ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФИНАГИНА Елизавета Андреевна

АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ И ПОКАЗАТЕЛИ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ У МАШИНИСТОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА

3.2.4 – медицина труда

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Теодорович Олег Валентинович
доктор медицинских наук, профессор
Горохова Светлана Георгиевна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……...10
1.1 Работа машиниста локомотива, сопровождающие ее неблагоприятные факторы и их влияние на здоровье……..10
1.2 Андрогенный профиль в норме и патологии…….……...12
1.2.1 Физиологическая продукция тестостерона. Первичный и вторичный андрогенный дефицит …….....12
1.2.2 Возраст и тестостерон. Возрастной андрогенный дефицит…….....14
1.2.3 Андрогенный профиль при нарушениях сна и стрессе……17
1.2.4. Андрогенный дефицит при некоторых заболеваниях…….18
1.2.5 Андрогенный дефицит и воздействие вредных производственных факторов…….21
1.3. Андрогенный дефицит и прием фармакологических препаратов…….24
1.4. Диагностика андрогенного дефицита…….....25
1.5. Лабораторная диагностика возрастного андрогенного дефицита…….....26
1.6. Лечение андрогенного дефицита……..28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ……...33
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...45
3.1 Характеристика гигиенических условий труда обследуемых пациентов ……45
3.2 Общая и клиническая характеристика групп обследованных……51
3.3 Оценка соотношения хронологического (паспортного) и биологического возраста у работающих машинистов……..53
3.4 Результаты оценки показателей мужского здоровья и андрогенного дефицита……....55
3.4.1 . Оценка показателей мужского здоровья по данным анкетирования 55
3.4.2 Оценка состояния предстательной железы и нижних мочевыводящих путей…….…..56

3.5 Андрогенный профиль работающих, практически здоровых машинистов локомотивов……..…….....58
3.6 Оценка уровня тестостерона у машинистов локомотивов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа …….64
3.7 Оценка статистической взаимосвязи андрогенного дефицита с работой машинистом локомотива……..66
3.8 Оценка структуры потенциальных факторов риска андрогенного дефицита при работе машинистом локомотива…….68
3.9 Тестостерон и мелатонин……...74
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ……80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….98
РЕКОМЕНДАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…99
ВЫВОДЫ…….....100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….....101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……102
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ……....104
ПРИЛОЖЕНИЯ…… ..129
Приложение 1……..129
Приложение 2……..139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Настоящее исследование посвящено изучению мужского здоровья машинистов локомотивов. Мужское здоровье – это кроме сексуальных и репродуктивных вопросов качество жизни во многих ее проявлениях [99]. Биологически оно определяется главным образом уровнем тестостерона. Хорошо известно, что уровень тестостерона, его продукция зависят от многих эндогенных и экзогенных факторов [9, 35, 176, 180, 181]. Среди последних существенное место могут занимать и профессиональные.

Исследования в разных группах работников железнодорожного транспорта показывают, что на состояние здоровья и работоспособность значимое влияние оказывают такие факторы, как стресс на работе, шум, продолжительность рабочего дня и режимы труда [7, 31, 38, 49, 57, 71–74]. Они приводят к некоторым профессиональным и профессионально зависимым заболеваниям, включая гипертоническую болезнь, метаболический синдром [12, 14, 39, 44, 50, 51, 57, 71, 78, 79].

Комплекс этих вредных факторов присутствует на рабочих местах машинистов локомотивов. В отличие от других, профессия машиниста локомотива очень психоэмоционально напряженная, с частыми стрессами. Весьма существенным является сменный – с ночными сменами – ее характер. Отсюда утомление, расстройства сна, разного рода невротические проявления, которые могут касаться и сексуальной сферы, проблемы репродуктивного здоровья.

Логично полагать, что работа машиниста с ее основными и добавочными неблагоприятными факторами может отразиться и на уровне тестостерона.

Однако не удалось найти работ, в которых бы изучался андрогенный профиль машинистов локомотивов. Более того, не изучался (или изучался недостаточно) этот вопрос и по целостным профессиям. Вместе с тем, известно

влияние на уровни тестостерона отдельных факторов, встречающихся в тех или иных профессиях [10, 20, 35, 60, 86, 176].

Всё сказанное указывает на актуальность поставленной темы.

Цель исследования

изучить влияние неблагоприятных производственных факторов на андрогенный профиль машинистов локомотивов и обосновать алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита.

Задачи исследования

1. Изучить производственные факторы в профессии машинистов локомотивов, которые потенциально могут вызывать изменения андрогенного профиля.
2. Обосновать изучение андрогенного дефицита у машинистов локомотивов, оценив соотношение хронологического и биологического возраста и определив долю работников с преждевременным старением.
3. Изучить основные медицинские показатели мужского здоровья и андрогенного профиля: состояние предстательной железы, уровни простатспецифического антигена (ПСА), половых гормонов, включая свободный и общий тестостерон, – у здоровых работающих машинистов локомотивов в сравнении с лицами профессий без вредных производственных факторов и ночных смен.
4. Оценить уровни тестостерона у машинистов локомотивов с метаболическим синдромом в сравнении с адекватной группой больных профессий без вредных производственных факторов и ночных смен.
5. Оценить взаимосвязь показателей тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и мелатонина у работающих машинистов локомотивов.
6. Разработать алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита.

Научная новизна

Впервые изучена частота нарушений андрогенного профиля у машинистов железнодорожного транспорта. Определено, что риск развития андрогенного дефицита у машинистов выше, чем в сравниваемой группе работников без

вредных производственных факторов и ночных смен, что доказывает необходимость целенаправленного выявления симптомов и признаков андрогенного дефицита при медицинских осмотрах в этой профессиональной группе.

Снижение уровня общего тестостерона выявлено как в группе здоровых машинистов, так и в группе машинистов с метаболическими нарушениями. Получены новые данные о повозрастных уровнях общего и свободного тестостерона у машинистов и показаны их различия по отношению к другим профессиональным группам мужчин. Выявлен дисбаланс между уровнями общего и свободного тестостерона из-за большего снижения свободного в изучаемой профессиональной группе в возрасте 50–60 лет. Впервые исследована взаимосвязь между мелатонином, уровнем тестостерона, ГСПГ у работающих с ночными сменами. Обнаружено различие взаимосвязи мелатонина и соотношения свободный/общий тестостерон при работе в дневные и ночные часы. Патогенетическая модель формирования андрогенного дефицита у мужчин трудоспособного возраста дополнена за счет ряда профессиональных факторов. Разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Показано на примере машинистов локомотивов отрицательное влияние факторов условий труда, включая ночные смены, на андрогенный профиль, в т.ч. уровень тестостерона. Удалось выявить различия в динамике уровней общего и свободного тестостерона и дисбаланс этих показателей в этой группе работников по сравнению с общей популяцией мужчин. Разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита для его профилактики и сохранения мужского здоровья.

Методология и методы исследования

Использованы информационно-аналитический, гигиенический, клинический и статистический методы; описание, измерение, сравнение, логический анализ лабораторных и инструментальных обследований,

медицинского наблюдения, анкетирования. Применяли принципы оценки условий труда согласно утвержденному «Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р 2.2.2006-05», руководствовались методологией профессионального риска в медицине труда [58].

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ (протокол № 5 от 12 мая 2015 года).

Основные положения, выносимые на защиту

У машинистов железнодорожного транспорта клинико-лабораторные признаки андрогенного дефицита выявляются чаще, как в группе здоровых машинистов, так и в группе машинистов с метаболическими нарушениями в сравнении с сопоставимой группой мужчин, работающих без вредных производственных факторов и ночных смен. В возрасте старше 40 лет в группе машинистов выявляется дисбаланс между уровнями общего и свободного тестостерона из-за большего снижения свободного.

Риск развития андрогенного дефицита выше, чем в сопоставимых группах мужчин, работающих без вредных производственных факторов и ночных смен. В структуре факторов, ассоциированных с андрогенным дефицитом, вредные профессиональные факторы (шум, вибрация, напряженность труда, работа с ночными сменами) занимают ведущее место.

Разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита у мужчин трудоспособного возраста с учетом профессиональных факторов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов строится на представительности и достоверности исходных данных, достаточном и репрезентативном объеме выборок. В ходе работы использованы современные методики сбора и обработки информации, соответствующие цели и задачам методы исследования. Результаты получены на сертифицированном оборудовании. Научные выводы, положения и рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы,

подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Достоверность также подтверждена актом проверки первичного материала.

Основные положения диссертации были обсуждены на II Конгрессе урологов ОАО «РЖД» (Москва, 2017), Национальном конгрессе терапевтов (2020), на заседаниях кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, совместном заседании кафедры эндоскопической урологии и кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на совместном заседании кафедры эндоскопической урологии и кафедры профпатологии и производственной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, заседании Ученого совета НИИ Медицины труда имени Н.Ф. Измерова.

Личный вклад автора

Самостоятельно провела анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, сформулировала проблему, обосновала степень ее разработанности. Самостоятельно разработала идею исследования, сформулировала цель и поставила задачи, осуществила выбор методов исследования. Также самостоятельно осуществляла набор пациентов, клиническое и инструментальное обследование, работу с первичной медицинской документацией, составление картотеки и базы данных пациентов (были разработаны и заполнены специально разработанные для данного исследования учетные формы и клинические карты). Самостоятельно провела статистический анализ полученных результатов, обосновала научные рекомендации, сформулировала выводы. Непосредственно участвовала в подготовке публикаций по теме диссертации. Написание диссертации и автореферата выполнены лично автором.

Внедрение результатов

Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы урологического отделения ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» и используются при обследовании машинистов локомотива на андрогенный профиль и выявление состояний, способных привести к снижению уровня тестостерона, что позволило улучшить раннюю диагностику нарушений андрогенного профиля и предрасполагающих к нему состояний и своевременно проводить комплекс профилактических и лечебных мероприятий. Также результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры эндоскопической урологии и кафедры профпатологии и производственной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 в центральных периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и двух приложений. Работа содержит 33 таблицы, иллюстрирована 14 рисунками. Список литературы включает 233 источник, из которых 154 – иностранные.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Работа машиниста локомотива, сопровождающие ее неблагоприятные факторы условий труда и их влияние на здоровье

Профессия машиниста подвижного состава железнодорожного транспорта связана с постоянным значительным психоэмоциональным напряжением, острыми стрессовыми ситуациями, воздействием локальной и общей вибрации, химических веществ (оксиды углерода, азота, серы, альдегиды, сажа, нефтепродукты и др.), шума, электромагнитных полей. Также профессия машиниста характеризуется высокой напряженностью труда, гиподинамией, длительным нахождением в вынужденном положении, перенапряжением зрительного и слухового анализаторов, неблагоприятным микроклиматом, неудовлетворительным режимом труда и отдыха: большой продолжительностью смен, нефиксированным началом и окончанием работы с ночными сменами, нерегламентированными перерывами. Некомфортны условия для отправления жизненных функций (мочеиспускания и дефекации).

Все вышеперечисленные факторы отрицательно влияют на нормальное функционирование многих органов и систем. [12, 13, 49, 52, 62, 68, 69, 72, 77, 78, 79].

Среди данной профессиональной группы чаще, чем в общей популяции, встречаются такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, периферической нервной системы, функциональные нарушения зрительного анализатора [12, 13, 14, 39, 50, 51, 64, 73, 74, 78, 79], а также такие профессиональные заболевания, как нейросенсорная тугоухость и вибрационная болезнь [25, 31, 33, 44, 52, 57, 59, 74, 77].

Данные неблагоприятные воздействия в совокупности и с их последствиями в виде названных заболеваний, а в особенности недостаточная продукция мелатонина в связи с нарушением циркадных ритмов и окислительный стресс

могут ускорять темпы старения, отрицательно влиять на продолжительность жизни [3, 5, 7, 8, 15, 29, 55, 75 167], вызывать нарушение гормонального статуса.

Если учитывать в работе машиниста локомотивов только напряженную работу с частыми острыми и хроническими стрессами, то одного этого достаточно, чтобы предположить нарушения в продукции тестостерона.

По данным Nilsson P.M. et al. (1995), Оганесян М. Г. (1997), Charmandari E. et al. (2005), Кубасова Р.В (2014), сильное, а также длительное психоэмоциональное воздействие приводит к возникновению гормонального дисбаланса, захватывающего сферу половых гормонов, а также к нарушению эректильной функции, что может быть обусловлено несколькими причинами.

Общепризнанным является представление о тесной взаимосвязи симпато-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем [113, 146]. Первоначально при воздействии стрессорных факторов под влиянием кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), в меньшей степени пролактина и тиреотропин-рилизинг гормона, повышается содержание лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, что сопровождается увеличением выброса тестостерона [101, 189]. Но в последующем при включении в процесс симпато-адреналовой системы её активные компоненты (в частности, глюкокортикоидные гормоны) тормозят секрецию ЛГ и ФСГ, что связано с блокадой гонадолиберинових рецепторов [118, 161, 193].

