

Распространенность использования андрогенных анаболических стероидов, их влияние на систему гипофиз-гонады у мужчин и возможности репродуктивной реабилитации

© Н.П. Лихоносов¹, А.Ю. Бабенко^{1,2}

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Статья представляет собой обзор литературы по проблеме влияния андрогенных анаболических стероидов (ААС) на фертильность мужчин и методам ее восстановления. Одной из причин гипогонадотропного гипогонадизма является использование ААС. В группе риска по их применению находятся непрофессиональные спортсмены и лица, занимающиеся рекреационной физической активностью. ААС оказывают на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось тестостеронподобное действие, характеризующееся снижением синтеза эндогенного тестостерона и нарушением сперматогенеза. Прекращение приема ААС может приводить к спонтанному восстановлению репродуктивной функции. Сведения, приводимые в источниках научной литературы, дают различные оценки такого восстановления. Цель нашего обзора – изучение распространенности применения ААС, ознакомление с применяемыми препаратами, оценка негативного воздействия ААС на организм человека, выяснение механизма воздействия их на репродуктивную систему мужчин, особенности диагностики стероид-индуцированного гипогонадизма, уточнение эффективности различных препаратов в репродуктивной реабилитации пациентов после отмены ААС. В обзоре сделан акцент на особенность применения препаратов различных групп для восстановления фертильности с учетом того, что пользователи ААС самостоятельно применяли все эти препараты в ПКТ (набор медикаментов для минимизации побочных эффектов применения стероидов, «Послекурсовая терапия», «Post-cycle therapy»). Полученные сведения необходимы для разработки современных алгоритмов лечения стероид-индуцированного гипогонадизма у мужчин.

Ключевые слова: анаболические андрогенные стероиды, атлеты, распространенность, злоупотребление стероидами.

Prevalence of anabolic androgenic steroid use, its effect on the male pituitary-gonadal axis, and the possibility of reproductive rehabilitation

© Mykola P. Lykhonosov¹, Alina Yu. Babenko^{1,2}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

The purpose of this review is to assess the prevalence of AA steroid use, to identify the steroids that are used, and to present the negative effects of AA steroids on the human body while describing the mechanisms of their actions on the male reproductive system. The review highlights the diagnostic features of steroid-induced hypogonadism, and assesses the effectiveness of various drugs in the reproductive rehabilitation of patients who cease taking AA steroids. Emphasis is placed on the feasibility and effectiveness of various drug treatments in the context of post cycle therapy (PCT), which seeks to stabilize and restore normal hormonal function. All this data is necessary for the development of modern treatment algorithms for steroid-induced hypogonadism in men.

Keywords: anabolic androgenic steroids, athletes, prevalence, abuse of steroids

Введение

В последнее время бесплодие становится проблемой для все большего количества пар. Одной из причин бесплодия является вторичный гипогонадизм. Использование определенных лекарственных препаратов и некоторых видов лечения, различные токсины могут привести к снижению выработки гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Вторичный дефицит ГнРГ приводит к снижению выработки передней долей гипофиза гонадотропных гормонов гипофиза лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и, как следствие, к недостаточности гонад. К лекарственным

препаратам, влияющим на выработку ГнРГ, относятся анаболические андрогенные стероиды (ААС). К группе риска немедицинского применения ААС относятся непрофессиональные спортсмены и лица, занимающиеся рекреационной физической активностью [1].

Следует учитывать и тот факт, что, помимо целенаправленного применения ААС для совершенствования физической формы и повышения мышечной массы и силы, в организм спортсмена стероиды могут попадать и со спортивным питанием. В 15% случаев ААС обнаруживают в спортивном питании, что ассоциировано с риском его негативного влияния на репродуктивную систему [2].

Вместе с отрицательным отношением общества к стероидам как к допингу, стали накапливаться данные о негативном влиянии этой группы препаратов на организм человека. Оказалось, что злоупотребление ААС может быть причиной вторичного гипогонадизма и бесплодия.

Цель нашего обзора – изучение использования ААС, оценка патологического влияния ААС на организм человека и методов по восстановлению фертильности у пациентов после их отмены. Для выполнения поставленной цели оценивали имеющиеся данные по распространенности применения ААС, уточнили спектр применяемых препаратов, выяснили негативное воздействие ААС на организм человека, уточнили механизм воздействия их на репродуктивную систему мужчин, выявили особенности диагностики стероид-индуцированного гипогонадизма, рассмотрели применяемые методы по восстановлению фертильности у пациентов после отмены ААС. Полученные данные необходимы для разработки современных алгоритмов лечения стероид-индуцированного гипогонадизма у мужчин. Поиск и отбор литературы осуществлялись на сайте eLIBRARY.RU и в базах научных публикаций PubMed (MEDLINE), Google Scholar, The Cochrane Librar. Поисковыми запросами служили термины «анаболические андрогенные стероиды» («Anabolic Androgenic Steroids»), «тестостерон» («Testosterone»), «мужской гипогонадизм» («Male Hypogonadism»), «атлеты и непрофессиональные спортсмены» («Athletes and Recreational Users»), «распространенность» («Prevalence»), «злоупотребление стероидами» («Steroid Abuse») как по отдельности, так и в комбинации друг с другом. Поиск в PubMed ограничивали фильтрами: тип статей (Review article, Practict Gudeline, Journal Article), дата публикации (publication date: 20 years), возрастная группа (age group: 19+ years). Критерии включения исследований в обзор: участники были спортсменами или рекреационными пользователями 19 лет и старше, мужского пола; использование любых ААС и в любой форме и дозах; мужской гипогонадизм.

