



ТЕСТОСТЕРОН И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© К.О. Кузнецов^{1*}, Р.Р. Хайдарова², Р.Х. Хабибуллина³, Е.С. Стыценко⁴, В.И. Философова³, И.Р. Нуриахметова², Э.М. Хисамеева², Г.С. Важоров⁵, Ф.Р. Хайбуллин², Е.А. Иванова⁶, К.В. Горбатова⁶

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

⁶Курский Государственный Медицинский Университет, Курск, Россия

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративным заболеванием, которое становится причиной деменции в половине случаев ее возникновения. БА, как правило, обнаруживается у людей старше 65 лет. Этиопатогенез заболевания является многофакторным и включает генетические факторы, нарушения питания, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и старение. Половые гормоны оказывают важное влияние на развитие БА, о чем свидетельствует большая заболеваемость у женщин, чем у мужчин. Учитывая значительное влияние тестостерона (Т) на поддержание нормального функционирования головного мозга, настоящее исследование направлено на оценку влияния андроген-депривационной терапии, а также терапии тестостероном на риск развития и прогрессирования БА. Хотя между исследованиями существует некоторое клиническое несоответствие, андрогены оказывают значительное влияние на функцию головного мозга и полезны для пациентов с БА. Низкие уровни циркулирующих андрогенов следует рассматривать как существенный фактор риска развития БА и потери памяти. При сниженном уровне Т в плазме мужчин его введение способствует повышению когнитивной работоспособности и памяти, лечение следует начинать на ранней стадии заболевания. У мужчин и женщин с БА андрогены улучшают психическое состояние и замедляют прогрессирование заболевания, оказывая протективное действие. В будущем необходимо проведение исследований на большой популяции с учетом факторов индивидуальности и более конкретным подходом к оценке когнитивных функций и причинной-следственной связи введения Т при БА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера; тестостерон; андрогены; андроген-депривационная терапия; когнитивные функции.

TESTOSTERONE AND ALZHEIMER'S DISEASE

© Kirill O. Kuznetsov^{1*}, Regina R. Khaidarova², Renata H. Khabibullina³, Elena S. Stytsenko⁴, Victoria I. Filosofova³, Irina R. Nuriakhmetova², Elza M. Hisameeva², Georgiy S. Vazhorov⁵, Farkhat R. Khaibullin², Elizaveta A. Ivanova⁶, Kristina V. Gorbatova⁶

¹N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²Bashkir state medical university, Ufa, Russia

³First Pavlov state medical university of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint Petersburg state pediatric medical university, Saint-Petersburg, Russia

⁵I. N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

⁶Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that causes dementia in half of the cases. Asthma is usually found in people over 65 years of age. The etiopathogenesis of the disease is multifactorial and includes genetic factors, nutritional disorders, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and aging. Sex hormones have an important influence on the development of AD, as evidenced by a higher incidence in women than in men. Considering the significant influence of T on the maintenance of normal brain function, the present study is aimed at evaluating the impact of androgen deprivation therapy (ADT), as well as testosterone therapy, on the risk of AD development and progression. Although there is some clinical inconsistency between studies, androgens have a significant effect on brain function and are beneficial for AD patients. Low levels of circulating androgens should be considered as a significant risk factor for the development of AD and memory loss. With a reduced level of T in the plasma of men, its administration improves cognitive performance and memory, treatment should be started at an early stage of the disease. In men and women with AD, androgens improve mental state and slow the progression of the disease, providing a protective effect. In the future, it is necessary to conduct studies on a large population, taking into account personality factors and a more specific approach to assessing cognitive functions and the causal relationship of T administration in AD.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; testosterone; androgens; androgen deprivation therapy; cognitive functions.



ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративным заболеванием, которое становится причиной деменции в половине случаев ее возникновения [1]. БА, как правило, обнаруживается у людей старше 65 лет. Этиопатогенез заболевания является многофакторным и включает генетические факторы, нарушения питания, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и старение [2]. БА характеризуется аномальным отложением бета-амилоида в нейронах с образованием внеклеточных бляшек, ответственных за дегенерацию нейронов [3], а также за дисфункцию синапсов [4].

Половые гормоны оказывают важное влияние на развитие БА, о чем свидетельствует большая заболеваемость у женщин, чем у мужчин [5]. В исследованиях, проведенных на клеточных культурах [6] и на животных моделях БА [7, 8], было продемонстрировано, что уровень тестостерона (Т) тесно связан с эффективностью функционирования нейронов, а также способен снижать отложение бета-амилоида в головном мозге. Т стимулирует фагоцитоз микроглии, удаляя отложения бета-амилоида и ингибируя воспалительную реакцию [9]. На крысиной модели БА было показано, что Т предотвращает снижение когнитивных функций путем поглощения свободных радикалов, тем самым усиливая синаптическую пластичность [8, 10], также Т регулирует биоэнергетику нейронов, повышая митохондриальную функцию [11], повышает антиоксидантную активность и предотвращает нейродегенеративные расстройства. Кроме того, Т снижает инсулинорезистентность [12], а также предотвращает процессы старения сосудов и нейронов, увеличивая активность eNOS и стимулируя экспрессию SIRT1 [13]. Т-опосредованное повышение экспрессии белка SYN приводило к улучшению поведенческих показателей и обучаемости в модели ускоренного старения мышей [14].

У мужчин низкие уровни Т в сыворотке крови коррелируют с риском развития БА [15]. Напротив, высокие уровни свободного Т в сыворотке крови обоих полов, по-видимому, оказывают протекторное действие в отношении развития БА [16]. J. Lee и соавт. обнаружили, что высокий уровень свободного Т у пожилых пациентов, которые были обследованы при помощи магнитно-резонансной томографии, коррелировал с более низким отложением бета-амилоида, а также с меньшей выраженностью когнитивных нарушений, в то время как свободный эстрадиол не оказывал значимого влияния на вышеуказанные параметры у обоих полов [16]. Это исследование показало, что Т оказывает наибольшую активность на ранней стадии патологического накопления бета-амилоида. Другие исследования показали, что низкий уровень Т в сыворотке крови у мужчин был связан с повышенным отложением бета-амилоида, что приводило к развитию БА [16, 17] и синаптической дисфункции с последующим снижением когнитивных функций [4].

Цель исследования — учитывая значительное влияние Т на поддержание нормального функционирования головного мозга, настоящее исследование направлено на оценку влияния андроген-депривационной терапии (АДТ), а также терапии Т на риск развития и прогрессирования БА.

ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Наличие большого количества андрогенных рецепторов (АР) в головном мозге предполагает, что андрогены играют соответствующую физиологическую роль в функционировании нейронов. АР в основном локализованы в гипоталамусе и миндалевидном теле, которые играют важную роль в процессе обучения и запоминания, а также в конечном и спинном мозге [18]. Нейротрофический эффект Т заключается в активации АР и предотвращении отложения бета-амилоида на нейронах как за счет прямого действия, так и опосредованно, через действие метаболита 17 β -эстрадиола [19]. Т улучшает энергетический обмен и снижает окислительный стресс в нейронах [20], а также понижает активность бета-секретазы-1 (BACE-1), которая участвует в образовании бета-амилоида [21]. Влияние Т на клеточную биоэнергетику является более выраженным, чем у других половых гормонов, включая прогестерон и эстрогены [22]. Влияние Т на нейроны является сложным и обуславливается его прямым действием в сочетании с действием его метаболитов.