Также при стрессовых состояниях возрастает секреция пролактина аденогипофизом. А избыток пролактина, как известно, угнетает функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Также пролактин за счет подавления активности фермента 5-альфа-редуктазы тормозит превращение тестостерона в свободный дигидротестостерон, являющийся активной формой тестостерона, что может привести к снижению биологических эффектов андрогенов [107, 188].

Вместе с тем, мало изучена в этой цепи корреляция между уровнем гормона эпифиза мелатонина и содержанием половых гормонов, что также важно,

учитывая, что машинисты вынуждены работать в ночные смены, вследствие чего происходит дисбаланс секреции эпифизом мелатонина [75].

1.2 Андрогенный профиль в норме и патологии

1.2.1 Физиологическая продукция тестостерона. Первичный и вторичный андрогенный дефицит

Активность яичек регулируется гипофизом посредством секреции лютеинизирующего гормона, который, в свою очередь, регулирует выработку тестостерона в клетках Лейдига и фолликулостимулирующего гормона, который в основном контролирует выработку спермы в семенных канальцах [119, 195]. Производство и секреция гонадотропинов стимулируется гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ) или гонадолиберин гипотоламуса и подавляется путем отрицательной обратной связи, опосредованной центральным действием половых стероидов и ингибина В.

ГнРГ секретируется в пульсирующем режиме и отрицательно контролируется активностью других нейронов гипоталамуса, включая кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) или кортиколиберин, и нейроны β-эндорфина. В стимуляции гонадолиберина участвуют нейроны, экспрессирующие кисспептин (KISS1-нейроны), нейрокинин-В или тахикинин-3. Также в активации передачи сигналов кисспептина участвует лептин [233].

За сутки в яичках в среднем секретируется 5 – 10 мг тестостерона [195]. Также в яичках в меньших количествах секретируются другие андрогены: дегидроэпиандростерон и андростендион. Небольшое количество тестостерона образуется из предшественника андрогенов надпочечников дегидроэпиандростерона. Кроме того, тестостерон и его предшественник андростендион могут быть ароматизированы через ароматазу Р450 в другие биоактивные метаболиты, такие как эстрон и 17β-эстрадиол (около 45 мкг в

сутки). Также клетки Лейдига могут напрямую продуцировать и выделять в кровоток небольшое количество эстрогенов (около 5 – 10 мкг) [102].

Первичный гипогонадизм (гипергонадотропный) является результатом функциональной недостаточности яичек со снижением уровня тестостерона и повышением уровня гонадотропных гормонов (лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона), сопровождается нарушением сперматогенеза [17].

Причинами первичного гипогонадизма могут быть идиопатическая атрофия яичек, анатомические аномалии (например, варикоцеле), генетические заболевания, орхэктомия, инфекционные заболевания яичек, лечение рака яичка, травмы, прием препаратов с гонадотоксическим эффектом и некоторые другие [173]. Варикоцеле может вызывать интратестикулярную дисфункцию и более распространено в старшей возрастной группе [184]. Варикоцеле коррелирует с низким уровнем тестостерона, а проведенное оперативное лечение приводит к повышению уровня тестостерона [230].

Наиболее распространенной генетической причиной первичного гипогонадизма является синдром Клайнфельтера [165, 166]. Его распространенность составляет 1/500-1,000 новорожденных мальчиков.

Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный или центральный) возникает в результате нарушения центрального уровня регуляции: дефицита гонадотропных гормонов (дисфункция гипофиза) или гонадотропин-рилизинг-гормона (дисфункция гипоталамуса), который может быть врожденным или возникнуть из-за различных патологических процессов, включая повреждение гипоталамуса и гипофиза в результате травм, опухолей или радиационного облучения. При вторичном гипогонадизме снижен уровень тестостерона при нормальных или сниженных значениях ЛГ и ФСГ [17, 109, 231].

1.2.2 Возраст и тестостерон. Возрастной андрогенный дефицит

Данные исследований больших групп населения показали, что начиная с возраста от 20 до 30 лет, уровень тестостерона снижается на 0,3 – 1,4% в год [155].

Возрастной андрогенный дефицит (ВАД) (возрастной гипогонадизм) представляет собой клинический и биохимический синдром, связанный с увеличением возраста мужчин и проявляющийся характерными клиническими симптомами в сочетании с дефицитом сывороточного тестостерона (ниже референсных значений, характерных для молодых здоровых мужчин) [17, 128, 163, 180], который может быть вызван тестикулярной и/или гипоталамо-гипофизарной дисфункцией (по определению The Sexual Medicine Society of North America).

Несмотря на распространенность сниженного уровня тестостерона у пожилых мужчин, лишь у небольшой части из них развивается синдром ВАД, ассоциированный с сексуальными, физическими и психологическим симптомами.

Тестостерон отвечает за репродуктивное здоровье мужчин, половую функцию, жировой обмен, метаболизм костной ткани, мышечную массу, силу, участвует в регуляции гемопоэза, иммунных функций, влияет на когнитивные функции, поведение.

Возрастной андрогенный дефицит включает в себя компоненты первичного и вторичного гипогонадизма. Однако он клинически отличается от классического первичного и вторичного гипогонадизма. Этот синдром характеризуется дефицитом тестостерона и неспособностью к адекватной компенсаторной реакции гипофиза при низком уровне тестостерона. При этом уровень гонадотропинов снижен или находится в пределах нормы.

Учитывая неспецифичность симптомов и варьирование уровня тестостерона, диагностика возрастного андрогенного дефицита остается важной проблемой. Информация о том, следует ли лечить ВАД и как его следует лечить,

противоречива. Наиболее логичным подходом является изменение образа жизни, снижение веса и тщательное лечение сопутствующих заболеваний.

Заместительная терапия тестостероном широко используется для лечения ВАД, но основанная на фактических данных информация о ее реальных преимуществах и краткосрочных и долгосрочных рисках пока недостаточна. Таким образом, более глубокое понимание проблемы возрастного андрогенного дефицита, его диагностики, зависимости от сопутствующей патологии, внешних воздействий, лекарственной терапии вполне актуально для современной медицины.

Существует ряд крупных клинических исследований, посвященных андрогенному дефициту. Одним из таких исследований является рандомизированное исследование Boston Area Community Health (BACH) Survey (2007), в котором оценивали симптоматический андрогенный дефицит в группе 1475 мужчин в возрасте от 30 до 79 лет [89]. Критериями симптоматического андрогенного дефицита являлись низкий уровень общего и свободного тестостерона в сочетании с такими симптомами как эректильная дисфункция, снижение либидо, остеопороз и переломы или наличие двух и более из следующих симптомов: вялость, снижение настроения, нарушение сна, снижение работоспособности. Данным критериям соответствовали 5,6% мужчин. Распространенность симптоматического андрогенного дефицита среди мужчин, разделенных по десятилетиям в возрасте от 30 до 69 лет, колебалась от 3,1% до 7%, и показатели были статистически неразличимы, а показатель распространенности АД для мужчин в возрасте от 70 до 79 лет составил 18,1%.

В более позднем исследовании, European Male Ageing Study [EMAS], 3369 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет из 8 европейских городов были разделены на четыре группы на основании нормальных значений 10,5 нмоль/л (300 нг/дл) для общего Т и 9,4 Ед/л для ЛГ. На основании этих показателей было определено, что приблизительно у 2% мужчин был первичный гипогонадизм (низкий уровень Т, высокий ЛГ), у 9,5% мужчин – компенсированный гипогонадизм (нормальный уровень Т, высокий ЛГ), у 11,8% мужчин – вторичный гипогонадизм с низким

уровнем Т и низким или нормальным уровнем ЛГ [116]. Таким образом, распространенность гипогонадизма в данном исследовании составила 13,8%; из них мужчин у 85,5% –вторичный гипогонадизм. По данным EMAS, у 2,1% мужчин был выявлен симптоматический возрастной андрогенный дефицит, который определялся как низкий уровень общего и свободного тестостерона в сочетании как минимум с тремя половыми симптомами [17, 156].

В другом крупном исследовании из 990 мужчин, обратившихся за медицинской помощью в связи с сексуальной дисфункцией, гипогонадизм выявлен у 36% (359); из них у 83,8% (301 из 359) – вторичный гипогонадизм [131].

Также в исследовании Maseroli E. et al. (2015) у 87,1% (727 из 835) мужчин с гипогонадизмом был выявлен вторичный гипогонадизм (исследование проводилось в группе, включавшей 3847 мужчин [186]).

По другим данным той же клиники, приблизительно у 87,5% (724 из 827) мужчин с гипогонадизмом выявлен вторичный гипогонадизм [115]. Среди мужчин со вторичным гипогонадизмом только у 11% были известны его причины (лучевая терапия, генетические заболевания, травмы, хирургические вмешательства и др.), причины гипогонадизма у остальных 89% мужчин – неизвестна [123]. Большинство из них (70,7%) страдали нарушением обмена веществ (сахарный диабет 2 типа, ожирение, метаболический синдром). Исследование проводилось в группе 4220 мужчин.

Как видно из ряда исследований, имеется сложная связь между старением и андрогенным дефицитом. У здоровых пожилых мужчин функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы может быть в норме. [150, 192, 196].

В исследовании Baltimore Longitudinal Study of Aging (2001) показано, что в более обширной популяции мужчин, у многих из которых имеются сопутствующие заболевания, распространенность гипогонадизма может увеличиваться с возрастом [169].

Распространенность гипогонадизма может быть выше среди мужчин 65 лет и старше, хотя показатели распространенности андрогенного дефицита по

десятилетиям в возрасте до 84 лет было статистически неразличимы (в диапазоне 34 – 45,5%) [187].

В лонгитюдном исследовании Massachusetts Male Aging Study распространенность симптоматического АД изначально была сходной для мужчин в возрасте от 40 до 49 лет (4,1%) и от 50 до 59 лет (4,5%), но выше среди мужчин в возрасте от 60 до 70 лет (9,4%) [185]. Аналогичные результаты были получены в исследовании BACH. Распространенность симптоматического андрогенного дефицита по десятилетиям среди мужчин в возрасте от 30 до 69 лет колебалась от 3,1% до 7,0% и была статистически неразличима, однако распространенность АД в возрасте от 70 до 79 лет составила 18,1% [17, 89].

В исследовании EMAS распространенность первичного гипогонадизма с возрастом у мужчин существенно увеличивалась, но среди мужчин с низким уровнем тестостерона и нормальным уровнем ЛГ, возможно страдающих возрастным АД, возраст не был важным предиктором [116].

С возрастом также снижается выработка гонадотропин-рилизинг гормона [100, 145].

Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, с возрастом повышается, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона [93].

Утром уровень тестостерона выше, чем вечером, а с возрастом этот суточный ритм выражен слабее [94].

1.2.3 Андрогенный профиль при нарушениях сна и стрессе

Взаимосвязь между нарушениями сна и вторичным гипогонадизмом является сложной и многофакторной. Мужчины с обструктивным апноэ сна имеют более высокую распространенность вторичного гипогонадизма, чем мужчины соответствующего возраста в контрольной группе [106].

Ожирение является общим звеном между увеличением распространенности расстройств сна с апноэ и гипогонадизмом. Вместе с тем, апноэ является независимым фактором риска развития гипогонадизма. С большей

вероятностью ночная гипоксия является предиктором низкого уровня тестостерона [144], возможно, потому, что люди с апноэ секретируют пониженный уровень ЛГ во время сна [17, 126].

Также существует связь между стрессом и вторичным гипогонадизмом. Физиологически стресс может вести к нарушению функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Например, угрожающие жизни состояния (острый инфаркт миокарда, хирургические вмешательства, черепно-мозговая травма) могут резко снизить уровень тестостерона [229].

Психосоциальный стресс, в частности и стресс, связанный с работой, также снижают уровень тестостерона [86, 133, 176].

1.2.4 Андрогенный дефицит при некоторых хронических заболеваниях

Помимо тесной связи андрогенного дефицита с возрастом, отмечается его связь с целым рядом хронических заболеваний. Имеются данные о корреляции андрогенного дефицита с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, ожирением, заболеваниями печени, почек и некоторыми другими [16, 19, 24, 26, 40, 41, 42, 46, 47, 53, 54, 70, 96, 172, 183, 201].

Особенно определенно выделяются следующие состояния и заболевания, обычно сопровождающиеся низким уровнем тестостерона и ВАД: метаболический синдром, СД 2 типа, остеопороз, терминальная стадия хронической болезни почек, гемодиализ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), синдром обструктивного апноэ сна; потеря веса, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека; лечение глюкокортикоидами и опиоидами; крипторхизм, болезни гипофиза, задержка полового созревания, бесплодие в анамнезе [156, 201, 208, 214, 223].

Имеется связь между высоким индексом массы тела, ожирением, метаболическим синдромом и низким уровнем общего тестостерона сыворотки

крови и в меньшей степени с низким содержанием свободного тестостерона [45, 96, 172, 206, 216, 219, 221].