История открытия андрогенных анаболических стероидов

Первая половина XX века ознаменовалась открытием и синтезом стероидов. Этим событиям предшествовала долгая история изучения роли семенных желез в организме. В научной литературе впервые упоминание о пересадке яичек датировано 1767 г. На важную роль семенных желез указал Бертольд в 1846 г., связав изменения в физиологии и поведенческих реакциях после кастрации с секретом тестикул [3]. В 1889 г. Шарль Броун-Секар опубликовал свой личный опыт подкожного введения экстракта, полученного из яичек морских свинок и собак, с омолаживающей целью [4]. Некоторое время была популярна хирургическая пересадка или «прививка» срезов яичек с целью увеличения работоспособности, выносливости, мышечной силы (С. Воронов, 1930). Однако, действие подсадки было кратковременным, требовались повторные операции, приносящие еще меньший эффект. Эффективность метода была признана сомнительной.

Нобелевская премия 1939 г. по химии была вручена Адольфу Бутенданту за синтез половых гормонов эстрогенов и андростерона, а также Леопольду Ружичка за определение молекулярной структуры тестостерона и частичный синтез андростерона и тестостерона из холестерина [5]. Промышленное производство тестостерона способствовало быстрому развитию целого направления в медицине – андрологии, отрасли науки и медицины, занимающейся репродуктивными функциями мужчины в физиологических и патологических условиях. С 1958 г., когда FDA одобрила Метилтестостерон (синтетическую форму для орального применения), началась новая эра применения стероидов [5]. Тестостерон и его производные начали активно использовать бодибилдеры для увеличения мышечной массы и силы в конце 1940-х, начале 1950-х годов [5]. Более того, в 1997 г. ученый N. Evans обратил внимание на факт использования ААС в большей мере для улучшения композиции тела и достижения желаемого косметического эффекта, а не для улучшения спортивных показателей [6]. Вместе с тем в 1960-х годах вновь стало популярным введение клеток яичек из-за убеждения, что это приводит к увеличению синтеза производных тестостерона. Среди получавших данный вид терапии были такие известные люди, как Папа Римский Пий XII, Бернард Барух, Аристотель Онассис [3]. Во всех перечисленных примерах главным действующим веществом был основной мужской гормон тестостерон, обладающий уникальными свойствами.

Свойства тестостерона

Под влиянием тестостерона происходит развитие мужских половых органов, появление вторичных половых признаков, активизируется сперматогенез, формируется поведение по мужскому типу, регулируются азотистый и фосфорный обмены. Тканями-мишенями для тестостерона являются клетки семенных канальцев, придатки яичка, предстательная железа, семенные пузырьки, гипоталамус. В этих тканях в основном и проявляется основное биологическое действие тестостерона.

Регуляция выработки тестостерона в организме

Тестостерон синтезируется из холестерина в большем количестве в мужских семенниках клетками Лейдига, в меньшем количестве в яичниках у

женщин и пучковой и сетчатой зонами коры надпочечников у мужчин и женщин. На синтез андрогенов влияют внешние факторы, такие как питание, свет, половое поведение. Нейроэндокринная регуляция контролируется осью гипоталамус-гипофиз-гонады. По принципу отрицательной обратной связи низкая концентрация тестостерона в крови повышает выработку ГнРГ, стимулирующего продукцию передней долей гипофиза ЛГ и ФСГ. ЛГ усиливает выработку тестостерона клетками Лейдига. ФСГ активизирует продукцию клетками Сертоли ингибина и андрогенсвязывающего белка. Тестостерон стимулирует спермиогенез, половое возбуждение. Соответственно высокая концентрация тестостерона через механизм отрицательной обратной связи блокирует секрецию ГнРГ, ФСГ и ЛГ. Ингибин через механизмы обратной связи подавляет секрецию ФСГ.

Использование ААС мужчинами-атлетами повышает концентрацию андрогенов в сыворотке крови, что приводит к угнетению выработки собственного тестостерона, сперматогенеза и является причиной развития вторичного гипогонадизма.

Вторичный гипогонадизм

Гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким содержанием тестостерона, также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [7].

Распространенность гипогонадизма увеличилась в последние десятилетия. Среди североамериканцев в возрасте от 45 лет и старше гипогонадизм выявлен в 38,7% случаев [8]. Одной из причин гипогонадизма, вносящей существенный вклад в увеличение его распространенности, как уже отмечалось выше, является использование ААС. Увеличение распространенности использования ААС, наряду с увеличением возраста отцовства, приводит к тому, что клиницисты сталкиваются с большим количеством молодых мужчин и мужчин среднего возраста, которые обращаются за помощью в лечении бесплодия [9]. ААС оказывают на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось тестостероноподобное действие, характеризующееся снижением синтеза эндогенного тестостерона и нарушением сперматогенеза. Прекращение приема ААС может приводить к спонтанному восстановлению репродуктивной функции [10]. Но восстановление фертильности после использования ААС осложняется «допинговой полипрагмазией», когда применяют два и более препарата ААС в супрафизиологических дозировках в сочетании с нестероидными препаратами такими, как гормон роста, кленбутерол, эфедрин, инсулин, тироксин, ИФР-1, амфетамины, диуретические средства [11]. Поэтому по

данным других источников, нарушение фертильности могут быть необратимыми [12].

