

УДК 616.248, 616.432

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63706>

Научная статья



ДИСФУНКЦИЯ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

М.А. Харитонов¹, В.В. Салухов¹, М.В. Куандыкова², Ю.В. Рудаков¹¹ Военно-медицинская академия МО РФ, имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого, Москва, Россия

Резюме. Исследуется функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у 90 мужчин среднего возраста с неконтролируемым течением бронхиальной астмы и 35 здоровых добровольцев. По степени тяжести заболевания пациентов стратифицировали на две группы: средней и тяжелой степени. Для оценки симптомов андрогенного дефицита и нарушений половой функции применяли «Опросник симптомов старения мужчины» и «Международный индекс эректильной функции». Активность гипофизарно-гонадной системы оценивали путем определения сывороточных уровней тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, пролактина, эстрадиола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, кортизола радиоиммунологическим методом. Установлено, что у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, достоверно чаще, чем у здоровых мужчин среднего возраста, выявляются симптомы андрогенодефицита и половой дисфункции, причем выраженность этих нарушений зависит от тяжести заболевания. При этом у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, до лечения отмечалось достоверное в сравнении со здоровыми обследуемыми снижение сывороточного уровня андрогенов, кортизола и повышение глобулина, связывающего половые гормоны, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, зависящее от степени тяжести заболевания. После лечения уровни глобулина, связывающего половые гормоны, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона восстанавливались, а уровень андрогенов и кортизола сохранялись сниженными. Значимое снижение уровня пролактина выявлено только после лечения у пациентов, страдающих тяжелой бронхиальной астмой. Таким образом, у мужчин среднего возраста с неконтролируемым течением бронхиальной астмы симптомы андрогенодефицита и дисфункция гипофизарно-гонадной и половой систем встречаются достоверно чаще, чем у здоровых лиц того же возраста. Причем на выраженность этих нарушений влияет не только тяжесть бронхиальной астмы, но и лечение системными глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: бронхиальная астма; гипофизарно-гонадная система; глюкокортикостероиды; либидо; тестостерон; андрогенодефицит; эректильная дисфункция.

Как цитировать:

Харитонов М.А., Салухов В.В., Куандыкова М.В., Рудаков Ю.В. Дисфункция гипофизарно-гонадной системы у мужчин среднего возраста с неконтролируемым течением бронхиальной астмы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 121–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63706>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63706>

Scientific article

PITUITARY-GONADAL SYSTEM DYSFUNCTION IN MIDDLE-AGED MEN WITH AN UNCONTROLLED ASTHMA

M.A. Kharitonov¹, V.V. Salukhov¹, M.V. Kuandikova², Yu.V. Rudakov¹¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow, Russia

ABSTRACT: The functional state of the pituitary-gonadal system is investigated in 90 middle-aged men with the uncontrolled asthma and 35 healthy volunteers. According to the severity of the disease, the patients were stratified into two groups: moderate and severe. To assess the symptoms of an androgen deficiency and sexual dysfunction, the “Aging Males’ Symptoms” and the “International Index of the Erectile Function” were used. The activity of the pituitary-gonadal system was assessed by determining the serum levels of testosterone, sex hormone binding globulin, prolactin, estradiol, luteinizing and follicle-stimulating hormone as well as cortisol. It was found that in patients suffering from asthma, symptoms of androgen deficiency and sexual dysfunction are revealed significantly more often than in the healthy middle-aged men, and the severity of these disorders depends on the severity of the disease. At the same time, in patients suffering from asthma, before the treatment, there was a significant decrease in the serum level of androgens, cortisol, and an increase in the sex hormone binding globulin, luteinizing and follicle-stimulating hormone, depending on the severity of the disease, in comparison with healthy subjects. After the treatment, the levels of sex hormone binding globulin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone were restored, while the levels of androgens and cortisol remained reduced. A significant decrease in the level of prolactin was detected only after the treatment in patients suffering from a severe asthma. Thus, in middle-aged men with an uncontrolled asthma, symptoms of androgen deficiency, and dysfunction of the pituitary-gonadal and reproductive systems are significantly more common than in the healthy individuals of the same age. Moreover, the severity of these disorders is influenced not only by the severity of the asthma, but also by the treatment with the systemic corticosteroids.

