

Влияние тестостерона на пуриновый обмен и подагру

Т.С. Паневин^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²ФГКУ «Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации»; Россия, 119019 Москва, пер. Колымажный, 7, стр. 4

Контакты: Тарас Сергеевич Паневин tarasel@list.ru

В регуляции пуринового обмена участвует множество различных факторов. Немаловажную роль играет уровень половых гормонов: высокие концентрации андрогенов приводят к более высокому, а эстрогенов – к относительно низкому уровню мочевой кислоты. Однако, по результатам многочисленных исследований, показано, что влияние половых гормонов не ограничивается только концентрацией мочевой кислоты. Половые гормоны оказывают влияние на воспалительные процессы в организме, модулируя выработку провоспалительных цитокинов и регулируя соответствующие сигнальные пути. Дефицит андрогенов может приводить к развитию ожирения и метаболических нарушений, что может вносить вклад в развитие и течение подагры. В данном обзоре рассмотрено влияние тестостерона, а также изменений его концентрации на динамику пуринового обмена и подагру.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, тестостерон, андрогены, гипогонадизм, ожирение, цитокины

Для цитирования: Паневин Т.С. Влияние тестостерона на пуриновый обмен и подагру. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(3):11–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-11-17.

Influence of testosterone on purine metabolism and gout

T.S. Panevin^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Consultative and Diagnostic center of the General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation; Bld. 4, 7 Kolimazhnyi per., Moscow 119019, Russia

Contacts: Taras Sergeevich Panevin tarasel@list.ru

Many different factors are involved in the regulation of purine metabolism. An important role is played by the level of sex hormones: high concentrations of androgens lead to a higher, and estrogen – to a lower level of uric acid. However, according to the results of numerous studies, it has been shown that the effect of sex hormones is not limited only to the uric acid concentration. Sex hormones affect inflammatory processes in the body by modulating the production of pro-inflammatory cytokines and regulating the corresponding signaling pathways. Androgen deficiency can lead to obesity and metabolic disorders, which can contribute to the development and course of gout. This review examines the effect of testosterone, as well as the effect of changes in its concentration on the dynamics of purine metabolism and gout.

Key words: gout, hyperuricemia, uric acid, testosterone, androgens, hypogonadism, obesity, cytokines

For citation: Panevin T.S. Influence of testosterone on purine metabolism and gout. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(3):11–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-11-17.

Введение

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуринов у людей и высших приматов. Ее образование осуществляется преимущественно

печенью, а выведение – в основном почками и кишечником [1]. Физиологическое увеличение концентрации МК в сыворотке крови происходит с возрастом. Кроме того, в популяции уровень МК выше у мужчин,

чем у женщин [2]. Концентрация МК начинает увеличиваться в пубертате, одновременно с повышением уровня тестостерона. У девочек, несмотря на увеличение уровня тестостерона, повышение уровня МК не происходит, либо происходит, но в меньшей степени, что, вероятно, связано с одновременным увеличением уровня эстрадиола. Значения МК, соответствующие таковым у взрослых, достигаются в возрасте 15–17 лет. Такой прирост наблюдается вне зависимости от исходного индекса массы тела (ИМТ) и нормального/повышенного уровня МК [3, 4]. Кроме того, отмечена связь между уровнем МК и распределением подкожной жировой клетчатки у подростков с ожирением, а также более высоким уровнем МК и преобладанием абдоминального ожирения [5]. Эпидемиологические исследования показали, что частота развития гиперурикемии (ГУ) у мужчин выше, чем у женщин [6]. Отмечено, что у детей избыточная масса тела сама по себе играет меньшую роль в генезе повышения МК в сравнении с уровнем тестостерона, даже у девочек [7].

Мишенью андрогенов являются практически все органы и ткани. Свое действие андрогены реализуют посредством внутриклеточных андрогенных рецепторов, которые, как и эстрогеновые рецепторы, имеют 2 изоформы (AR-A и AR-B) [8, 9]. Тестостерон — основной андроген в мужском организме, ответственный за поддержание сперматогенеза и мужской фертильности, синтезирующийся преимущественно в клетках Лейдига. Андрогенный эффект тестостерона, и особенно его активного метаболита — дигидротестостерона, образующегося под действием 5 α -редуктазы, на порядок выше такового у других андрогенов — дегидроэпиандростерона и андростендиона [10].