Распространенность применения ААС

Установить точное количество пользователей ААС сложно. Опубликованы данные по количеству пользователей ААС в США почти 2 млн взрослых пользователей ААС [13], но этот показатель основан на рецептурных продажах ААС и без учета интернет продаж. Так же известно, что распространенность использования ААС отмечается в разных возрастных группах. Например, в Швеции, среди 16- и 17-летних спортсменов использование ААС составляет 3,6 и 2,8% соответственно [14]. По данным глобального метаанализа распространенность использования ААС в мире составляет 6,4% среди мужчин и 1,6% среди женщин [15]. Одной из причин роспуска Всемирной федерации бодибилдинга (World Bodybuilding Federation, WBF) в 1992 г. была популяризация стероидов. Благодаря контролю Всемирного антидопингового агентства (WADA) использование ААС среди профессиональных спортсменов в настоящее время встречается редко [16]. Однако число пользователей ААС среди непрофессиональных атлетов и лиц, занимающихся физической рекреационной активностью, остается значительным [14]. Точное количество пользователей ААС не поддается учету в связи с тем, что приобретение и самостоятельное использование стероидов вступает в конфликт со многими национальными законодательствами [17].

Оценка распространенности проблемы осложняется еще и тем, что более 50% пациентов с гипогонадизмом и злоупотреблением ААС в анамнезе скрывают факт использования от клиницистов [18]. Данные по распространенности использования ААС в РФ отсутствуют.

Классификация препаратов ААС

Изучение фармакологических свойств тестостерона показало, что структурные изменения молекулы тестостерона могут привести к усилению его анаболической активности с сохранением андрогенного эффекта. В связи с этим термин «андрогенные анаболические стероиды» (ААС) наиболее точно описывает эту группу препаратов. Используемые препараты ААС с анаболической целью оказывают на организм и андрогенный эффект, что может приводить к развитию осложнений, таких как рак предстательной железы и сердечно-сосудистые осложнения. Поэтому проводится постоянный поиск решений, связанных с устранением негативного влияния тестостерона на организм. Так, для уменьшения андрогенного эффекта, но с акцентом на анаболические свойства, разработана группа препаратов — селективные модуляторы андрогенных рецепторов, которые обладают

выраженным анаболическим эффектом и при этом не влияют на предстательную железу и сердечно-сосудистые исходы [19, 20].

Накопленные данные о существующих и перспективных модификациях молекулы тестостерона и его производных ставят перед исследователями задачу их классификации. Guilherme Leme de Souza предлагает условно разделить препараты ААС по способу их применения [21]. Так, для использования тестостерона перорально были разработаны 17- α -алкилированные стероиды. Замена 17-го атома водорода в стероидном кольце на метильную или этильную группу позволяет предотвратить разрушение стероида при первичном прохождении через печень. Для поддержания соответствующей концентрации в крови препараты этой группы должны приниматься ежедневно. Необходимо помнить о гепатотоксичном их влиянии [21]. Представители этой группы: Метилтестостерон, Оксандролон, Станазолол.

Для парентерального использования молекула тестостерона (вернее его 17- β -гидроксильная группа) подвергается этерификации кислотным фрагментом, которая предопределяет скорость высвобождения препарата в кровотоки. Как оказалось, данные препараты имеют более длительный период полувыведения и обладают меньшей гепатотоксичностью, чем оральные препараты [21].

Другие авторы [22–24] предлагают классифицировать ААС по их активному компоненту: Тестостерон, 19-нортестостерон, Болденон и Тренболон.

Исходя из соотношения анаболического и андрогенного эффектов, ААС можно классифицировать следующим образом [21]:

1) препараты, обладающие тестостерон-подобным эффектом, – с соотношением анаболического эффекта к андрогенному 1:1 (данные препараты подвергаются действию ферментов ароматазы и 5- α -редуктазы);

2) препараты с дигидротестостерон-подобным эффектом, – обладают более выраженным андрогенным эффектом и менее выраженной анаболической активностью, по строению схожи с молекулой дигидротестостерона и поэтому не ароматизируются (к этой группе препаратов относятся Оксандролон, Станазолол и другие);

3) препараты, обладающие нандролон-подобным эффектом, – имеют наиболее выраженную анаболическую и низкую андрогенную активность, а также прогестинную активность (в нее входят препараты Нандролон и Тренболон).

Давая характеристику всей группе ААС, следует отметить, что:

1) все ААС обладают свойствами увеличивать объем мышечной массы и уменьшать жировую массу [25];

2) играют роль агонистов минералокортикоидных рецепторов, что приводит к задержке жидкости и натрия [26];

3) обладают антагонистическим действием на глюкокортикоидные рецепторы [27];

4) повреждают допаминергическую-мезолимбическую цепь, гипоталамическую опиоидную и адренергическую систему [28].

Оценка воздействия на организм человека

Влияние тестостерона на мышечную и жировую ткань

Тестостерон-индуцированное увеличение мышечной массы связано с гипертрофией мышечных волокон как I, так и II типов, увеличением ядер мышечных клеток и сателлитных клеток [29]. Тестостерон способствует дифференцировке мезенхимальных, мультипотентных клеток в миогенную линию и ингибирует их дифференцировку в адипогенную линию [30]. Андрогены регулируют дифференцировку мезенхимальной мультипотентной клетки путем связывания с андрогеновым рецептором (АР) и способствуют связи АР с В-катенином, транслокации комплекса АР-В-катенин в ядро, что приводит к активации Т-клеточного специфического транскрипционного фактора 4 (TCF-4) [30]. Активация TCF-4 модулирует ряд WNT-регулируемых генов, которые способствуют миогенной дифференциации и ингибируют адипогенную дифференцировку. Тестостерон, вероятнее всего, имеет альтернативный, не геномный механизм действия на мышечную ткань, он усиливает синтез белков в мышцах, и увеличивает реутилизацию (повторное использование) аминокислот мышцами [30].