В исследовании Camacho E.M. et al. (2013) и Kelly D.M. et al. (2015) была показана тесная связь повышенной массы тела с низким уровнем общего и свободного тестостерона. [95, 205].

Низкий уровень общего тестостерона является предиктором развития общего и абдоминального ожирения [96, 172, 216, 219].

Низкий уровень общего и свободного тестостерона связаны с повышенным риском развития метаболического синдрома, независимо от возраста и наличия ожирения [96, 172, 216, 219].

Однако до сих пор точно не выяснены причинно-следственные связи между уровнем тестостерона, ожирением и метаболическим синдромом.

Ding E.L. et al. (2006) провели мета-анализ по взаимосвязи между сахарным диабетом, уровнем тестостерона, ГСПГ и эстрадиола, изученной в одномоментных поперечных и проспективных исследованиях [197]. Одномоментные поперечные исследования показали, что уровень тестостерона был значительно ниже среди мужчин, страдающих сахарным диабетом 2 типа, а проспективные исследования, что у мужчин с более высоким уровнем тестостерона риск возникновения сахарного диабета 2 типа был ниже на 42%, у мужчин с более высоким уровнем ГСПГ – на 52%. Уровень эстрадиола был значительно выше у мужчин, страдающих диабетом, по сравнению с мужчинами без диабета [17].

Kupelian V. et al. (2006), проанализировав данные исследования Massachusetts Male Aging Study, пришли к выводу, что низкий уровень ГСПГ, общего тестостерона и клинические признаки АД в значительной степени предопределяют повышенный риск преждевременного развития метаболического синдрома; эта зависимость была особенно сильна среди мужчин среднего возраста с нормальной массой тела [171].

Также в другой работе показано, что мужчины с низким уровнем тестостерона чаще страдали диабетом и имели более высокий ИМТ, чем мужчины

с нормальным уровнем тестостерона [84]. При среднем сроке наблюдения 4,3 года, общая смертность была ниже (20,1%) среди мужчин с нормальным уровнем тестостерона, чем среди мужчин с низким уровнем тестостерона (34,9%).

Corona G. et al. (2006) обнаружили зависимость между количеством компонентов метаболического синдрома и вероятностью низкого уровня тестостерона [190].

В исследовании EMAS также показано, высокий ИМТ был в значительной степени связан с риском развития вторичного гипогонадизма [116].

В другом исследовании Maseroli et al. (2015) было выявлено, что большинство мужчин с вторичным гипогонадизмом имели метаболические нарушения, а у мужчин с ИМТ 30 кг/м^2 и более, риск развития возрастного андрогенного дефицита (определяется как низкий уровень тестостерона в сочетании с сексуальными расстройствами) возрастал в 3 раза [177]. Среди мужчин с нормальным весом только у 1 из 6 был диагностирован ВАД и почти у двух третей мужчин с индексом массы тела более 35 кг / м^2, при низком уровне тестостерона и недостатке гонадотропинов.

Сочетание андрогенного дефицита с метаболическим синдромом усиливает дислипидемию, инсулинорезистентность и прогрессирование атеросклертического процесса [138].

По данным Фролова Д.С. и соавт. (2011), выявлена достоверная отрицательная связь между уровнем общего тестостерона и уровнем триглицеридов, глюкозы крови, длительностью ишемической депрессии сегмента ST [70].

Андрогенный дефицит в сочетании с ожирением и инсулинорезистентностью существенно усугубляет проявление симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, действуя как вместе, так и по отдельности [66]. Андрогенный дефицит и ожирение являются независимыми факторам риска ишемической простатопатии [17, 65].

По данным исследования EMAS выявлено, что наличие одного или более сопутствующего заболевания в значительной степени коррелировало с наличием вторичного гипогонадизма [116].

В HIM исследовании показано, что у мужчин значительно чаще выявлялся гипогонадизм, если они также страдали сахарным диабетом, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, астмой, хронической обструктивной болезнью легких, и/или имели заболевание предстательной железы по сравнению с мужчинами, не имеющими данные заболевания [187].

При тяжелых заболеваниях печени также возможно снижение уровня тестостерона, что частично объясняется нарушениями метаболизма стероидных гормонов [124, 148].

Андрогенный дефицит чаще встречается у ВИЧ-инфицированных мужчин, чем в общей популяции [103].

Таким образом, низкий уровень тестостерона может служить маркером плохого состояния здоровья и возможно наличия сопутствующих заболеваний.

1.2.5 Андрогенный дефицит и воздействие вредных производственных факторов

До настоящего времени крайне мало изученной остается проблема влияния вредных производственных факторов на андрогенный профиль. Исследований, посвященных данной проблеме, в профессиональных группах работников железнодорожного транспорта, в т. ч. машинистов локомотивов, не проводилось вовсе.

В проведенных исследованиях проблемы мужского здоровья изучались с точки зрения влияния вредных факторов, присутствующих на рабочем месте. Прежде всего, изучали влияние шума, вибрации и токсических веществ [10, 23, 61].

В основном оценивали такие показатели мужского здоровья, как гормональный статус, нарушения репродуктивной функции, сексуальные расстройства, в том числе эректильную дисфункцию [60, 63].

В работе Балабановой Л.А. и соавт. (2018) на примере работников машиностроения показано, что факторами, достоверно влияющими на вероятность возникновения нарушения репродуктивного здоровья (нарушения гормонального статуса) у мужчин работников машиностроения являются воздействие теплового излучения и шума на рабочих местах. В частности, шум на рабочих местах при уровнях звука 87,7±4,5ДбА достоверно влияет на уровни тестостерона крови, что, предположительно, может быть связано с воздействием на клетки Лейдига и гипоталамо-гипофизарную систему. Превышение уровня теплового излучения (в зависимости от фаз технологического процесса он был от 1,17 ПДУ до 13,69 ПДУ) также достоверно влияет на уровни тестостерона, возможно, вследствие перегревания мужских репродуктивных органов [11, 60].

В работе Dzhambov A.M. (2016) были проанализированы данные National Health and Nutrition Examination Survey, проводившегося в 1999 – 2004 гг. среди 5214 работников. В разные разделы субанализа о влиянии шума на уровень тестостерона было включено от 214 до 745 мужчин. Было обнаружено, что связь уровня шума и тестостерона является нелинейной и риск гипогонадизма достоверно не связан с производственным шумом. Хотя отмечена большая частота снижения общего и свободного тестостерона у работников с выраженным снижением слуха. Здесь же определено, что при более высоком уровне кадмия и свинца в сыворотке крови уровень тестостерона были выше [132].

В исследовании Телеспаева С.М. и соавт. (2015) оценивалось влияние социальных, психоэмоциональных, физических и внешних, в том числе и производственных факторов на андрогенный статус. По результатам исследования, сделано заключение: характер труда (физический разной степени тяжести, интеллектуальный), воздействие химических факторов не влияли на риск развития андрогенного дефицита в целом. Тем не менее, полученные данные позволяют отнести влияние таких производственных факторов, как шум и

вибрация (авторами не уточнено – локальная или общая) к числу неблагоприятных [63].

Исследование влияния локальной вибрации на половую конституцию (возраст первого проявления либидо и эякуляции, трохантерный индекс, максимальный эксцесс, оволосение лобка и его характер, возраст вхождения в условно-физиологический ритм после женитьбы) и мужской гормональный статус у работников с установленным диагнозом вибрационной болезни проводилось в работе Катамановой Е.В. и соавт. (2012). Полученные данные оказались противоречивыми. Снижение уровня тестостерона выявлялось в группе сборщиков-клепальщиков и формовщиков, в то время как показатели в группе горнорабочих очистного забоя и проходчиков шахт не отличались от группы контроля. Средние показатели уровня гормонов в целом не выходили за пределы нормы, хотя были ниже в группе сборщиков-клепальщиков и формовщиков. Тем не менее, авторами сделан вывод о том, что наличие дисгормональных нарушений при вибрационной болезни, которые проявляются изменением синтеза гормонов, стимулирующих выработку тестостерона (ФСГ, ЛГ, пролактин), в результате чего происходит снижение образования тестостерона [23].

В другом исследовании, посвященном состоянию гормонального профиля и эректильной функции у мужчин при вибрационной болезни [10], были сопоставлены показатели гормонального профиля при разной степени тяжести заболевания от воздействия общей вибрации (работники были водителями большегрузной техники, механизаторами сельскохозяйственных предприятий). Выявлено, что воздействие общей вибрации может приводить к нарушениям взаимодействия в системе гипоталамо-гипофизарной-гонадной системы. Однако снижение тестостерона не достигает статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой и не вызывает закономерно ожидаемого повышения секреции фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона по закону обратной связи.

Единичные исследования последних лет посвящены изучению влияния ночных смен на андрогенный статус.

Так, в исследовании Balasubramanian A. et al. (2020) показано, что работники с ночными сменами и расстройствами сна имели более выраженные симптомы андрогенного дефицита и более низкий уровень тестостерона, чем работники с дневным графиком [159]. В другом исследовании [182] показано, что мужчины, которые работают со сменным графиком и имеют плохое качество сна, подвергнуты повышенному риску возникновения симптомов гипогонадизма и сексуальной дисфункции.

Также расстройства сна могут приводить к нарушению фертильности за счет отрицательного влияния на качество спермы [158,198].

Таким образом, выполненные исследования влияния некоторых производственных факторов на показатели мужского здоровья показывают существование проблемы андрогенного дефицита (гипогонадизма), сексуальных расстройств в ряде групп работников, что требует последовательного изучения.

1.3 Андрогенный дефицит и прием фармакологических препаратов

Также доказана связь между уровнем тестостерона и приемом некоторых фармакологических препаратов [88, 97, 151, 154, 164, 194, 200, 211, 213, 228].

На уровень тестостерона (в направлении его снижения) могут влиять глюкокортикоиды, трициклические антидепрессанты, опиоиды, циметидин, никотин и марихуана [228].

У мужчин, принимающих высокие дозы анаболических стероидов, часто отмечается падение уровня тестостерона до кастрационных значений после прекращения приема этих препаратов [97].

Системные глюкокортикоиды оказывают прямое ингибирующее действие на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которое может сохраняться более 12 месяцев после прекращения терапии [211].

Опиатные препараты также оказывают подавляющее действие на ось гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, в результате чего в зависимости от дозы препарата происходит снижение уровня тестостерона [17, 154, 164, 200].

Предполагается влияние статинов на снижение уровня тестостерона, но данные пока не являются окончательными [213].

Бета-блокаторы также могут вызывать от легкого до умеренного снижение уровня тестостерона в сыворотке крови [194].

Химиотерапия непосредственно влияет на семенники или оказывает токсическое действие на клетки Лейдига, снижая выработку тестостерона [151]. Прием ингибиторов 5α-редуктазы может вызвать легкие симптомы гипогонадизма [88].

1.4 Диагностика андрогенного дефицита

Важным и достаточно сложным вопросом является клиническая диагностика андрогенного дефицита. АД часто не диагностируется, так как мужчины нередко игнорируют симптомы гипогонадизма [125].

К тому же клинические признаки и симптомы АД изменчивы и неспецифичны, имеют постепенное начало и медленно прогрессируют. К специфическим клиническим признакам АД относятся: эректильная дисфункция, снижение сексуальной активности и полового влечения, отсутствие (уменьшение) спонтанных эрекций, потливость, приливы, висцеральное ожирение, увеличение ИМТ, снижение количества волос на лобке, снижение потребности бриться, уменьшение размера яичек, снижение плотности костной ткани, уменьшение роста. А также к симптомам АД относят: раздражительность, подавленное настроение, снижение активности, работоспособности, внимания, памяти, нарушение сна, сонливость, умеренную анемию (нормохромную, нормоцитарную), уменьшение мышечной массы и силы, замедленную эякуляцию.

К проявлениям АД несомненно относится сексуальная дисфункция: снижение числа ночных и утренних эрекций, снижение полового влечения, замедление эякуляции, снижение объема семенной жидкости [187, 208].

Сексуальные симптомы, в особенности снижение либидо, по данным некоторых исследований, тесно коррелируют с уровнем тестостерона в сыворотке

крови [217, 226]. Последние данные из исследования EMAS, в которых рассматривалось соотношение уровней сывороточного тестостерона с 32 различными симптомами гипогонадизма, также показали, что различные симптомы проявляются при разных уровнях тестостерона, но только с сексуальными симптомами (ЭД, снижение либидо и уменьшение числа ночных эрекций) была статистически значимая постоянная обратная связь [156].

Что касается опросников по симптомам АД, их использование для скрининга или диагностики не рекомендуется из-за низкой специфичности (30 – 40%). Но в то же время некоторые опросники, такие как Androgen Deficiency in the Aging Male и the Aging Males' Symptoms показывают более высокую чувствительность около 97 и 83%, соответственно, и используются в некоторых центрах [121, 163, 222].