Keywords: asthma; pituitary-gonadal system; corticosteroids; libido; testosterone; androgen deficiency; erectile dysfunction.

To cite this article:

Kharitonov MA, Salukhov VV, Kuandikova MV, Rudakov YuV. Pituitary-gonadal system dysfunction in middle-aged men with an uncontrolled asthma. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):121–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63706>

Received: 19.03.2021

Accepted: 27.10.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных во всем мире хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 339 миллионов человек страдают БА, около 400 000 из которых в течение года умирают [1]. В зависимости от пола и возраста пациентов, страдающих БА, существуют разительные различия в заболеваемости, распространенности и тяжести астмы [2, 3]. I. Koren, K. Hufnagl, R. Ehmapp [4] указывают на то, что мужчины чаще болеют астмой в детстве, тогда как женщины — в подростковом и взрослом возрасте, предполагается участие половых гормонов в возникновении данных эффектов.

Популяционные исследования, выполненные в Соединенных Штатах Америки (США) [5] и Великобритании [6], продемонстрировали, что сывороточные уровни половых гормонов ассоциированы с риском и тяжестью БА у взрослых. Так, при обследовании 7615 взрослых (3953 мужчины и 3662 женщины) в возрасте 18–79 лет, страдающих БА, участвовавших в национальном обследовании здоровья и питания в США (NHANES) в 2013–2014 и 2015–2016 гг., обнаружено, что повышенные сывороточные уровни свободного тестостерона (Ts) и эстрадиола (E2) были связаны с уменьшением вероятности БА у женщин, страдающих ожирением, а повышенные уровни E2 в сыворотке — с уменьшением вероятности БА у мужчин, не страдающих ожирением [5]. Крупное проспективное популяционное британское исследование (9,2 млн человек в возрасте 40–69 лет, обследованные в период 2006–2010 гг., 256 419 из которых страдали БА) продемонстрировало, что повышенные сывороточные уровни свободного Ts были связаны с уменьшением риска БА у женщин и мужчин среднего и старшего возраста. Более того, повышенный сывороточный уровень свободного Ts был связан со снижением вероятности госпитализации по поводу БА у женщин и с более высокими значениями объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у мужчин, что предполагает противовоспалительное и бронходилатирующее действие тестостерона [6,7]. Предполагается, что эстрогены и прогестерон могут усиливать аллергическое воспаление дыхательных путей, вызванное Т-хелперами 2-го типа (Th2), в то время как андрогены, такие как Тси 5-альфа-дигидротестостерон (5-альфа-ДГТ), наоборот, уменьшают такое воспаление, подавляя врожденные и адаптивные иммунные ответы [8]. Специалисты из Бристольского университета отобрали данные из долгосрочного исследования AVON, в котором уровни глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), Ts и развитие астмы отслеживались у родителей и их детей, а также из проекта «Биобанк Великобритании»,

в котором собрана информация о генотипе почти 38 тыс. людей, страдающих БА. Обе выборки были проанализированы с использованием рандомизации Менделя. Результаты исследования показали, что у мужчин отмечается слабый защитный эффект генетически обусловленного повышенного уровня Тси ГСПГ в отношении БА, при этом, защитный эффект ГСПГ был наиболее очевиден у женщин [9]. Однако чтобы определить молекулярные механизмы, через которые гормоны влияют на БА, необходимы дополнительные исследования.

Данные экспериментальных работ, проведенных на лабораторных животных, и ограниченного количества обсервационных исследований, позволяют предположить, что патологическое изменение уровня половых гормонов может быть связано с риском неконтролируемого течения и тяжестью БА у взрослых мужчин. В то же время сама БА может способствовать возникновению системного воспаления, гипоксии с повреждением эндотелиальных клеток сосудов пещеристого тела и тем самым усугублять эректильную дисфункцию (ЭД) [10–13].

Дисрегуляция содержания половых гормонов у пациентов, страдающих БА, может возникнуть, как на уровне гонад, так и на уровне гипофизарно-гонадной системы (ГГС). Известно, что содержание половых гормонов и половая функция имеют значительные колебания в зависимости от возраста. До сих пор нет однозначного ответа на вопрос о влиянии БА на функцию ГГС и сексуальную активность мужчин, особенно среднего возраста.