Влияние тестостерона на уровень мочевой кислоты

Тестостерон — важный и независимый фактор, влияющий на уровень МК. В исследованиях отмечено ингибирующее действие тестостерона на почечный клиренс МК [11]. Повышение уровня тестостерона может не только влиять на реабсорбцию МК в почечных канальцах, но также увеличивать синтез пуриновых нуклеотидов в печени, активируя фермент ксантиноксидазу [12].

В отечественном исследовании асимптоматической ГУ у профессиональных спортсменов высокий сывороточный уровень тестостерона имели 208 (16,4 %) спортсменов-мужчин и только 5 (0,57 %) женщин, при этом уровень тестостерона положительно коррелировал с сывороточным уровнем МК [13]. Однако, согласно результатам исследования R. Rosen и соавт., включавшем 38 человек с бессимптомной ГУ и 31 человека с нормальным уровнем МК, не имеющих жалоб со стороны репродуктивной системы, не отмечено достоверной разницы в концентрациях тестостерона и 17 β -эстрадиола как минимум на протяжении 12 мес [14].

В то же время у пациентов с бессимптомной ГУ отмечены достоверно более высокие показатели гемоглобина, лейкоцитов и креатинина крови, что может объяснять разницу показателей МК в данном исследовании.

Влияние избытка андрогенов на уровень МК показано и в исследованиях среди женщин. Так, гиперандрогения является важным патогенетическим компонентом при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и способствует метаболическим нарушениям [15]. Отмечено, что у женщин с СПКЯ чаще встречается ГУ. В исследовании L. Ми и соавт. (1183 женщины с СПКЯ и 10 772 женщины без СПКЯ) [16] средний уровень МК (5,16 мг/дл) и общая распространенность ГУ у женщин с СПКЯ (25,48 %) были значительно выше, чем у женщин без СПКЯ (4,52 мг/дл и 8,74 % соответственно). Данные закономерности сохранялись вне зависимости от возраста и ИМТ. После поправки на возраст, ИМТ и расчетную скорость клубочковой фильтрации анализ логистической регрессии показал, что соотношение лютеинизирующего гормона (ЛГ)/фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (отношение шансов (ОШ) 1,20; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,43) и уровень тестостерона (ОШ 1,56; 95 % ДИ 1,27–1,90) положительно коррелировали с распространенностью ГУ у женщин с СПКЯ. ГУ встречалась у 58,8 % женщин при наличии ожирения и СПКЯ, что примерно в 3 раза выше, чем при СПКЯ без избытка массы тела. Терапия СПКЯ с использованием комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом прогестагенового компонента (0,035 мг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата) была ассоциирована со снижением уровня МК и индекса свободных андрогенов.

Показано, что тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ) у трансгендеров (женщина→мужчина) приводила к повышению сывороточного уровня МК, описаны даже случаи развития подагры у таких пациентов [17]. В исследовании H. Kurahashi и соавт. [18] статистически значимое повышение концентрации МК в сыровотке крови наблюдалось после 3 мес ТЗТ тестостерона энантатом у трансгендеров, повышенная концентрация сохранялась по меньшей мере на протяжении года (4,2 мг/дл — до лечения; 5,4; 5,6; 5,5 мг/дл — через 3, 6 и 12 мес терапии соответственно). При сравнении различных режимов введения препаратов ТЗТ (внутримышечная инъекция тестостерона энантата: 125 мг 1 раз/2 нед, 250 мг 1 раз/3 нед и 250 мг 1 раз/2 нед) после 3 мес ТЗТ в группе с дозой 250 мг 1 раз/2 нед наблюдался достоверно более высокий уровень МК (43,4 %) в сыровотке крови, чем в 2 других группах (29,0 % и 29,2 %), что может говорить о дозозависимом эффекте. Изначально ни у одного пациента не было ГУ ($\geq 7,0$ мг/дл), однако она была зарегистрирована во всех 3 группах уже через 3 мес после начала терапии (5,0 % в группе с дозой

