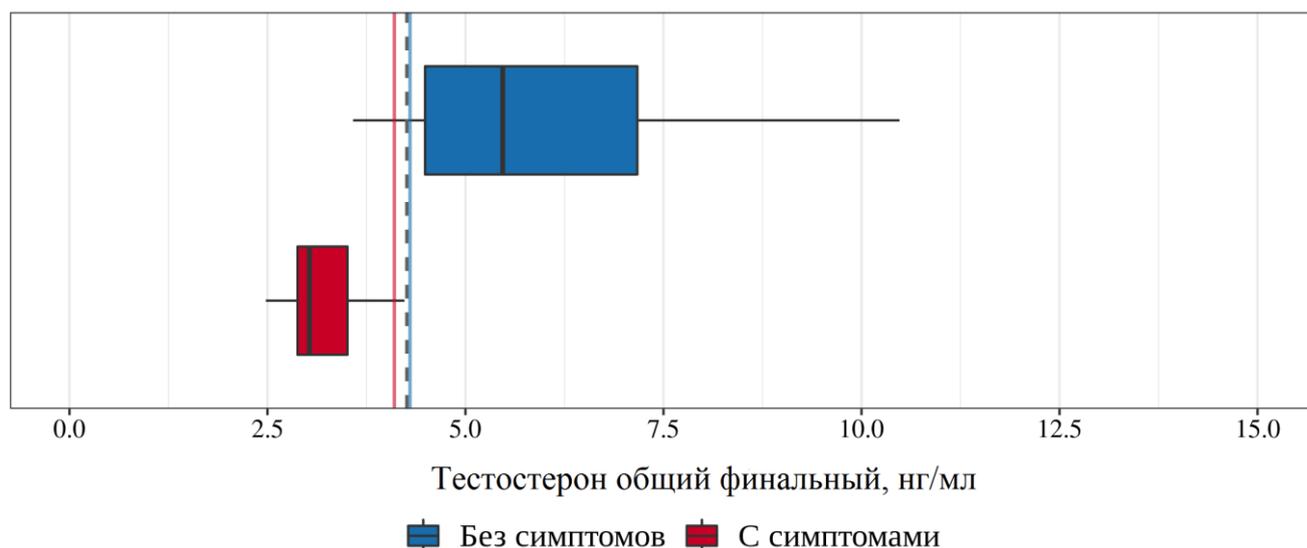


Рисунок 27 – Разграничение атлетов с и без клинических симптомов гипогонадизма в зависимости от уровня общего тестостерона финального

Примечание – красная и синяя сплошные линии соответствуют 90-му выборочному перцентилю участников исследования с наличием симптомов гипогонадизма и 10-му перцентилю участников без симптомов гипогонадизма, соответственно, серая пунктирная линия – концентрации тестостерона 4,26 нг/мл

Установлено, что у 20,5% (n=9) пользователей анаболическими андрогенными стероидами клинические симптомы гипогонадизма появились уже при снижении общего тестостерона до 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л).

4.8 Эффективность предоставления полной информации о побочных эффектах анаболических андрогенных стероидов

С добровольцами проводились информационные беседы о последствиях злоупотребления ААС. Мы ставили задачу мотивировать отказ атлетов от последующего применения ААС.

В начале и в конце исследования был выполнен опрос добровольцев по проблеме применения ААС, об информированности о последствиях злоупотребления ААС и готовности отказаться от дальнейшего использования ААС (Таблица 20) [122].

Таблица 20 – Результаты опросов атлетов в начале и в финале исследования

Вопросы	Варианты ответов	В начале исследования	В финале исследования	p
Готовы ли Вы обсуждать использование ААС?	Да Нет	44 (100) –	44 (100) –	1,0
С Вашей точки зрения, является ли использование ААС проблемой?	Да Нет	11 (25) 33 (75)	31 (70,5) 13 (29,5)	0,001
Как Вы оцениваете Вашу информированность об ААС?	Хорошая Недостаточная	32 (72,7) 12 (27,3)	39 (86,6) 5 (11,4)	0,059
Готовы ли Вы отказаться от использования ААС?	Да Ещё не решил Нет	4 (9,1) 8 (18,2) 32 (72,7)	14 (31,8) 18 (40,9) 12 (27,7)	0,009
Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); ААС – анаболические андрогенные стероиды; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц				

Все добровольцы были готовы к диалогу о проблеме применения ААС для модификации тела и повышение мышечной силы. В начале исследования всего 25% пользователей ААС были согласны с тезисом, что злоупотребление анаболическими андрогенными стероидами является серьёзной проблемой. Итогом проведённых информационно-разъяснительных бесед можно считать повышение до 70,5% количества добровольцев, согласившихся с наличием этой

проблемы. Участники в начале исследования оценили собственную информированность об ААС как «хорошая» в 72,7% (n=32), а через три месяца – в 88,6% (n=39) случаев [122].

Всего 9,1% (n=4) атлетов сообщили о твёрдом желании прекратить применение ААС. После проведённых информационно-разъяснительных бесед уже 31,8% (n=14) атлетов заявили о прекращении использования анаболических андрогенных стероидов, что говорит о значимом увеличении количества желающих прекратить использование ААС (p=0,009) [122]. Вместе с тем, 40,9% (n=18) добровольцев не определились в вопросе прекращения использования ААС, а 27,7% (n=12) мужчин прямо заявили об отсутствии убедительных для них причин и каких-либо преимуществ в отказе от ААС [122].

Проведён сбор и анализ жалоб добровольцев на наличие симптомов гипогонадизма, оценена их эмоциональная устойчивость, агрессивность, удовлетворённость и работоспособность (Таблица 21) [122].

Таблица 21 – Сравнение некоторых клинических данных в начале и в финале исследования

Симптомы и жалобы	Наличие	В начале исследования	В финале исследования	p
Симптомы гипогонадизма	Да	2 (4,5)	13 (29,5)	0,002
	Нет	42 (95,5)	31 (70,5)	
Эмоциональная лабильность	Да	36 (81,8)	41 (93,2)	0,099
	Нет	8 (18,2)	3 (6,8)	
Проявление агрессии	Да	34 (77,3)	21 (47,7)	0,005
	Нет	10 (22,7)	23 (52,3)	
Удовлетворённость настроением	Да	42 (95,5)	35 (79,5)	0,025
	Нет	2 (4,5)	9 (20,5)	
Удовлетворённость работоспособностью	Да	43 (97,7)	29 (65,9)	0,001
	Нет	1 (2,3)	15 (34,1)	

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц

В начале исследования клиническая симптоматика гипогонадизма (наличие жалоб на снижение либидо и эректильную дисфункцию) была выявлена среди

4,5% (n=2) пользователей ААС. В финале исследования количество добровольцев с клиническими симптомами гипогонадизма увеличилось значительно, до 29,5% (n=13) (p=0,002) [122].

Для пользователей ААС эмоциональная лабильность была характерна как на фоне использования ААС, так и спустя три месяца от отказа от их использования (p=0,099).

В тоже время, агрессивность значительно снизилась на фоне отказа от использования ААС (p=0,005). Примечательно, что один из участников исследования отметил приступ немотивированной агрессии, который напрямую связал с вводимыми ААС [122].

Иная динамика была выявлена для показателей самооценки настроения и уровня работоспособности. На фоне использования ААС эти показатели были значительно лучше, чем через три месяца после отказа от их использования (p=0,001).

Во время клинического осмотра участники исследования имели возможность пройти опросники по шкалам:

- жизненной удовлетворённости, агрессивности, депрессии (шкала жизненной удовлетворённости (по Паниной Н.В. 1993);
- враждебности и индекс агрессивности (индекс Басса-Дарки);
- депрессии (шкала Гамильтона).

Из 44 участников исследования только 32 добровольца предоставили заполненные опросники, а 12 мужчин посчитали нецелесообразным заполнение таких анкет, считая себя абсолютно здоровыми людьми.

Данные опросника «Шкала жизненной удовлетворённости» (по Паниной Н. В. 1993) показали следующие результаты: принявшие участие в опросе 72,7% (n=32) добровольца на фоне использования ААС имели высокие баллы жизненной удовлетворённости – 34 [29; 38] баллов. Через три месяца оценка жизненной удовлетворённости достоверно снизилась до 28 [25; 32] баллов (p<0,001), но не вышла за рамки средних показателей (Таблица 22) [122].

Таблица 22 – Сравнение результатов анкетирования в начале и в финале исследования

Шкалы (баллы, индексы)	В начале исследования, n=32	В финале исследования, n=32	p
Шкала жизненной удовлетворённости (по Паниной Н.В. 1993)	34 [29; 38]	28 [25; 32]	0,001
Индекс враждебности*	13 [11;14]	7 [6; 8,25]	0,001
Индекс агрессивности*	27 [25; 29]	19 [15; 24]	0,001
Шкала депрессии Гамильтона	9 [3; 12]	10 [4;12]	0,215

Примечания: данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃]; p – уровень значимости по критерию Вилкоксона для парных сравнений; * – из опросника уровня агрессивности Басса-Дарки (стандартизированный на русский язык А. А. Хваном, Ю. А. Зайцевым и Ю. А. Кузнецовой, 2005)

Согласно опроснику уровня агрессивности Басса-Дарки (стандартизированного на русский язык А.А. Хваном, Ю.А. Зайцевым и Ю.А. Кузнецовой, 2005, который был использован нами для оценки враждебности и агрессивности) установлено, что показатель враждебности в начале исследования был равен 13 [11; 14], что значимо выше принятой нормы в $6,5-7\pm 3$ ($p < 0,001$). С отменой приёма ААС через три месяца индекс враждебности значимо снизился до 7 [6; 8,25] ($p < 0,001$). Схожая динамика выявлена и для индекса агрессивности, который в начале исследования был равен 27 [25; 29] и был выше нормальных значений в 21 ± 4 ($p = 0,001$), а после отмены ААС так же значимо уменьшился до 19 [15; 24] ($p < 0,001$) [122].

Оценка депрессии по шкале Гамильтона выявила лёгкое депрессивное расстройство у пользователей ААС в начале исследования, и отсутствие значимой динамики в показателях через три месяца неприменения ААС и восстановительного лечения (9 [3; 12] балла в начале против 10 [4; 12] балла по окончании исследования, $p = 0,215$) [122].

Пациенты, у которых диагностирован гипогонадизм, в соответствии со «Стандартом первичной медико-санитарной помощи при гипогонадизме» [110] нуждаются в консультации эндокринолога, уролога, кардиолога и офтальмолога. Приведённые выше результаты исследования демонстрируют такие значимые нарушения психоэмоционального состояния, как лёгкое депрессивное расстройство, сопровождающееся увеличением агрессивности и враждебности, и снижением жизненной удовлетворённости, особенно после отказа от применения ААС. Все вышеперечисленное указывает на необходимость коррекции психологического состояния психиатром [122].