Таким образом, в настоящее время имеются скудные данные о снижении андрогенной функции половых желез и ЭД у мужчин, страдающих БА, [3] в том числе среднего возраста. Все вышеперечисленное, ограниченность и противоречивость литературных данных диктует необходимость исследовать функциональное состояние ГГС у данной категории больных.

Цель исследования — оценить половую функцию и определить содержание в крови некоторых гормонов ГГС у взрослых мужчин, среднего возраста, в период неконтролируемого течения БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2009 г. проведено проспективное исследование «случай — контроль» 90 мужчин в возрасте $50,8 \pm 2,2$ лет, получавших стационарное лечение в пульмонологическом отделении 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, по поводу обострения БА и 35 практически здоровых мужчин, репрезентативных по полу и возрасту, составивших группу контроля (КГ). Все обследуемые имели традиционную половую ориентацию, были способны совершить половой акт и имели постоянную половую партнершу.

На проведение клинического исследования получено одобрение от независимого этического комитета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. До начала клинического исследования все участники подписали добровольное информированное согласие, полученное после детального ознакомления с материалами исследования.

Диагностика и стратификация тяжести БА проводилась согласно зарубежным и отечественным рекомендациям, актуальных в то время [14]. По степени тяжести БА пациенты были стратифицированы на две группы: среднюю (БАС; $n = 70$) и тяжелую (БАТ; $n = 20$). Основные клинично-демографические показатели пациентов, страдающих БА, отражены в табл. 1.

Для купирования обострения БА применяли системные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозах эквивалентных 30–40 мг преднизолона в таблетках (4–6 мг/сут дексаметазона в таблетках). ГКС вводили внутривенно с учетом наступления более быстрого эффекта в сравнении с таблетированными формами, пересчитывая дозу в соотношении 1:4 (доза в таблетках к парентеральной дозе) [15,16]. В большинстве случаев применялся дексаметазон внутривенно в суточной дозе 12–24 мг/сут на протяжении 7–10 дней. После купирования обострения БА (уменьшение частоты и интенсивности симптомов заболевания) назначалась базисная ингаляционная терапия в соответствии с рекомендациями международного консенсуса, актуального в то время [14].

Для оценки симптомов андрогенного дефицита применяли «Опросник симптомов старения мужчины» (Aging Males Symptoms — AMS) [17], общий балл определялся составляющими по психологической, соматической и сексологической шкалам. При 17–26 баллах считали, что симптомы андрогенодефицита не выражены, 27–36 — слабо выражены, 37–49 — средней выраженности, более 50 — резко выражены.

Для выявления нарушений половой функции проводили анкетирование по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-15) [18]. Спирографию выполняли на компьютерном спирографе Fukuda-ST 300 (Япония) по стандартной методике [19].

Исследование функциональной активности ГГС проводилось путем определения сывороточных уровней Ts, E2, ГСПГ, пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с помощью радиоиммунологического метода с применением наборов RIA-Immunotech фирмы A Beckman Coulter Company (Чехия). Причем исследование этих показателей было выполнено исходно до начала стационарного лечения (период обострения БА) и перед выпиской из стационара после окончания лечения (период ремиссии БА). С учетом того, что пациенты получали терапию системными ГКС, сывороточный уровень кортизола (КОР) исследовали в динамике, используя те же методики.

Концентрацию свободного тестостерона (СТs) рассчитывали по формуле:

$$CTs = ([Ts] - (N \times [CTs])) / K \{ГСПГ - [Ts] + N [CTs]\},$$

где СТs — концентрация свободного тестостерона; Ts — концентрация общего тестостерона;

$$N = K \times C + 1,$$

где K — константа ассоциации; $K = 3,6 \times 10^4$; C — концентрация альбумина.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ Statistica 6 (разработчик — StatSoft Inc., США). Для оценки достоверности полученных результатов в сравниваемых группах использовались методы параметрической статистики (с вычислением *t*-критерия Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)). Количественные

Таблица 1. Клинично-демографические показатели больных бронхиальной астмой, $M \pm m$

Table 1. Clinical and demographic indicators of patients with a bronchial asthma, $M \pm m$