Физикальное обследование также обычно не помогает диагностировать АД. В то же время у некоторых мужчин с АД могут быть обнаружены гинекомастия, малый объем простаты, малый размер семенников, изменения в тестикулярной консистенции и распределении волос. Увеличение количества висцерального жира часто служит отличительным признаком ВАД, в то время как изменения в настроении, познавательной деятельности, пространственной памяти могут присутствовать при ВАД, но являются менее надежными предикторами [208].

Таким образом, для идентификации АД должны использоваться клинические признаки низкого уровня тестостерона в сочетании с биохимическими показателями (общий тестостерон, свободный и/или биодоступная форма тестостерона, ГСПГ при необходимости) [180, 214].

1.5 Лабораторная диагностика андрогенного дефицита

Наиболее точными лабораторными методами определения уровня общего тестостерона считаются радиоиммунный анализ и масс-спектрометрия, но их использование не стандартизировано [202, 220].

Забор крови для определения уровня общего тестостерона осуществляется натощак с 7 до 11 часов утра – из-за суточных колебаний [130, 131, 149, 179]. По некоторым данным, до 30% мужчин с исходно низким уровнем тестостерона при повторном анализе будут иметь нормальные его значения [162]. Таким образом, большинство специалистов настаивают на повторном определении уровня тестостерона [163, 214].

Нормальное значение общего тестостерона у пожилых мужчин четко не установлено из-за многочисленных проблем, включая физиологические сложности и вариативность лабораторных методов [87, 220].

Нижней границей нормы общего тестостерона у пожилых мужчин большинство лабораторий и специалистов считают значение 10–12 нмоль/л на основании данных по мужчинам более молодого возраста [136, 147, 163].

Но некоторые данные говорят о более стойком проявлении симптомов и положительных результатах лечения при уровне общего тестостерона ниже 6,4 – 8,0 нмоль/л, особенно у пожилых мужчин [163, 191].

Уровень тестостерона у мужчин с острыми или подострыми заболеваниями может быть снижен, поэтому его оценку стоит отложить до стабилизации состояния. Также следует исключить другие причины снижения уровня тестостерона (например, прием некоторых лекарственных препаратов).

Если уровень тестостерона снижен, при повторном его измерении следует также определить уровень ЛГ и ФСГ для оценки тестикулярного и гипоталамо-гипофизарного компонентов гипогонадизма. ГСПГ должен быть измерен, если есть основания подозревать изменение его уровня (например, при избыточной массе тела) [218]. В этом случае необходимо и измерение свободного тестостерона.

Низкий уровень тестостерона в сочетании с повышенным уровнем ЛГ говорит о наличии первичного гипогонадизма. Если уровень тестостерона снижен, а уровень ЛГ и ФСГ понижен или в пределах нормы, и у пациента имеются клинические признаки ВАД, то данное состояние расценивается как ВАД. При крайне низких значениях уровня общего тестостерона (<150 нг/дл),

проводится МРТ гипофиза и определение уровня пролактина. Если причина снижения тестостерона не определена, то целесообразно провести пробу терапией тестостероном после исключения противопоказаний.

Таким образом, диагноз ВАД может быть выставлен, если присутствуют признаки и симптомы ВАД и устойчиво низкий уровень общего тестостерона.

1.6 Лечение андрогенного дефицита

Некоторые данные указывают на то, что АД может регулироваться изменением образа жизни и другими мероприятиями, направленными на лечение сопутствующих заболеваний. Corona G. et al. (2013) выполнили мета-анализ, где сообщили, что соблюдение диеты и бариатрические хирургические вмешательства приводят к существенному повышению уровня общего и свободного тестостерона.

Heufelder A.E. и соавторы (2009) сообщили результаты исследования Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone о всестороннем изменении образа жизни (например, диета и занятия физкультурой) с использованием или без использования геля с тестостероном среди мужчин с сахарным СД 2 типа и метаболическим синдромом. Через 1 год соблюдение диеты и физических упражнений улучшились уровень сывороточного тестостерона, гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы в плазме крови натощак, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и уменьшение окружности талии. Эти изменения были более выражены в группе с коррекцией образа жизни и приемом тестостерона – у 81,3% отмечалась регрессия метаболического синдрома, тогда как в группе с изменением только образа жизни – приблизительно у одной трети.

При лонгитудинальной оценке данных EMAS более 15% снижения ИМТ было связано со значительным увеличением уровня общего Т, свободного Т и ЛГ [95]. Дополнительные исследования показали, что потеря массы тела независимо от модальности увеличивает уровень как общего, так и свободного тестостерона [99, 114, 134, 196].

Низкий уровень Т связан и с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [139, 170].

Мета-анализ, проведенный Corona G. et al., говорит о том, что уровень Т ниже среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), также в этом мета-анализе показана связь между низким уровнем Т и увеличением смертности от ССЗ [153]. Но по данным другого мета-анализа, показатели смертности от ССЗ были сходны у мужчин с гипогонадизмом и у эугонадных мужчин [140].

Некоторые ретроспективные анализы показали, что терапия тестостероном может увеличить риск ССЗ [105]. Однако окончательные данные о краткосрочных и долгосрочных сердечно-сосудистых рисках терапии тестостероном пока не получены, поскольку основной целью опубликованных проспективных исследований не являлось определение сердечно-сосудистых рисков.

Существует несколько опубликованных мета-анализов, которые оценивали возможные риски ССЗ, связанные с терапией тестостероном. Сложность интерпретации результатов мета-анализов заключается в том, что эти публикации различаются по критериям включения в исследование, оценке результатов и методам анализа данных.

Так мета-анализ семидесяти пяти плацебо-контролируемых рандомизированных исследований не выявил увеличения риска ССЗ и не показал защитного эффекта Т у мужчин с метаболическими нарушениями [112]. Несколько мета-анализов сравнительных рандомизированных и нерандомизированных исследований не выявили повышенного риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди мужчин, получавших Т, по сравнению с мужчинами, получавшими плацебо [91, 92, 123, 204].

Однако, хотя отношения шансов (ОШ) для любого сердечно-сосудистого события (1,82, 95% ДИ = 0,78 – 4,23, p> 0,05) и для инфаркта миокарда (2,24, 95% ДИ = 0,50 – 10,0, p> 0,05), были незначительны, ОШ все-таки достаточно велики, чтобы предположить риск возникновения ССЗ при лечении тестостероном.

В этом мета-анализе у мужчин, получавших терапию тестостероном, отмечалось в два раза больше неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем у мужчин, получавших плацебо. Дополнительный мета-анализ показал, что терапия тестостероном значительно связана с повышенным риском возникновения ССЗ (ОШ 1,54, 95% ДИ = 1,09 – 2,18, P < 0,05) [213]. Авторы мета-анализа также отмечают, что риски побочных явлений, связанных с ССЗ выше в испытаниях, не финансируемых фармацевтическими компаниями (ОШ, 2,06, 95% ДИ = 1,34 – 3,17).

Layton J.B. и соавторы опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования [120]. Мужчины, получавшие инъекции Т, имели значительно более высокий процент возникновения ССЗ, госпитализаций и смертности, чем мужчины, использовавшие Т-содержащие гели. Частота сердечно-сосудистых событий у мужчин, применяющих Т-содержащие пластыри была аналогична частоте в группе мужчин, использовавших Т-содержащие гели. Но в данном исследовании не оценивали, нуждались ли на самом деле мужчины в назначении препаратов тестостерона и не проводили сравнение с мужчинами, не получавшими тестостерон.

В другом исследовании сообщалось, что у мужчин, которые принимали препараты тестостерона, наблюдалась более высокая частота инфаркта миокарда (без летального исхода) в течение 90 дней после начала приема препаратов Т по сравнению с двенадцатью месяцами до их назначения [160].

По данным исследования Vigen R. и соавторов у мужчин, получавших препараты тестостерона, наблюдалась более высокая частота возникновения ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт или смерть) по сравнению с мужчинами, не получавшими лечение тестостероном [105].

Показано, что низкие уровни Т связаны с более высокой частотой, рака предстательной железы, а также с большим объемом опухоли, более продвинутой стадией заболевания в сравнении с мужчинами с нормальным уровнем Т [80, 207].

По некоторым данным, частота рака предстательной железы у мужчин, получавших препараты Т, аналогична таковой у мужчин, не получавших лечение Т в общей популяции [152].

Мета-анализ девятнадцати плацебо-контролируемых исследований по лечению препаратами тестостерона у мужчин с низким уровнем или нижней границей нормы Т не выявил различий по данным биопсии предстательной железы, частоты возникновении рака простаты или роста уровня простатспецифического антигена (ПСА) по сравнению с мужчинами, получавшими плацебо. Тем не менее, у мужчин, которым вводили Т, наблюдалась значительно более высокая частота распространенности рака предстательной железы, повышенный уровень ПСА [92].

Обсервационные исследования также говорят о том, что у мужчин, принимающих препараты Т, не отмечается повышенного риска развития рака предстательной железы. В крупном лонгтюдном исследовании, в которое вошло около десяти тысяч мужчин, не обнаружено никакой связи между уровнем андрогенов и риском развития рака предстательной железы [137].

Данные, полученные в группе мужчин после лечения рака предстательной железы, неубедительны, основаны преимущественно на ретроспективных исследованиях. Так по некоторым данным, у мужчин, перенесших радикальную простатэктомию, получавших тестостерон, частота ПСА-рецидивов была низкой [212]. Среди мужчин, получавших Т после лучевой терапии или брахитерапии, также наблюдается низкая частота ПСА-рецидивов [199]. Кроме того, некоторые данные говорят о том, что тестостерон может предотвращать рецидив и прогрессирование рака простаты [83, 98, 199].

Однако в проведенных исследованиях не рассматриваются риски и преимущества терапии тестостероном у мужчин, прошедших лечение рака предстательной желез. Эта проблема требует поведения новых клинических исследований.

Необходимо учитывать, что экзогенный тестостерон подавляет эндогенную продукцию ЛГ и ФСГ, что приводит к атрофии яичек и сильно

выраженной олигоспермии или абсолютной азооспермии, (обычно в течение 3 – 4 месяцев использования) (World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility, 1990) [209]. Следовательно, терапия тестостероном противопоказана людям, которые хотят иметь детей [141].

Также прием андрогенов приводит к повышению уровня гемоглобина (Hb) и гематокрита (Hct) [91, 92, 203]. После отмены терапии уровни Hb и Hct снижаются до базового значения в течение 3 –12 месяцев [85, 210].

Таким образом, в данном обзоре проанализированы сведения о распространенности андрогенного дефицита в мужской популяции, дана современная оценка пониманию проблемы, изложены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению. Дана характеристика работе машиниста локомотива, описаны неблагоприятные факторы рабочей среды и трудового процесса, которые потенциально могут вызывать изменения андрогенного профиля. Сделан вывод о неизученности профессиональных аспектов проблемы, в том числе у работников железнодорожного транспорта.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» совместно с кафедрой эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ.

В исследование вошли 221 человек. Все мужчины в возрасте от 20 до 62 лет.

Обследование проводилось с соблюдением Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования». Оно было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ (протокол № 5 от 12 мая 2015 года). Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1. Оно было поэтапным.

На первом этапе было проведено систематическое изучение литературы по теме работы, статистических сведений и архивных материалов. Далее с целью определить, не стареют ли машинисты преждевременно в связи с неблагоприятными факторами своей работы, проводилось качественное сопоставление хронологического (паспортного) возраста с биологическим по внешнему виду и результатам пробы Бондаревского у здоровых машинистов, проходивших периодический профосмотр в ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина. Полученные данные послужили обоснованием для дальнейшего исследования. На следующем этапе с целью оценки состояния мужского здоровья машинистов были обследованы 84 машиниста и 84 человека группы контроля из работников профессий без вредных производственных факторов и ночных смен. Проводилось анкетирование, лабораторное определение уровня половых гормонов в крови, урофлоуметрия, определение уровня остаточной мочи, УЗИ предстательной железы. Затем изучали возможную связь уровня тестостерона крови с продукцией мелатонина. На завершающем этапе проведена обработка, анализ и обобщение

полученных данных, разработка алгоритма формирования групп риска машинистов, формулировка выводов и рекомендаций.