Т может быть подвержен процессу ароматизации и преобразоваться в 17 β -эстрадиол, превратиться в дигидротестостерон (ДГТ) под действием 5 α -редуктазы, а андростендион под действием 3 α -гидроксистероиддегидрогеназы (3 α -ГСД) может быть преобразован в 3 α -андростандиол (3 α -диол), который обладает эстрогенным эффектом и активирует рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). 17 β -эстрадиол активирует рецепторы эстрогена (ЭР), тем самым потенцируя некоторые эффекты Т. Все вышеуказанные нейростероиды участвуют в регуляции активности нейронов [23].

Однако Т оказывает нейропротекторное действие независимо от его биотрансформации в эстрадиол [21], потенцируя анти-бета-амилоидный эффект и снижая гибель нейронов [24]. Метаболит 3 α -диол представляет соответствующий интерес, поскольку является мощным нейростероидом, модулирующим рецептор ГАМК, оказывая противосудорожное действие и восстанавливая когнитивные функции [25]. Андростендиол активен в отношении рецепторов ГАМК и N-метил-D-аспартата (NMDA), которые ответственны за память, обучаемость и психоз. Примечательно, что 5 α -андростан-3 β ,17 β -диол (3 β -диол) активирует ЭР, а не АР. На РНК NMDA-рецепторов также влияют уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), которые увеличивают их экспрессию (рис. 1) [26].

Т влияет на процесс познания, улучшая синаптическую пластичность [10], а также увеличивая количество интактных клеток и плотность дендритных шипиков в области гиппокампа [7]. В случае низкого уровня Т в сыворотке крови многие биохимические и метаболические процессы в головном мозге нарушаются (рис. 1).

По результатам метаанализа было установлено, что низкий уровень Т в плазме был достоверно связан с повышенным риском развития БА, и его следует рассматривать как фактор риска ухудшения когнитивных функций у пожилых мужчин [15].

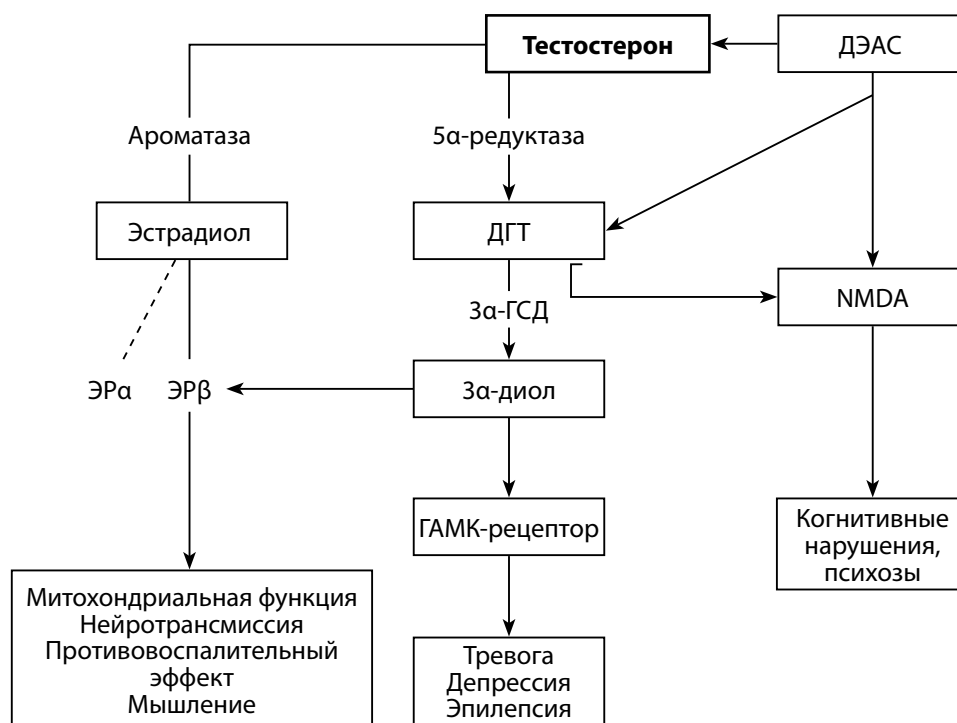


Рисунок 1. Воздействие тестостерона и его метаболитов на головной мозг.

Примечание: ДЭАС — дегидроэпиандростерон-сульфат; ДГТ — дигидротестостерон; 3α-ГСД — 3α-гидроксистероиддегидрогеназа; 3α-диол — 3α-андростандиол; NMDA — N-метил-D-аспаратат; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ЭР — рецептор эстрогена.

РОЛЬ ЭСТРАДИОЛА

В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что эстрадиол играет важную роль в регуляции эндогенного нейрогенеза, синаптической пластичности и когнитивных функций на ранней стадии БА [27], а также замедляет снижение когнитивных функций у молодых мышей [28]. У женщин эстрогены выполняют защитную функцию, направленную на замедление нейродегенерации, а с наступлением менопаузы падение их уровня в плазме крови является определяющим фактором развития БА. У женщин в менопаузе андрогены и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), постепенно снижаются [29, 30]. Эстрадиол является продуктом ароматизации Т во внегонадной ткани и регулируется экспрессией ароматазы [31]. Средний уровень андрогенов в плазме крови значительно снижается в процессе старения. Плазменный уровень общего и свободного Т в диапазоне от 65 до 74 лет по сравнению с диапазоном от 18 до 24 лет колеблется от 1,8 до 0,66 нмоль/л и от 23,61 до 10,81 пмол/л соответственно. Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭАС) и андростендион также снижаются на одну треть [29].

Тем не менее открытым остается вопрос об эффективности введения эстрогенов женщинам в менопаузе для предотвращения развития БА. Хотя некоторые исследования установили снижение заболеваемости БА и деменцией у женщин, принимающих терапию эстрогенами [32–34], ряд других исследований не выявил положительного эффекта [35, 36]. Недавнее исследование, проведенное в большой популяции, состоящей из 84 739 женщин в постменопаузе, показало, что систематическое введение эстрогенов имело корреляцию с увеличением заболеваемости БА [37]. Плацебо-контролируемые исследования показали повышенный риск заболеваемости

деменцией у женщин, которые получали конъюгированный лошадиный эстроген, в то время как прогестерон не оказывал никакого влияния [38]. А.М. Tolppanen и соавт. оценивали распространенность использования системных эстрогенов у женщин с БА и без БА. По результатам исследования авторы не выявили достоверных различий между сравниваемыми группами [39].

Заболеваемость БА связана не только с активностью эстрогена, но и с уровнем андрогенов в плазме крови, что объясняет более высокий риск развития БА у женщин по сравнению с мужчинами.