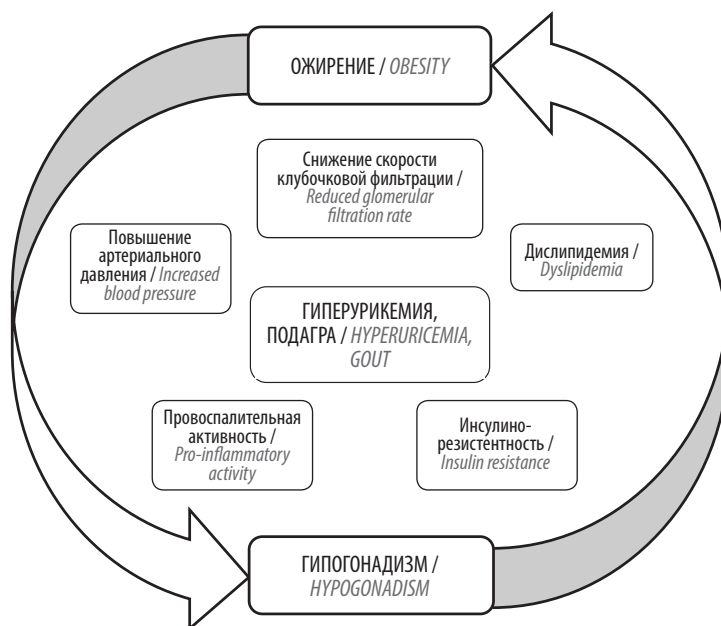
125 мг 1 раз/2 нед, 10,5 % в группе с дозой 250 мг 1 раз/3 нед и 14,8 % в группе с дозой 250 мг 1 раз/2 нед). Согласно результатам исследований, максимальная концентрация тестостерона в сыворотке крови достигалась сразу после инъекции, что сочеталось с наиболее высокими показателями МК [19]. После начала ТЗТ было отмечено снижение уровня эстрадиола. Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению значений систолического и диастолического артериального давления в течение периода наблюдения, а также к повышению уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Данные факторы могут также влиять на повышение уровня МК [20]. Кроме того, в исследовании К. Руй и соавт. [17] показана положительная корреляция между повышением уровня МК и сывороточного креатинина (коэффициент регрессии 0,59; 95 % ДИ 0,296–0,883; $p = 0,0001$). Поскольку уровень сывороточного креатинина отражает мышечный объем, а мышечная ткань является одним из основных источников пуринов, повышение МК по крайней мере частично связано с ростом мышечной массы, что может быть обусловлено самим процессом увеличения числа и объема мышечных волокон, а также увеличением потребления аденозинтрифосфата.

Влияние дефицита тестостерона на пуриновый обмен

Дефицит тестостерона, как и его избыток, оказывает влияние на пуриновый обмен. Низкий уровень андрогенов ассоциирован с эректильной дисфункцией, снижением мышечной массы и ожирением, поражением суставов, хронической болезнью почек, сахарным

диабетом II типа (СД2), сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также снижением минеральной плотности костной ткани [21–24]. Низкий уровень сывороточного тестостерона также отмечен у пациентов с метаболическим синдромом. Механизмом снижения уровня тестостерона у таких лиц может быть нарушение нисходящей регуляции со стороны гипоталамо-гипофизарной системы [25, 26]. Избыточная масса тела и дефицит тестостерона имеют взаимное влияние, образуя порочный круг метаболических нарушений (см. рисунок) [27]. Некоторые авторы предлагают считать дефицит тестостерона одним из компонентов метаболического синдрома у мужчин [28]. Отдельные составляющие метаболического синдрома могут оказывать влияние на функцию гонад. В австралийском перекрестном исследовании 1089 пациентов с СД2 у 36,5 % пациентов наблюдался гипогонадизм [29]. Также отмечена тесная связь гипогонадизма с инсулинорезистентностью и дислипидемией [30]. Показано, что ТЗТ способствует уменьшению массы тела и окружности талии у пациентов с СД2 [31]. Диагноз гипогонадизма устанавливается на основании клинической картины и лабораторных данных. Уровень общего тестостерона ≤ 8 нмоль/л свидетельствует о гипогонадизме; пациенты с уровнем общего тестостерона < 12 нмоль/л, но > 8 нмоль/л, нуждаются в определении уровня свободного тестостерона [32].