Метаболизм тестостерона определяется взаимодействиями с ферментами 5- α -редуктазой и ароматазой, эффект которых заключается в конверсии тестостерона в дигидротестостерон и эстрадиол соответственно. Пока не получены данные о том, что конверсия в дигидротестостерон необходима для реализации андрогенных эффектов в мышцах, так как 5- α -редуктаза II типа, которая конвертирует тестостерон в дигидротестостерон, в мышцах экспрессируется в небольших концентрациях [24, 25].

Влияние на углеводный обмен

Имеются противоречивые данные о воздействии ААС на углеводный обмен [31]. Высокая концентрация тестостерона у женщин ассоциирована с развитием гиперинсулинемии и увеличением висцерального жира [32]. У мужчин снижение концентрации тестостерона является риском развития сахарного диабета 2-го типа [33]. Исследований, предоставляющих исчерпывающие данные о влиянии супрафизиологических доз ААС на углеводный обмен, недостаточно [34]. Проведенное нами исследование по изучению влияния ААС на углеводный обмен показало, что после отмены ААС при сохранении прежних нагрузок и

пищевого режима через 3 мес ИМТ увеличился (средняя разница = 4,7 кг; $p=0,012$), метаболизм глюкозы изменился в сторону увеличения всех рассматриваемых показателей: глюкоза натощак (средняя разница = 1,02 ммоль/л; $p=0,047$), иммунореактивный инсулин (средняя разница = 9,83 мкЕД/мл; $p=0,023$), индекс НОМА-IR (средняя разница = 7,31; $p=0,015$) и HbA_{1c} (средняя разница = 0,25%; $p=0,031$). Однако нарушений метаболизма глюкозы не было выявлено ни в одном случае [35].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Установлено, что ААС могут влиять на реактивность сосудов и систему оксида азота, что может приводить к окклюзии коронарных артерий и развитию инфаркта миокарда [36]. Описаны несколько случаев ассоциации тромбозов и приема ААС [37]. Исследователи R. Melchert и A. Welder [37] предложили рассматривать три основные гипотетические модели стероид-индуцированных сердечно-сосудистых осложнений. Первая — атерогенная модель, связанная с развитием дислипидемии и тромбозов. Вторая — модель вазоспазма коронарных артерий, объясняющая развитие инфаркта миокарда без атеросклероза и тромбозов, так как ААС снижают сосудистую реактивность на воздействие оксида азота. Третья — модель прямого повреждения, когда происходит нарушение нормальной морфологии митохондрий. Это приводит к снижению аэробной продукции энергии и повреждению клеток миокарда, развитию волокнистой соединительной ткани и возможному развитию фатальных желудочковых аритмий.

Риск развития онкологических заболеваний

Злоупотребление ААС напрямую связывают с развитием гепатоцеллюлярной карциномы, а также развитием саркомы мягких тканей [38]. Описан ряд случаев развития почечно-клеточной аденокарциномы почек у спортсменов на фоне использования ААС [39]. Значительно реже развиваются гепатоцеллюлярная карцинома и нефробластома Вильмса. Развитие лейомиосаркомы яичка было описано у молодого спортсмена через 9 лет после отмены приема ААС. Этому предшествовал прием на протяжении 5 лет препарата 4-хлордегидрометилтестостерона (Туринабол) в высокой дозировке 100 мг в сут (20 таблеток в день), совместно с инъекционным препаратом тестостерона. В этом случае прослеживается наличие причинно-следственной связи между развитием новообразования и использованием ААС [40].

Влияние ААС на репродуктивную систему мужчин

Подавление репродуктивной системы методом отрицательной обратной связи является одним из наиболее значимых побочных эффектов ААС. Точное время, необходимое для восстановления гипоталамо-гипофизарной-гонадной оси после использо-

вания ААС в супрафизиологических дозировках, неизвестно. Имеющиеся данные по восстановлению фертильности основываются на исследованиях по мужской контрацепции. Установлено, что после использования препаратов тестостерона 67% мужчин восстановили сперматогенез и достигли концентрации сперматозоидов более 20 млн/мл за 6 мес, у 90% восстановление заняло 12 мес, 96% восстановились за 16 мес и 100% — за 24 мес [41]. Имеются данные, которые говорят о спонтанном восстановлении оси гипофиз-гонады в период от 4 до 12 мес [42], однако, с другой стороны, описаны случаи стойкого нарушения фертильности до 3–6 лет [12, 42, 43].

Ряд исследований продемонстрировали, что на фоне приема ААС могут быть нормальные показатели спермограммы, полиспермия, а также тяжелая олигоспермия и азооспермия. Изменения количественных показателей сопровождаются нарушением изменения подвижности и морфологии сперматозоидов [42, 43].

Введение ААС экспериментальным животным выявило повреждение клеток Лейдига, развитие клеточных аномалий и при сочетании с физическими нагрузками увеличение скорости апоптоза сперматогенных клеток [44].

Воздействие на генетический материал клетки

Наличие глубоких повреждений сперматогенеза устанавливалось с помощью использования метода гибридной флуоресценции *in situ* (FISH). Были выявлены дисфункции XY хромосом, а также 1 и 9 хромосомы, что может указывать на аномалии в мейотическом процессе и генетическом повреждении у людей, злоупотребляющих ААС [45]. Также зафиксированы генетическая нестабильность (увеличение пикноза, кариолизиса, кариорексиса) и цитотоксичность в клетках слизистой оболочки полости рта у пользователей ААС (Дека-дураболин, Винстрол) спустя 2 мес после отмены препаратов [46].