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведённое нами исследование было мотивировано с одной стороны, недостаточной информацией о распространённости и стереотипе применения ААС, отсутствием какой-либо информации о социальном профиле пользователя ААС, нехваткой опубликованного опыта врачебной работы с мужчинами, открыто заявившими или наоборот, скрывающими информацию о применении анаболическими андрогенными стероидов для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы [123]. С другой стороны, возникли вопросы по методологии клинического осмотра, тактики лабораторного обследования и, что особенно важно, интерпретации полученных результатов. Выводы двух этапов настоящего исследования частично дают ответы на поставленные вопросы.

Основной сложностью в выполнении исследования был вопрос поиска и набора участников, так как известно, что большинство пользователей ААС скрывают от клиницистов факт использования ААС [78]. Дизайн настоящего исследования был смоделирован таким образом, чтобы на первом этапе исследования была возможность заинтересовать как можно большее число потенциальных участников. Для этого была выбрана сеть спортивных залов, в которых, на протяжении 11 месяцев, проводились циклы информационных лекций, предоставлялась информация о проводимой научной работе. В итоге, среди мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью, нами было распространено 1 872 анкеты. Критериям проводимого анонимного анкетирования из полученных 762 соответствовали 550 анкет, при расчётных 385 анкетах. Следовательно, выборка была репрезентативна, а выводы, основанные на ее анализе, статистически значимы.

Проведённое исследование показало высокую частоту использования ААС среди мужчин, посещающие спортивные залы в Санкт-Петербурге. Полученные данные частоты использования ААС среди лиц, занимающихся рекреационной

физической активностью, согласуются с результатами зарубежных исследователей. Частота использования ААС для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы культуристами в Бразилии составляет от 2,1% до 31,6% [124], в Иране, в зависимости от методики подсчёта, от 24,5%, до 56,8% [125], в Саудовской Аравии 31,0% [126]. На высокую частоту использования ААС указывает исследование, проведённое в Англии. Об опыте применения ААС заявили 70% (n=102) участников опроса, а на продолжающееся использование на момент опроса указали 65,8% (n=96). В данном исследовании 7% (n=10) были женщины, которые так же активно применяли ААС [127]. Следует отметить, что коэффициент участия в этом опросе составил 69,5%, и был значимо выше коэффициента участия нашего опроса (30,3%), возможно поэтому распространённость использования ААС в Англии была намного выше. С другой стороны, анализ рецептурной выписки ААС, совмещённый с результатами проведённого опроса, подтвердили высокие цифры частоты применения ААС посетителями спортивных залов Южного Уэльса [127].

Согласно полученным данным, возраст, в котором наиболее часто мужчины используют ААС, находился в пределах от 22 до 35 лет, и это первый зрелый возраст мужчины, в течение которого беременности от него наступают наиболее часто и который считается самым оптимальным мужским репродуктивным возрастом [128]. Продолжительное использование в супрафизиологических дозах ААС вызывает угнетение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что приводит к возникновению преходящего гипогонадотропного гипогонадизма. Помимо снижения синтеза половых гормонов, нарушается эндокринная регуляция сперматогенеза. В связи с уменьшением продукции лютеинизирующего гормона в клетках Лейдига угнетается выработка тестостерона, а прогрессирующее снижение концентрации тестостерона приводит к потере его стимулирующего воздействия на клетки Сертоли, что угнетает, а затем прекращает сперматогенез. Установлено, что сперматогенез критично зависим как от эндогенной продукции тестостерона гонадами, так и от адекватной концентрации

фолликулостимулирующего гормона, и достичь нужный эффект экзогенным тестостероном нереально [129].

В нашем исследовании у мужчин, использующих ААС, ИМТ оказался значимо выше ИМТ мужчин, не применяющих ААС, и эти данные соответствуют проведённым ранее исследованиям в среде спортсменов, использующих ААС [8]. Сравнение ИМТ по возрастным группам также подтвердило это отличие. Данный факт свидетельствует о том, что использование ААС для наращивания объёма мышц эффективно.

Интересные данные получены при анализе уровня образования респондентов в нашем исследовании. Как оказалось, непрофессиональные атлеты в подавляющем большинстве имели высшее образование, четверо из них указали на наличие ученого звания. Аналогичные данные по уровню образования были получены и в уже упоминавшемся ранее исследовании в Иране [125]. Эта тенденция говорит о том, что лица, занимающиеся рекреационной физической активностью и ставящие перед собой цели совершенствовать свои физические формы, могут обеспечить себя финансово и являются успешными в жизни. В то же время, сравнение уровня образования мужчин, применяющих ААС, с уровнем образования мужчин, не применяющих ААС, значимых отличий не выявило. Цели непрофессиональными атлетами ставятся одинаковые, но способы их достижения отличаются, при этом, мотивация к выбору определённой модели поведения зависит от психоэмоциональных характеристик.

В нашем исследовании респонденты посвятили занятиям в спортивных залах в среднем восемь лет, при этом пользователи ААС указали на больший стаж занятий, чем непользователи ААС. Установлено также, что со временем атлеты меньше выделяют часов в неделю на тренировки и считают оптимальными шесть часов в неделю. Многолетние занятия физической нагрузкой в спортивных залах для достижения определённых целей также свидетельствуют о целеустремлённости и упорстве непрофессиональных атлетов.

Пользователи ААС чаще отметили в анкетах наличие привычек, наносящие вред здоровью, чем непользователи ААС, этот факт подтверждают и другие

исследователи [130]. Таким образом, приверженность здоровому образу жизни и неприятие вредных привычек более характерно для мужчин, не применяющих ААС в целях улучшения композиции тела.

Если частота использования ААС, уровень образования среди посетителей спортивных залов были сопоставимыми с рядом аналогичных исследований, то уровень информированности о побочных эффектах применения анаболических стероидов в нашем исследовании был значимо выше и достиг 70% среди всех респондентов. При этом, в группе непользователей ААС информированность о побочных эффектах ААС составила 57%, а в группе пользователей – 96%. Для сравнения, в иранском исследовании уровень информированности о рисках использования ААС соответствовал 39,5% [8], среди посетителей фитнес-центров Кувейта и Саудовской Аравии 18,2% и 18% соответственно [131, 132]. Большинство пользователей ААС в Великобритании начинают их применять, получая информацию от других пользователей, либо от поставщиков, и не имеют возможность адекватно оценить причиняемый вред собственному здоровью [133]. На этом фоне, в нашем исследовании, высокая образованность респондентов, их осведомлённость про ААС и возможных побочных эффектах указывает на то, что простое распространение информации о вреде ААС для здоровья не так актуально, как в других странах.

Основным источником получения сведений об ААС, как и в ряде аналогичных исследованиях, служит сеть Интернета [6, 127, 135]. Немалую роль играют тренеры, сверстники и коллеги по тренировочным залам [135]. При этом, в нашем исследовании были выявлены отличия в приоритетных источниках получения информации между пользователями и непользователями ААС: первые чаще получают знания от профессионалов в области медицины и спорта, а вторые используют знания и опыт спортсменов. Так же обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании каждый третий пользователь ААС вообще не указал источник информации, мы предполагаем, по причине неуверенности в полной конфиденциальности.

В проведённом исследовании нами было получено большое количество заявок на информационные лекции, посвящённые проблеме ААС и их побочным эффектам, при этом, респонденты в своих ответах указывали на хорошую осведомлённость в этом вопросе, посвящённую влиянию ААС на организм человека. Считаем это обнадеживающим признаком, так как это означает, что доверие к информации, полученной от врача эндокринолога, сохранено. Высокую частоту использования ААС можно было бы объяснить недостатком информации о побочных эффектах ААС, но наш опрос показал достаточную информированность респондентов, следовательно, мотивирующими факторами должны выступать не столько информация о наносимом анаболическими стероидами вреде, сколько формирование негативного восприятия в обществе допинга в спорте.

Согласно анкетным данным среди пользователей ААС наиболее востребованным был Тестостерон. Часто использовались комбинации Тестостерона с Оксандролоном или Станозололом, что дало 41,9% всех комбинаций. Как установлено, одновременно три препарата ААС и более применяли почти 40% пользователей ААС. Применение одновременно нескольких препаратов ААС атлетами также отмечают и другие учёные [135]. В нашем исследовании, 21,5% (n=35) респондентов указали на Тренболон ацетат, Тренболон энантат, и ещё 11,0% (n=19) на Болденон в качестве третьего препарата. В нашем исследовании 33,4% (n=35) респондентов использовали препараты, лицензированные для применения в ветеринарии [7], влияние которых на организм человека не изучались и не известны.

Нами установлено, что инъекционным путём введения ААС пользуются большинство пользователей ААС, и этот факт воспринимается как повышение риска передачи заболеваний, передающихся инъекционным путём, прежде всего вируса гепатита и ВИЧ [133, 136].

Для достижения основной цели введения ААС (увеличение мышечной массы и силы) их используют курсами различной продолжительности. В нашем исследовании больше половины пользователей ААС применяли курсы

продолжительностью три месяца. Однако, 10% атлетов использовали ААС более девяти месяцев. Есть данные, указывающие на то, что чем длительнее был приём ААС, тем глубже нарушались регуляторные механизмы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, и тем сильнее были выражены проявления сексуальной дисфункции и нарушений фертильности [5].

Помимо значительной по времени продолжительности использования ААС существует второй негативный фактор воздействия на систему гипофиз-гонады. Дозы ААС, которые используют для модификации телосложения атлеты, существенно выше терапевтических. Так, для Testosterone propionate терапевтическая доза соответствует до 10 мг в сутки, либо по 25 мг от двух до трёх раз в неделю (50-75 мг в неделю). Согласно интернет-опросу пользователей ААС, проведённому в США, у 59,6% респондентов доза вводимого тестостерона соответствовала 1 000 мг в неделю [136]. Пользователи ААС, посещающие спортивные залы Санкт-Петербурга, указали на дозу тестостерона до 1 000 мг в неделю в 32%, на дозу более 1 000 мг в 23%, а на дозу выше 2 000 мг в неделю в 2,4% случаев. Как установлено, атлеты, использующие дозу тестостерона более 2 000 мг в неделю, имеют и самый продолжительный курс введения ААС (свыше девяти месяцев) [118]. Дальнейшие расчёты установили, что эти пользователи ААС подвержены значительному риску развития вторичного гипогонадизма [108].

Основными мотивирующими причинами использования ААС для 91% респондентов в нашем исследовании служили желание модифицировать телосложение и увеличить мышечную силу. На желание эстетического формирования собственного тела и увеличение мышечной массы тела указывают и другие исследования, так, пользователи ААС из Саудовской Аравии в 81,8% случаев отметили именно эти причины [131]. Среди других причин применения ААС, отмеченных респондентами, были такие, как необходимость преодоления тренировочного плато, проведение посттравматической реабилитации [118].