В исследовании W. Сао и соавт. среди 205 мужчин с СД2 была оценена взаимосвязь между уровнем половых гормонов и концентрацией МК сыворотки крови [33]. Пациенты были разделены на 4 группы на основе квартилей МК: группа Q1 (133–260 мкмоль/л); группа Q2



«Порочный круг» патогенетических нарушений, способствующих развитию гиперурикемии и подагры
The “vicious circle” of pathogenetic disorders that contribute to the development of hyperuricemia and gout



(260–308 мкмоль/л); группа Q3 (308–380 мкмоль/л) и группа Q4 (380–602 мкмоль/л). Из 205 исследуемых 70 (34,2 %) пациентов имели уровень тестостерона <12 нмоль/л. Повышение МК достоверно ассоциировалось со снижением уровня тестостерона, ЛГ, ФСГ, глобулина, связывающего половые гормоны, и увеличением уровня дегидроэпиандростерона, ИМТ, окружности талии, гликированного гемоглобина, креатинина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Многофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение ИМТ и МК являлись факторами риска развития гипогонадизма, однако его оценка проводилась исключительно на основании уровня тестостерона и не учитывала клиническую картину.

Снижение уровня тестостерона у пациентов с ГУ и подагрой может быть обусловлено отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в тестикулярной ткани, индуцирующим окислительное повреждение [34]. Кроме того, дефицит тестостерона приводит к снижению синтеза белка и повышению уровня эндогенных пуринов. Наконец, снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, может приводить к снижению уровня общего тестостерона [35].

Уровень МК положительно коррелирует с концентрацией креатинина. МК индуцирует повреждение эндотелиальных клеток, усиливая внутриклеточный окислительный стресс и повышая экспрессию С-реактивного белка и внутриклеточную активность оксида азота. В почках МК активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и инициирует почечный афферентный артериолярный склероз, гломерулярную гипертрофию и атеросклероз [36]. Было показано, что почечная дисфункция вызывает дисфункцию гипоталамуса на гипофизарной оси и снижает секрецию тестостерона [37].

Длительная гиперинсулинемия может нарушать углеводный обмен и ослаблять активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, что способствует активации гликолитического метаболизма промежуточного синтеза рибозо-5-фосфата и приводит к повышению уровня МК [38]. Инсулинорезистентность является независимым фактором риска гипогонадизма, что может быть обусловлено следующим механизмом: в норме инсулин стимулирует экспрессию гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и его последующую секрецию [39]; инсулинорезистентность снижает секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, что вызывает снижение концентрации ЛГ и тестостерона; гипогонадизм приводит к быстрому увеличению массы тела, что еще больше усугубляет нарушение липидного обмена.

В большинстве случаев ГУ протекает асимптоматически, однако примерно в 20 % случаев она приводит к подагре, являясь единственным доказанным на сегодняшний день патогенетическим фактором риска ее

возникновения [40]. В исследовании Мухина И.В. и соавт. среди 107 пациентов с подагрой было отмечено снижение уровня тестостерона и эстрадиола, особенно выраженное при наличии хронического артрита и нефропатии. Однако назначение парентеральной ТЗТ приводило к достоверному снижению уровня МК. Кроме того, было отмечено 3-кратное уменьшение числа вовлеченных суставов при использовании противовоспалительной терапии и ТЗТ в сравнении с применением только противовоспалительной терапии [41].

В исследовании E. Masinello и соавт. были выявлены достоверно более низкие уровни ЛГ, ФСГ и 17β-эстрадиола, а также увеличение соотношения тестостерон/17β-эстрадиол у 60 мужчин и 12 женщин с подагрой. В ответ на 5-дневную стимуляционную пробу с 50 мг кломифена в группе с подагрой был отмечен менее выраженный рост вышеуказанных показателей [42].

В другом исследовании среди 179 больных подагрой с активным артритом и 47 человек группы контроля уровень тестостерона в сыворотке крови при остром ($3,74 \pm 1,42$ нг/мл) или хроническом ($4,90 \pm 2,02$ нг/мл) подагрическом артрите был достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами группы контроля ($6,13 \pm 1,48$ нг/мл), а также при сравнении между группами с острым и хроническим артритом ($p < 0,001$) [43].

Важную роль в генезе подагрического артрита играют нейтрофилы, имеющие на своей поверхности толл-подобные рецепторы. Возбуждение толл-подобных рецепторов вызывает активацию ядерного фактора κВ (NF-κВ), что приводит в том числе к повышению уровня провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 1β [44].