Побочные эффекты

О побочных эффектах использования допинговых препаратов стало известно практически с самого начала их применения, так, в 1967 г. впервые был описан смертельный исход на фоне использования амфетамина.

Особое значение имеет возраст начала применения допинга. Использование ААС в подростковом возрасте может привести к преждевременному половому созреванию, закрытию зон роста. Использование ААС взрослыми мужчинами может иметь ряд последствий, которые включают нарушение мочеиспускания за счет увеличения предстательной железы, задержку жидкости и повышение артериального давления, андрогенную алопецию, акне, развитие гинекомастии на фоне повышения концентрации эстрадиола, тестикулярную атрофию, нарушение сперма-

тогенеза и бесплодие [12, 19, 21]. Установлено также, что применение ААС в высоких дозах может привести к изменению психического статуса: повышается уровень агрессии, склонность к физическому и сексуальному насилию. Отмена препаратов, прекращение приема ААС приводит к выраженному синдрому отмены [5].

Тяжесть побочных эффектов от приема ААС зависит от ряда факторов: тип и комбинация ААС, доза и длительность использования. Случаев острой передозировки ААС зафиксировано не было. Следует отметить, что дозировка тестостерона в рамках заместительной гормональной терапии (ЗГТ), которая вызывает гипогонадизм, составляет 75–100 мг в неделю, дозы в 200–250 мг тестостерона вызывают олигоспермию. Поэтому дозы препаратов, которые используются в качестве допинга, 1000 мг в неделю и больше, гарантированно угнетают ось гипоталамус-гипофиз-гонады и являются причиной снижения фертильности [47].

Стероиды принимают так называемыми «курсами», от 6 до 12 нед и дольше, часто совмещают 2 и более препарата одновременно. В начале курса применяют небольшие дозировки препаратов, далее доза увеличивается до более высоких, затем дозировка снова снижается. При достижении максимальной эффективной дозировки препарата возникает «тренировочное плато», когда прекращается рост тех или иных физических параметров (силы, мышечной массы, выносливости и так далее) вследствие мышечной адаптации к стереотипным нагрузкам, для преодоления которого проводится замена используемых препаратов [36].

Повреждение сердечно-сосудистой системы приводит к развитию стероид-индуцированной гипертрофии миокарда, данный эффект является дозозависимым [36]. В некоторых исследованиях эти изменения оказались необратимыми и оставались после отмены ААС [36, 37]. Также использование ААС может приводить к увеличению дисперсии интервала QT, что на фоне гипертрофии миокарда может приводить к повышению риска фатальных аритмий [48].

Негативное влияние на сердечно-сосудистую систему усиливается развитием дислипидемии. ААС повышают содержание ЛПНП и снижают содержание ЛПВП, и, хотя эти изменения обратимы, у людей, использующих ААС, увеличивается риск развития кардиальной патологии в 3 раза [36]. Механизм развития дислипидемии до конца не ясен. Предполагается, что главная роль в патогенезе принадлежит печеночной триглицеридной липазе. Следует отметить, что ААС также влияют на тромбообразование — стимулируют тромбоциты к агрегации. Однако на сегодняшний день нет прямых доказательств, подтверждающих, что ААС приводят к развитию атеросклероза, хотя описаны несколько случаев развития

инфаркта миокарда у молодых спортсменов и использования ААС [36, 37].

Особенности диагностики стероид-индуцированного гипогонадизма

Особенностью диагностики стероид-индуцированного гипогонадизма является качество собранного анамнеза. В одном из исследований информацию про использование ААС скрывали от клиницистов 56% пациентов с гипогонадизмом, употреблявшие ранее стероиды [18]. Помимо целенаправленного выяснения самого факта применения ААС, необходимо также выяснить, использовались ли препараты хорионического гонадотропина человека, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, блокаторы ароматазы, различные биологически активные добавки в попытках восстановить систему гипофиз-гонады в периоды применения ААС либо после в так называемой ПКТ (применяемый в бодибилдинге набор медикаментов для минимизации побочных эффектов использования стероидов, «Послекурсовая терапия», «Post-cycle therapy») [19, 21].

Эффективность различных препаратов в репродуктивной реабилитации после отмены ААС

Большинство сведений по лечению стероид-индуцированного гипогонадизма основываются на опыте лечения конкретных клинических пациентов. Не существует единого протокола лечения вторичного гипогонадизма для пользователей ААС. Но в каждом случае прежде всего необходимо выяснить, какую конечную цель ставит перед нами пациент. Возможно, это облегчение симптомов гипогонадизма, но может быть и репродуктивная реабилитация.

Тестостерон

Механизм нарушения фертильности при вторичном гипогонадотропном гипогонадизме, развившегося 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) [21]. Проведенное в США исследование причин и частоты выписки рецептурного тестостерона по данным страховых компаний выявило существенное увеличение использования тестостерон-заместительной терапии более чем в 3 раза, с 0,81% в 2001 г. до 2,91% в 2011 г. Наиболее распространенной при-

чиной начала заместительной гормональной терапии был «гипогонадизм» (50,58%), далее следовали: «усталость» (34,49%), «эректильная дисфункция» (31,88%) и «психосексуальная дисфункция» (11,75%) [49]. Среди показаний к назначению тестостеронзаместительной терапии в качестве причины ни в одном случае не указан предшествующий прием ААС. Возможно, за диагнозами «усталость» и «психосексуальная дисфункция» скрывается именно предшествующее применение стероидов. Здесь уместно сделать акцент на особенности сбора анамнеза у пациентов с симптомами гипогонадизма: рекомендовано задать вопросы относительно фармакологической терапии кортикостероидами, анаболическими стероидами [7, 48].