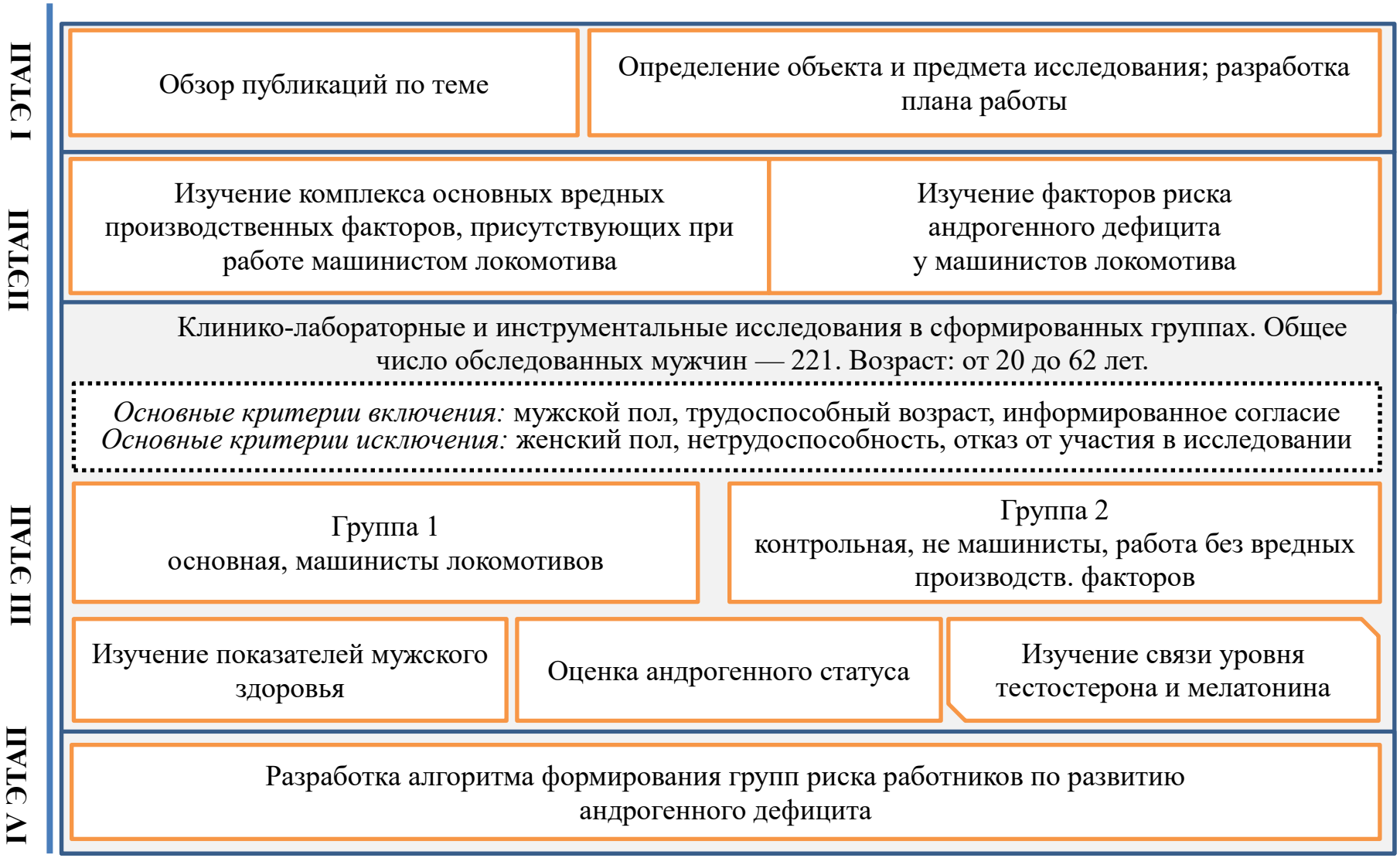

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Структура клинико-инструментальной части диссертационного исследования приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Структура клинико-инструментальной части диссертационного исследования

Раздел исследования	Объект и объем выборки	Метод
Оценка соотношения хронологического (паспортного) и биологического возраста у работающих машинистов	Машинисты, подгруппа 1 n= 97	Анкетирование Оценка внешнего вида Проба Бондаревского
Оценка показателей мужского здоровья	Машинисты, подгруппа 2 n=44 Контрольная подгруппа 1 – не машинисты n=35	Анкетирование Клиническое обследование Лабораторные исследования: определение уровня половых гормонов и ПСА УЗИ предстательной железы Урофлоуметрия Определение уровня остаточной мочи
Оценка андрогенного статуса при наличии метаболических расстройств	Машинисты, подгруппа 3 n=40 Контрольная группа 2 – не машинисты n=49	Клиническое обследование Определение уровня тестостерона в крови
Оценка связи уровня тестостерона, ГСПГ крови с продукцией мелатонина	Выборка из группы машинистов, подгруппа 2 n=13	Определение уровня тестостерона в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче

Основными критериями включения в исследование были: мужской пол, трудоспособный возраст, подписание информированного согласия. Основные критерии исключения: женский пол, нетрудоспособность, отказ от участия в исследовании.

Исходя из задач исследования, были сформированы по профессиональному признаку основная и контрольные группы обследованных пациентов. Главный критерий включения в основную группу – профессия машиниста. В группы контроля – работники без вредных производственных факторов, не машинисты.

Внутри групп были сформированы подгруппы, для которых были применены дополнительные критерии включения и исключения, указанные далее.

Распределение по группам и подгруппам:

Группа 1 – машинисты локомотивов:

• подгруппа 1 – машинисты, обследованные во время регламентированного медосмотра, n – 53 человека. Все мужчины в возрасте от 23 до 59 лет. В возрасте до 40 лет – 33 человек, 40 – 49 лет – 15, 50 – 59 лет – 5. Стаж работы машинистом до 5 лет был у 18 человек, 5 – 9 лет у 16, 10 – 19 лет у 10, 20 и более лет у 9.

Критерий включения – здоровый машинист, критерий исключения – состояния, которые могли бы отразиться на рассматриваемых показателях.

•подгруппа 2 – здоровые машинисты локомотивов, работающие, находившиеся 5 дней в стационаре для обследования, n = 44. Возраст 22 –59 лет, в том числе в возрасте 22 – 29 лет – 10 человек (со стажем от 0,5 до 9 лет), 30 – 49 лет – 18 (стаж от 1,5 до 22 лет), 50 – 59 – 16 (стаж от 13 до 35 лет).

Критерий включения – работающий здоровый машинист. Критерий исключения – заболевания и состояния, которые могли бы повлиять на изучаемые показатели.

•подгруппа 3 – машинисты, находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» по поводу заболеваний, n = 40 человек.

Дополнительный критерий включения – наличие ожирения, метаболического синдрома. Дополнительный критерий исключения – тяжелые соматические заболевания с функциональной недостаточностью органов.

Группа 2 — контрольная, работники без вредных производственных факторов и ночных смен, то есть не машинисты:

•подгруппа 1к – здоровые работники профессий без вредных производственных факторов, n = 35 человек; возраст от 21 года до 59 лет (средний возраст 42±10,5 лет).

Критерий включения: заключение «здоров» по данным медосмотра; профессия без вредных производственных факторов и ночных смен. Критерий исключения – состояния, которые могли бы отразиться на уровне тестостерона.

•подгруппа 2к – не машинисты, находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» по поводу заболеваний, n = 49 человек. Дополнительный критерий включения – наличие одного или нескольких признаков из следующих: экзогенно-конституциональное ожирение II–III степени, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа. Дополнительный критерий исключения – тяжелые соматические заболевания с функциональной недостаточностью органов.

Соотношение групп представлено на рисунке 2.2. Сравниваемые подгруппы были сопоставимы по основным характеристикам.

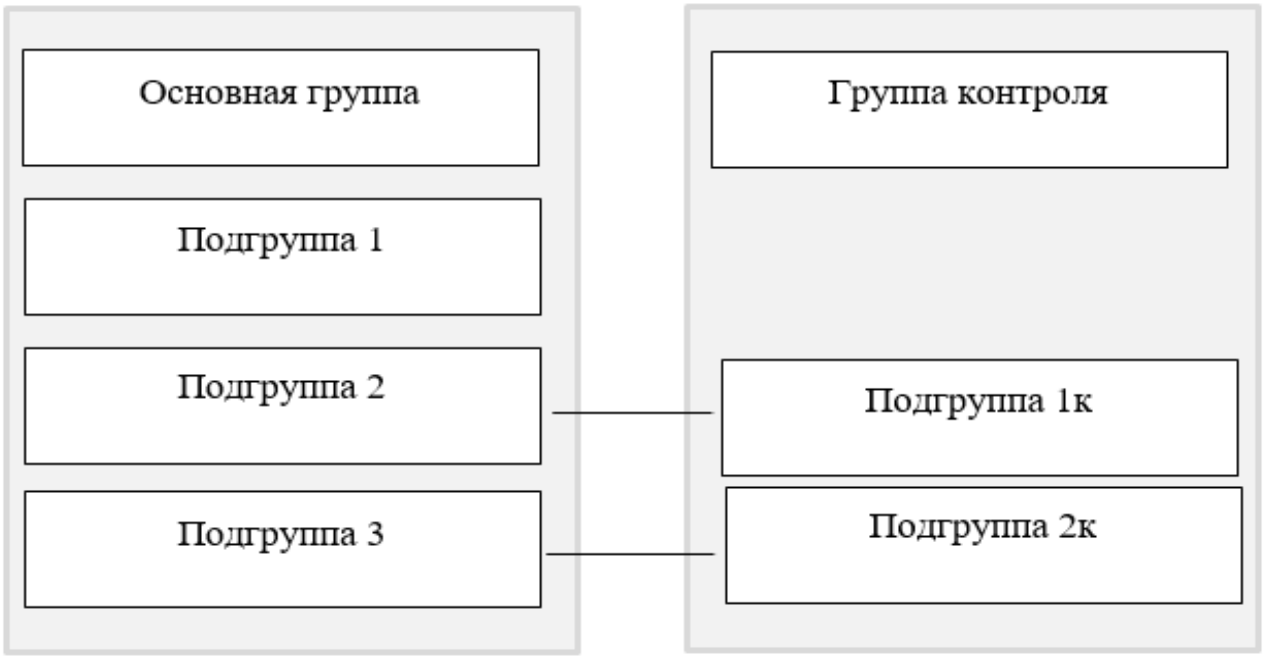

Рисунок 2.2 – Структура основной и контрольной групп обследованных. Соотношение подгрупп

Гигиеническая характеристика условий труда обследованных лиц

Основная группа обследованных была представлена машинистами локомотива, то есть профессионально однородной. Оценка условий труда, вредных факторов рабочей среды и производственного процесса проводилась по данным материалов и разработанных опросников, использованных в рамках НИР «Разработка и обоснование новых технологий, обеспечивающих снижение заболеваемости у работников локомотивных бригад ОАО «РЖД»». При анализе профессионального маршрута и гигиенических условий труда фиксировали стаж работы по профессии «машинист поезда (машинист локомотива»), воздействие вибрации, шума и другие вредные факторы, а также характер режима работы (сменный график, в т.ч. ночные смены). Исходно делали допущение, что все машинисты работают с высоким уровнем профессионального стресса, напряженности, высокой физической нагрузкой. Указание на наличие контакта с токсическими веществами на рабочем месте предполагало дальнейший анализ гигиенической характеристики условий труда.

Методы исследования

Клиническое и лабораторное обследование

Объективный осмотр включал определение следующих данных:

- традиционный общеклинический осмотр (включая определение размеров яичек, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), наличие вторичных половых признаков);
- измерение антропометрических данных — масса тела (кг), рост (м), окружность талии (см);
- определение систолического и диастолического артериального давления.

Исходя из этого вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле: отношение массы тела (в кг) к росту в квадрате ($м^2$).

При лабораторном обследовании определяли уровни гормонов:

- общего тестостерона (ОТ) в крови,
- свободного тестостерона (СТ) в крови,
- фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови,
- лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина в крови,
- 6-сульфатоксимелатонина в моче.

А также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и органоспецифического маркера – общего простатспецифического антигена (ПСА) в крови.

В качестве нормы принимали референсные значения, установленные лабораторией: ПСА общий < 4 нг/мл; тестостерон общий 12–34 нмоль/л; тестостерон свободный 4,5–42 пг/мл; лютеинизирующий гормон 0,7–7,4 МЕ/л; фолликулостимулирующий гормон 1–14 МЕ/л; пролактин 1,8–17,0 нг/мл; глобулин, связывающий половые гормоны 15–100 нмоль/л.

Половые гормоны измеряли в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа в лаборатории ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина». Забор крови из локтевой

вены проводили утром натощак в период с 8 до 10 часов (время пика секреции половых гормонов).

Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче определялся методом иммуноферментного анализа.

Инструментальное обследование

1. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы было выполнено по стандартной методике (ультразвуковой аппарат GE Logiq P5).

Объем простаты рассчитывался по формуле объема усеченного эллипса: объем = A x B x C x 0,52, где A – продольный размер, B – передне-задний размер, C — поперечный размер. Поперечный размер железы определяли при поперечном сканировании в ее средней части, передне-задний и продольный размеры – при сагиттальном сканировании.

В клинической практике в настоящее время считают, что нормальный объем простаты – до 25–30 $см^3$, малым называют объем простаты от 30 до 40 $см^3$, средним – от 40 до 80 $см^3$, более 80 $см^3$ – крупным, превышающий 250 $см^3$ – гигантским

2. Неинвазивные уродинамические исследования: урофлоуметрия и определение объема остаточной мочи. Уродинамическое исследование позволило непосредственно оценить функцию нижних мочевых путей путем измерения соответствующих физиологических параметров.