В проведённом исследовании было установлено частое сочетание применения ААС с препаратами из других фармакологических групп. На

использование ХГЧ указали 51,5% пользователей ААС. При этом, наиболее часто использовалась доза ХГЧ до 1 000 МЕ в неделю (один из семи пользователей), реже – дозы свыше 3 000 МЕ (один из двадцати пользователей ААС). На применение ингибиторов ароматазы указали 55%, агонистов допаминовых рецепторов – 4,2%, комбинации этих препаратов – 19,7% респондентов. Используются так же антиэстрогенные препараты, гонадотропин-релизинг гормон, тиреоидные гормоны, α -адреномиметики, производные амфетамина, диуретики, витамины, гепатопротекторы. Пользователи ААС применяют гормон роста в 65,1% случаев. Как было установлено, использование препаратов из различных фармакологических групп оказалось распространённым явлением и в нашем исследовании достигло 50% среди всех мужчин, анкеты которых соответствовали критериям исследования (n=272 из n=550) [118]. Сочетанное применение в супрафизиологических дозировках ААС и препаратов из различных фармакологических групп оказывает значительное токсическое воздействие на организм [135].

В соответствии с определением – «Гипогонадизм у мужчин – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз» [25], в нашем исследовании мужчинам, которые использовали ААС для улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы, диагностировать гипогонадизм мы можем лишь в 4,5% (n=2) случаев. Гипогонадизм, вызванный длительным злоупотреблением ААС, имеет описанный выше механизм возникновения вторичного обратимого гипогонадизма. Поэтому, у пользователей ААС, клинический диагноз будет классифицирован, как вторичный обратимый гипогонадизм. В период активного применения ААС характерные жалобы клинической симптоматики гипогонадизма на сниженное либидо и/или эректильную дисфункцию не наблюдались, что можно объяснить высокой концентрацией в крови экзогенного тестостерона. Однако, в этот период имеет

место ингибирующее воздействие введённого тестостерона на выработку ГнРГ и гонадотропинов, сохраняющееся определённое время и после прекращения введения ААС. Угнетённой функцией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси экзогенно введённым тестостероном объясняются уровни ЛГ, ФСГ и, у части обследованных, общего тестостерона ниже нижней границы нормы. ААС обладают различной степенью аналогичности тестостерону, поэтому в лабораторных анализах часть из них не определяется как тестостерон и уровень тестостерона у них оказывается ниже нормы, хотя клинически имеется избыток андрогенов. В нашем исследовании, уровень общего тестостерона соответствовал нормальным значениям или был выше референсных значений, при этом, максимальный уровень общего тестостерона, зафиксированного на фоне использования ААС в нашем исследовании, соответствовал 45,56 нг/мл (157,96 нмоль/л) при нормальном интервале уровня общего тестостерона от 3 до 10 нг/мл (10,40 – 34,67 нмоль/л) [137]. На этапе включения в исследование добровольцам предлагалось исключить введение ААС за две недели до забора крови на гормоны, однако, в реальности, это условие проверить не представлялось возможным. Считаем, что диагностическим критерием угнетения функции системы гипофиз-гонады в ответ на введение ААС в супрафизиологических дозах может служить уровень $ЛГ < 1,24$ мМЕ/мл. Диагностическими критериями восстановления функции системы гипофиз-гонады через три месяца отказа от использования ААС могут служить уровни $ЛГ \geq 1,24$ мМЕ/мл и $T_{общ} \geq 3,49$ нг/мл. Это связано с тем, что за три месяца полного отказа от применения ААС концентрация вводимого извне тестостерона уменьшается, снижение уровня тестостерона активирует секрецию ЛГ, а повышение уровня ЛГ оказывает на клетки Лейдига стимулирующее влияние, и выработка собственного тестостерона увеличивается. Через три месяца отказа от применения ААС по лабораторным критериям восстановилась функция системы гипофиз-гонады у 79,5% мужчин. Однако, сочетание нормализовавшихся лабораторных показателей ЛГ и $T_{общ}$, при отсутствии клинических проявлений гипогонадизма, установлено у 70,5% мужчин. Диагноз «Гипогонадизм» требует наличие как клинических, так и

лабораторных изменений, причем, уровень $T_{\text{общ}}$ должен быть измерен дважды. Дополнительно нужно учесть, что при полиморфизме андрогенных рецепторов находящийся в зоне нормально низкого значения $T_{\text{общ}}$ диагноз гипогонадизма не может быть полностью опровергнут [138]. В нашем исследовании с 4,5% до 29,5% увеличилось количество мужчин, у которых ухудшилось качество жизни (снизилось либидо и появилась эректильная дисфункция) после отказа от использования ААС. Данное изменение в самочувствии частично объясняет частый возврат к использованию ААС [139]. Интересным представляется тот факт, что у девяти (20,5%) пользователей анаболическими андрогенными стероидами при снижении общего тестостерона до 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л) появились клинические симптомы гипогонадизма. Возможно, мы наблюдаем формирование «относительной» недостаточности тестостерона в данной группе.

В нашей работе отсутствует группа контроля, в которую должны были войти пользователи ААС, согласившиеся на отказ от использования ААС и пройти обследование в начале исследования и через три месяца без восстановительной терапии. Однако, желающих войти в такую группу не оказалось. Все анализируемые данные мы получили с применением восстановительной терапии, которая была предложена самими пользователями ААС и была для них обычной. Согласно литературным данным, состав препаратов восстановительного периода разнообразен [137, 140]. Используемый в нашем исследовании набор медицинских препаратов соответствовал стереотипу восстановительной терапии среди пользователей ААС города Санкт-Петербурга. Утверждать, что данный набор препаратов восстановительной терапии эффективен, мы не можем, так как не было контрольной группы, состоящей из пользователей ААС аналогичного возраста, отказавшихся от приёма ААС и не получавших восстановительную терапию. Поэтому, влияние восстановительной терапии на систему гипофиз-гонады нуждается в дальнейшей оценке.

В регуляции секреции тестостерона в клетках Лейдига важную роль играет ЛГ и опосредованно – пролактин, эстрадиол и ингибин В [91]. Проведённый корреляционный анализ не выявил взаимосвязей между уровнями эстрадиола,

пролактина и восстановлением секреции тестостерона, как мы предполагаем, из-за малого объема выборки. Однако, положительная взаимосвязь между уровнем ингибина В и уровнем общего тестостерона оказалась значимой ($p=0,005$), и утверждение, что уровень ингибина В может служить маркёром восстановления секреторной функции клеток яичек подтвердилось [142-144].

В ходе исследования установлено, что на восстановление выработки тестостерона оказывали отрицательное влияние доза ААС ($p=0,0032$), число одновременно применяемых ААС ($p<0,0001$), использование производных дигидротестостерона и 19-нортестостерона ($p=0,0181$, $p=0,0005$ соответственно) [108]. Применение производных дегидротестостерона и 19-нортестостерона значимо влияло на уровни собственного тестостерона после отказа от их использования и проведённой трёхмесячной восстановительной терапии. Вопрос о том, что сам тестостерон (эфиры), возможно, меньше влияет на ингибирование гипоталамо-гипофиз-гонадную ось, чем препараты с изменённым соотношением анаболических и андрогенных эффектов, требует дальнейшего изучения.

Анализ динамики изменений уровней ТТГ, полученных в период использования ААС и спустя три месяца восстановительного периода, показал, что уровни ТТГ в период использования ААС были достоверно ниже, чем через три месяца восстановительного периода, но ни в одном случае не выходили за рамки референсных значений [108].

По окончании исследования проведённый опрос добровольцев дал 31,8% мотивированного отказа от дальнейшего применения ААС, этот процент был для нас неожиданно низким. Оказывается, для остальных 66,2% участников исследования проведённые нами информационные лекции, индивидуальные разъяснительные беседы не оказали должного влияния, частично этот факт мы объясняем выработанной зависимостью от ААС. Наш опыт показал, что только информирование о побочных эффектах злоупотребления ААС не обеспечивает достаточную мотивацию для отказа от их применения. Изначально, благодаря проведённому анонимному анкетированию, мы выявили достаточно высокую информированность респондентов, пользователей ААС, в области

фармакодинамики и фармакокинетики ААС, так и о принципах регуляции эндокринных органов. При этом, если ранее использование ААС было распространено среди профессиональных спортсменов, то в настоящее время, основными потребителями ААС являются приверженцы рекреационных видов физической активности, ставящие перед собой цель совершенствование физической формы тела [145]. Как оказалось, желание такой модификации является настолько мощным мотивационным фактором, что ради достижения этой цели идёт сознательное игнорирование информации о побочных эффектах ААС. Пользователи ААС могут обладать большими знаниями о анаболических стероидах и эндокринных регуляторных механизмах, чем врачи, работающие с рецептурными фармакологическими дозами стероидов [134]. Длительное применение ААС, в некоторых случаях, можно объяснить верой пользователей ААС в эффективность восстановительной терапии, в нашем исследовании некоторые респонденты указали на 12 лет их использования [118]. Другой возможной причиной продолжительного применения ААС может служить значительное ухудшение качества жизни после их отмены [122]. Выяснено, что зависимость от анаболиков формируется у 30% пользователей ААС [17]. Рассматриваются различные механизмы формирования зависимости, от гедонистического, до анаболического с формированием мышечного дисморфизма, и андрогенного, при котором клинические симптомы гипогонадизма нуждаются в лечении тестостероном [146].

Предполагают, что формирование зависимости от ААС происходит за счёт увеличения выработки дофамина, нейротрансмиттера мезолимбической системы, отвечающей за память, эмоции, удовольствия. Зависимость формируется на подобие механизма получения «естественного вознаграждения», например, еды, секса. Этот же механизм характерен и для наркотиков. Установлено, что ААС взаимодействуют с опиоидными рецепторами в головном мозге и высвобождают динорфин и эндорфин [102]. Отмечается, что пользователи ААС привержены к приёму наркотиков [86]. Схожие механизмы формирования зависимости объясняют частое сочетание применения ААС и наркотиков [147-

150]. Для своевременного выявления формирующейся зависимости к использованию ААС рекомендуется обращать внимание на такие факты, как постепенное увеличение дозы, появление устойчивости, формирование синдрома абстиненции, рецидивы использования после сознательных попыток прекратить приём ААС [151]. Психическое и эмоциональное состояния пользователей ААС отличает эту когорту мужчин от обычных пациентов. Не все пользователи ААС будут готовы информировать врача об их использовании, поэтому знания особенностей некоторых элементов клинического осмотра лиц, возможно применяющих ААС, имеет большое значение.