Гонадотропин-рилизинг-гормон

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, пангипопитуитаризма при пролактиноме, различных опухолях головного мозга, последствий инфекционного повреждения или радиоактивного излучения, а также идиопатических случаях [43]. Пульсаторный прием препаратов ГнРГ, который достигается применением помпы, является наиболее физиологичным в данной ситуации, и приводит к наступлению беременности более чем в 80% случаев [50]. Однако условиями успешного лечения этим методом являются наличие неповрежденного гипофиза и достаточное финансирование.

Гонадотропин

По данным метаанализа G. Rastrelli [51], терапия препаратами гонадотропинов продемонстрировала эквивалентную эффективность по сравнению с терапией ГнРГ для нормализации сперматогенеза.

Хорионический гонадотропин

Комбинация препаратов хорионического гонадотропина (ХГЧ) и ФСГ приводит к более быстрому восстановлению сперматогенеза. Эффективность использования препаратов гонадотропинов с этой целью доказана рядом исследований [51, 52]. Предполагаемая эффективность данной терапии у пациентов после использования ААС и ЗГТ выше, так как они имели нормальное развитие в пубертатном периоде [1]. Исходя из исследования M. Depenbusch и соавт. [52] следует, что поддержание качественных характеристик сперматогенеза, после его индукции препаратами ГнРГ или ХГЧ и МГЧ, возможно при использовании препарата ХГЧ в качестве монотерапии. Комбинация препаратов ХГЧ с препаратами ФСГ, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов и блокаторов ароматазы приводит к нормализации сперматогенеза у мужчин, которые получали заместительную гормональную терапию различными пре-

паратами тестостерона [53]. Также имеются данные о том, что использование препаратов ХГЧ на фоне заместительной гормональной терапии рекомендуется для поддержания нормального сперматогенеза [54].

Ингибиторы ароматазы

Фермент цитохрома P450 ароматаза необратимо превращает андрогены в эстрогены [55]. Ингибиторы ароматазы (ИА) в лечении мужского бесплодия применяют с целью изменения соотношения тестостерона к эстрогену. Нормальным считается отношение тестостерона (нг/дл) : эстрадиол (нг/л), равным выше 10 [56]. Известно, что эстроген оказывает отрицательное влияние на сперматогенез [55]. Применяя ИА, можно снизить концентрацию эстрогена, улучшая параметры спермы у пациентов. Проведенные исследования влияния ингибитора ароматазы на сперматогенез указали на значимое увеличение концентрации тестостерона, однако не всегда наблюдалось улучшение в показателях спермограммы [57]. Таким образом, способность этой группы препаратов улучшать показатели спермограммы вызывает дискуссию. Однако недавно исследователи продемонстрировали эффективность их использования у не мозаичного пациента с синдромом Кляйнфельтера [58].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

В 1966 г. 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 приема и цикличностью. Терапевтический диапазон дозировки препарата и схемы приема варьируют от 25 до 50 мг в сут либо с определенной цикличностью использования [59].

Ряд исследований отмечают благоприятное воздействие препарата Кломифена цитрат на концентрацию тестостерона, влияние на гипоталамо-гипофизарную ось, уменьшение клинических проявлений гипогонадизма и улучшение тестостерон/эстрадиолового соотношения [59]. 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 подчеркивает клинический случай, который продемонстрировал развитие обратимой азооспермии у мужчин с изначальной

олигоспермией на фоне терапии препаратом Кломифена цитрата [60].

Эффективность Кломифена цитрата для восстановления фертильности у мужчин после ЗГТ или использования ААС недостаточно изучена. Ряд клинических наблюдений указывают на восстановление системы гипофиз-гонады после приема Кломифена цитрата 100 мг в сут, однако сперматогенез при этом не оценивался [61]. В относительно небольшом исследовании с гетерогенной группой пациентов было отмечено восстановление системы гипофиз-гонады при использовании Кломифена цитрата в дозировке 50 мг 3 раза в сут [62]. Также был получен эффект при использовании Кломифена цитрата в дозировке 25 мг в сут для восстановления системы гипофиз-гонады при стероид-индуцированном гипогонадизме [24].

В этих исследованиях не были учтены типы препаратов, дозы ААС, не проанализированы данные о применении препаратов из других фармакологических групп.