Урофлоуметрия – исследование, которое позволяет получить скорость потока выделенной через уретру струи мочи как объем за единицу времени в миллилитрах в секунду (мл/с). Это стандартный неинвазивный метод оценки функции опорожнения мочевого пузыря, ценный для диагностики широкого круга урологических состояний. Урофлоуметрия включает как минимум информацию о максимальном скорости потока и выделенном объеме мочи, а также учитывает объем остаточной мочи. В данное исследование входят и другие характеристики:

характер кривой урофлоуметрии, продолжительность мочеиспускания, средняя скорость мочеиспускания.

В норме на графике урофлоуметрии наблюдается симметричный пик кривой, значение максимальной скорости потока в 1,5–2 раза превышает среднюю скорость.

При объеме мочеиспускания более 125 мл (минимальный валидный объем) максимальная скорость потока мочи у мужчины должна превышать 15 мл/с.

Урофлоуметрия выполнялась в обычном для пациента положении мочеиспускания – стоя. Использовали урофлоуметр фирмы Urocap III Laborie (Канада).

Непосредственно после завершения мочеиспускания определи объем остаточной мочи по данным ультразвукового исследования мочевого пузыря по стандартной методике (ультразвуковой аппарат GE Logiq P5). Условной верхней границей нормы является 40 мл.

3. УЗИ органов мошонки было выполнено по стандартной методике (ультразвуковой аппарат GE Logiq P5).

Опросники, анкетирование

Проводилось анкетирование машинистов с использованием различных анкет и опросников: по симптомам старения у мужчин (Aging Male’s Symptom (AMS), анкеты качества мочеиспускания, эректильной функции (МИЭФ), другим симптомам андрогенного дефицита и биологического возраста (анкеты и опросники представлены в Приложении).

1. Опросник симптомов старения мужчины (Aging Male’s Symptom, AMS), который предназначен для оценки симптомов старения вне зависимости от наличия какой-либо болезни. Он состоит из 3 компонентов, анализирующих проявления андрогенного дефицита: психологические, общесоматические, сексуальные проблемы. Всего 17 вопросов, ответ на каждый из которых оценивают в баллах от 1 до 5. По сумме рассчитывают общий тестовый

показатель (минимальное количество баллов – 17, максимальное – 85). Интерпретация результатов осуществляется по шкале: нет выраженных симптомов, связанных с низким уровнем тестостерона – от 17 до 26 баллов; слабовыраженные симптомы андрогенный дефицит – от 27 до 36; средней выраженности – от 37 до 49; выраженный дефицит – > 50 баллов.

2. Анкета по симптомам нижних мочевых путей. Предназначена для субъективной оценки качества мочеиспускания. Она включает в себя 10 вопросов, ответ на каждый из которых оценивают в баллах от 0 до 1.

3. Опросник, вопросы которого нацелены на выявление эректильной дисфункции (International Index of Erectile Function Questionnaire). Он подразделяется на 5 основных составляющих:

1. Эректильная функция (вопросы 1, 2, 3, 4, 5, 15).

2. Функция оргазма (вопросы 9, 10).

3. Сексуальное желание (вопросы 11,12).

4. Удовлетворение половым актом (вопросы 6, 7, 8).

5. Общая сексуальная удовлетворенность (вопросы 13, 14).

Опросник МИЭФ содержит вопросы о том, как нарушения эрекции сказывались на сексуальной жизни в течение последних четырех недель.

Интерпретация результатов опросника IIEF:

26–30 баллов – нет эректильной дисфункции.

18–25 баллов – легкая степень эректильной дисфункции.

11–17 баллов – средняя степень эректильной дисфункции.

6–10 баллов – тяжелая степень эректильной дисфункции.

4. Анкета по симптомам андрогенного дефицита. Всего 11 вопросов, ответ на каждый из которых оценивают в баллах от 0 до 4.

5. Для оценки состояния биологического возраста была использована проба Бондаревского, заключающаяся в определении времени статической балансировки на одной ноге. Как доказано, продолжительность стояния на одной ноге отражает истинный, биологический возраст человека: чем дольше может устоять, тем меньше возраст [30]. Кроме того, Tabara Y и соавторами была

показана связь между постуральной нестабильностью, которая оценивалась на основании времени стояния на одной ноге, и ранними патологическими изменениями головного мозга и функциональными нарушениями (в частности когнитивными) даже у практически здоровых людей [104]. Тест проводили в положении обследуемого стоя на левой ноге, без обуви, с открытыми и закрытыми глазами, руки вдоль туловища. Предварительных тренировок не было. Всего было 3 попытки. Интервал между ними – 1–2 минуты. За нормативы принимались: до 40 лет с открытыми глазами – не менее 45 секунд, закрытыми – 15 секунд; 40 – 49 лет – 42 и 13 секунд; 50 – 59 лет – 40 и 8 секунд соответственно. Учитывали лучший результат. Интерпретация результата: если время меньше нормы, то паспортный возраст меньше биологического, то есть опережающее старение.

Статистические методы

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA V StatSoft, США. Величины исследованных показателей представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки (M±m), частоты встречаемости признаков представлены в % со стандартной ошибкой доли (s_p). Для сравнительного анализа количественных значений признаков использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении частотных характеристик применяли критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и коэффициента Пирсона. Межгрупповые различия считали достоверными при $p < 0,05$. Использовали метод главных компонент для определения структуры факторов.

Количественную оценку связи андрогенного дефицита с работой по профессии давали на основании расчета показателей: отношение шансов (OR), относительный риск (RR), этиологическая доля (EF).

Глава 3.
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика гигиенических условий труда обследуемых пациентов

Основная группа обследованных была профессионально однородной. Её составили работники локомотивных бригад: машинисты и помощники машинистов. Рабочее место – кабина машиниста.

Анализ условий труда выявил на рабочем месте машиниста следующие основные вредные производственные факторы:

- шум;
- вибрация;
- сменный график работы (с ночными сменами);
- производственный стресс;
- нервно-эмоциональное напряжение на рабочем месте.

А также такие факторы, как:

- статическое электричество
- электромагнитное излучение
- движущиеся машины и механизмы (подвижной состав и другие транспортные средства);
- подвижные части производственного оборудования (не огражденные движущиеся или вращающиеся элементы оборудования);
- температура поверхностей оборудования и воздуха рабочей зоны;
- уровень инфразвуковых и ультразвуковых колебаний;
- влажность и подвижность воздуха;
- значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека;
- загазованность и запыленность воздуха рабочей зоны;

- отсутствие или недостаток естественной или искусственной освещенности рабочей зоны;

- острые кромки, заусенцы и шероховатость на поверхностях заготовок, инструментов и оборудования;

- токсические и раздражающие факторы;

- сверхурочная работа;

Основные профессиональные факторы в группе машинистов в сравнении с контрольной группой (без вредных производственных факторов, не машинисты) представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1– Профессиональные факторы в основной и контрольной группах

Влияющий фактор	Машинисты n=84	Контрольная группа n=84
Средний стаж работы в профессии, лет	15,5	17,2
Воздействие шума	Да	нет
Воздействие вибрации	Да	нет
Работа с ночными сменами	Да	нет
Напряженность труда, %	100%	18%*
Физический труд, %: Тяжелый Средней тяжести Легкий	 — 100% —	 — 18%* 82%
Стресс на рабочем месте	да, высокий	да, низкий уровень
Гиподинамия, %	100%	73%

Примечание: * – $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 3.1, количество вредных производственных факторов в основной группе значительно превосходит число таковых в группе контроля. Так уровень напряженности труда, стресса на рабочем месте, тяжести физического труда был выше в группе машинистов. Также в группе машинистов в отличие от группы контроля присутствовали такие факторы, как: шум, вибрация и работа с ночными сменами. Среди машинистов были выявлены случаи профессиональных заболеваний, в частности – нейросенсорной тугоухости.

Воздействие шума оценивали на основании полученных данных о стаже работы по профессии, типе локомотива, по которым проводился расчет стажевой биологически эффективной дозы шумового воздействия работников согласно методике, утвержденной ОАО «РЖД».

Средняя стажевая доза шума в группе машинистов составила 2996,0±1294,0 усл. ед. Отмечался преимущественно низко- и среднечастотный шум. Превышения допустимых уровней шума на разных локомотивах по всему частотному спектру составило до 4 – 16 дБ, а на ряде локомотивов до 35 дБ.

Вибрация большей частью носила низкочастотный характер с высокими уровнями в октавах 1 – 8 Гц и превышала ПДУ на тепловозах и электровозах старых серий преимущественно в средней и нижней части спектра среднегеометрических частот от 1,5 и до 14 раз по вертикальным составляющим и от 1,1 до 10 раз по горизонтальным составляющим. На локомотивах последних 10 лет постройки параметры были значительно снижены и в среднем превышали предельно допустимые уровни (ПДУ) в 2–2,5 раза.

Микроклимат кабины машиниста в подавляющем большинстве случаев характеризовался как неблагоприятный. В зимний период в связи с отсутствием системы автоматического регулирования температуры воздуха отмечались значительные колебания температур на рабочих местах. Летом также из-за отсутствия во многих кабинах системы кондиционирования воздуха, при открытых окна температура в кабине соответствовала наружной, а при закрытых – превышала наружную на 5–8°С, за счет солнечной радиации,

проникающей в кабину через окна, и горячего воздуха, поступающего из машинного отделения.

Относительная влажность в кабинах в большинстве случаев соответствовала норме и колебалась в пределах 30–70%.

Было проведено сопоставление напряженности труда машинистов в сравнении с группой контроля. Результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Оценка напряженности труда машинистов в сравнении с группой контроля

Показатель	Характеристика показателя (класс условий труда по Р 22.2006-05) [2]	
	Машинисты	Контрольная группа
1. Интеллектуальные нагрузки		
1.1. Содержание работы	Эвристическая (творческая) деятельность, единоличное руководство в сложных ситуациях **(3.2)**	Решение простых задач по инструкции (2)
1.2. Восприятие сигналов (информации) и их оценка	Восприятие сигналов с последующей комплексной оценкой связанных параметров **(3.2)**	Восприятие сигналов с последующей коррекцией действий и операций (2)
1.3. Распределение функций по степени сложности задания	Контроль и предварительная работа по распределению заданий другим лицам **(3.2)**	Обработка и выполнение задания (1)
1.4. Характер выполняемой работы	Работа в условиях дефицита времени и информации с повышенной ответственностью за конечный результат **(3.2)**	Работа по установленному графику (2)
2. Сенсорные нагрузки		

Продолжение таблицы 3.2

2.1 Длительность сосредоточенного наблюдения, % времени смены	Более 75 **(3.2)**	До 25 (1)
2.2. Плотность сигналов и сообщений в среднем за 1 ч. работы	176 – 300 (3.1)	До 75 (1)
2.3. Число объектов одновременного наблюдения	Более 25 **(3.2)**	До 5 (1)
2.6. наблюдение за экранами видеотерминалов, % времени смены	51 – 75 (3.1)	До 2 (1)
2.7. Нагрузка на слуховой анализатор	Разборчивость слов и сигналов от 70 до 50 % (3.1)	Разборчивость слов и сигналов от 90 до 70 %. Имеются помехи, на фоне которых речь слышна на расстоянии до 3,5 метров (2)
3. Эмоциональные нагрузки		
3.1. Степень ответственности за результат собственной деятельности. Значимость ошибки	Несет ответственность за функциональное качество конечной работы. Влечет повреждение оборудования, остановку технологического процесса, может возникнуть опасность для жизни **(3.2)**	Несет ответственность за функциональное качество вспомогательных задач (заданий). (2)
3.2. Степень риска для собственной жизни	Вероятна **(3.2)**	Исключена (1)

Продолжение таблицы 3.2

3.3. Степень ответственности за безопасность других лиц	Возможна **(3.2)**	Исключена (1)
5. Режим работы		
5.1. Фактическая продолжительность рабочего дня	10 – 12 ч (3.1)	8 – 9 ч (2)
5.2. Сменность работы	Нерегулярная сменность с работой в ночное время **(3.2)**	Односменная работа (без ночной смены) (1)
5.3. Наличие регламентированных перерывов и их продолжительность	Перерывы не регламентированы и недостаточной продолжительности (3.1)	Перерывы регламентированы, достаточной продолжительности (1)
Общая оценка напряженности труда	3.1 – 4, 3.2 – 9; **класс 3.3**	

Различие по классам условий труда отмечалось в таких показателях, как: интеллектуальные, сенсорные, эмоциональные нагрузки, режим работы.

Производственная деятельность машиниста характеризовалась высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения, с выраженным сенсомоторным компонентом и резким ограничением, в силу производственной необходимости, двигательного компонента. Контрольная группа характеризовалась низким уровнем стресса.