Эстрогены оказывают не противоположное, но различное влияние на мозг мужчин и женщин [40]. Они синтезируются не только в репродуктивных тканях, но и в головном мозге с последующим воздействием на ЭР [41]. Тиболон является синтетическим гормональным средством, которое обладает эстрогенной, андрогенной и прогестагенной активностью и имеет нейропротекторный эффект [42]. На сегодняшний день имеется не много исследований, посвященных оценке влияния тиболона на центральную нервную систему, однако все они подтвердили его положительное действие на процессы обучения и запоминания [43–45]. Эти исследования показывают, что комбинация Т с эстрогеном, вероятно, может иметь значение при терапии БА. Кроме того, нейропротекторное действие эстрогенов может быть связано с влиянием на сигнальную систему ИФР-1 [46], которая также играет немаловажную роль в патогенезе БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен электронный поиск публикаций в базах данных PubMed, Scopus, MEDLINE и Google Scholar. В исследование включались статьи, опубликованные с 2000 г. по настоящее время. Критериями поиска

было наличие слов «androgen deprivation therapy» AND «Alzheimer's disease»; «dementia»; «Alzheimer's disease»; «testosterone therapy» AND «Alzheimer's disease» в ключевых словах, аннотациях и названиях статей. Разногласия между авторами разрешали путем консенсуса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами было отобрано 20 статей по влиянию АДТ на когнитивные нарушения и развитие БА (табл. 1) и 17 статей, посвященных влиянию терапии Т на БА и когнитивные функции (табл. 2). Критерием включения было отсутствие онкологического анамнеза до постановки диагноза рака предстательной железы (РПЖ).

АНДРОГЕННАЯ ДЕПРИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ БА

Двадцать исследований, проведенных на больших когортах пациентов, изучали влияние АДТ на риск развития БА или деменции [47–66]. Исследования обобщены в таблице 1. Большинство (13 исследований) установили значительную корреляцию между АДТ и риском развития БА и других когнитивных нарушений [47–51, 53, 54, 58, 60, 61, 63, 65, 66], в то время как другие не выявили никакой взаимосвязи [52, 55–59, 62, 64]. Продолжительные исследования показали, что у мужчин с РПЖ, получавших АДТ, уровень Т в плазме снижался, в то время как уровень бета-амилоида увеличивался [17, 67]. Результаты систематических обзоров показывают, что мужчины с РПЖ, получающие АДТ, имеют более высокий риск развития когнитивных нарушений и деменции [68], а также симптомов депрессии [69, 70].

Противоречивые результаты, полученные в результате исследований, отражают сложность оценки влияния АДТ на функцию головного мозга и риск развития БА. S.H. Baik и соавт. на протяжении 5,5 года исследовали популяцию, состоящую из 1 238 879 пациентов, из которых 35% подвергались хирургической или химической АДТ, и они не обнаружили корреляции между АДТ и БА [57]. Однако в исследовании не учитывались: использование антиандрогенов, семейный анамнез по БА, вредные привычки, а также информация о развитии РПЖ и уровне биомаркеров. Также не принималась во внимание рутинная терапия РПЖ. Кроме того, не проводились тесты для оценки когнитивных функций. S.D. Chung и соавт. исследовали большую популяцию и продемонстрировали, что АДТ не коррелирует с риском развития БА и болезни Паркинсона [64]. Тем не менее никакой конкретной информации о пациентах в исследовании не приводится, отсутствует учет факторов индивидуальности.

Исследование K.T. Nead и соавт. [70], проведенное на популяции из 16 888 человек с РПЖ, подтвердило статистически значимую связь между АДТ (включая ее продолжительность) и БА. Из исследования исключались мужчины, получающие химиотерапию, т.к. она может приводить к когнитивной дисфункции и, соответственно, быть причиной статистических ошибок. Из пациентов с деменцией в исследование были включены только те, у кого диагноз был установлен после начала АДТ. Большие когорты пациентов, страдающих РПЖ, содержат гетерогенную популяцию, включая людей с различными

стадиями рака, а также сопутствующие факторы, такие как болевой синдром, химиотерапию, психосоциальный и эмоциональный стресс. Все эти факторы должны подлежать обязательному учету, т.к. способны самостоятельно приводить к развитию БА [71, 72] и быть причиной ошибочных выводов.

В рассмотренных нами исследованиях не учитывались уровни эстрадиола и ИФР-1, которые способны значительно влиять на снижение памяти. Использование различных методологий АДТ также оказывает большое влияние на возникновение ошибочных результатов. Так, например, у мужчин с РПЖ, получавших АДТ лучевым методом, не было обнаружено снижения когнитивных функций [56]. АДТ может проводиться с использованием различных методик, включая двустороннюю орхиэктомию или медикаментозное лечение с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антиандрогенов, а также возможна комбинированная терапия [47]. Соответственно, различные формы АДТ оказывают разное влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, что находит свое отражение в результатах исследований.

J.H. Hong и соавт. обнаружили, что снижение когнитивных функций было более выражено у пациентов, получавших антиандрогенную терапию, чем у тех, кто перенес комбинированную андрогенную блокаду, двустороннюю орхиэктомию и принимал ГнРГ [47]. У мужчин, получавших андрогенную блокаду по поводу РПЖ, были выявлены значительное повышение плазменных уровней бета-амилоида, а также повышенная тревожность и симптомы депрессии [17].

Факторы, влияющие на когнитивные функции, ассоциированные с проведением АДТ, могут также включать настроение и усталость, особенно у пациентов, чье заболевание с большой вероятностью приводит к смерти [73]. У пожилых людей достаточно сложно проводить оценку снижения когнитивных функций, т.к. оно может быть обусловлено возрастными изменениями.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БА

Влияние терапии Т на улучшение когнитивных функций и снижение прогрессирования БА исследовалось в 17 исследованиях, которые мы обобщили в таблице 2 [74–90]. Некоторые исследования показали положительно влияние Т-терапии на определенные домены когнитивных функций у здоровых и гипогонадных пожилых мужчин [75, 78–80, 85, 88–90], в то время как остальные не давали однозначных результатов [74, 76, 81, 82, 84, 87].

Большинство исследований, в которых не было выявлено улучшения когнитивных функций, были проведены на относительно здоровом населении (60–65 лет) с сексуальными, но не когнитивными нарушениями. S.M. Resnik и соавт. исследовали популяцию из 788 мужчин 65 лет с сексуальными нарушениями [74]. Авторы не обнаружили корреляции между проведением Т-терапии и когнитивными функциями. Лечение состояло из применения Т-геля в течение 90 дней с целью восстановления физиологического уровня Т в плазме крови. В исследовании G. Huang и соавт. использование Т-геля у мужчин 60 лет с низким содержанием Т в плазме не приводило к улучшению памяти [76]. P.R. Asih и соавт. получили аналогичные