Заключение

Использование с целью улучшения мышечной массы и силы ААС мужчинами, прошедшими нормальный пубертат, может быть причиной повреждения оси гипоталамус-гипофиз-гонады, приводящее к снижению выработки собственного тестостерона и угнетению сперматогенеза. Но если симптомы развившегося вторичного гипогонадизма можно медикаментозно купировать, восстанавливая содержание сывороточного тестостерона до нормальных физиологических значений, то надежных методов восстановления сперматогенеза не существует. Особенностью применения стероидов у этой категории мужчин является комбинация нескольких препаратов ААС, высокие дозы и длительные сроки употребления. 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 выяснить не только сам факт применения ААС, но и возможного дополнительного применения препаратов других фармакологических групп. Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что бесконтрольный прием анаболиков может нанести существенный вред здоровью спортсменов и есть необходимость в идеале предельно снизить их использование, как минимум — разработать максимально безопасные схемы их использования и схемы восстановления нормальной функции оси гипоталамус-гипофиз-гонады после их приема.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Проведение исследования и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Лихоносов Н.П. — сбор материала для обзора, проведение клинического исследования, его статистический анализ, интерпретация полученных данных, написание текста статьи; Бабенко А.Ю. — идея проекта, редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Мы благодарим различные сайты и форумы, разрешающие доступ к своим пользователям в целях лучшего понимания этой когорты пользователей ААС. Ради анонимности, имена различных сайтов скрыты.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl*. 2016;18(3):373-380. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.173938>
2. Odoardi S, Castrignano E, Martello S, et al. Determination of anabolic agents in dietary supplements by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2015;32(5):635-647. doi: <https://doi.org/10.1080/19440049.2015.1014868>
3. Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. *J Urol*. 2001;165(2):371-373. doi: <https://doi.org/10.1097/00005392-200102000-00004>
4. Matfin G. The rejuvenation of testosterone: philosopher's stone or Brown-Sequard Elixir? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(4):151-154. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018810385052>
5. Dotson JL, Brown RT. The history of the development of anabolic-androgenic steroids. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54(4):761-769, xi. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.04.003>
6. Evans NA. Gym and tonic: a profile of 100 male steroid users. *Br J Sports Med*. 1997;31(1):54-58. doi: <https://doi.org/10.1136/bjsm.31.1.54>
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект. // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 60-71. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. The recommendations on diagnostics and treatment of male hypogonadism (deficit of testosterone). The project. *Problems of endocrinology*. 2015;61(5):60-71. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.14341/probl201561560-71>

8. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(7):762-769. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x>
9. Kovac JR, Addai J, Smith RP, et al. The effects of advanced paternal age on fertility. *Asian J Androl*. 2013;15(6):723-728. doi: <https://doi.org/10.1038/aja.2013.92>
10. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, et al. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet*. 2006;367(9520):1412-1420. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68614-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68614-5)
11. Dodge T, Hoagland MF. The use of anabolic androgenic steroids and polypharmacy: a review of the literature. *Drug Alcohol Depend*. 2011;114(2-3):100-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.11.011>
12. Boregowda K, Joels L, Stephens JW, Price DE. Persistent primary hypogonadism associated with anabolic steroid abuse. *Fertil Steril*. 2011;96(1):e7-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.029>
13. Molero Y, Bakshi AS, Gripenberg J. Illicit Drug Use Among Gym-Goers: a Cross-sectional Study of Gym-Goers in Sweden. *Sports Med Open*. 2017;3(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s40798-017-0098-8>
14. Pope HG, Jr., Kanayama G, Athey A, et al. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am J Addict*. 2014;23(4):371-377. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12118.x>
15. Sagoe D, Torsheim T, Molde H, et al. Anabolic-androgenic Steroid Use in the Nordic Countries: A Meta-analysis and Meta-regression Analysis. *Nordisk Alkohol Nark*. 2014;0(0). doi: <https://doi.org/10.2478/nsad-2014-0037>
16. Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. *Фармакология спорта*. / Под ред. Олейника С.А., Гуниной Л.М., Сейфуллы Р.Д. — Киев: Олимпийская литература; 2010. [Gorchakova NA, Gudivok YaS, Gunina LM / Oleynik SA, Gunina LM, Seyfulla RD, editors. *Farmakologiya sporta*. Kiev: Olympiyskaya literatura. (In Russ.)]
17. Федоров А.В. Допинг и наркотики // *Наркоконтроль*. — 2017. — №2. — С. 10-21. [Fedorov AV. Doping and Drugs. *Narkokontrol'*. 2017;(2):10-21. (In Russ.)]
18. Pope HG, Kanayama G, Ionescu-Pioggia M, Hudson JI. Anabolic steroid users' attitudes towards physicians. *Addiction*. 2004;99(9):1189-1194. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00781.x>
19. El Osta R, Almont T, Diligent C, et al. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl*. 2016;26:2. doi: <https://doi.org/10.1186/s12610-016-0029-4>
20. Bartsch W, Knabbe C, Voigt K-D. Regulation and compartmentalization of androgens in rat prostate and muscle. *J Steroid Biochem*. 1983;19(1):929-937. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(83\)90036-5](https://doi.org/10.1016/0022-4731(83)90036-5)
21. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int*. 2011;108(11):1860-1865. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10131.x>
22. Pope HG, Jr., Wood RI, Rogol A, et al. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2014;35(3):341-375. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1058>
23. Nieschlag E, Vorona E. Mechanisms in endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):R47-58. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0080>
24. Rahnema CD, Crosnoe LE, Kim ED. Designer steroids — over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology*. 2015;3(2):150-155. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.307>
25. Herbst KL, Bhasin S. Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(3):271-277. doi: <https://doi.org/10.1097/00075197-200405000-00006>
26. Quaglio G, Fornasiero A, Mezzelani P, et al. Anabolic steroids: dependence and complications of chronic use. *Intern Emerg Med*. 2009;4(4):289-296. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-009-0260-5>
27. Bhasin S, Taylor WE, Singh R, et al. The Mechanisms of Androgen Effects on Body Composition: Mesenchymal Pluripotent Cell as the Target of Androgen Action. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(12):M1103-M1110. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/58.12.M1103>
28. Clark AS, Henderson LP. Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(5):413-436. doi: [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00064-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00064-2)
29. Sinha-Hikim I, Roth SM, Lee MI, Bhasin S. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(1):E197-205. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00370.2002>
30. Mauras N. Testosterone Deficiency in Young Men: Marked Alterations in Whole Body Protein Kinetics, Strength, and Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1886-1892. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.83.6.1886>
31. Frankenfeld SP, de Oliveira LP, Ignacio DL, et al. Nandrolone decanoate inhibits gluconeogenesis and decreases fasting glucose in Wistar male rats. *J Endocrinol*. 2014;220(2):143-153. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0259>
32. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, et al. Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2044-2047. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4078>
33. Defay R, Papoz L, Barny S, et al. Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. *Int J Obes*. 1998;22(9):927-934. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800697>
34. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1011-1022. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206168>
35. Lykhnosov MP, Babenko AY. Some Indicators of Carbohydrate Metabolism in Individuals after the Abolition of the Use of Anabolic Androgenic Steroids. *Diabetes*. 2018;67(Supplement 1):2422-PUB. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-2422-PUB>
36. Parssinen M, Seppala T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. *Sports Med*. 2002;32(2):83-94. doi: <https://doi.org/10.2165/00007256-200232020-00001>
37. Melchert RB, Welder AA. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(9):1252-1262. doi: <https://doi.org/10.1249/00005768-199509000-00004>
38. Chen C-J, Yu M-W, Liaw Y-F. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12(9-10):S294-S308. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1997.tb00513.x>
39. Martorana G, Concetti S, Manferrari F, Creti S. Anabolic Steroid Abuse and Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urology*. 1999;162(6):2089-2089. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)68110-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)68110-4)
40. Froehner M, Fischer R, Leike S, et al. Intratesticular leiomyosarcoma in a young man after high dose doping with oral-turinabol. *Cancer*. 1999;86(8):1571-1575. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19991015\)86:8<1571::aid-cnrc26>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19991015)86:8<1571::aid-cnrc26>3.0.co;2-c)
41. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, et al. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contra-