Организация трудового процесса у машинистов локомотивов в отличие от контрольной группы характеризовалась продолжительностью рабочих смен свыше 8 часов, наличием ночного труда, переработками, работой в сложных климатических условиях, высокой информационной нагрузкой.

Таким образом, класс условий труда машинистов локомотивов соответствовал 3.1 – 3.2 (вредные), группы контроля – 1 – 2 (оптимальные и допустимые).

Распределение работников по стажу в основной группе и группе контроля представлено в табл. 3.3. Как видно, группы были сопоставимы (p > 0,05). В обеих группах преобладали работники со стажем до 10 лет – 47,7 и 42,3%, соответственно. Доля стажированных работников со стажем свыше 20 лет составила 36,3 и 39,3%, соответственно. В том числе высокостажированных работников со стажем от 30 лет было, соответственно, 22,7 и 24,1%.

Таблица 3.3 – Распределение обследованных по стажу работы

Стаж работы	Машинисты, % n= 84	Контрольная группа, % n= 84
до 10 лет	47,7	42,3
от 10 до 20 лет	15,9	18,4
от 20 до 30 лет	13,7	15,2
от 30 до 35 лет	22,7	24,1
Итого:	100,0	100,0

$\chi^2 = 7{,}815$, $p>0{,}05$

В графиках работы машинистов преобладал сменный режим с работой в ночные смены, который был у 98%. В то время как в контрольной группе у всех, в 100%, была только дневная работа.

Средняя продолжительность рабочей смены машинистов – 12 часов. При этом у большинства отмечались переработки, внеплановые (внеочередные) выходы на работу. Регулярная работа с последовательным чередованием ночных смен была у 13 %.

3.2 Общая и клиническая характеристика групп обследованных

Группы, основная и контрольная, являлись сопоставимыми по возрасту (таблица 3.4). Распределение по возрастным группам представлено на рисунке 3.1.

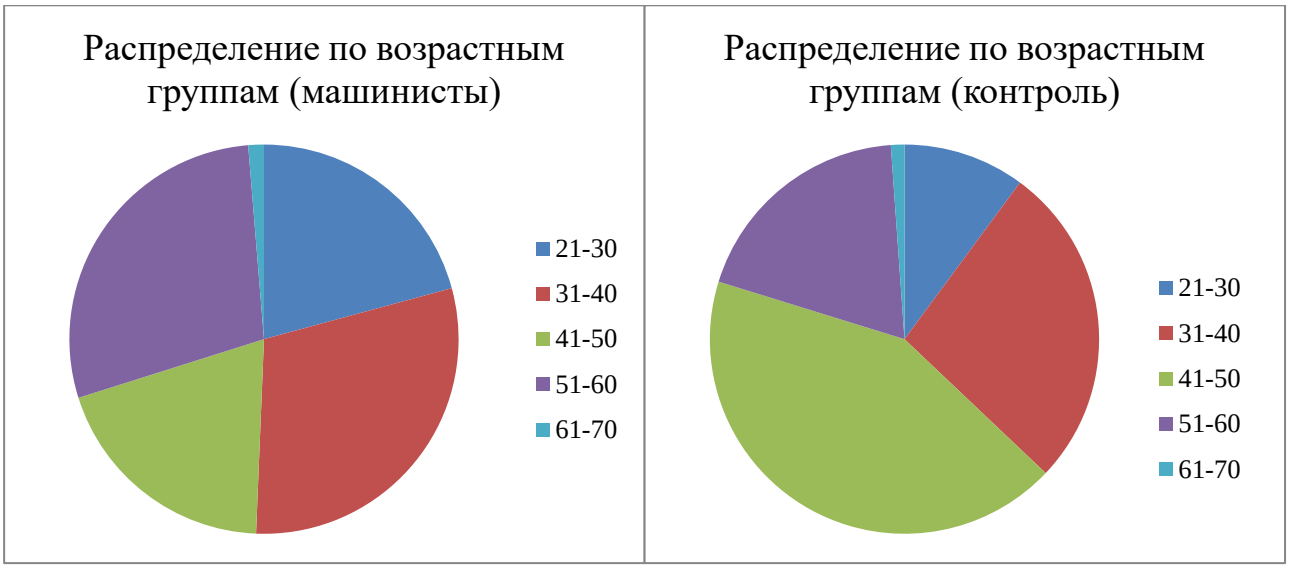

Рисунок 3.1 – Распределение обследованных по возрастным группам

Таблица 3.4 – Клиническая характеристика изучаемых групп

Показатель	1 группа, машинисты (n = 84)	2 группа, контрольная (n = 84)
Средний возраст, годы	40,08±9,95	43,53± 9,79
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, n (%)	6 (7%)	5 (6%)
Симптомы нижних мочевых путей, n (%)	28 (33%)	17 (20%)
Артериальная гипертония, n (%)	35 (42%)	32 (38%)
ХОБЛ, n (%)	1 (1%)	0 (0%)
Сахарный диабет, n (%)	16 (19%)	25 (30%)
Ожирение, n (%)	39 (46%)	44 (52%)
Синдром апноэ сна, n (%)	3 (4%)	5 (6%)
Хронические болезни желудочно-кишечного тракта, n (%)	31 (37%)	21 (25%)
Заболевания опорно-двигательного аппарата, n (%)	5 (6%)	2 (2%)

В процессе работы машинисты, помощники машинистов проходят обязательные периодические и предрейсовые медицинские осмотры, обязательные психиатрические освидетельствования.

В таблице 3.4 представлена клиническая характеристика изучаемых групп. Как видно из таблицы, отмечалось несколько большее число случаев сахарного диабета в группе контроля в сравнении с основной группой, но различие было недостоверно ($p > 0,05$). В целом, основная и контрольная группы были сопоставимы по клинической характеристике.

3.3 Оценка соотношения хронологического (паспортного) и биологического возраста у работающих машинистов

С целью определить, не стареет ли машинист в связи с неблагоприятными факторами своей работы преждевременно, было произведено ориентировочное сопоставление паспортного возраста с биологическим.

Оценка биологического возраста производилась по внешнему виду работника и по показателям времени статической балансировки на одной ноге, так называемой пробе Бондаревского. Возраст по внешнему виду определяли до того, как предоставлялись данные паспортного возраста. При осмотре учитывали следующие признаки: общий внешний вид, наличие и степень выраженности морщин лица, роста волос в ушах и носу.

Проба Бондаревского состоит в определении времени стояния на одной ноге с открытыми и закрытыми глазами (по мере старения это время сокращается). Более информативными считаются показатели стояния с закрытыми глазами [30]. За нормативы принимаются: до 40 лет с открытыми глазами — не менее 45 секунд, закрытыми – 15 секунд; 40 – 49 лет – 42 и 13 секунд; 50 – 59 лет – 40 и 8 секунд.

В эту часть исследования включено 53 машиниста (подгруппа 1). Все мужчины в хронологическом возрасте от 23 до 59 лет. В возрасте до 40 лет – 33 человека, 40 – 49 лет – 15, 50 – 59 лет – 5. Стаж работы машинистом до 5 лет был

у 18 человек, 5 – 9 лет у 16, 10 – 19 лет у 10, 20 и более лет у 9. У всех были исключены состояния, которые могли бы отразиться на рассматриваемых показателях (например, заболевания опорно-двигательного аппарата, вестибулярные нарушения).

По результатам оценки внешнего вида (общий, наличие и степень морщин, роста волос в ушах и носу) обследованных биологический возраст в основном совпадал с хронологическим возрастом (± 2 года). Старше своих лет выглядели лишь 15,1%, моложе – 18,87%. Тем самым, оценка по внешнему виду не дает оснований для заключения о преждевременном старении машинистов.

Общие данные пробы Бондаревского представлены в таблице 3.5. Результаты этого исследования в индивидуальных показателях – см. табл. 1 в Приложении.

Таблица 3.5 – Распределение обследованных по данным теста на время статической балансировки на одной ноге

Возраст (лет)	С открытыми глазами, n (%)		С закрытыми глазами, n (%)		Всего
	Время меньше норматива	Нормальное время	Время меньше норматива	Нормальное время	
моложе 40	0 (0)	33 (100)	10 (30,3)	23 (69,7)	33
40 – 49	1 (6,67)	14 (93,33)	9 (60)	6 (40)	15
50 – 59	1 (20)	4 (80)	2 (40)	3 (60)	5
Итого	2 (3,77)	51 (96,23)	21 (39,62)	32 (60,38)	53

Как видно из таблицы 3.5, у 39,6% при балансировке на одной ноге с закрытыми глазами отмечались временные показатели ниже нормы, при этом максимальная частота отклонений от нормы встречалась в возрастном интервале 40 – 49 лет и составляла 60%, в возрасте моложе 40 лет – 30,3%, 50 – 59 лет – 40%. Время стояния на одной ноге с открытыми глазами ниже нормативных показателей было отмечено лишь 3,8%.

При оценке биологического возраста по результатам анкетирования, машинисты чаще всего отмечали такие симптомы, как ухудшение зрения, слуха, замедление походки и трудности работы в ночное время. Данные симптомы, по отдельности или в совокупности, отмечались у 31,82%, преимущественно в старших возрастных группах.

Таким образом, оценивая представленное выше по сопоставлению биологического и хронологического возрастов машинистов, можно считать, что у них имеется тенденция к преждевременному старению.

Эти данные послужили основанием для дальнейшего исследования одной из возможных причин преждевременного старения машинистов локомотивов, а именно исследования показателей мужского здоровья, включая уровни половых гормонов, в т.ч. тестостерона.

3.4 Результаты оценки показателей мужского здоровья и андрогенного дефицита

Программа оценки мужского здоровья и андрогенного дефицита машинистов включала следующие основные медицинские показатели: состояние предстательной железы и нижних мочевых путей (включая некоторые уродинамические показатели), ПСА, уровни половых гормонов, в том числе свободный и общий тестостерон. Их определяли с помощью комплекса методик: анкетирование, УЗИ предстательной железы, органов мошонки, УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, урофлуометрия, лабораторное определение андрогенного профиля.

3.4.1 Оценка показателей мужского здоровья по данным анкетирования

По данным опросника AMS, у 13,64% отмечались слабо выраженные симптомы андрогенного дефицита, у остальных опрошенных, 86,36%, выраженных симптомов, связанных с низким уровнем тестостерона, выявлено не

было. По результатам другой анкеты по симптомам андрогенного дефицита, их небольшая и умеренная выраженность отмечалась у 27,27%. Наличие симптомов нижних мочевых путей, от 1 до 4, было выявлено у 25%, при этом совпадение субъективных ощущений с объективной оценкой качества мочеиспускания (уродинамическими показателями при урофлоуметрии и измерении объема остаточной мочи) было отмечено лишь в 1 случае.

Симптомы эректильной дисфункции, по данным опросникам МИЭФ, были отмечены у 18,18%, у 81,82% этой проблемы выявлено не было.

Полученные по данным опросников и анкетирования результаты для скрининга и диагностики андрогенного дефицита следует учитывать в комплексе с клиническими признаками низкого уровня тестостерона в сочетании с биохимическими показателями.

3.4.2 Оценка состояния предстательной железы и нижних мочевыводящих путей

Имеются некоторые данные о связи низкого уровня тестостерона с симптомами нижних мочевых путей и развитием аденомы простаты [34, 67, 168]. В то же время есть работы, в которых показано, что гипогонадизм не оказывает влияния на проявление симптомов нижних мочевых путей, уровень ПСА, объем простаты, показатели урофлоуметрии и другие эндокринные параметры [82].

С целью оценить состояние нижних мочевых путей у работающих здоровых машинистов, включенных в подгруппу 2, было выполнено трансабдоминальное УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, урофлоуметрия.

Результаты исследований представлены в таблицах 3.6 и 3.7. Индивидуальные показатели объемной скорости при урофлоуметрии и объема простаты у машинистов представлены в Таблице 2 в Приложении.

По данным ультразвукового исследования предстательной железы, объем простаты более возрастной нормы и признаки гиперплазии были выявлены у

15,9 % из 44 человек, преимущественно в старшей возрастной группе.

При выполнении урофлоуметрии снижение максимальной потоковой скорости мочи менее 15 мл/сек наблюдалось у 13,64%.

Объем остаточной мочи, по данным УЗИ мочевого пузыря, был нормальным у 93,18%, более 50 мл – 6,82%.

При сравнении средних показателей объема простаты, максимальной потоковой скорости и объема остаточной мочи у машинистов с нормальными значениями, средние показатели вошли в возрастную норму.

По данным УЗИ органов мошонки, отклонений выявлено не было.

Данные корреляционного анализа показателей скорости потока при урофлоуметрии и объема простаты, представленные в таблице 3.8, подтвердили, что при увеличении возраста увеличивается объем простаты. Корреляционная связь прямая, высокая, достоверная ($r = 0,674$, $p = 0,000$). Максимальная потоковая скорость обратно связана с возрастом, также, но с меньшей силой ($r = –0,324$, $p = 0,032$). Максимальная потоковая скорость достоверно умеренно обратно коррелирует с объемом предстательной железы ($r = –0,502$, $p = 0,001$).