Показатель	БАС	БАТ
Средний возраст, лет	52,3 ± 2,2	52,1 ± 2,9
Длительность заболевания, лет	10,7 ± 1,1	13,4 ± 1,8
Количество обострений в год	3,7 ± 0,1	6,5 ± 1,2
Количество приступов в неделю	4,6 ± 0,3	6,2 ± 0,4
Количество дневных приступов	2,1 ± 0,4	3,9 ± 1,8
Количество ночных приступов	1,4 ± 0,5	2,3 ± 0,9
Кратность применения β2-агонистов в сутки	3,6 ± 1,1	6,5 ± 1,6

переменные приведены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (m), качественные — в виде процентных долей. Для оценки степени взаимосвязей применяли коэффициент корреляции (R , r) Пирсона — параметр, характеризующий степень линейной взаимосвязи между выборками. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что 25,7% практически здоровых мужчин, среднего возраста имеют слабо выраженные симптомы андрогенодефицита (средний общий балл по опроснику AMS — $22,8 \pm 0,8$). В группах БАС и БАТ симптомы слабо- и средней выраженности андрогенного дефицита встречались достоверно чаще в 85,7 (средний общий балл по опроснику AMS — $36,1 \pm 1,3$) и 100% (средний общий балл по опроснику AMS — $42,4 \pm 1,2$) случаев соответственно ($p < 0,05$).

По шкале МИЭФ-15 в группе БАС у 78,6% пациентов, выявлено снижение либидо и в 68,6% случаев имелась ЭД, а также у 40% обследованных регистрировалось снижение качества оргазма. 55,7% обследованных предъявляли жалобы на неудовлетворенность половым актом и 71,4% сексуальной жизнью в целом. Все пациенты группы БАТ отмечали снижение полового влечения, а 95% — признаки ЭД.

Таким образом, у пациентов, страдающих БА, симптомы андрогенного дефицита и признаки половой

дисфункции выявлялись достоверно чаще, чем у здоровых лиц, при этом выраженность нарушений зависела от степени тяжести заболевания, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях [12,20].

У больных БАС и БАТ при обострении заболевания до начала лечения отмечалось достоверное снижение уровня общего и свободного Ts и повышение сывороточной концентрации ЛГ и ФСГ в сравнении с практически здоровыми мужчинами ($p < 0,05$), вероятно, по эффекту обратной связи за счет компенсаторной гиперфункции гипофиза и увеличения синтеза ЛГ и ФСГ. При этом уровни Ts и СТs были значимо ниже у пациентов БАТ чем, у пациентов БАС ($p < 0,05$). Кроме того, для Ts и СТs данный тренд сохранялся и после лечения, а уровни ЛГ и ФСГ, наоборот, восстанавливались и значимо не отличались от уровня у здоровых лиц. Отсутствие четкой обратной корреляции между уровнем андрогенов и гонадотропных гормонов после лечения, возможно, обусловлено блокированием рецепторов гонадотропных гормонов аденогипофиза в периферических тканях вследствие дисрегуляции ГГС (табл. 2).

Содержание эстрогенов у мужчин, страдающих БА, значимо не отличалось от КГ как до лечения, так и после лечения. Уровень ПРЛ достоверно повысился только у пациентов БАТ после лечения, что, вероятно, обусловлено компенсаторной реакцией по эффекту обратной связи на снижение уровня кортизола, который был максимално низким в этот период. Установлено, что ГКС

Таблица 2. Сывороточные уровни гормонов у обследованных лиц, $M \pm m$

Table 2. Serum hormone levels in the examined individuals, $M \pm m$

Показатель	КГ	БАС		БАТ	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ts, нг/мл	$5,7 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,2^*$	$2,3 \pm 0,2^{*\infty}$	$1,8 \pm 0,1^*\Delta$	$1,3 \pm 0,1^*\Delta\infty$
СТs, нг/мл	$0,12 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,004^*$	$0,05 \pm 0,003^{*\infty}$	$0,03 \pm 0,003^*\Delta$	$0,02 \pm 0,003^*\Delta\infty$
ГСПГ, нмоль/л	$37,8 \pm 2,5$	$49,2 \pm 3,4^*$	$39,4 \pm 2,5\infty$	$63,3 \pm 6,2^*\Delta$	$43,1 \pm 4,7 \infty$
ПРЛ, нг/мл	$6,9 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,8^{*\infty}$
ЭСТР, пг/мл	$48,5 \pm 3,0$	$52,3 \pm 2,3$	$47,8 \pm 1,7$	$47,9 \pm 4,6$	$44,7 \pm 3,1$
ЭСТР/Ts	$8,5 \pm 0,7$	$16,8 \pm 1,5^*$	$20,9 \pm 1,7^* \infty$	$26,6 \pm 5,6^*\Delta$	$36,2 \pm 2,6^*\Delta\infty$
ЛГ, МЕ/л	$4,4 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,4^*$	$3,9 \pm 0,2\infty$	$6,2 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,9 \infty$
ЛГ/Ts	$0,79 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,3^*$	$1,8 \pm 0,2\infty$	$3,7 \pm 1,8^*$	$3,4 \pm 1,1^*\Delta$
ФСГ, МЕ/л	$4,5 \pm 0,4$	$7,1 \pm 0,3^*$	$6,3 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,7^*$	$6,1 \pm 0,5$
КОР, нмоль/л	$407,2 \pm 21,9$	$157,0 \pm 17,7^*$	$123,1 \pm 13,3^*$	$68,5 \pm 11,9^*\Delta$	$42,4 \pm 6,8^*$