Таблица 1. Влияние АДТ на когнитивные нарушения и развитие БА

Исследование	Характеристика выборки	Средний возраст	Метод исследования	Время наблюдения	Результаты
J.H. Hong и соавт., 2020 [47]	24 464 мужчины с РПЖ	АДТ — 74,1 Без АДТ — 71,0	Когортное исследование	4,98 года	АДТ имела значимую корреляцию с риском снижения когнитивных функций
W.K. Huang и соавт., 2020 [48]	23 651 мужчина с РПЖ	73	Когортное исследование	-	АДТ имела значительную корреляцию с повышенным риском развития деменции или БА
R. Jayadevappa и соавт., 2019 [49]	154 089 мужчин с РПЖ	76	Ретроспективное исследование	8,3 года	Проведение АДТ было связано с последующей диагностикой БА или деменции
A. Krasnova и соавт., 2020 [50]	100 414 мужчин с РПЖ	73	Обсервационное исследование	6 мес	АДТ коррелировала с более высоким риском развития деменции и БА
P. Jarzowski и соавт., 2019 [51]	100 пациентов, перенесших простатэктомию	50–77	Обсервационное исследование	-	Комплексная терапия РПЖ приводила к когнитивным расстройствам
D. Robinson и соавт., 2019 [52]	25 967 мужчин с РПЖ; 121 018 — контроль;	76,5	Популяционное когортное исследование	4 года	Исследование не выявило повышенного риска развития БА у мужчин, получающих АДТ
B.S. Tae и соавт., 2019 [53]	35 401 пациент с РПЖ из базы Службы национального страхования Южной Кореи	70	Проспективное исследование	7 лет	АДТ имеет корреляцию с повышенным риском развития когнитивной дисфункции
C. Nguyen и соавт., 2018 [54]	201 797 мужчин с РПЖ (94 528 пациентов получали АДТ)	66	Проспективное исследование	19 лет	АДТ имела корреляцию с более высоким риском переломов костей, сахарного диабета, деменции и ИБС
S. Marzouk и соавт., 2018 [55]	81 мужчина с РПЖ	69	Когортное исследование	1 год	АДТ не имела корреляции со снижением когнитивной функции при нематастатическом РПЖ
R. Deka и соавт., 2017 [56]	45 218 мужчин с РПЖ	Не сообщается	Обсервационное исследование	6,8 года	Статистически значимого увеличения риска развития деменции или БА на фоне АДТ не выявлено
S.H. Baik и соавт., 2017 [57]	109 815 мужчин с РПЖ	67	Анализ выживаемости	-	Риск развития БА и деменции не был связан с продолжительностью АДТ
S.M. Alibhai и соавт., 2017 [58]	77 пациентов с РПЖ + проведение АДТ; 82 пациента с РПЖ без АДТ; 82 пациента — контроль	68,9	Исследование «случай-контроль»	3 года	Проведение АДТ не имело корреляции со снижением когнитивных функций
L.T. Kao и соавт., 2017 [59]	755 мужчин с РПЖ	74,2	Проспективное исследование	5 лет	Между развитием БА и АДТ корреляции не выявлено
B. Gunlusoy и соавт., 2017 [60]	78 мужчин с метастатическим РПЖ; 78 пациентов — контроль	67,1; 68,6	Проспективное исследование	1 год	АДТ не оказывала влияния на когнитивные функции (речь, память, умственная пластичность)
K.T. Nead и соавт., 2017 [61]	9 455 мужчин с РПЖ	69,9	Обсервационное исследование	3,4 года	АДТ имела корреляцию с повышенным риском деменции
F. Khosrow-Khavar и соавт., 2017 [62]	30 903 мужчины с РПЖ	70,7	Проспективное исследование	4,3 года	АДТ не имела корреляции с повышенным риском развития деменции
L.M. Wu и соавт., 2016 [63]	19 пациентов с РПЖ, получающих АДТ; 20 — контроль	67,5; 70,0	Ретроспективное исследование	-	Пациенты, получающие АДТ, более склонны к развитию специфических когнитивных и нейроповеденческих расстройств
S.D. Chung и соавт., 2016 [64]	1335 пациентов с РПЖ; 4005 — контроль	72,2	Ретроспективное исследование	5 лет	Применение АДТ при РПЖ не имело корреляции с повышенным риском развития БА или болезни Паркинсона
K.T. Nead и соавт., 2016 [65]	16 888 мужчин с РПЖ	70,0	Ретроспективное исследование	2,7 года	АДТ увеличивала риск развития БА в общей популяции
B.D. Gonzalez и соавт., 2015 [66]	58 пациентов с РПЖ + проведение АДТ; 84 пациента с РПЖ без АДТ; 88 пациентов — контроль	67,3 67,7 69,1	Сравнительное исследование	5 лет	Проведение АДТ демонстрирует нарушение когнитивных функций через 6 и 12 мес

Примечание: АДТ — андрогенная депривационная терапия; БА — болезнь Альцгеймера; РПЖ — рак предстательной железы; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2. Влияние терапии тестостероном на БА и когнитивные нарушения

Исследование	Характеристика выборки	Средний возраст	Метод исследования	Проводимая терапия	Длительность терапии	Результат
S.M. Resnik и соавт., 2017 [74]	788 мужчин с нарушением половой функции	65	РКИ	Т-гель с дозой для поддержания физиологического уровня в плазме	4 года	Отсутствует корреляция с улучшением памяти и других когнитивных функций
E.J. Wahjoepramono и соавт., 2016 [75]	44 мужчины	≥50	РКИ	Т-гель 50 мг	24 нед	Значительное улучшение когнитивных функций
G. Huang и соавт., 2016 [76]	308 мужчин с низким Т	60	РКИ	Т-гель 7,5 г 1%	36 мес	Введение Т не улучшало когнитивные функции
P.R. Asih и соавт., 2015 [77]	44 пожилых мужчины	61±7,7	РКИ	Трансдермальный Т (50 мг/сут)	24 нед	Значительное повышение андрогенов в плазме. Отсутствует изменение уровня бета-амиоида в плазме
M.M. Cherrier и соавт., 2015 [78]	351 мужчина. 37 с ЛКР и низким Т	70,5±8,2	РКИ	Т-гель (от 50 до 100 мг/сут)	3 мес	Умеренное улучшение вербальной памяти и уменьшение выраженности симптомов депрессии
S.E. Borst и соавт., 2014 [79]	60 мужчин с гипогонадизмом	70,8	РКИ	Т-энантат (125 мг/нед)	12 мес	Небольшое снижение симптомов депрессии и улучшение зрительно-пространственного познания
L.A. Young и соавт., 2010 [80]	26 молодых мужчин; 62 пожилых мужчины	25–35 60–80	РКИ	Агонист ГнРГ, Т-гель 75 и 100 мг	6 нед	Т улучшал пространственное познание, в то время как эстрадиол коррелировал со снижением памяти
M.H. Emmelot-Vonk и соавт., 2008 [81]	237 здоровых мужчин с низким уровнем Т	60–80	РКИ	Т-ундеканат 80 мг	6 мес	Когнитивные функции и минеральная плотность костной ткани не изменились
C. Vaughan и соавт., 2007 [82]	65 здоровых мужчин	-	РКИ	200 мг Т каждые 2 недели + 5 мг финастерид в день (Т + F) или плацебо	36 мес	Клинически значимого эффекта на когнитивные функции не выявлено
P.M. Maki и соавт., 2007 [83]	15 здоровых мужчин	66–87	РКИ	Т-энантат (200 мг каждые 2 недели)	3 мес	Снижение вербальной памяти
M.M. Cherrier и соавт., 2007 [84]	57 здоровых мужчин	67±11	РКИ	Т-энантат 50, 100 или 300 мг/нед	6 нед	Существенных изменений памяти не выявлено
P.H. Lu и соавт., 2006 [85]	16 мужчин с БА легкой степени	-	РКИ	Т-гель (75 мг)	24 нед	Улучшение качества жизни у пациентов с БА. Т оказывал минимальное влияние на познание
M.T. Haren и соавт., 2005 [86]	76 здоровых мужчин	60	РКИ	Т-ундеканат 80 мг два раза в день	12 мес	Не выявлено влияния на визуально-пространственные тесты, шкалы настроения и качество жизни
A.M. Kenny и соавт., 2004 [87]	11 мужчин со снижением когнитивных функций	80±5	РКИ	200 мг Т каждые 3 недели	12 нед	Нет существенных изменений в поведении и когнитивных функций
R.S. Tan и соавт., 2003 [88]	36 мужчин с БА; 10 гипогонадных мужчин	-	РКИ	Внутримышечный Т 200 мг каждые 2 недели	12 мес	Отмечено значительное улучшение показателей ADAS-cog, CDT и MMSE у пациентов, получавших лечение
D.B. O'Connor и соавт., 2001 [89]	30 здоровых мужчин и 7 гипогонадных	-	РКИ	200 мг Т-энантата ежедневно	8 недель	Повышенный уровень Т оказывает дифференциальное влияние на когнитивные функции, подавляя пространственное мышление при одновременном улучшении речи
M.M. Cherrier и соавт., 2001 [90]	25 здоровых мужчин	-	РКИ	Т-энантат 100 мг в неделю	6 нед	Кратковременное введение Т улучшает когнитивные функции