При сборе **анамнеза** необходимо учитывать возможное сокрытие факта использования ААС [77]. При этом, некоторые пользователи ААС с недоверием относятся к врачам [152]. Способствуют налаживанию доверительной беседы вопросы о спорте, об отношении к физической активности и к различным пищевым добавкам, улучшающих композицию тела и повышающих силу мышц [153]. Если пациент проинформировал врача о приёме ААС, необходимо очень подробно выяснить название препаратов и их дозы, способы введения, длительность приёма, возможные комбинации препаратов, приём препаратов из других фармацевтических групп. Особенно важна информация о последнем применённом ААС для расчёта времени его действия. Ранее было выяснено, что пользователи ААС часто дополнительно применяют анаболики нестероидного действия (инсулин, гормон роста), препараты, повышающие расход энергии (термогенные симпатомиметики, эфедрин, кофеин), тиреоидные гормоны [153]. Пользователи ААС для профилактики атрофии тестикулярных клеток используют ХГЧ, с целью уменьшения концентрации эстрадиола применяют ингибитор ароматазы, для предотвращения перехода тестостерона в 5 α -дигидротестостерон ингибитор фермента 5 α -редуктазы, уровень пролактина регулируют приёмом агонистов рецепторов дофамина, развившуюся гинекомастию корректируют селективными модуляторами рецепторов эстрогенов, для уменьшения объёма жидкости применяют мочегонные, коррекцию повышения уровня глюкозы в крови под влиянием гормона роста проводят метформином и производными

сульфанилмочевины. Приём одних препаратов влечёт за собой приём других, развивается полипрагмазия, которая ассоциирована с развитием различных форм лекарственно-индуцированных гепатотоксических реакций [18].

Физикальное обследование имеет также ряд особенностей. Общая гипертрофия мышечной массы, определяемая при помощи расчёта «индекса массы тела без жира» (Fat Free Mass Index, FFMI), превышающая 26 кг/м^2 , с большой долей вероятности указывает на использование ААС [154]. Оценка кожных покровов позволят выявить влияние избытка ААС в виде акне, наиболее частая локализация – кожа лица, спины, плеч [33]. Также нужно выявить следы введения инъекционных препаратов (наиболее частая локализация – мышцы ягодиц, бёдер, дельтовидная и грудная мышцы). Введение нескольких препаратов в одном шприце, использование низкого качества препаратов являются причиной возникновения абсцессов в местах инъекций и инфильтратов.

Необходимо проводить осмотр (пальпация и ультразвуковое исследование) с целью выявления гинекомастии [33]. Указанные особенности физикального осмотра нами были применены при отборе добровольцев в исследование. Сомнения в предоставляемой информации вызвали именно анамнестические данные и состояние мышечной массы, кожи, мест инъекций. По этой причине не включёнными в наше исследование оказалось 18,5% ($n=10$) от всех добровольно заявивших о применении ААС и пожелавших принять участие в нашем исследовании мужчин ($n=54$) [108].

Орхидометрия важна для выявления возможного уменьшения объёма яичек под воздействием ААС, что может свидетельствовать о снижении выработки тестостерона и спермы и приводить к снижению фертильности [28]. Дополнительно, но не обязательно, имеющиеся у мужчин алопеция, приобретённый гипертрихоз, повышение артериального давления, гипертрофированная предстательная железа, могут указывать на злоупотребление ААС.

Учитывая выраженное влияние ААС на сердечно-сосудистую систему все пациенты, пользователи ААС предположительно или добровольно указавшие на

использование ААС, должны быть тщательно обследованы и проконсультированы кардиологом [54]. Выделяют четыре возможные причины влияния ААС на сердечно-сосудистую систему: вазоспазм, атеросклеротическое повреждение, развитие тромбоза и прямое повреждающее действие ААС на миокард [54]. Сердечно-сосудистая система повреждается под влиянием ААС с развитием гипертрофии миокарда, артериальной гипертензии, различных нарушений сердечного ритма, нарушением рефлексов сосудов, образованием тромбозов, изменением спектра липидов, эритроцитозом [54, 155, 156].

В психологическом статусе следует выявлять наличие особой озабоченности состоянием собственной мышечной массы, так называемой «мышечной дисморфии» или «обратной нервной анорексией» [157, 158]. Природа этой дисморфии лежит в особой фобии, когда индивидуум ощущает себя слабым и маленьким, хотя на самом деле является мускулистым и сильным, при этом может пренебречь профессиональным карьерным ростом ради более длительных тренировок в спортивных залах, избегая публичной демонстрации собственного тела.

Характерными проявлениями злоупотребления ААС являются возбудимость, раздражительность и агрессивность, сочетаемые с повышенной уверенностью в себе [158]. В нашем исследовании, на фоне использования ААС, чувство агрессии отмечали 77,3% (n=33) добровольцев [122]. Напротив, отказавшись от использования ААС добровольцы стали отмечать ухудшение оценки жизненной удовлетворённости, появление жалоб на снижение либидо и потенции.

Изменения психоэмоционального статуса – приподнятое настроение, агрессивность и, вероятно, большая уверенность в себе на фоне использования ААС с одной стороны, депрессивность, унылость, заторможенность при их отмене, с другой стороны, являются мощным фактором сохранения приверженности к продолжению использования ААС даже при полном осознании рисков, ассоциированных с их приёмом [159-161]. Поэтому важно таких пациентов консультировать у психолога и психиатра.

При интерпретации данных лабораторного обследования необходимо учитывать ранее применяемые препараты пользователями ААС. Так, в нашем исследовании, при получении результатов лабораторного обследования на фоне приёма ААС, у двух добровольцев уровень ТТГ оказались ниже нижней границы нормы. Как выяснилось впоследствии, два добровольца использовали л-тироксин в дозе до 250 мкг в сутки в течение 4-6 недель и не сочли этот факт значимым. Этот случай демонстрирует важность последовательного и тщательного сбора анамнеза, который, как оказалось, не всегда может гарантировать получение всей необходимой информации от пациента.

Индивидуальный подход в диагностике индуцированного ААС гипогонадизма позволит разработать эффективные лечебные и профилактические мероприятия, направленные, в том числе, и на отказ от дальнейшего использования ААС, путём облегчения симптомов абстиненции (совместно с психиатром), сбалансировать поведение, связанное с упражнениями и альтернативными полезными действиями. Необходимое условие – установление доверительных отношений между врачом и пациентом.

Для работы с пациентом, который предположительно использовал или использует ААС, мы предлагаем практикующему врачу следовать приведённой ниже последовательности клинического осмотра.

Последовательность клинического осмотра пациента, который использует или предположительно использует анаболические андрогенные стероиды

1. Уточнить жалобы пациента

1.1. Общие: слабость, утомляемость, снижение жизненного тонуса, повышение артериального давления, задержку жидкости

1.2. Возможно связанные со злоупотреблением ААС: снижение либидо, повышение чувства агрессии, наличие акне, нарушение эрекции, бесплодие, гинекомастия

2. Уточнить анамнестические данные

2.1. Выяснить причину применения ААС

2.1.1. Увеличение физической силы

- 2.1.2. Спортивные соревнования
 - 2.1.3. Улучшение композиции тела
 - 2.1.4. Улучшение работоспособности
 - 2.1.5. Восстановление от травм
 - 2.1.6. Плохое самочувствие
 - 2.1.7. Снижение полового влечения и/или нарушение эрекции
- 2.2. Выяснить какой курс ААС по счету. Для того чтобы понять, этот пациент впервые использовал ААС или перед нами хронический пользователь у которого, вероятно, есть зависимость от ААС
- 2.3. Выяснить какие препараты принимались во время последнего курса. Очень важны формы препаратов, так как есть эфиры, которые работают длительно и терапия по восстановлению системы гипофиз-гонады может быть неэффективной из-за продолжающегося действия препаратов ААС
- 2.3.1. Детально расспрашивать о применении эфиров тестостерона (ацетат, пропионат, фенилпропионат, энантат, деканоат, комбинированные формы сустанон/омнадрен), таблетированных форм тестостерона (халотестин, метандростенолон, оксиметалон)
 - 2.3.2. Детально расспрашивать о применении производных дигидротестостерона (препараты оксандролон, мастерон, винстрол, станозолол, туринабол, провирон). Указывать формы (таблетированные, эфиры – пропионат/энантат)
 - 2.3.3. Детально расспрашивать о применении 19-нортестостерона (декадураболлин, нандролона фенилпропионат, тренболон ацетат, тренболон энанат)
 - 2.3.4. Уточнить, использовался препарат болденон, в какой дозе
- 2.4. Выяснить длительность применения препаратов
- 2.4.1. До 3 месяцев
 - 2.4.2. 3-6 месяцев
 - 2.4.3. 6-9 месяцев
 - 2.4.4. Более 9 месяцев

2.5. Выяснить дозу инъекционных ААС в неделю

2.5.1. До 750 мг в неделю

2.5.2. 750-1000 мг в неделю

2.5.3. 1000-1500 мг в неделю

2.5.4. Выше 1500 мг в неделю

2.6. Выяснить, какие дополнительные препараты (и их дозы) использовались во время курса ААС

2.6.1. Тиреоидные гормоны

2.6.2. Гормон Роста

2.6.3. Диуретики

2.6.4. Кленбутерол

2.6.5. Агонисты D₂-дофаминовых рецепторов

2.6.6. Ингибиторы ароматазы

2.6.7. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

2.6.8. Антиагреганты

2.6.9. Гиполипидемические препараты

2.6.10. Пероральные сахароснижающие препараты
(сульфонилмочевина, метформин)

2.6.11. Инсулин

2.6.12. Гепатопротекторы

2.6.13. Витаминные добавки

2.6.14. ХГЧ/МГЧ

2.7. Выяснить, проводилась ли восстановительная терапия

2.7.1. Применяемые препараты и дозы

2.7.1.1. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

2.7.1.2. ХГЧ/МГЧ, Гонал Ф

2.7.1.3. ГнРГ

2.7.1.4. Ингибиторы ароматазы

2.7.1.5. Агонисты D₂-дофаминовых рецепторов

- 2.7.1.6. БАД (Трибулус, Йохимбин, ZMA, витамин E, цинк, аргинин, L-карнитин)
- 2.7.1.7. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
- 2.7.1.8. Провирон
- 2.7.2. Уточнить последовательность и длительность приёма препаратов
- 2.7.3. Выяснить, сдавались ли анализы до и в период восстановительной терапии
- 2.7.4. Выяснить семейное положение пациента, есть ли совместные дети
- 2.8. Определить информированность пациента о возможных побочных эффектах ААС
- 2.9. Все пользователи ААС должны быть опрошены на наличие тревожных и депрессивных расстройств, злоупотребления алкоголем или наркотиками (использование шкал)
- 2.10. Выяснить, есть ли у пациента желание прекратить использование ААС и каковы мотивы
3. Визуальный осмотр
 - 3.1. Рассчитать индекс массы тела (скорректированный)
 - 3.2. Оценить наличие гинекомастии
 - 3.3. Акне
 - 3.4. Инфильтрации в местах уколов (абсцессы)
 - 3.5. Оценка состояния тестикул (консистенция, объём)
4. Лабораторные обследования
 - 4.1. Оценка уровня ЛГ и ФСГ во время курса может быть использована для оценки выраженности подавления системы гипофиз-гонады. Оценка ЛГ и ФСГ через 3 месяца от начала восстановительной терапии может использоваться для оценки динамики восстановления
 - 4.2. Оценивать уровень общего тестостерона возможно для решения вопроса о времени начала восстановительной терапии (начало восстановительной терапии при уровне общего тестостерона ниже 12 нмоль/л). Также уровень общего тестостерона необходимо оценивать через 3 месяца от начала