Примечание: ЭСТР — эстрадиол; * — различия в сравнении с КГ; Δ — в сравнении с БАС; ∞ — в сравнении с показателями до лечения; $p < 0,05$.

обладают дозозависимым эффектом на концентрацию ПРЛ в крови: низкие дозы кортизола стимулируют освобождение ПРЛ, а высокие — угнетают [21].

До лечения сывороточный уровень ГСПГ у пациентов, страдающих БА, был достоверно выше, чем у здоровых лиц, и значимо снижался после лечения. Причем его уровень до лечения был значимо выше у пациентов БАТ, чем у пациентов БАС ($p < 0,05$). G.L. Hammond [22] указывает на то, что Ts ингибирует секрецию ГСПГ печенью, следовательно, уровень ГСПГ находится в обратной корреляционной зависимости от уровня Ts.

Таким образом, снижение сывороточного уровня Ts могло способствовать увеличению уровня ГСПГ. В свою очередь, ГСПГ связывает Ts, ограничивая его доступ к тканям-мишеням за счет уменьшения доли его свободной формы, что составляет своеобразный «порочный круг». Есть мнение, что ГСПГ может оказывать защитный эффект при БА, особенно у женщин, однако точные молекулярные механизмы его повышения у пациентов, страдающих БА, остаются мало изученными [9].

У пациентов, страдающих БА, установлена прямая корреляционная связь между величиной ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ и сывороточным уровнем Ts ($r = -0,3-0,7$; $p < 0,05$), а также ЭД ($r = -0,3-0,7$; $p < 0,05$), что свидетельствует о положительном влиянии Ts на бронхиальную обструкцию [7, 8].

Содержание кортизола в крови у пациентов, страдающих БА, в период неконтролируемого течения значимо снижалось в сравнении со здоровыми лицами, причем у пациентов с БАТ уровень кортизола был достоверно

ниже, чем у пациентов БАС ($p < 0,05$). После лечения уровень кортизола значимо снижался в сравнении с периодом до лечения, вероятно, вследствие подавляющего действия системных ГКС на надпочечники [23].

Таким образом, у мужчин среднего возраста, больных БА, в период неконтролируемого течения заболевания возникает дисфункция ГГС, сопровождающаяся нарушениями половой функции и изменением содержания гонадотропных гормонов гипофиза, андрогенов и ГСПС. Выявленные изменения утяжеляют течение БА, способствуя ее прогрессированию. Проводимая системная ГКС-терапия, может временно подавлять синтез кортизола и способствовать снижению его сывороточного уровня, что требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин среднего возраста в период неконтролируемого течения БА возникают симптомы умеренного андрогенного дефицита и нарушения половой функции, которые ассоциированы с тяжестью заболевания и низким сывороточным уровнем общего и свободного Ts. При этом отмечается увеличение уровня в крови ГСПГ, ПРЛ, ЛГ и ФСГ, что отражает дисфункцию гипофизарно-гонадной системы.