Половые гормоны способны модулировать различные иммунные факторы. При анализе механизмов, связанных с ожирением, было показано, что провоспалительные цитокины в крови, секретируемые макрофагами жировой ткани, снижают выработку тестостерона через путь оси гипоталамус-гипофиз-яичко [45]. Кроме того, ИЛ-1β и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) непосредственно ингибируют секрецию тестостерона в клетках Лейдига [46, 47]. Многие возраст-ассоциированные состояния сопровождаются провоспалительным статусом [48]. Высокие уровни ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в сочетании с низким уровнем тестостерона в сыворотке крови часто обнаруживают у пациентов с хроническими заболеваниями [23, 49]. Кроме того, отмечено что орхидэктомия у мышей увеличивает экспрессию макрофагами толл-подобного рецептора 4, который индуцирует активацию путей неспецифического иммунитета [50].

Напротив, тестостерон оказывает ингибирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов [51]. Он угнетает экспрессию молекул адгезии и ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в различных типах клеток [52]. Кроме того, было показано, что терапия тестостероном снижает уровень данных цитокинов у мужчин с гипогонадизмом [53],

а также ингибирует миграцию нейтрофилов и воспаление височно-нижнечелюстного сустава у крыс [54]. Проводились попытки исследования влияния половых гормонов на регуляцию активации нейтрофилов в условиях избытка МК *in vitro* [55]. Кристаллы МУН в низких концентрациях способны снижать скорость апоптоза нейтрофилов, но при более высоких концентрациях кристаллы МК вызывают индукцию лизиса клеток с выбросом внеклеточной нейтрофильной ловушки — NETosis (Neutrophil Extracellular Trap). Согласно результатам данного исследования, тестостерон, эстрадиол и прогестерон, вероятно, не способны ингибировать МУН-обусловленный NETosis.

Показано, что андрогены могут подавлять сигнальный путь NF-κB, который связан с усилением апоптоза макрофагов [56] и снижением экспрессии ФНО-α и ИЛ-1β [57]. Предполагается, что снижение уровня андрогенов имеет обратный эффект и способствует активации NF-κB.

Кроме того, существуют работы по взаимодействию альфа-протеинкиназы 1, также известной как альфа-киназа 1 (ALPK1), и тестостерона. ALPK1 может индуцировать экспрессию ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-8 в клетках THP1 и эмбриональной почки человека 293 (HEK293) [58]. Хотя точная функция ALPK1 в мужской репродуктивной системе остается неясной, установлено, что ALPK1 может снижать выработку тестостерона. Отмечена активация с помощью ALPK1 сигнального пути MAPK, который регулирует синтез тестостерона посредством контроля экспрессии стероидогенных генов в клетках Лейдига [59]. Тестостерон может оказывать ингибирующее действие на ALPK1. Таким образом, взаимодействие тестостерона и ALPK1 носит

антагонистический характер и также может вносить вклад в развитие подагрического воспаления.

Наконец, ТЗТ может влиять и на течение другого заболевания вследствие ГУ — мочекаменной болезни. В отечественном исследовании С.Ю. Калинин и соавт. с участием 65 пациентов с гипогонадизмом после 28 нед терапии препаратом тестостерона ундеcanoат 1000 мг было отмечено достоверное снижение уровня МК сыворотки крови с 440 (389,4; 515,0) до 403 (382; 465) мкмоль/л ($p = 0,001$), суточной экскреции МК с 4,9 (4,0; 5,7) до 4,2 (4,0; 5,1) ммоль/сут ($p = 0,009$), а также увеличение pH мочи с 5,5 (5,0; 5,5) до 6,0 (5,8; 6,4) ($p < 0,001$) [60]. Улучшение pH может быть обусловлено улучшением инсулинорезистентности под действием ТЗТ, что приводит к увеличению аммионогенеза и снижению экскреции органических кислот.