проведения восстановительной терапии для оценки восстановления системы гипофиз-гонады

- 4.3. Оценивать ТТГ, пролактин, эстрадиол для исключения сопутствующей патологии и назначения при необходимости специфической терапии
- 4.4. Оценивать креатинин, АЛТ и АСТ необходимо с учётом полипрагмазии и прямого токсического воздействия на печень ААС
- 4.5. Оценивать клинический анализ крови (гематокрит, риск тромбоза)
5. Проведение информационной беседы о влиянии ААС на организм
 - 5.1. Некоторые мужчины не хотят прекращать использование ААС. В этой ситуации эндокринолог должен информировать мужчину об известных побочных эффектах (снижение фертильности, эритроцитоз, дислипидемия) которые могут нормализоваться после прекращения ААС, и возможных побочных эффектах с акцентом на сердечно-сосудистую систему
6. Консультация смежных специалистов
 - 6.1. Консультация кардиолога, выполнение ЭхоКГ сердца, особенно при хроническом применении ААС
 - 6.2. Консультация психолога/психиатра
7. Лечение
 - 7.1. Клиницист должен проинформировать пациента о том, что безопасность и эффективность этого подхода не доказана и что кломифен может увеличить риск венозного тромбоза. Перед назначением кломифена врач должен внести информацию о разьяснении показаний, противопоказаний, побочных эффектах и осложнениях в медицинскую карту
 - 7.2. Если пациент, с длительным анамнезом употребления ААС, уже использовал ХГЧ или кломифен курсом не менее трёх месяцев, и не достиг повышения концентрации тестостерона в сыворотке, клиницист должен рассмотреть возможность основных классических причин гипогонадизма, таких как синдром Клайнфельтера или опухоль гипофиза.

В виде алгоритма эта последовательность представлена в Приложении Б.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почти каждый четвёртый посетитель тренажёрных залов имеет опыт применения ААС. Это мужчины оптимального репродуктивного возраста. Стереотипом использования ААС было агрессивное применение анаболических стероидов в дозах, которые значительно выше среднетерапевтических доз. Препараты принимаются определёнными курсами, используются различные комбинации ААС с последующим восстановительным периодом. Перечень используемых препаратов, их дозы указывают на значимое фармакологическое влияние и высокий риск для здоровья. Применение ААС в супрафизиологических дозах приводит к угнетению функции системы гипофиз-гонады и нарушает сперматогенез, приводит к развитию психоэмоциональной зависимости от ААС.

Злоупотребление ААС для улучшения композиции тела и повышения мышечной силы остаётся широко распространённым явлением, несмотря на доступную информацию о нежелательных явлениях и осложнениях, в виде снижения либидо и фертильности. Эта информация часто игнорируется основным контингентом пользователей ААС, представленным молодыми мужчинами репродуктивного возраста. С целью профилактики осложнений социумом пользователей ААС выработана парадигма использования ААС, предполагающая введение анаболических стероидов так называемыми курсами с проведением посткурсовой терапии, эффективность которой остаётся неясной. Незученными остаются и сроки самостоятельного восстановления системы гипофиз-гонады после использования ААС. В нашем исследовании выявлено значительное угнетение выработки ЛГ и ФСГ у подавляющего числа обследованных на фоне применения ААС. Восстановление системы гипофиз-гонады отмечалось не у всех мужчин. С учётом появившихся после отказа от использования анаболических стероидов клинической симптоматики в виде снижения либидо и эректильной дисфункции, восстановление не наступило у каждого пятого пользователя ААС за три месяца на восстановительной терапии. Все это указывает на высокие риски

для здоровья мужчин от злоупотребления ААС, даже с соблюдением общепринятого стереотипа использования и проведением восстановительной терапии.

Полученные данные говорят о том, что длительное использование ААС может оказывать неблагоприятное воздействие на организм мужчины, приводящее к формированию зависимости. Групповые и индивидуальные информационные собеседования, направленные на предоставление знаний о негативном воздействии ААС на организм, сформировали желание отказаться от их использования у 31,8% пользователей ААС. Однако, на полученный результат могли повлиять изначально высокие степень готовности к сотрудничеству и уровень доверия участников. В других условиях процент отказа может быть ниже, по причине формирования зависимости от ААС, что указывает на необходимость вмешательства врача-психиатра.

ВЫВОДЫ

1. Частота использования анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью и посещающих тренажёрные залы города Санкт-Петербурга, составляет 30,4%
2. У 44 обследованных мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью, на фоне применения анаболических андрогенных стероидов выявлено снижение гонадотропной функции гипофиза и увеличение общего тестостерона в сыворотке крови за счёт экзогенных препаратов с андрогенной активностью, что сопровождалось повышением враждебности, агрессивности и жизненной удовлетворённости по результатам анкетирования без клинических симптомов гипогонадизма
3. Через 3 месяца после отмены анаболических андрогенных стероидов и проведения курса восстановительной терапии у всех обследованных отмечено повышение уровней гонадотропинов и снижение общего тестостерона в сыворотке крови, значительно уменьшались враждебность и агрессивность, но при этом также снизились и показатели жизненной удовлетворённости
4. У 21% обследованных мужчин через 3 месяца после отмены анаболических андрогенных стероидов и проведения курса восстановительной терапии появились клинические симптомы гипогонадизма на фоне уровней общего тестостерона менее 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л), лютеинизирующего гормона менее 1,24 мМЕ/мл, а у 79% обследованных мужчин были более высокие уровни тестостерона (более 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л) и симптомы гипогонадизма отсутствовали, что свидетельствует о полном восстановлении системы гипофиз-гонады. Таким образом, у пользователей анаболическими андрогенными стероидами клинические симптомы гипогонадизма появляются уже при снижении общего тестостерона до 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л)
5. К факторам риска сохранения нарушений системы гипофиз-гонады по данным регрессионного анализа относятся длительность приёма анаболических

андрогенных стероидов, дозы и количество применяемых препаратов, использование 19-нортестостерона и дигидротестостерона

6. На улучшение состояния репродуктивной функции через 3 месяца после отказа от применения анаболических андрогенных стероидов и проведённого курса восстановительной терапии может указывать нормализация уровней ранее подавленного ФСГ и повышенного ингибина В

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У мужчин, использующих анаболические андрогенные стероиды в целях улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы, после их отмены, первые клинические симптомы гипогонадизма могут появляться при уровнях общего тестостерона выше общепринятой нормы 3,49 нг/мл (12,11 нмоль/л).
2. Для преодоления сформировавшейся зависимости от анаболических андрогенных стероидов и формирования мотивированного отказа от их использования необходимо проводить индивидуальные информационные собеседования, направленные на предоставление знаний о негативном воздействии анаболических андрогенных стероидов на организм, и участие врачей психиатра и психолога.
3. В практической работе врача рекомендовано применять алгоритм работы с пациентом, который предположительно использует анаболические андрогенные стероиды.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААС	–	анаболические андрогенные стероиды
АР	–	андрогеновые рецепторы
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГнРГ	–	гонадотропин рилизинг гормон
ЗГТ	–	заместительная гормональная терапия
ИА	–	ингибиторы ароматазы
ИМТ	–	индекс массы тела
ИФР-1	–	инсулиновый фактор роста - 1
ЛГ	–	лютеинизирующий гормон
ЛПВП	–	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	–	липопротеины низкой плотности
МГЧ	–	менопаузальный гонадотропин человека
ПКТ	–	послекурсовая терапия
СД	–	сахарный диабет
T _{общ}	–	тестостерон общий
T _{общфинал}	–	тестостерон общий финальный
ФСГ	–	фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	–	хорионический гонадотропин
AAS-free	–	Anabolic-Androgenic Steroid-Free, свободные от анаболических андрогенных стероидов
ASIH	–	Anabolic steroid-induced hypogonadism, гипогонадизм,

индуцированный анаболическими стероидами

AUC	–	Area Under Curve, площадь под кривой
CAWI	–	Computer Assisted Web Interviewing, компьютерное веб-интервью
FDA	–	Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
FFMI	–	Fat-Free Mass Index, индекс безжировой массы тела
GLUT-4	–	Glucose Transporter Type 4, глюкозный транспортёр тип 4
HbA1c	–	Glycated hemoglobin A1c, гликированный гемоглобин
M	–	Mean, среднее
Me	–	Median, медиана
Q ₁ ; Q ₃	–	Interquartile range, интерквартильный размах
R ²	–	R-squared, R-квадрат, коэффициент детерминации
ROC	–	Receiver Operating Characteristic, операционные характеристические кривые
SD	–	Standard Deviation - стандартное отклонение
TCF-4	–	Transcription Factor 4, транскрипционный фактор 4
WADA	–	World Anti-Doping Agency, Всемирное антидопинговое агентство
WBF	–	World Bodybuilding Federation, Всемирная федерация бодибилдинга

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kanayama, G. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes / G. Kanayama, H.G. Pope // *Mol Cell Endocrinol.* – 2017.– Vol. 464. – P. 4-13.
2. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.A. Christou, P.A. Christou, G. Markozannes [et al.] // *Sports Med.* – 2017. –Vol. 47, № 9. – P. 1869-1883.
3. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men / R.M. Coward, S. Rajanahally, J.R. Kovac [et al.] // *The Journal of urology.* – 2013. – Vol. 190, № 6. – P. 2200-2205.
4. Determination of anabolic agents in dietary supplements by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry / S. Odoardi, E. Castrignanò, S. Martello [et al.] // *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* – 2015. – Vol. 32, № 5. – P. 635-647.
5. Drobnis, E.Z. Exogenous Androgens and Male Reproduction / E.Z. Drobnis, A.K. Nangia // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – P. 25-28.
6. Kimergård, A.A. qualitative study of anabolic steroid use amongst gym users in the United Kingdom: motives, beliefs and experiences / A.A. Kimergård // *Journal of Substance Use.* – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 288-294.
7. Kicman, A.T. Pharmacology of anabolic steroids / A.T. Kicman // *British journal of pharmacology.* – 2008. – Vol. 154, № 3. – P. 502-521.
8. The prevalence and characteristics of performance-enhancing drug use among bodybuilding athletes in the south of Iran, Bushehr / M.J. Haerinejad, A. Ostovar, M.R. Farzaneh [et al.] // *Asian journal of sports medicine.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. e35018.
9. Handelsman, D.J. Testicular dysfunction in systemic disease / D.J. Handelsman // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 1994. Vol. 23. – P. 839-856.