2. Применение системных ГКС у пациентов, страдающих БА, в период неконтролируемого течения может способствовать снижению сывороточного уровня кортизола и усугублять дисфункцию гипофизарно-гонадной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М. Изменения в рекомендациях по лечению бронхиальной астмы с 2019 г. Обзор данных в помощь врачу первичного звена // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24, № 5. С. 72–80. DOI: 10.17116/profmed20212405172
2. Silveyra P., Fuentes N., Rodriguez Bauza D.E. Sex and Gender Differences in Lung Disease // *Adv Exp Med Biol*. 2021. Vol. 1304. P. 227–258. DOI:10.1007/978-3-030-68748-9_14
3. Chiarella S.E., Cardet J.C., Prakash Y.S. Sex, Cells, and Asthma // *Mayo Clin Proc*. 2021. Vol. 96, No. 7. P. 1955–1969. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.12.007
4. Koper I., Hufnagl K., Ehmman R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma – Secondary publication and update // *World Allergy Organ J*. 2017. No. 1. P. 46. DOI: 10.1186/s40413-017-0177-9
5. Han Y.Y., Forno E., Celedón J.C. Sex Steroid Hormones and Asthma in a Nationwide Study of US. Adults // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 201, No. 2. P. 158–166. DOI: 10.1164/rccm.201905-0996OC
6. Han Y.Y., Yan Q., Yang G., et al. Serum free testosterone and asthma, asthma hospitalisations and lung function in British adults // *Thorax*. 2020. Vol. 75, No. 10. P. 849–854. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214875
7. Bulkhi A.A., Shepard K.V., Casale T.B., Cardet J.C. Elevated Testosterone Is Associated with Decreased Likelihood of Current Asthma Regardless of Sex // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, No. 9. P. 3029–3035.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.022
8. Fuseini H., Newcomb D.C. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017. Vol. 17, No. 3. P. 19. DOI: 10.1007/s11882-017-0686-1
9. Arathimos R., Granell R., Haycock P., et al. Genetic and observational evidence supports a causal role of sex hormones on the development of asthma // *Thorax*. 2019. Vol. 74, No. 7. P. 633–642. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212207
10. Wang J., Gong X., Deng S., et al. Effect of Asthma on Erectile Dysfunction in Rats as Determined by Biological Network Analysis // *Med Sci Monit*. 2020. Vol. 26. P. e927491. DOI: 10.12659/MSM.927491
11. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. Hormones, sex, and asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018. Vol. 120, No. 5. P. 488–494. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.016

12. Kilic T., Kilic Aydın N., Kirici Berber N., Kaya O. Evaluation of erectile dysfunction in patients with asthma // *Int J Clin Pract*. 2021. Vol. 75, No. 9. P. e14300. DOI: 10.1111/ijcp.14300
13. Kalidhindi R.S.R., Ambhore N.S., Balraj P., et al. Androgen receptor activation alleviates airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling in a murine model of asthma // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021. Vol. 320, No. 5. P. L803–L818. DOI: 10.1152/ajplung.00441.2020
14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / под ред. Чучалина А.Г. Москва: Атмосфера, 2008. 108 с.
15. Емельянов А.В., Лукьянов С.В. Глюкокортикоиды // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Москва: 2004. С. 70–83.
16. Игнатенко О. В. Глюкокортикоидные гормоны в практике терапевта // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2006. № 1. С. 7–13.
17. Heinemann L., Zimmermann T., Vermeulen A., Thiel C.A. New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale // *The Aging Male*. 1999. Vol. 2, No. 2. P. 105–114. DOI: 10.3109/13685539909003173
18. Rosen R.C., Riley A., Wagner G., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // *Urology*. 1997. Vol. 49, No. 6. P. 822–830. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0
19. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry // *Eur Respir J*. 2005. Vol. 26, No. 2. P. 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
20. Soto Campos J.G., Rojas Villegas J., Padilla Galo A., et al. Impact of Asthma on the Sexual Functioning of Patients. A Case-Control Study // *Arch Bronconeumol*. 2017. Vol. 53, No. 12. P. 667–674. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.05.011
21. Clapp C., et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015. Vol. 846. P. 83–95 DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7_4
22. Hammond G.L. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction // *Biology of Reproduction*. 2011. Vol. 85, No. 3. P. 431–441. DOI:10.1095/biolreprod.111.092593
23. Борисова Е.О. Побочные эффекты системной глюкокортикоидной терапии. Атмосфера // Пульмонология и аллергология. 2004. № 3. С.14–19.