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; Т — тестостерон; ЛКР — легкие когнитивные расстройства; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ADAS-cog (Alzheimer disease assessment scale-cognitive) — когнитивная шкала оценки болезни Альцгеймера; MMSE (Mini-Mental State Examination) — краткая шкала оценки психического статуса; CDT (Clock Drawing Test) — тест «Рисование часов».

результаты у 61-летних мужчин при трансдермальном введении Т [77]. М.Н. Emmelot-Vonk и соавт. исследовали здоровых мужчин через 6 и 36 недель перорального приема 80 мг Т ундеcanoата и не отметили какого-либо улучшения когнитивных функций [81]. М.М. Cherrier и соавт. при оценке небольшой группы мужчин с гипогонадизмом обнаружили лишь умеренное улучшение вербальной памяти.

Т-терапия включает в себя широкий диапазон доз, варьирующихся от пути введения: трансдермальный (гель 7,5 г 1%), пероральный (80 мг/сут) и внутримышечный (200 мг/нед). Все это находит отражение в результатах исследований.

Р.М. Maki и соавт. обнаружили, что Т-энантат (при приеме 200 мг каждые 2 нед) снижает вербальную память у мужчин [83]. Однако число пациентов в данном исследовании было ограничено (15 испытуемых), что говорит о низкой достоверности его результатов. Различные систематические обзоры показали, что низкий уровень Т в плазме крови может коррелировать со снижением когнитивных функций у здоровых и гипогонадных мужчин [91–93].

G. Verile и соавт. исследовали 427 мужчин с когнитивными нарушениями и обнаружили, что концентрации ЛГ и свободного Т имеют обратную корреляцию с уровнем бета-амилоида плазмы крови, а также с отложением амилоида в головном мозге [94]. Посмертный гистопатологический анализ ткани головного мозга у женщин в постменопаузе не выявил изменений в уровнях андрогенов и эстрогенов. Напротив, у женщин с БА уровни эстрогенов и андрогенов были низкими, вне зависимости от возраста пациенток. В головном мозге мужчин возраст имеет корреляцию со снижением уровня андрогенов и эстрогенов. У людей с прогрессирующей БА уровни Т, но не эстрогена, в головном мозге были значительно снижены [95]. Примечательно, что у пациентов с потерей памяти уровень бета-амилоида коррелировал с общим и свободным уровнями Т [96].

ОБСУЖДЕНИЕ

На животных моделях было продемонстрировано явное влияние Т на снижение отложения бета-амилоида в головном мозге и риска развития БА соответственно. Однако результаты клинических исследований являются противоречивыми.

Большинство исследований показали, что АДТ у пациентов с РПЖ снижает когнитивные функции и увеличивает риск развития болезни Паркинсона. Однако не все методы АДТ имеют одинаковый эффект. Антиандрогенные препараты имеют наиболее выраженный отрицательный эффект, в то время как агонисты ГнРГ, по-видимому, имеют меньшую вовлеченность в процесс ухудшения когнитивных функций. Онкоурологи должны учитывать это клинический аспект при выборе начальной тактики лечения.

Многие клинические исследования показали, что субъекты с низким уровнем андрогенов подвергаются более высокому риску снижения когнитивных функций [97], потери памяти, дефицита внимания и двигательной функции при рассеянном склерозе [97–99] и БА [85]. Прогрессирующее снижение сывороточного уровня

ЛГ и Т на ранней доклинической стадии может считаться прогностическим признаком БА [94]. Большинство исследований отражают, что физиологическая концентрация Т в плазме необходима для поддержания нормальной функции головного мозга, а его снижение предрасполагает к развитию деменции и БА, свободный Т, в свою очередь, может приводить к снижению когнитивных функций и повышенному риску БА [100]. Наиболее значимые когортные исследования показали, что проведение АДТ у мужчин с РПЖ коррелировало с более высокой заболеваемостью БА [47–50, 54]. Методика выполнения АДТ имеет важное значение, т.к. оказывает различное клиническое воздействие. Можно предположить, что андрогены играют защитную роль в поддержании структурной и функциональной целостности нейронов. Нейропротекторный эффект Т осуществляется на клеточном уровне за счет повышения функциональной активности митохондрий и улучшения клеточной биоэнергетики [22]. Экспрессия АР, ЭР и ароматазы заметно снижается у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа, однако заместительная Т терапия полностью устраняет эти дефициты [101].

Тем не менее, эффекты от введения Т пациентам с БА противоречивы. Учитывая значительные расхождения в результатах различных исследований важно обеспечить более глубокое понимание методологических различий между ними. Один из наиболее критических аспектов в методологии представлен дозой введения Т и приверженностью к терапии. Приверженность необходима для поддержания стабильного уровня гормона в плазме.

Плазменный уровень свободного Т и 17β-эстрадиола необходим для оценки эффекта терапии. После введения Т важно определить его метаболиты (17β-эстрадиол, ДГТ), т.к. они участвуют в поддержании функционирования нейронов. Даже если пациенты получают одинаковую Т-терапию, у них может наблюдаться различный клинический эффект из-за различной абсорбции и метаболизма Т (рис. 1).

В большинстве исследований эффекты от введения Т оценивались у здоровых и гипогонадных мужчин, и только в нескольких оценивалось влияние на пациентов с БА [85, 102]. По результатам обоих исследований было выявлено клиническое улучшение.