- ception: an integrated analysis. *Lancet*. 2006;367(9520):1412-1420. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68614-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68614-5)
42. Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. *Fertil Steril*. 1989;52(6):1041-1047. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)53172-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)53172-0)
 43. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol*. 2003;21(5):341-345. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-003-0365-9>
 44. Shokri S, Aitken RJ, Abdolvahabi M, et al. Exercise and supra-physiological dose of nandrolone decanoate increase apoptosis in spermatogenic cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(4):324-330. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00495.x>
 45. Moretti E, Collodel G, La Marca A, et al. Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(5):195-198. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-005-9002-4>
 46. Martins RA, Gomes GA, Aguiar O, Jr., et al. Chromosome damage and cytotoxicity in oral mucosa cells after 2 months of exposure to anabolic steroids (decadurabolin and winstrol) in weight lifting. *Steroids*. 2010;75(12):952-955. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.05.015>
 47. Bahrke MS, Yesalis CE. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(6):614-620. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.05.006>
 48. Stolt A, Karila T, Viitasalo M, et al. QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol*. 1999;84(3):364-366. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00299-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00299-4)
 49. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, et al. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1465-1466. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6895>
 50. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4128-4136. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020518>
 51. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014;2(6):794-808. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.262>
 52. Depenbusch M, von Eckardstein S, Simoni M, Nieschlag E. Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(5):617-624. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470617>
 53. Wenker EP, Dupree JM, Langille GM, et al. The Use of HCG-Based Combination Therapy for Recovery of Spermatogenesis after Testosterone Use. *J Sex Med*. 2015;12(6):1334-1337. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12890>
 54. Hsieh TC, Pastuszak AW, Hwang K, Lipshultz LI. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J Urol*. 2013;189(2):647-650. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.043>
 55. Carreau S, Bouraima-Lelong H, Delalande C. Estrogen, a female hormone involved in spermatogenesis. *Adv Med Sci*. 2012;57(1):31-36. doi: <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0005-y>
 56. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a Treatable Endocrinopathy in Infertile Men. *J Urol*. 2001;165(3):837-841. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)66540-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)66540-8)
 57. Helo S, Ellen J, Mechlin C, et al. A Randomized Prospective Double-Blind Comparison Trial of Clomiphene Citrate and Anastrozole in Raising Testosterone in Hypogonadal Infertile Men. *J Sex Med*. 2015;12(8):1761-1769. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12944>
 58. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, et al. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol*. 2009;182(3):1108-1113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.019>
 59. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 1):269-276. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01454.x>
 60. Pasqualotto FF, Fonseca GP, Pasqualotto EB. Azoospermia after treatment with clomiphene citrate in patients with oligospermia. *Fertil Steril*. 2008;90(5):2014 e2011-2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.036>
 61. Tan RS, Vasudevan D. Use of clomiphene citrate to reverse premature andropause secondary to steroid abuse. *Fertil Steril*. 2003;79(1):203-205. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04550-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04550-8)
 62. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1664-1668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.042>

Рукопись получена: 12.11.2018

Одобрена к публикации: 24.12.2018

Опубликована online: 18.02.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Лихоносов Николай Павлович [Mykola P. Lykhonosov, MD, PhD]; адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 [address: 6/8 L'va Tolstogo street, St. Petersburg, 197022 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6460-5226>; eLibrary SPIN: 2102-5358; e-mail: likhonosov.pn@gmail.com

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н. [Alina Yu. Babenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; eLibrary SPIN: 9388-1077; e-mail: alina_babenko@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю. Распространенность использования андрогенных анаболических стероидов, их влияние на систему гипофиз-гонады у мужчин и возможности репродуктивной реабилитации. // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65. – №2. – С. 124-133. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9997>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lykhonosov MP, Babenko AV. Prevalence of anabolic androgenic steroid use, its effect on the male pituitary-gonadal axis, and the possibility of reproductive rehabilitation. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):124-133. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9997>