REFERENCES

1. Smirnova MI, Antipushina DN, Drapkina OM. Changes in the recommendations for the treatment of bronchial asthma from 2019. Review of data to assist the primary care physician. *Preventive Medicine*. 2021;24(5):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20212405172
2. Silveyra P, Fuentes N, Rodriguez Bauza DE. Sex and Gender Differences in Lung Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1304:227–258. DOI:10.1007/978-3-030-68748-9_14
3. Chiarella SE, Cardet JC, Prakash YS. Sex, Cells, and Asthma. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1955–1969. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.12.007
4. Koper I, Hufnagl K, Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma – Secondary publication and update. *World Allergy Organ J*. 2017;(1):46. DOI: 10.1186/s40413-017-0177-9
5. Han YY, Forno E, Celedón JC. Sex Steroid Hormones and Asthma in a Nationwide Study of US. Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(2):158–166. DOI: 10.1164/rccm.201905-0996OC
6. Han YY, Yan Q, Yang G, et al. Serum free testosterone and asthma, asthma hospitalisations and lung function in British adults. *Thorax*. 2020;75(10):849–854. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214875
7. Bulkhi AA, Shepard KV, Casale TB, Cardet JC. Elevated Testosterone Is Associated with Decreased Likelihood of Current Asthma Regardless of Sex. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3029–3035.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.022
8. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):19. DOI: 10.1007/s11882-017-0686-1
9. Arathimos R, Granell R, Haycock P, et al. Genetic and observational evidence supports a causal role of sex hormones on the development of asthma. *Thorax*. 2019;74(7):633–642. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212207
10. Wang J, Gong X, Deng S, et al. Effect of Asthma on Erectile Dysfunction in Rats as Determined by Biological Network Analysis. *Med Sci Monit*. 2020;26:e927491. DOI: 10.12659/MSM.927491
11. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(5):488–94. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.016
12. Kilic T, Kilic Aydın N, Kirici Berber N, Kaya O. Evaluation of erectile dysfunction in patients with asthma. *Int J Clin Pract*. 2021;75(9):e14300. DOI: 10.1111/ijcp.14300
13. Kalidhindi RSR, Ambhore NS, Balraj P, et al. Androgen receptor activation alleviates airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling in a murine model of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(5):L803–L818. DOI: 10.1152/ajplung.00441.2020
14. Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (revision 2007) Chuchalina AG, Ed. Moscow: Atmosphere; 2008. 108 p. (In Russ.).
15. Emel'yanov AV, Luk'yanov SV. Glyukokortikoidy. *Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij organov dyxaniya*. Moscow: 2004. P. 70–83. (In Russ.).
16. Ignatenko OV. Glucocorticoid hormones in therapeutic practice. *Jurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2006;1(13):7–14. (In Russ.).
17. Heinemann L, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel CA. New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. *The Aging Male*. 1999;(2):105–114. DOI: 10.3109/13685539909003173
18. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822–830. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805

20. Soto Campos JG, Rojas Villegas J, Padilla Galo A, et al. Impact of Asthma on the Sexual Functioning of Patients. A Case-Control Study. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(12):667–674. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.05.011

21. Clapp C, et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;846:83–95. DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7_4

22. Hammond GL. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction. *Biology of Reproduction*. 2011;85(3):431–441. DOI: 10.1095/biolreprod.111.092593

23. Borisova EO. Pobochnie effekti sistemnoi glyukokortikosteroidnoi terapii. Atmosfera. *Pulmonologiya i allergologiya*. 2004;(3)14–19. (In Russ.).

ОБАВТОРАХ

***Михаил Анатольевич Харитонов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SCOPUS: 6602330742; SPIN-код: 7678-2278

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011

Марина Викторовна Куандыкова, кандидат медицинских наук; e-mail: kuandykovaMV@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6634-2984; SPIN-код: 9224-2615

Юрий Викторович Рудаков, кандидат медицинских наук; e-mail: rudakov_yura@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7914-6173; SPIN-код: 5864-3853

AUTHORSINFO

***Mikhail A. Kharitonov**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SCOPUS: 6602330742; SPINcode: 7678-2278

Vladimir V. Salukhov, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN code: 4531-6011

Marina V. Kuandykova, candidate of medical sciences; e-mail: kuandykovaMV@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6634-2984; SPIN code: 9224-2615

Yuri V. Rudakov, candidate of medical sciences; e-mail: rudakov_yura@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7914-6173; SPIN code: 5864-3853

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author