Помимо Т, в качестве нейрорегенерационной терапии могут использоваться другие андрогены (оксандролон, станозолол, нандролон и т.д.), а также селективные модуляторы андрогенных рецепторов, которые оказывают нейропротекторное действие при БА [103], но требуют проведения дополнительных исследований.

Отсутствие корреляции между Т и БА в некоторых исследованиях может объясняться обратными этиологическими механизмами, статистическими ошибками, а также ненадлежащим учетом факторов индивидуальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя между исследованиями существует некоторое клиническое несоответствие, андрогены оказывают значительное влияние на функцию головного мозга и полезны для пациентов с БА. Низкие уровни циркулирующих андрогенов следует рассматривать как

существенный фактор риска развития БА и потери памяти. При сниженном уровне Т в плазме мужчин его введение способствует повышению когнитивной работоспособности и памяти, лечение следует начинать на ранней стадии заболевания. У мужчин и женщин с БА андрогены улучшают психическое состояние и замедляют прогрессирование заболевания, оказывая протективное действие.

В будущем необходимо проведение исследований на большой популяции с учетом факторов индивидуальности и более конкретным подходом к оценке когнитивных функций и причинной-следственной связи введения Т при БА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Кузнецов К.О. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Хабибуллина Р.Х. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Хайдарова Р.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Стыценко Е.С. — анализ данных, написание статьи; Философова В.И. — интерпретация результатов, написание статьи; Нуриахметова И.И. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Хисамеева Э.М. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Важоров Г.С. — анализ данных, редактирование статьи; Хайбуллин Ф.Р. — получение данных, редактирование статьи; Иванова Е.А. — интерпретация результатов; Горбатова К.В. — написание и редактирование статьи. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи и одобрили ее финальную версию перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-344. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr0909142>
2. Tobore TO. On the Etiopathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Comprehensive Theoretical Review. *J Alzheimers Dis*. 2019;68(2):417-437. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-181052>
3. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
4. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2014;82(4):756-771. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.004>
5. Baum LW. Sex, hormones, and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(6):736-743. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/60.6.736>
6. Yao PL, Zhuo S, Mei H, et al. Androgen alleviates neurotoxicity of β -amyloid peptide (A β) by promoting microglial clearance of A β and inhibiting microglial inflammatory response to A β . *CNS Neurosci Ther*. 2017;23(11):855-865. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.12757>
7. Huo DS, Sun JF, Zhang B, et al. Protective effects of testosterone on cognitive dysfunction in Alzheimer's disease model rats induced by oligomeric beta amyloid peptide 1-42. *J Toxicol Environ Health A*. 2016;79(19):856-863. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1193114>
8. Yan XS, Yang ZJ, Jia JX, et al. Protective mechanism of testosterone on cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2019;14(4):649-657. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245477>
9. Lau CF, Ho YS, Hung CH, et al. Protective effects of testosterone on presynaptic terminals against oligomeric β -amyloid peptide in primary culture of hippocampal neurons. *Biomed Res Int*. 2014;2014(4):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/103906>
10. Jia JX, Cui CL, Yan XS, et al. Effects of testosterone on synaptic plasticity mediated by androgen receptors in male SAMP8 mice. *J Toxicol Environ Health A*. 2016;79(19):849-855. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1193113>
11. Grimm A, Schmitt K, Lang UE, et al. Improvement of neuronal bioenergetics by neurosteroids: implications for age-related neurodegenerative disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(12 Pt A):2427-2438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.09.013>
12. Pintana H, Chattipakorn N, Chattipakorn S. Testosterone deficiency, insulin-resistant obesity and cognitive function. *Metab Brain Dis*. 2015;30(4):853-876. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9655-3>
13. Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, et al. Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS One*. 2012;7(1):e29598. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029598>
14. Jian-xin J, Cheng-li C, Song W, et al. Effects of Testosterone Treatment on Synaptic Plasticity and Behavior in Senescence Accelerated Mice. *J Toxicol Environ Health A*. 2015;78(21-22):1311-20. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1085839>
15. Lv W, Du N, Liu Y, et al. Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2016;53(4):2679-2684. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9315-y>
16. Lee JH, Byun MS, Yi D, et al. Sex-specific association of sex hormones and gonadotropins, with brain amyloid and hippocampal neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2017;58(4):34-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.005>
17. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, et al. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(8):1071-1081. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.11.002>
18. Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol*. 1990;294(1):76-95. doi: <https://doi.org/10.1002/cne.902940107>
19. Goodenough S, Engert S, Behl C. Testosterone stimulates rapid secretory amyloid precursor protein release from rat hypothalamic cells via the activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *Neurosci Lett*. 2000;296(1):49-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01622-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01622-0)
20. Wang L, Pei JH, Jia JX, et al. Inhibition of oxidative stress by testosterone improves synaptic plasticity in senescence accelerated mice. *J Toxicol Environ Health A*. 2019;82(20):1061-1068. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2019.1683988>
21. McAllister C, Long J, Bowers A, et al. Genetic targeting aromatase in male amyloid precursor protein transgenic mice down-regulates beta-secretase (BACE1) and prevents Alzheimer-like pathology and cognitive impairment. *J Neurosci*. 2010;30(21):7326-7334. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1180-10.2010>
22. Grimm A, Biliouris EE, Lang UE, et al. Sex hormone-related neurosteroids differentially rescue bioenergetic deficits induced by amyloid- β or hyperphosphorylated tau protein. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(1):201-215. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1988-x>
23. Michele F, Luchetti S, Bernardi G, et al. Neurosteroid and neurotransmitter alterations in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(2):132-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.03.001>
24. Zhang Y, Champagne N, Beitel LK, et al. Estrogen and androgen protection of human neurons against intracellular amyloid beta1-42 toxicity through heat shock protein 70. *J Neurosci*. 2004;24(23):5315-5321. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0913-04.2004>
25. Frye CA, Edinger KL, Lephart ED, Walf AA. 3 α -androstane-20-one, but not testosterone, attenuates age-related decrements in cognitive, anxiety, and depressive behavior of male rats. *Front Aging Neurosci*. 2010;58(4):34-40. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00015>