10. The advantages of standardized evaluation of male infertility / F.H. Pierik, A.M. Van Ginneken, G.R. Dohle [et al.] // *International journal of andrology*. – 2000. – Vol. 23, № 6. – P. 340-346.
11. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts / M. Punab, O. Poolamets, P. Paju [et al.] // *Human reproduction*. – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 18-31.
12. Effect of anabolic treatment on the serum levels of gonadotropins, testosterone, prolactin, thyroid hormones and myoglobin of male athletes under physical training / A. Clerico, M. Ferdeghini, C. Palombo [et al.] // *J Nucl Med Allied Sci*. – 1981. – Vol. 25. – P. 79-88.
13. Persistent primary hypogonadism associated with anabolic steroid abuse / K. Boregowda, L. Joels, J.W. Stephens [et al.] // *Fertil Steril*. – 2011. – Vol. 96, №1. – P. e7-e8.
14. Jarow, J.P. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism / J.P. Jarow, L.I. Lipshultz // *Am J Sports Med*. – 1990. – Vol. 18. – P. 429-31.
15. Anabolic steroids purchased on the Internet as a cause of prolonged hypogonadotropic hypogonadism / I. Pirola, C. Cappelli, A. Delbarba [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 94, № 6. – P. 2331. e1-2331. e3.
16. Urhausen, A. Reversibility of the effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic–androgenic steroid abusers / A. Urhausen, A. Torsten, K. Wilfried // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2003. – Vol. 84, № 2-3. – P. 369-375.
17. Anabolic–androgenic steroid dependence: an emerging disorder / G. Kanayama, K.J. Brower, R.I. Wood [et al.] // *Addiction*. – 2009. – Vol. 104, № 12. – P. 1966-1978.
18. Мехтиев, С.Н. Лекарственные поражения печени при многокомпонентной терапии коморбидных состояний / С.Н. Мехтиев, Е.Н. Зиновьева, О.А. Мехтиева // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2015. – № 6 (118). С. 71-77.
19. Freeman, E.R. A brief history of testosterone / E.R. Freeman, D.A. Bloom, E.J. McGuire // *The Journal of urology*. – 2001. – Vol. 165, № 2. – P. 371-373.

20. Voronoff, S. How to restore youth and live longer / S. Voronoff // Literary Licensing, LLC. – 2012. – P. 252.
21. Matfin, G. The rejuvenation of testosterone: philosopher's stone or Brown-Séquard Elixir? / G. Matfin // Ther Adv Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 1, № 4. – P. 151-154.
22. Dotson, J. The History of the Development of Anabolic-Androgenic Steroids / J. Dotson, R. Brown // Pediatr Clin North Am. – 2007. – Vol. 54, № 4. – P. 761-769.
23. Evans, N. Gym and tonic: a profile of 100 male steroid users / N. Evans // Br J Sports Med. 1997. – Vol. 31, № 1. – P. 54-58.
24. Приказ Минздрава России от 14.01.2019 N 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321140/.
25. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом / И. И Дедов, Г.А Мельниченко, М.В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 83-92.
26. Anabolic steroids abuse and male infertility / R. El Osta, T. Almont, C. Diligent [et al.] // Basic and Clinical Andrology. – 2016. – Vol. 26. – P. 2-10.
27. Bartsch, W. Regulation and compartmentalization of androgens in rat prostate and muscle / W. Bartsch, C. Knabbe, K-D. Voigt // Journal of Steroid Biochemistry. – 1983. – Vol. 19, № 1. – P. 929-937.
28. De Souza, G.L. Anabolic steroids and male infertility a comprehensive review / G.L. De Souza, J. Hallak // BJU International. – 2011. – Vol. 108, № 11. – P. 1860-1865.
29. Rogol, A.D. Natesto a novel testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men / A.D. Rogol, N. Tkachenko, N. Bryson // Andrology. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 46-54.

30. Dinsmore, W.W. The long-term efficacy and safety of a testosterone mucoadhesive buccal tablet in testosterone-deficient men. / W.W. Dinsmore, M.G. Wyllie // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 110, №2. – P. 162-169.
31. Chakrabarty, A. Pd45-01 a prospective evaluation of factors affecting serum testosterone levels after Testopel therapy in patients with late onset hypogonadism (loh): a single centre experience / A. Chakrabarty, A. Gupta // *The Journal of Urology.* – 2015. – Vol. 193, №. 4S. – P. e902-e902.
32. Adverse Health Consequences of Performance-Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement / H.G. Pope, R.I. Wood, A. Rogol [et al.] // *Endocrine Reviews.* – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 341-375.
33. Nieschlag, E. Mechanisms in endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids effects on reproductive functions / E. Nieschlag, E. Vorona // *European Journal of Endocrinology.* – 2015. – Vol. 173, № 2. – P. R47-R58.
34. Rahnema, C.D. Designer steroids – over-the-counter supplements and their androgenic component review of an increasing problem / C.D. Rahnema, L.E. Crosnoe, E.D. Kim // *Andrology.* – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 150-155.
35. Herbst, K.L. Testosterone action on skeletal muscle / K.L. Herbst, S. Bhasin // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* – 2004. – Vol. 7, № 3. – P. 271-277.
36. Anabolic steroids dependence and complications of chronic use / G. Quaglio, A. Fornasiero, P. Mezzelani [et al.] // *Internal and Emergency Medicine.* – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. 289-296.
37. The Mechanisms of Androgen Effects on Body Composition Mesenchymal Pluripotent Cell as the Target of Androgen Action / S. Bhasin, W.E. Taylor, R. Singh [et al.] // *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2003. – Vol. 58, № 12. – P. M1103-M1110.
38. Clark, A.S. Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids / A.S. Clark, L.P. Henderson // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* – 2003. – Vol. 27, № 5. – P. 413-436.

39. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men / I. Sinha-Hikim, S.M. Roth, M.I. Lee [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol. 285, № 1. – P. E197-E205.
40. Шенкман, Б. С. Сократительная активность скелетной мышцы и судьба мио ядер / Б.С. Шенкман, О.В. Туртикова, Т.Л. Немировская [и др.] // *Acta Naturae* (русскаяязычная версия). – 2010. – Т. 2, № 2. – С 62-69.
41. Mauras, N. Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity / N. Mauras // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1998. – Vol. 83, № 6. – P. 1886-1892.
42. Nandrolone decanoate inhibits gluconeogenesis and decreases fasting glucose in Wistar male rats / S.P. Frankenfeld, L.P. de Oliveira, D.L. Ignacio [et al.] // *J Endocrinol*. – 2014. – Vol. 220, № 2. – P. 143-53.
43. Pivonello, R. Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism / R. Pivonello, D. Menafrá, E. Riccio [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1-10.
44. Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals / J.M.H. Elbers, H. Asscheman, J.C. Seidell [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1997. – Vol. 82, № 7. – P. 2044-2047.
45. Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study / R. Defay, L. Papoz, S. Barny [et al.] // *International journal of obesity*. – 1998. – Vol. 22, № 9. – P. 927-934.
46. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes / S. Dhindsa, S. Prabhakar, M. Sethi [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Т. 89, №. 11. – С. 5462-5468.
47. Мельниченко, Г.А. Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в условиях рутинной клинической практики / Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Р.В. Роживанов // *Сахарный диабет*. - 2019. – Т. 22, №2. – С. 127-130.

48. Testosterone insulin-like effects: an in vitro study on the short-term metabolic effects of testosterone in human skeletal muscle cells / C. Antinozzi, F. Marampon, C. Corinaldesi [et al.] // *Journal of endocrinological investigation*. – 2017. – Vol. 40, № 10. – P. 1133-1143.
49. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men / J.S. Finkelstein, H. Lee, S.A. Burnett-Bowie [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369, № 11. – P. 1011-1022.
50. Bianchi, V.E. Testosterone, myocardial function, and mortality / V.E. Bianchi // *Heart failure reviews*. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 773-788.
51. Yeap, B.B. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men / B.B. Yeap // *Asian journal of andrology*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 109-114.
52. Morgentaler, A. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies / A. Morgentaler, M.M. Miner, M. Caliber [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – Elsevier, 2015. – Vol. 90, № 2. – P. 224-251.
53. Parssinen, M. Steroid use and long-term health risks in former athletes / M. Parssinen, T. Seppala // *Sports Medicine*. – 2002. – Vol. 32, № 2. – P. 83-94.
54. Melchert, R.B. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids / R.B. Melchert, A.A. Welder // *Medicine and science in sports and exercise*. – 1995. – Vol. 27, № 9. – P. 1252-1262.
55. Single dose testosterone increases total cholesterol levels and induces the expression of HMG CoA Reductase / N. Gårevik, C. Skogastierna, A. Rane [et al.] // *Substance abuse treatment, prevention, and policy*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 12-18.
56. Impact of single-dose nandrolone decanoate on gonadotropins, blood lipids and HMG CoA reductase in healthy men / N. Gårevik, A. Börjesson, E. Choong [et al.] // *Andrologia*. – 2016. – T. 48, № 5. – P. 595-600.
57. Procoagulant state in current and former anabolic androgenic steroid abusers / S. Chang, J.J. Rasmussen, M.N. Frandsen [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2018. – Vol. 47, № 4. – P. 647-653.

58. Anabolic androgenic steroid-induced acute myocardial infarction with multiorgan failure / F.J. Flo, O. Kanu, M. Tebeb [et al.] // *Baylor University Medical Center Proceedings*. – Taylor and Francis, 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 334-336.
59. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue Doppler imaging / S. Nottin, L.-D. Nguyen, M. Terbah [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2006. – T. 97, № 6. – P. 912-915.
60. Sudden cardiac death in anabolic androgenic steroids abuse: case report and literature review / A.I. Hernández-Guerra, J. Tapia, L.M. Menéndez-Quintanal [et al.] // *Forensic sciences research*. – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. 267-273.
61. Anabolic androgenic steroid abuse: the effects on thrombosis risk, coagulation, and fibrinolysis / S. Chang, A.M.B. Münster, J. Gram [et al.] // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – Thieme Medical Publishers, 2018. – Vol. 44, № 08. – P. 734-746.
62. Yeap, B.B. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men / B.B. Yeap // *Asian journal of andrology*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 109-114.
63. Haugen, B.R. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism / B.R. Haugen // *Best practice and research Clinical endocrinology and metabolism*. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 793-800.
64. Androgenic-anabolic steroid effects on serum thyroid, pituitary and steroid hormones in athletes / M. Alen, P. Rahkila, M. Reinilä [et al.] // *The American journal of sports medicine*. – 1987. – Vol. 15, № 4. – P. 357-361.
65. Anabolic steroid abuse and renal cell carcinoma / G. Martorana, S. Concetti, F. Manferrari [et al.] // *Clin Urol*. – 1999. – Vol. 162, № 11. – P. 2089.
66. Chen, C-J. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma / C-J. Chen, M-W. Yu, Y-F. Liaw // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1997. – Vol. 12, № 9-10. – P. S294-S308.
67. Intratesticular leiomyosarcoma in a young man after high dose doping with Oral-Turinabol: a case report / M. Froehner, R. Fischer, S. Leike [et al.] // *Cancer*. – 1999. – Vol. 86, № 8. – P. 1571-1575.

68. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis / P. Liu [et al.] // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 367, № 9520. – P. 1412-1420.
69. Knuth, U.A. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders / U.A. Knuth, H. Maniera, E. Nieschlag // *Fertility and Sterility*. – 1989. – Vol. 52. – P. 1041-1047.
70. Dohle, G.R. Androgens and male fertility / G.R. Dohle, M. Smit, R.F. Weber // *World J Urol*. – 2003. – Vol. 21. – P. 341-345.
71. Exercise and supraphysiological dose of nandrolone decanoate increase apoptosis in spermatogenic cells / S. Shokri, R.J. Aitken, M. Abdolvahabi [et al.] // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. – 2010. – Vol. 106. – P. 324-330.
72. Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids / E. Moretti, G. Collodel, A. La Marca [et al.] // *J Assist Reprod Genet*. – 2007. – Vol. 24. – P. 195-198.
73. Chromosome damage and cytotoxicity in oral mucosa cells after 2 months of exposure to anabolic steroids (decadurabolin and winstrol) in weight lifting / R.A. Martins, G.A. Gomes, O. Jr. Aguiar [et al.] // *Steroids*. – 2010. – Vol. 75, № 12. – P. 952-955.
74. Cunningham, R.L. Androgenic anabolic steroid exposure during adolescence: ramifications for brain development and behavior/ R.L. Cunningham, A.R. Lumia, M.Y. McGinnis // *Hormones and Behavior*. – 2013. – Vol. 64, № 2. – P. 350-356.
75. Kaufman, M.J. Supraphysiologic-dose anabolic-androgenic steroid use: a risk factor for dementia? / M.J. Kaufman, G. Kanayama, J.I. Hudson [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2019. – Vol. 100. – P. 180-207.
76. Bahrke, M.S. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise / M.S. Bahrke, C.E. Yesalis // *Curr Opin Pharmacol*. – 2004. – Vol. 4, № 6. – P. 614-20.
77. Федоров, А.В. Допинг и наркотики / А.В. Федоров // *Наркоконтроль*. – 2017. – № 2. – С. 10-21.
78. Anabolic steroid users' attitudes towards physicians / H.G. Pope, G. Kanayama, M. Ionescu-Pioggia [et al.] // *Addiction*. – 2004. – Vol. 99, № 9. – P. 1189-1194.

79. Molero, Y. Illicit Drug Use Among Gym-Goers: a Cross-sectional Study of Gym-Goers in Sweden / Y. Molero, A. Bakshi, J. Gripenberg // *Sports Med Open*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 1-8.
80. Anabolic-androgenic steroid use in the Nordic countries: A meta-analysis and meta-regression analysis / D. Sagoe, T. Torsheim, H. Molde [et al.] // *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*. – 2015. – Vol. 32, № 1. – P. 7-20.
81. Горчакова, Н.А. Фармакология спорта; под общ. ред. СА Олейника, ЛМ Гуниной, РД Сейфуллы / Н. А. Горчакова, Я.С. Гудивок, Л.М. Гунина // К.: Олимп. л-ра. – 2010. – С. 640 с.
82. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Р.В. Роживанов [и др.] // *Проблемы Эндокринологии*. – 2016. – Т. 62, №6. – С. 78-80.
83. Роживанов, Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин / Р.В. Роживанов // *Ожирение и Метаболизм*. – 2014. – №. 2. – С. 30-34.
84. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study / T. Mulligan, M.F. Frick, Q.C. Zuraw [et al.] // *Int J Clin Pract*. – 2008. – Vol. 60, № 7. – P. 762-769.
85. The effects of advanced paternal age on fertility / J. Kovac, J. Addai, R.P. Smith [et al.] // *Asian J Androl*. – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 723-728.
86. Dodge, T. The use of anabolic androgenic steroids and polypharmacy: A review of the literature / T. Dodge, M. Hoagland // *Drug Alcohol Depend*. – 2011. – Vol. 114, № 2-3. – P. 100-109.
87. Trends in Androgen Prescribing in the United States, 2001 to 2011 / J. Baillargeon, R.J. Urban, K.J. Ottenbacher [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 173, № 15. – P. 1465-1466.
88. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / N. Pitteloud, F.J. Hayes, A. Dwyer [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2002. – Vol. 87. – P. 4128-4136.

89. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study / G. Rastrelli, G. Corona, E. Mannucci [et al.] // *Andrology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 794-808.
90. Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone / M. Depenbusch, S. von Eckardstein, M. Simoni [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2002. – Vol. 147. – P. 617-624.
91. Coward, R. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use / R. Coward, J. McBride // *Asian J Androl*. – 2016. – Vol. 18, № 3. – P. 373-380.
92. The use of HCG-based combination therapy for recovery of spermatogenesis after testosterone use / E.P. Wenker, J.M. Dupree, G.M. Langille [et al.] // *J Sex Med*. – 2015. – Vol. 12. – P. 1334-1337.
93. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy / T.C. Hsieh, A.W. Pastuszak, K. Hwang [et al.] // *J Urol*. – 2013. – Vol. 189. – P. 647-650.
94. Carreau, S. Estrogen, a female hormone involved in spermatogenesis / S. Carreau, H. Bouraima-Lelong, C. Delalande // *Adv Med Sci*. – 2012. – Vol. 57. – P. 31-36.
95. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men / C.P. Pavlovich, P. King, M. Goldstein [et al.] // *The Journal of urology*. – 2001. – Vol. 165, № 3. – P. 837-841.
96. A Randomized Prospective Double-Blind Comparison Trial of Clomiphene Citrate and Anastrozole in Raising Testosterone in Hypogonadal Infertile Men / S. Helo, J. Ellen, C. Mechlin [et al.] // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2015. – Vol. 12, № 8. – P. 1761-1769.
97. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome / R. Ramasamy, J.A. Ricci, G.D Palermo [et al.] // *The Journal of urology*. – 2009. – Vol. 182, № 3. – P. 1108-1113.
98. Taylor, F. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost / F. Taylor, L. Levine // *J Sex Med*. – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 269-276.

99. Pasqualotto, F.F. Azoospermia after treatment with clomiphene citrate in patients with oligospermia / F.F. Pasqualotto, G.P. Fonseca, E.B. Pasqualotto // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 90, № 5. – P. 2014.e11-2014.e12.
100. Tan, R.S. Use of clomiphene citrate to reverse premature andropause secondary to steroid abuse / R.S. Tan, D. Vasudevan // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 79, № 1. P. 203-205.
101. Whitten, S.J. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate / S.J. Whitten, A.K. Nangia, P.N. Kolettis // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol. 86, № 6. – P. 1664-1668.
102. Brower, K.J. Anabolic Steroid Abuse and Dependence in Clinical Practice / K.J. Brower // *The Physician and Sportsmedicine.* – 2009. – Vol. 37, № 4. – P. 131-140.
103. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. / W.C. Hembree, P.T. Cohen-Kettenis, L. Gooren [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* –2017. – Vol. 102, №11. –P. 3869-3903.
104. Редькин, Ю.А. Современные алгоритмы диагностики и лечения возрастного андрогенодефицита / Ю.А. Редькин // *РМЖ «Медицинское обозрение».* – 2019. – Т.1, №1. – С. 31-35.
105. Каприн, А.Д. Современные подходы к диагностике и лечению возрастного андрогенного дефицита у мужчин / А.Д. Каприн, А.А. Костин, К.В. Иваненко [и др.] // *Лечебное дело.* – 2017. – Т.1, № 3. – С. 31-35.
106. Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингованию гипогонадизма у мужчин / Б. Люненфельд, Г.Ж. Мсхалая, Н. Зицман [и др.] // *Эффективная фармакотерапия.* – 2015. – Т. 27. – С. 6-20.
107. Park, H.J. Anabolic steroid-induced hypogonadism: a challenge for clinicians. / H.J. Park // *Journal of Exercise Rehabilitation.* – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 2-3.
108. Особенности восстановления системы гипофиз-гонады у мужчин после использования андрогенных анаболических стероидов / Н.П. Лихоносков, А.Ю. Бабенко, В.А. Макарыин [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 104-112.

109. Вебер, В.Р. Основы диагностики / В.Р. Вебер // М.: Медицина. – 2008. – С. 750.
110. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 780н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при гипогонадизме" (Зарегистрировано в Минюсте России 22.01.2013 N 26656) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ppt.ru/docs/prikaz/minzdrav/n-780n-17313>. – 03.04.2020.
111. Карелин, А. Большая энциклопедия психологических тестов / А. Карелин // М.: Эксмо. – 2007. – Т. 416. – С. 32-34.
112. Дерманова, И.Б. Диагностика состояния агрессии (опросник Баса–Дарки) / И.Б. Дерманова // Диагностика эмоционально-нравственного развития. – СПб. – 2002. – С. 80-84.
113. Hamilton, M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* / M. Hamilton // *BMJ*. – 1960. – Vol. 23, № 1. P. 56-62.
114. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Bhasin, J.P. Brito, G.R. Cunningham [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 103, № 5. – P. 1-30.
115. ГОСТ Р. 5479-2002. Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения // М.: Изд-во стандартов. – 2002.
116. Сизова, Т.М. Статистика: Учебное пособие / Т.М. Сизова – СПб.: СПб ГУ ИТМО, 2005. – С. 190.
117. Наглядная статистика. Используем R! / А.Б. Шипунов, Е.М. Балдин, П.А. Волкова [и др.] // М.: ДМК Пресс. – 2012. – 298 с.
118. Лихоносов, Н.П. Медицинский аспект использования анаболических андрогенных стероидов у мужчин, посещающих тренажерные залы Санкт-Петербурга / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65, №1. – С. 19-30.
119. Песков, В.П. Возрастные особенности становления представлений у школьников и студентов / В.П. Песков // *Вестник Кемеровского государственного университета*. – 2017. – № 4. – С. 141-152.