Заключение

Такими образом, тестостерон оказывает комплексное, разнонаправленное влияние на пуриновый обмен и течение подагры. Помимо повышения уровня МК, за счет анаболического эффекта и снижения почечной экскреции уратов, андрогены модулируют реакции неспецифического иммунитета, в целом направленные на снижение воспалительной активности. Дефицит тестостерона приводит к развитию метаболических нарушений, в том числе ГУ, и, вероятно, повышает риск развития подагры. Поскольку большинство больных подагрой страдают метаболическим синдромом, у таких пациентов должен проводиться скрининг гипогонадизма. Вопрос влияния ТЗТ, а также различных путей введения тестостерона на течение подагры остается открытым и требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. de Oliveira E.P., Burini R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4:12. DOI: 10.1186/1758-5996-4-12.
2. Doghramji P.P., Wortmann R.L. Hyperuricemia and gout: new concepts in diagnosis and management. *Postgrad Med* 2012;124(6):98–109. DOI: 10.3810/pgm.2012.11.2616.
3. Garbagnati E., Boschetti M. Uric acid homeostasis in lean and obese girls during pubertal development. *Metabolism* 1994;43(7):819–21. DOI: 10.1016/0026-0495(94)90060-7.
4. Garbagnati E. Urate changes in lean and obese boys during pubertal development. *Metabolism* 1996;45(2):203–5. DOI: 10.1016/s0026-0495(96)90054-2.
5. Wabitsch M., Hauner H., Heinze E. et al. Body-fat distribution and changes in the atherogenic risk-factor profile in obese adolescent girls during weight reduction. *Am J Clin Nutr* 1994;60(1):54–60. DOI: 10.1093/ajcn/60.1.54.
6. Stamp L.K., Wells J.E., Pitama S. et al. Hyperuricaemia and gout in New Zealand rural and urban Māori and non-Māori communities. *Intern Med J* 2013;43(6):678–84. DOI: 10.1111/imj.12062.
7. Denzer C., Muche R., Mayer H. et al. Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(9):1225–32. DOI: 10.1515/jpem.2003.16.9.1225.
8. Liegibel U.M., Sommer U., Boercoek I. et al. Androgen receptor isoforms AR-A and AR-B display functional differences in cultured human bone cells and genital skin fibroblasts. *Steroids* 2003;68(14):1179–87. DOI: 10.1016/j.steroids.2003.08.016.
9. Lindzey J., Kumar M.V., Grossman M. et al. Molecular Mechanisms of Androgen Action. *Vitam Horm* 1994;49:383–432. DOI: 10.1016/s0083-6729(08)61151-6.
10. Walker W.H. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;365(1546):1557–69. DOI: 10.1098/rstb.2009.0258.
11. Pizzichini M., Di Stefano A., Resconi G. et al. Influence of testosterone on purine nucleotide turnover in rat kidney. *Horm Metab Res* 1990;22(6):334–8. DOI: 10.1055/s-2007-1004914.
12. Marinello E., Leoncini R., Terzuoli L. et al. Effect of testosterone on purine nucleotide metabolism in rat liver.