26. Adams MM, Morrison JH, Gore AC. N-methyl-D-aspartate receptor mRNA levels change during reproductive senescence in the hippocampus of female rats. *Exp Neurol*. 2001;170(1):171-9. doi: <https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7687>
27. Sahab-Negah S, Hajali V, Moradi HR, Gorji A. The Impact of Estradiol on Neurogenesis and Cognitive Functions in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(3):283-299. doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00733-0>
28. Qin Y, An D, Xu W, et al. Estradiol Replacement at the Critical Period Protects Hippocampal Neural Stem Cells to Improve Cognition in APP/PS1 Mice. *Front Aging Neurosci*. 2020;12(4):34-40. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00240>
29. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3847-3853. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212>
30. Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2832-2838. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6740>
31. Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis—some new perspectives. *Endocrinology*. 2001;142(11):4589-4594. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.142.11.8547>
32. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996;348(9025):429-432. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)03356-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)03356-9)
33. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA*. 2002;288(17):2123-2129. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.17.2123>
34. Song Y, Li S, Li X, et al. The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Front Neurosci*. 2020;14(4):34-40. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00157>
35. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: A prospective cohort study. *Neurology*. 2017;88(11):1062-1068. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003696>
36. Imtiaz B, Taipale H, Tanskanen A, et al. Risk of Alzheimer's disease among users of postmenopausal hormone therapy: A nationwide case-control study. *Maturitas*. 2017;98(4):7-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.01.002>
37. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;98(4):l665. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l665>
38. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2651>
39. Tolppanen AM, Tiitonen M, Taipale H, et al. Systemic Estrogen Use and Discontinuation After Alzheimer's Disease Diagnosis in Finland 2005-2012: A Nationwide Exposure-Matched Cohort Study. *Drugs Aging*. 2018; 35(11):985-992. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0591-x>
40. Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev*. 2010;62(2):155-198. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.109.002071>
41. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med*. 2013;19(3):197-209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.007>
42. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800743>
43. Albertazzi P, Natale V, Barbolini C, et al. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas*. 2000;36(3):223-239. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(00\)00147-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(00)00147-x)
44. Genazzani AR, Pluchino N, Bernardi F, et al. Beneficial effect of tibolone on mood, cognition, well-being, and sexuality in menopausal women. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(3):299-307. doi: <https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.3.299>
45. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Tibolone reverses the cognitive effects caused by leuprolide acetate administration, improving mood and quality of life in patients with symptomatic uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2008;90(1):165-173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.061>
46. Correia SC, Santos RX, Cardoso S, et al. Effects of estrogen in the brain: is it a neuroprotective agent in Alzheimer's disease? *Curr Aging Sci*. 2010;3(2):113-126. doi: <https://doi.org/10.2174/1874609811003020113>
47. Hong J-H, Huang C-Y, Chang C-H, et al. Different androgen deprivation therapies might have a differential impact on cognition - An analysis from a population-based study using time-dependent exposure model. *Cancer Epidemiol*. 2020;64(4):101657. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101657>
48. Huang WK, Liu CH, Pang ST, et al. Type of Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia Among Patients With Prostate Cancer in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2015189. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15189>
49. Jayadevappa R, Chhatre S, Malkowicz SB, et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy Use and Diagnosis of Dementia in Men With Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e196562. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6562>
50. Krasnova A, Epstein M, Marchese M, et al. Risk of dementia following androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23(3):410-418. doi: <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0189-3>
51. Jarzowski P, Brzozczyk B, Popielek A, et al. Cognitive function, depression, and anxiety in patients undergoing radical prostatectomy with and without adjuvant treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15(4):819-829. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S200501>
52. Robinson D, Garmo H, Van Hemelrijck M, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and risk of dementia. *BJU Int*. 2019;124(1):87-92. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.14666>
53. Tae BS, Jeon BJ, Shin SH, et al. Correlation of Androgen Deprivation Therapy with Cognitive Dysfunction in Patients with Prostate Cancer: A Nationwide Population-Based Study Using the National Health Insurance Service Database. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):593-602. doi: <https://doi.org/10.4143/crt.2018.119>
54. Nguyen C, Lairson DR, Swartz MD, Du XL. Risks of Major Long-Term Side Effects Associated with Androgen-Deprivation Therapy in Men with Prostate Cancer. *Pharmacotherapy*. 2018;38(10):999-1009. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.2168>
55. Marzouk S, Naglie G, Tomlinson G, et al. Impact of Androgen Deprivation Therapy on Self-Reported Cognitive Function in Men with Prostate Cancer. *J Urol*. 2018;200(2):327-334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.073>
56. Deka R, Simpson DR, Bryant AK, et al. Association of Androgen Deprivation Therapy With Dementia in Men With Prostate Cancer Who Receive Definitive Radiation Therapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1616-1617. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4423>
57. Baik SH, Kury FSP, McDonald CJ. Risk of Alzheimer's Disease Among Senior Medicare Beneficiaries Treated with Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3401-3409. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6109>
58. Alibhai SM, Timilshina N, Duff-Canning S, et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. *Cancer*. 2017;123(2):237-244. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.30320>
59. Kao LT, Lin HC, Chung SD, Huang CY. No increased risk of dementia in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a 5-year follow-up study. *Asian J Androl*. 2017;19(4):414-417. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.179528>
60. Gunlusoy B, Ceylan Y, Koskderelioglu A, et al. Cognitive Effects of Androgen Deprivation Therapy in Men With Advanced Prostate Cancer. *Urology*. 2017;103(4):167-172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2016.12.060>
61. Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia. *JAMA Oncol*. 2017;3(1):49-55. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3662>