120. Foster, D. How well does the standard body mass index or variations with a different exponent predict human lifespan? / D. Foster, H. Karloff, K.E. Shirley // *Obesity*. – 2016. – Vol. 24, № 2. – P. 469-75.
121. Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия и расчет индекса массы жировой ткани в обследовании женщин с избыточным весом / Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева, М.В. Буданова [и др.] // *Проблемы женского здоровья*. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 5-10.
122. Частота формирования мотивированного отказа от использования андрогенных анаболических стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной активностью / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко, В.А. Макарьин [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 341-350.
123. Лихоносов, Н.П. Распространенность использования андрогенных анаболических стероидов, их влияние на систему гипофиз-гонады у мужчин и возможности репродуктивной реабилитации / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 124-133.
124. Abrahin, O.S. Prevalence of the use of anabolic-androgenic steroids in Brazil: a systematic review / O.S. Abrahin, E.C. Sousa, A.M. Santos // *Subst Use Misuse*. – 2014. – Vol. 49, № 9. – P. 1156-1162.
125. Nakhaee, M.R. Prevalence of use of anabolic steroids by bodybuilders using three methods in a city of iran / M.R. Nakhaee, F.Pakravan, N.Nakhaee // *Addict Health*. – 2013. – Vol. 5, № 3-4. – P. 77-82.
126. Prevalence and awareness of anabolic androgenic steroid use among male body builders in Jazan, Saudi Arabia / A. Bahri, M.S. Mahfouz, N.M. Marran [et al.] // *Trop J Pharm Res*. – 2017. – Vol. 16, № 6. – P. 1425-1430.
127. Baker, J.S. Steroid and prescription medicine abuse in the health and fitness community: A regional study/ J.S. Baker, M.R. Graham, B. Davies // *Eur J Intern Med*. – 2006. – Vol. 17, № 7. – P. 479-484.
128. Wiener-Megnazi, Z. Advanced paternal age and reproductive outcome / Z. Wiener-Megnazi, R. Auslender, M. Dirnfeld // *Asian J Androl*. – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 69-76.

129. McBride, J.A. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use / J.A. McBride, R.M. Coward. // *Asian J Androl.* – 2016. – Vol. 18, № 3. – P. 373-380.
130. Onakomaiya, M.M. Mad men, women and steroid cocktails: a review of the impact of sex and other factors on anabolic androgenic steroids effects on affective behaviors / M.M. Onakomaiya, L.P. Henderson // *Psychopharmacology (Berl).* – 2016. – Vol. 233, № 4. – P. 549-569.
131. Alsaeed, I. Usage and perceptions of anabolic-androgenic steroids among male fitness centre attendees in Kuwait – a cross-sectional study / I. Alsaeed, J.R. Alabkal // *Subst Abuse Treat Prev Policy.* – 2015. – Vol. 10, № 1 – P. 33-39.
132. Al Bishi, K.A. Prevalence and awareness of Anabolic Androgenic Steroids (AAS) among gymnasts in the western province of Riyadh, Saudi Arabia / K.A. Al Bishi, A. Afify // *Electron Physician.* – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. 6050-6057.
133. Santos, G.H. The risk environment of anabolic-androgenic steroid users in the UK: Examining motivations, practices and accounts of use / G.H. Santos, R. Coomber // *Int J Drug Policy.* – 2017. – Vol. 40. – P. 35-43.
134. McBride, J.A. The availability and acquisition of illicit anabolic androgenic steroids and testosterone preparations on the internet / J.A. McBride, C.C. Carson III, R.M. Coward // *American Journal of Men's Health.* – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 1352-1357.
135. The Prevalence and Characteristics of Performance-Enhancing Drug Use Among Bodybuilding Athletes in the South of Iran, Bushehr / M.J. Haerinejad, A. Ostovar, M.R. Farzaneh [et al.] // *Asian J Sports Med.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. e35018.
136. Parkinson, A.B. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users / A.B. Parkinson, N.A. Evans // *Med Sci Sports Exerc.* – 2006. – Vol. 38, № 4. – P. 644-651.
137. Management of anabolic steroid-induced infertility: novel strategies for fertility maintenance and recovery / A.J. Tatem, J. Beilan, J.R. Kovac [et al.] // *The World Journal of Men's Health.* – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 141-150.

138. Казаков, Р.Е. Генетические причины нарушения половой дифференциации у мужчин при нормальном уровне тестостерона: участие андрогенных рецепторов / Р.Е. Казаков, Р.В. Роживанов, Е.В. Ших // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 13-21.
139. Collins, R. The war on anabolic-androgenic steroids / R. Collins // Human Enhancement Drugs. Routledge. – 2019. – Vol. 12. – P. 264-79.
140. Surampudi, P. An update on male hypogonadism therapy / P. Surampudi, R.S. Swerdloff, C. Wang // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2014. – Vol. 15, № 9. – P. 1247-1264.
141. Christou, M.A. Recovery of reproductive function following androgen abuse / M.A. Christou, S. Tigas // Current Opinion in Endocrinology and Diabetes and Obesity. – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 195-200.
142. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility / P. Kumanov, K. Nandipati, A. Tomova [et al.] // Fertility and Sterility. – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 332-338.
143. Predictive significance of serum inhibin B on testicular haploid gamete retrieval outcomes in nonobstructive azoospermic men / Z.G. Zhu, Z.G. Zhao, Q.Y. Pang [et al.] // Asian Journal of Andrology. – 2019. – Vol. 21, № 2. – P. 137-142.
144. Роль ингибина В в регуляции сперматогенеза и его клиническая значимость при мужском бесплодии / Н.П. Лихоносков, А.Х. Аюб, А.Ю. Бабенко [и др.] // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 39-45.
145. Pope, H.G. Treatment of Anabolic-Androgenic Steroid Related Disorders / H.G. Pope, G. Kanayama // In: Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives. – Springer. – 2015. – P. 621-636.
146. Beutel, A. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats / A. Beutel, C.T. Bergamaschi, R.R. Campos // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2005. – Vol. 93, № 1. – P. 43-8.

147. Wood, R.I. Anabolic–androgenic steroid dependence? Insights from animals and humans / R.I. Wood // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 490-506.
148. Nyberg, F. Interactions between opioids and anabolic androgenic steroids: implications for the development of addictive behavior / F. Nyberg, M. Hallberg // *Int Rev Neurobiol*. – 2012. – Vol. 102. – P. 189-206.
149. Gårevik, N. Dual use of anabolic-androgenic steroids and narcotics in Sweden / N. Gårevik, A. Rane // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2010. – Vol. 109, № 1-3. – P. 144-146.
150. Skarberg, K. Multisubstance use as a feature of adiction to anabolic-androgenic steroids / K. Skarberg, F. Nyberg, I. Engstrom // *European Addiction Research*. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 99-106.
151. Issues for DSM-V: clarifying the diagnostic criteria for anabolic-androgenic steroid dependence / G. Kanayama, K.J. Brower, R.I. Wood [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, № 6. – P. 642-645.
152. Park, H.J. Anabolic steroid-induced hypogonadism: a challenge for clinicians. / H.J. Park // *Journal of Exercise Rehabilitation*. – 2018. – Vol. 14, № 1.– P. 2-3.
153. The diagnostic dilemma of pathological appearance and performance enhancing drug use / T. Hildebrandt, J.K. Lai, J.W. Langenbucher [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2011. – Vol. 114, № 1. – P. 1-11.
154. Fat-free mass index in users and nonusers of anabolic-androgenic steroids / E.M. Kouri, H.G. Pope, D.L. Katz [et al.] // *Clinical Journal of Sport Medicine*. – 1995. – Vol. 5, № 4. – P. 223-228.
155. Impaired vasoreactivity in bodybuilders using androgenic anabolic steroids / H.A. Lane, F. Grace, J.C. Smith [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 36, № 7. – P. 483-488.
156. Olivardia, R. Muscle dysmorphia in male weightlifters: a case-control study / R. Olivardia, H.G. Pope, J.I. Hudson // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, № 8. – P. 1291-1296.

157. Cole, J.C. A preliminary investigation into the relationship between anabolic-androgenic steroid use and the symptoms of reverse anorexia in both current and ex-users / J.C. Cole // *Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 166, № 4. – P. 424-429.
158. Pope, H.G. Effects of Supraphysiologic Doses of Testosterone on Mood and Aggression in Normal Men: A Randomized Controlled Trial / H.G. Pope, E.M. Kouri, J.I. Hudson // *Archives of General Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57, № 2. – P. 133-140.
159. Prevalence, attitude, knowledge, and practice of anabolic androgenic steroid (AAS) use among gym participants / S.D. Althobiti, N.M. Alqurashi, A.S. Alotaibi [et al.] // *Materia socio-medica*. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 49-52.
160. Medras, M. The central effects of androgenic-anabolic steroid use / M. Medras, A. Brona, P. Józków // *Journal of addiction medicine*. – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 184-192.
161. Hauger, L.E. Anabolic androgenic steroid dependence is associated with executive dysfunction / L.E. Hauger, L.T. Westlye, A. Bjørnebekk // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2020. – Vol. 208. – P. 107874.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Анкета-опросник

Здравствуйте!	
Потратьте, пожалуйста, несколько минут своего времени на заполнение следующей анкеты	
1	Ваш пол (<i>обвести</i>) Мужской Женский
2	Ваш возраст (<i>полных лет</i>)
3	Ваш вес (<i>кг</i>)
4	Ваш рост (<i>см</i>)
5	Ваше образование (<i>обвести</i>) Начальное Среднее Высшее Учёная степень
6	Сколько лет тренируетесь в спортзале
7	Сколько времени в неделю вы тренируетесь (часов)
8	Есть ли у вас вредные привычки? (<i>обвести</i>) Да Нет Курение Наркотические вещества Алкоголь Другое
9	Известна ли Вам информация о применении анаболических андрогенных стероидов (ААС)? Да Нет
10	Знаете ли вы о побочных эффектах, возникающих вследствие приёма ААС? Да Нет
11	От кого вы получали/получаете информацию об ААС? (<i>обвести</i>) 1. Тренер 2. Спортсмены 3. Интернет 4. Врачи 5. Фармакологи
12	Хотели бы Вы посетить лекцию, прочитанную врачом, о влиянии ААС на здоровье спортсменов? Да Нет
13	Использовали ли Вы когда-либо препараты, относящихся к андрогенным анаболическим стероидам? Да Нет
14	Что послужило причиной использования ААС?
15	Укажите наименования препаратов, длительность курсов и их количество дозировка длительность «курсов» их количество
16	Проводилось ли введение препарата ХГЧ (Гонадотропин) на фоне курса? Да Нет если Да, укажите дозу:
17	Использовались ли блокаторы ароматазы на курсе? Да Нет
18	Использовались ли селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов («антиэстрогены») во время «курса»? Да Нет
19	Проводилась ли после курсовая терапия (ПКТ) по завершению курса использования ААС? Да Нет
20	Укажите препараты, которые были использованы и их дозы:
21	Использовали ли вы ещё какие-либо препараты?
Спасибо!	

Приложение Б

Алгоритм работы с пациентом, который использует или предположительно использует анаболические андрогенные стероиды