- Horm Metab Res 2004;36(9):614–9.
DOI: 10.1055/s-2004-825923.
13. Елисеев М.С., Выходец И.Т., Круглова И.В. и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. Современная ревматология 2018;12(3):82–8. [Eliseev M.S., Vykhodets I.T., Kruglova I.V. et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2018;12(3):82–8. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88.
14. Rosen R., Tomer Y., Carel R., Weinberger A. Serum 17-beta-estradiol and testosterone levels in asymptomatic hyperuricaemic men. Clin Rheumatol 1994;13(2):219–23. DOI: 10.1007/BF02249015.
15. Condorelli R.A., Calogero A.E., Di Mauro M. et al. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index. J Endocrinol Invest 2018;41(4):383–8. DOI: 10.1007/s40618-017-0762-3.
16. Mu L., Pan J., Yang L. et al. Association between the prevalence of hyperuricemia and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol 2018;16(1):104. DOI: 10.1186/s12958-018-0419-x.
17. Pui K., Waddell C., Dalbeth N. Early onset of hyperuricaemia and gout following treatment for female to male gender reassignment. Rheumatology (Oxford) 2008;47(12):1840–1. DOI: 10.1093/rheumatology/ken391.
18. Kurahashi H., Watanabe M., Sugimoto M. et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. Endocr J 2013;60(12):1321–7. DOI: 10.1507/endocr.jej13-0203.
19. Ebert T., Jockenhövel F., Morales A., Shabsigh R. The Current Status of Therapy for Symptomatic Late-Onset Hypogonadism with Transdermal Testosterone Gel. Eur Urol 2005;47(2):137–46. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.09.015.
20. Sultan S., Irfan S.M., Murad S. Clinico-Epidemiological Profile of Patients with Polycythaemia Rubra Vera – a Five Year Experience from a Tertiary Care Center. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(3):1531–3. DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.3.1531.
21. Dousdampanis P., Trigka K., Fourtounas C., Bargham J.M. Role of testosterone in the pathogenesis, progression, prognosis and comorbidity of men with chronic kidney disease. Ther Apher Dial 2013;18(3):220–30. DOI: 10.1111/1744-9987.12101.
22. Ghazi S., Zohdy W., Elkhiat Y., Shamloul R. Serum testosterone levels in diabetic men with and without erectile dysfunction. Andrologia 2012;44(6):373–80. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2012.01292.x.
23. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. J Endocrinol 2013;217(3):R25–45. DOI: 10.1530/joe-12-0455.
24. Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24(4):485–91. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801183.
25. Corona G., Mannucci E., Petrone L. et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. Int J Impot Res 2006;18(2):190–7. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901391.
26. Anderson P., Critchley J., Chan J. et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. Int J Obes 2001;25(12):1782–8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801837.
27. Mårin P., Arver S. Androgens and abdominal obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1998;12(3):441–51. DOI: 10.1016/s0950-351x(98)80191-2.
28. Corona G., Mannucci E., Forti G., Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. Int J Androl 2009;32(6):587–98. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x.
29. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(8):2341–53. DOI: 10.1210/jc.2011-0118.
30. Al Hayek A.A., Khader Y.S., Jafal S. et al. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. J Family Community Med 2013;20(3):179–86. DOI: 10.4103/2230-8229.122006.
31. Corona G., Giagulli V.A., Maseroli E. et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. J Endocrinol Invest 2016;39(9):967–81. DOI: 10.1007/s40618-016-0480-2.
32. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. J Androl 2009;30(1):1–9. DOI: 10.2164/jandrol.108.006486.
33. Cao W., Zheng R.D., Xu S.H. et al. Association between Sex Hormone and Blood Uric Acid in Male Patients with Type 2 Diabetes. Int J Endocrinol 2017;2017:4375253. DOI: 10.1155/2017/4375253.
34. Lim J.H., Kim Y.K., Kim Y.S. et al. Relationship between serum uric Acid levels, metabolic syndrome, and arterial stiffness in Korean. Korean Circ J 2010;40(7):314–20. DOI: 10.4070/kcj.2010.40.7.314.
35. Tong G., Hua X., Zhong Y. et al. Intensive insulin therapy increases sex hormone-binding globulin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Eur J Endocrinol 2014;170(2):237–45. DOI: 10.1530/EJE-13-0557.
36. Zharikov S., Krotova K., Hu H. et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 2008;295(5):C1183–90. DOI: 10.1152/ajpcell.00075.2008.
37. Kuczera P., Adamczak M., Wiecek A. Endocrine Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki) 2015;36(2):109–18. DOI: 10.1515/prilozi-2015-0059.
38. Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. Obes Rev 2000;1(1):47–56. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2000.00008.x.
39. Christian C.A., Moenter S.M. The neurobiology of preovulatory and estradiol-induced gonadotropin-releasing hormone surges. Endocr Rev 2010;31(4):544–77. DOI: 10.1210/er.2009-0023.
40. Shiozawa A., Szabo S.M., Bolzani A. et al. Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review. J Rheumatol 2017;44(3):388–96. DOI: 10.3899/jrheum.160452.
41. Mukhin I.V., Ignatenko G.A., Nikolenko V.Y. Dys hormonal disorders in gout: experimental and clinical studies. Bull Exp Biol Med 2002;133(5):491–3. DOI: 10.1023/a:1019826107916.
42. Marinello E., Riario-Sforza G., Marcolongo R. Plasma follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and sex hormones in patients with gout. Arthritis Rheum 1985;28(2):127–31. DOI: 10.1002/art.1780280203.
43. He Y., Yang Q., Qing Y. Altered expression of androgen and its receptor might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis. Gout and Hyperuricemia 2015;2(2):56–61. DOI: 10.3966/GH1506020203.
44. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология 2016;54(1):60–77. [Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice

- 2016;54(1):60–77. (In Russ.)).
DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
45. Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H.
Testosterone and insulin resistance
in the metabolic syndrome and T2DM
in men. *Nat Rev Endocrinol*
2013;9(8):479–93.
DOI: 10.1038/nrendo.2013.122.
46. Hong C.Y., Park J.H., Ahn R.S. et al.
Molecular Mechanism of Suppression
of Testicular Steroidogenesis by
Proinflammatory Cytokine Tumor
Necrosis Factor Alpha. *Mol Cell Biol*
2004;24(7):2593–604.
DOI: 10.1128/mcb.24.7.2593-2604.
47. Hales D.B. Interleukin-1 inhibits
Leydig cell steroidogenesis primarily
by decreasing 17 alpha-hydroxylase/C17-
20 lyase cytochrome P450 expression.
Endocrinology 1992;131(5):2165–72.
DOI: 10.1210/endo.131.5.1425417.
48. Vodo S., Bechi N., Petroni A. et al.
Testosterone-induced effects
on lipids and inflammation.
Mediators Inflamm 2013;2013:183041.
DOI: 10.1155/2013/183041.
49. Yang Y., Lv X., Huang W. et al.
Study of androgen and atherosclerosis
in old-age male. *J Zhejiang
Univ Sci* 2005;6(9):931–5.
DOI: 10.1631/jzus.2005.b0931.
50. Rettew J.A., Huet-Hudson Y.M.,
Marriott I. Testosterone reduces
macrophage expression in the mouse
of toll-like receptor 4, a trigger for
inflammation and innate immunity.
Biol Reprod 2008;78(3):432–7.
DOI: 10.1095/biolreprod.107.063545.
51. Coletta R.D., Reynolds M.A., Martelli-
Junior H. et al. Testosterone stimulates
proliferation and inhibits interleukin-6
production of normal and hereditary
gingival fibromatosis fibroblasts. *Oral
Microbiol Immunol* 2002;17(3):186–92.
DOI: 10.1034/j.1399-302x.2002.170309.x.
52. Corrales J.J. Androgen-replacement
therapy depresses the ex vivo production
of inflammatory cytokines by circulating
antigen-presenting cells in aging type-2
diabetic men with partial androgen
deficiency. *J Endocrinol*
2006;189(3):595–604.
DOI: 10.1677/joe.1.06779.
53. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D. et al.
The effect of testosterone replacement
on endogenous inflammatory cytokines
and lipid profiles in hypogonadal men.
J Clin Endocrinol Metab 2004;89(7):3313–8.
DOI: 10.1210/jc.2003-031069.
54. Torres-Chávez K.E., Sanfins J.M.,
Clemente-Napimoga J.T. et al. Effect
of gonadal steroid hormones on formalin-
induced temporomandibular joint
inflammation. *Eur J Pain*
2012;16(2):204–16.
DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.06.007.
55. Chen J.J., Lee S.S., Leu S.M. et al.
Sex Steroids and the Induction
of Human Neutrophil Cell Death
by Monosodium Urate Crystals.
Adaptive Medicine 2018;10(4):155–60.
DOI: 10.4247/am.2018.abi218.
56. Cutolo M., Capellino S., Montagna P. et al.
Sex hormone modulation of cell growth
and apoptosis of the human monocytic/
macrophage cell line. *Arthritis Res*
Ther 2005;7(5):R1124–32.
DOI: 10.1186/ar1791.
57. Corcoran M.P., Meydani M., Lichtenstein A.H.
et al. Sex hormone modulation of proin-
flammatory cytokine and C-reactive
protein expression in macrophages
from older men and postmenopausal
women. *J Endocrinol* 2010;206(2):217–24.
DOI: 10.1677/joe-10-0057.
58. Wang S.J., Tu H.P., Ko A.M.S. et al.
Lymphocyte α -kinase is a gout-suscep-
tible gene involved in monosodium urate
monohydrate-induced inflammatory
responses. *J Mol Med* 2011;89(12):1241–51.
DOI: 10.1007/s00109-011-0796-5.
59. Zheng D., Zhao Y., Shen Y. et al.
Orexin A-mediated stimulation
of 3 β -HSD expression and testosterone
production through MAPK signaling
pathways in primary rat Leydig cells.
J Endocrinol Invest 2014;37(3):285–92.
DOI: 10.1007/s40618-013-0035-8.
60. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю.,
Камалов А.А., Тишова Ю.А. Роль кор-
рекции гипогонадизма в лечении
и профилактике мочекаменной болез-
ни у мужчин с метаболическим син-
дромом. *Проблемы эндокринологии*
2015;61(2):12–20. [Gusakova D.A.,
Kalinchenko S.Y., Kamalov A.A.,
Tishova Y.A. The role of correction
of hypogonadism in the treatment
and prophylaxis of urolithiasis
in the men presenting with metabolic
syndrome. *Problems of Endocrinology*
2015;61(2):12–20. (In Russ.)].
DOI: 10.14341/probl201561212-20.

ORCID автора / ORCID of author

Т.С. Паневин / T.S. Panevin: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.