62. Khosrow-Khavar F, Rej S, Yin H, et al. Androgen Deprivation Therapy and the Risk of Dementia in Patients With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):201-207. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.6203>
63. Wu LM, Tanenbaum ML, Dijkers MPJM, et al. Cognitive and neurobehavioral symptoms in patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy or observation: A mixed methods study. *Soc Sci Med*. 2016;156(4):80-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.03.016>
64. Chung SD, Lin HC, Tsai MC, et al. Androgen deprivation therapy did not increase the risk of Alzheimer's and Parkinson's disease in patients with prostate cancer. *Andrology*. 2016;4(3):481-485. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12187>
65. Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):566-571. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.6266>
66. Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2021-2027. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.1963>
67. Gandy S, Almeida OP, Fonte J, et al. Chemical andropause and amyloid-beta peptide. *JAMA*. 2001;285(17):2195-2196. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.17.2195-a>
68. Sun M, Cole AP, Hanna N, et al. Cognitive Impairment in Men with Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2018;199(6):1417-1425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.136>
69. Siebert AL, Lapping-Carr L, Morgans AK. Neuropsychiatric Impact of Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer: Current Evidence and Recommendations for the Clinician. *Eur Urol Focus*. 2020;6(6):1170-1179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.014>
70. Nead KT, Sinha S, Nguyen PL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and dementia risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(3):259-264. doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.10>
71. Caruso A, Nicoletti F, Mango D, et al. Stress as risk factor for Alzheimer's disease. *Pharmacol Res*. 2018;132:130-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.017>
72. Tran TT, Srivareerat M, Alkadhi KA. Chronic psychosocial stress triggers cognitive impairment in a novel at-risk model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2010;37(3):756-763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.12.016>
73. McHugh DJ, Root JC, Nelson CJ, Morris MJ. Androgen-deprivation therapy, dementia, and cognitive dysfunction in men with prostate cancer: How much smoke and how much fire? *Cancer*. 2018;124(7):1326-1334. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.31153>
74. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. *JAMA*. 2017;317(7):717-727. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.21044>
75. Wahjoepramono EJ, Asih PR, Aniwiyanti V, et al. The Effects of Testosterone Supplementation on Cognitive Functioning in Older Men. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(3):337-343. doi: <https://doi.org/10.2174/1871527315666151110125704>
76. Huang G, Wharton W, Bhasin S, et al. Effects of long-term testosterone administration on cognition in older men with low or low-to-normal testosterone concentrations: a prespecified secondary analysis of data from the randomised, double-blind, placebo-controlled TEAAM trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(8):657-665. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30102-4)
77. Asih PR, Wahjoepramono EJ, Aniwiyanti V, et al. Testosterone replacement therapy in older male subjective memory complainers: double-blind randomized crossover placebo-controlled clinical trial of physiological assessment and safety. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(5):576-586. doi: <https://doi.org/10.2174/1871527314666150429112112>
78. Cherrier MM, Anderson K, Shofer J, et al. Testosterone treatment of men with mild cognitive impairment and low testosterone levels. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2015;30(4):421-430. doi: <https://doi.org/10.1177/1533317514556874>
79. Borst S, Yarrow J, Conover C, et al. Cognitive effects of testosterone and finasteride administration in older hypogonadal men. *Clin Interv Aging*. 2014;156(4):1327. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S61760>
80. Young LA, Neiss MB, Samuels MH, et al. Cognition is not modified by large but temporary changes in sex hormones in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):280-288. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009.1346>
81. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(1):39-52. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2007.51>
82. Vaughan C, Goldstein FC, Tenover JL. Exogenous testosterone alone or with finasteride does not improve measurements of cognition in healthy older men with low serum testosterone. *J Androl*. 2007;28(6):875-882. doi: <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.002931>
83. Maki PM, Ernst M, London ED, et al. Intramuscular testosterone treatment in elderly men: evidence of memory decline and altered brain function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4107-4114. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006.1805>
84. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, et al. Characterization of verbal and spatial memory changes from moderate to supraphysiological increases in serum testosterone in healthy older men. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(1):72-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.10.008>
85. Lu PH, Masterman DA, Mulnard R, et al. Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and healthy elderly men. *Arch Neurol*. 2006;63(2):177-185. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.63.2.nct50002>
86. Haren MT, Wittert GA, Chapman IM, et al. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas*. 2005;50(2):124-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.05.002>
87. Kenny AM, Fabregas G, Song C, et al. Effects of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(1):75-78. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/59.1.m75>
88. Tan RS, Pu SJ. A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease. *Aging Male*. 2003;6(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.1080/tam.6.1.13.17>
89. O'Connor DB, Archer J, Hair WM, Wu FC. Activational effects of testosterone on cognitive function in men. *Neuropsychologia*. 2001;39(13):1385-1394. doi: [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00067-7)
90. Cherrier MM, Asthana S, Plymante S, et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology*. 2001;57(1):80-88. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.57.1.80>
91. Mohamad NV, Ima-Nirwana S, Chin KY. A Review on the Effects of Testosterone Supplementation in Hypogonadal Men with Cognitive Impairment. *Curr Drug Targets*. 2018;19(8):898-906. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450118666170913162739>
92. Beauchet O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):773-781. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02306>
93. Hua JT, Hildreth KL, Pelak VS. Effects of Testosterone Therapy on Cognitive Function in Aging: A Systematic Review. *Cogn Behav Neurol*. 2016;29(3):122-138. doi: <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000104>
94. Verdile G, Laws SM, Henley D, et al. AIBL Research Group. Associations between gonadotropins, testosterone and β amyloid in men at risk of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2014;19(1):69-75. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.147>
95. Rosario ER, Chang L, Head EH, et al. Brain levels of sex steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(4):604-613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.008>
96. Gillett MJ, Martins RN, Clarnette RM, et al. Relationship between testosterone, sex hormone binding globulin and plasma amyloid beta peptide 40 in older men with subjective memory loss or dementia. *J Alzheimers Dis*. 2003;5(4):267-269. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-2003-5401>
97. Cai Z, Li H. An Updated Review: Androgens and Cognitive Impairment in Older Men. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.586909>
98. Bove R, Musallam A, Healy BC, et al. Low testosterone is associated with disability in men with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(12):1584-1592. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458514527864>

99. Cheung YT, Chemaityly W, Mulrooney DA, et al. Association between dehydroepiandrosterone-sulfate and attention in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with only chemotherapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;76(1):114-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.014>
100. Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Smith AD. Low free testosterone is an independent risk factor for Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2004;39(11-12):1633-1639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.06.019>
101. Ghanim H, Dhindsa S, Abuaysheh S, et al. Diminished androgen and estrogen receptors and aromatase levels in hypogonadal diabetic men: reversal with testosterone. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):277-283. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0673>
102. Preece P, Virley DJ, Costandi M, et al. Amyloid precursor protein mRNA levels in Alzheimer's disease brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004;122(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2003.08.022>
103. Jayaraman A, Christensen A, Moser VA, et al. Selective androgen receptor modulator RAD140 is neuroprotective in cultured neurons and kainate-lesioned male rats. *Endocrinology*. 2014;155(4):1398-1406. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1725>

Рукопись получена: 06.06.2022. Одобрена к публикации: 24.06.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кузнецов Кирилл Олегович** [Kirill O. Kuznetsov]; адрес: 119021, г. Москва, переулок Хользунова, д. 7 [address: 119021, Moscow, pereulok Holzunova 7]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>; SPIN-код: 3053-3773; e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Хайдарова Регина Рузилевна [Regina R. Khaidarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4083-1194>; SPIN-код: 3132-0853; e-mail: khrr.regina@mail.ru

Хабибуллина Рената Хайдаровна [Renata H. Khabibullina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-404X>; SPIN-код: 4556-5531; e-mail: samurai6996@inbox.ru

Стыценко Елена Сергеевна [Elena S. Stytsenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6830-7127>; SPIN-код: 3337-4554; e-mail: stytsenko.elena99@yandex.ru

Философова Виктория Игоревна [Victoria I. Filosofova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5086-4702>; SPIN-код: 5328-3421; e-mail: vikakuzikova@gmail.com

Нуриахметова Ирина Расулевна [Irina R. Nuriakhmetova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6485-3975>; SPIN-код: 3457-3251; e-mail: irina18061999@yandex.ru

Хисамеева Эльза Маратовна [Elza M. Hisameeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-5944>; SPIN-код: 5744-4230; e-mail: elza.khisameeva@mail.ru

Важоров Георгий Сергеевич [Georgiy S. Vazhorov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2192-4400>; SPIN-код: 4053-4133; e-mail: vazhorovgeorgij@gmail.com

Хайбуллин Фархат Раилевич [Farkhat R. Khaibullin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-494X>; SPIN-код: 5742-4371; e-mail: tigerfoxa@mail.ru

Иванова Елизавета Андреевна [Elizaveta A. Ivanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6062-485X>; SPIN-код: 5834-8501; e-mail: Liza.liza225@yandex.ru

Горбатова Кристина Валерьевна [Kristina V. Gorbatoва]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4800-8242>; SPIN-код: 4532-5343; e-mail: kristina.gorbatova.99@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецов К.О., Хайдарова Р.Р., Хабибуллина Р.Х., Стыценко Е.С., Философова В.И., Нуриахметова И.Р., Хисамеева Э.М., Важоров Г.С., Хайбуллин Ф.Р., Иванова Е.А., Горбатова К.В. Тестостерон и болезнь Альцгеймера // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 97-107. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13136>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsov KO, Khaidarova RR, Khabibullina RH, Stytsenko ES, Filosofova VI, Nuriakhmetova IR, Hisameeva EM, Vazhorov GS, Khaibullin FR, Ivanova EI, Gorbatoва KV. Testosterone and Alzheimer's disease. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):97-107. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13136>