Таблица 3.6 – Средние показатели состояния предстательной железы и нижних мочевыводящих путей в группе машинистов в сравнении с нормой

Показатель	Машинисты, подгруппа 2 (n = 44)	Возрастная норма
Средний объем простаты, $см^3$	22,61±11,14	<30
Средний объем остаточной мочи, мл	10,26±19,75	<50
Максимальная потоковая скорость, мл/сек	23,36±8,48	> 15

Таблица 3.7 – Число лиц с отклоненными от нормы показателями скорости потока при урофлоуметрии и объема простаты

Возраст (лет)	Общее число обследованных	Отклонение от нормальных значений/человек	
		Объем простаты больше возрастной нормы	Максимальная потоковая скорость ниже нормы
20 – 29	10	0	0
30 – 49	18	1	2
50 и более	16	6	4
Всего	44	7	6

Таблица 3.8 – Корреляционный анализ показателей скорости потока при урофлоуметрии и объема простаты (корреляция Пирсона)

Показатель	Возраст	Vmax мочи, мл/сек	Объем ПЖ, $см^3$
Возраст	1	−1,32*	1,64**
Vmax мочи, мл/сек	−1,32*	1	−1,50**
Объем ПЖ, $см^3$	0,67**	−0,50**	1

Примечание: ** – $p < 0,05$.

Таким образом, несмотря на то, что средние показатели объема простаты, максимальной потоковой скорости и объема остаточной мочи были в границе нормы, при индивидуальной оценке у 22,7% были отмечены отклонения от нормы.

3.5 Андрогенный профиль работающих, практически здоровых машинистов локомотивов

Исследование андрогенного профиля у работающих здоровых машинистов, включенных в подгруппу 2, и в контрольной подгруппе 1к включало определение

уровня в крови общего и свободного тестостерона, а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина в крови и ПСА. Средние значения этих показателей даны в таблице 3.9 и 3.10.

Средние значения общего тестостерона в группе машинистов составили 21,27 нмоль/л, в группе контроля – 19,2 нмоль/л, свободного тестостерона – 14,04 пг/мл и 13,06 пг/мл соответственно. Средний уровень ПСА в основной группе составил 1,65 нг/мл, ЛГ – 4,75 МЕ/л, ФСГ – 4,47 МЕ/л, пролактина – 10,7 нг/мл, ГСПГ – 44,73 нмоль/л.

Средние величины половых гормонов были проанализированы в двух возрастных подгруппах машинистов и в подгруппах контроля. Полученные данные представлены в таблице 3.11. Как видно из таблицы, средние значения тестостерона снижались по мере увеличения возраста, что отражает общебиологическую закономерность. В возрасте старше 40 лет уровень свободного тестостерона был достоверно ниже в группе машинистов в сравнении с контролем. По ЛГ, ФСГ, пролактину и ГСПГ различий в сравниваемых возрастных подгруппах у машинистов по отношению к контролю не выявлено.

Средние величины общего тестостерона в возрастном аспекте у машинистов и в контрольных группах представлена на рисунках 3.2 и 3.3, а также в таблице 3.12.

Таблица 3.9 – Средние значения показателей общего и свободного тестостерона у машинистов локомотивов (подгруппа 2) в сравнении с контролем (подгруппа 1к)

Показатель	Машинисты, подгруппа 2 (n = 44)	Контрольная, подгруппа 1к (n = 35)	Уровень значимости, p
Общий тестостерон (нмоль/л)	21,27±9,94	19,2±3,56	<0,05
Свободный тестостерон (пг/мл)	14,04±9,15	13,06±4,33	<0,05

Таблица 3.10 – Средние значения показателей ПСА и гормонов у машинистов локомотивов (подгруппа 2) в сравнении с нормой

Показатель	Машинисты, подгруппа 2 (n = 44)	Нормальные значения
ПСА (нг/мл)	1,65±1,53	<4,0
Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	4,75±2,51	0,7 – 7,4
Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)	4,47±3,34	1,0 – 14,0
Пролактин (нг/мл)	10,7±5,73	1,8 – 17,0
Глобулин, связывающий половые гормоны (нмоль/л)	44,73±30,89	15 – 100

Таблица 3.11 – Средние значения уровней половых гормонов и ГСПГ у машинистов локомотива и лиц контрольной группы

Возраст	Машинисты		P	Контрольная группа		P
	До 40 лет	После 40 лет		До 40 лет	После 40 лет	
N	26	18		15	20	
Общий тестостерон (нмоль/л)	22,7±10,93	19,18±8,14	>0,05	20,42±4,53	18,29±2,33	>0,05
Свободный тестостерон (пг/мл)	15,98±10,03	11,23±7,06	<0,05	12,4±3,58	14,2±5,83	>0,05
ЛГ (МЕ/л)	5,0 ±3,02	4,38±1,54	>0,05	8,82±8,92	3,53±2,3	>0,05
ФСГ (МЕ/л)	4,13±3,47	4,98±3,17	>0,05	12,67±15,97	3,17±0,34	>0,05
Пролактин (нг/мл)	11,0±6,22	10,26±5,08	>0,05	10,7±3,93	8,94±6,84	>0,05
ГСПГ (нмоль/л)	39,8±29,4	51,85±32,45	>0,05	42,13±9,78	26,65±4,45	>0,05

Таблица 3.12 – Средние значения уровня общего и свободного тестостерона в группе машинистов в сравнении с контрольной группой в возрастном аспекте

Группы	n	Общий тестостерон, %				
Возраст		21 – 30	31 – 40	41 – 50	51 – 60	60 – 68
Машинисты	44	100	68	57	72	113
Контроль	42	100	81	77	80	85
	n	Свободный тестостерон, %				
Машинисты	44	100	62	40	61	68

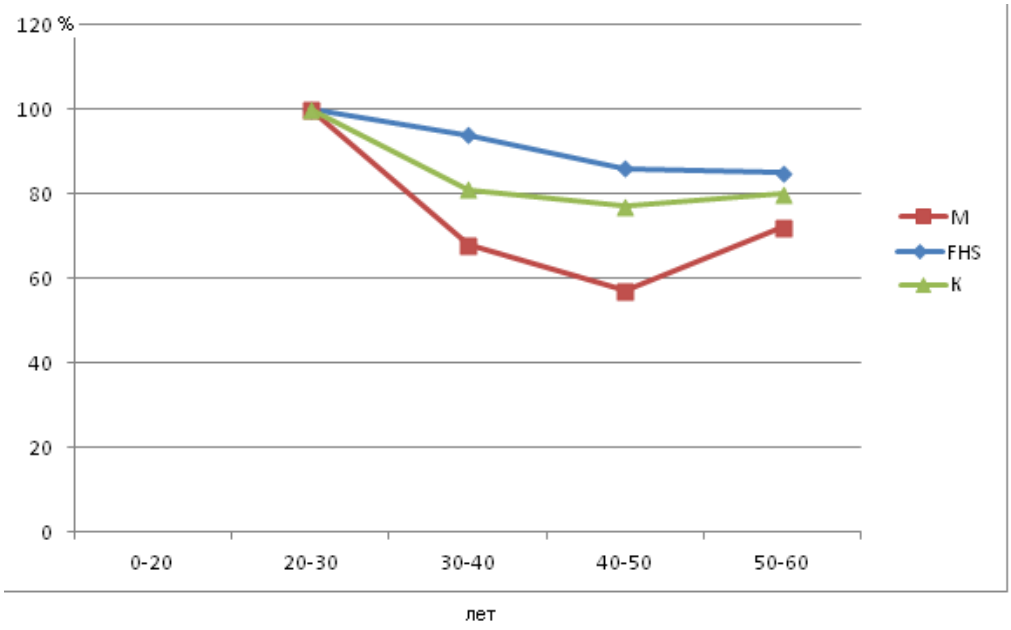

Рис.3.2 – Средние величины общего тестостерона в возрастном аспекте в процентах от исходного — в 20 – 30 летнем возрасте, принимаемому за 100%

М — машинист; FHS – данные Фремингемского исследования; К — собственная контрольная группа

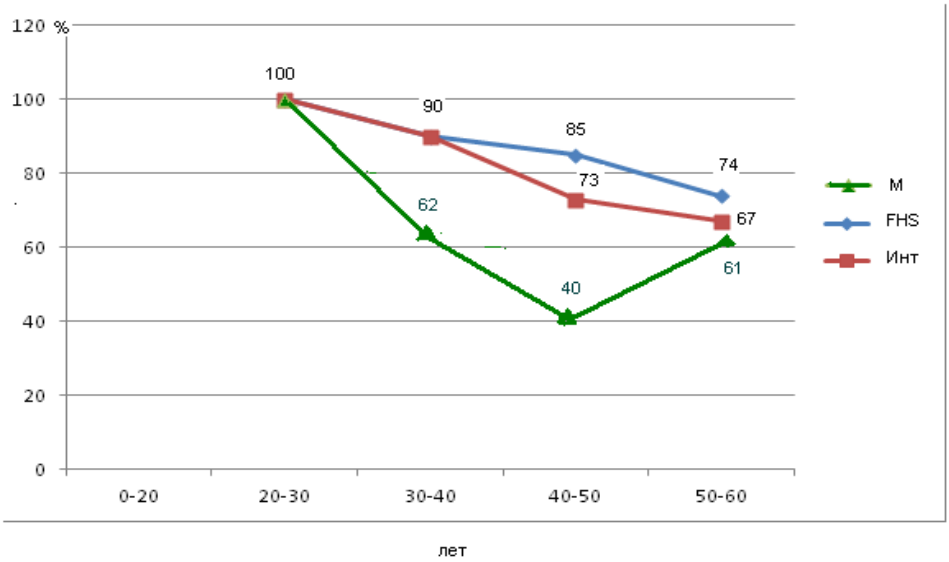

Рис. 3.3 – Средние величины свободного тестостерона в возрастном аспекте в процентах от исходного – в 20 – 30 летнем возрасте, принимаемому за 100%

М — машинист; FHS – норма по Фремингемскому исследованию; Инт – норма по усредненным показателям четырех зарубежных исследований, размещенных в Интернете.

Как видно из таблицы 3.12, у машинистов в возрасте 30 – 39 лет наблюдается снижение ОТ в большей степени, чем это наблюдается в группе контроля. Далее к 50 – 59 годам снижение приостанавливается.

Из рисунков 3.2 и 3.3 и таблицы 3.12 следует, что у машинистов локомотивов идет ускоренное (с нарастанием возраста и стажа) снижение тестостерона — как общего, так и свободного. Контроль взят двойной. Для общего тестостерона это данные Фремингемского исследования [Framingham Heart Study] и собственная контрольная группа, для свободного тестостерона – также данные Фремингемского исследования и усредненные данные четырех крупных зарубежных исследований [89, 115, 116, 155].

Следует предположить, что ускорение темпов снижения уровней тестостерона у машинистов локомотивов связано с особенностями их работы, отмеченных выше. Особо надо заметить – ускоренное снижение тестостерона наблюдается до пятидесятилетнего возраста, а далее наступает стабилизация. Одной из причин этого может являться фактор адаптации к работе.

Полученные результаты величин гормонов, ГСПГ и ПСА у каждого из

обследованных машинистов представлены в Таблице 3 в Приложении. Их анализ обнаруживает, что отклонения от нормы выявляются с разной частотой.

Так, уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л был выявлен у 16%.

Уровень свободного тестостерона ниже 4,5 пг/мл отмечался у 2,3%.

Уровень лютеинизирующего гормона менее 0,7 МЕ/л – у 2,3 %, более 7,4 МЕ/л – у 11,4%; фолликулостимулирующего гормона менее 1 МЕ/л – у 2,3%, более 14 МЕ/л – у 2,3 %.

Уровень пролактина менее 1,8 нг/мл – у 2,3% , более 17 нг/мл – у 13,6 %.

Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, менее 15 нмоль/л – у 11,4%, более 100 нмоль/л – у 6,8%.

ПСА более 4 нг/мл был у 9,1%. Дальнейшее обследование этих машинистов позволило рак простаты исключить.

По данным индивидуальных показателей половых гормонов у лиц контрольной группы, уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л не выявлен ни у одного исследуемого. Значений уровня свободного тестостерона ниже возрастной нормы также выявлено не было. Уровень лютеинизирующего гормона был определен у 4 человек, при этом составлял более 14 МЕ/л – у 1 человека; фолликулостимулирующий гормон определялся у 5 человек и составлял более 14 МЕ/л – у 1 человека. У остальных эти гормоны находились в пределах нормы. Уровень пролактина измеряли у 10 человек, из них у 1 человека он составил более 17 нг/мл; глобулина, связывающего половые гормоны – у 6 человек, у всех находился в пределах нормы.

Таким образом, наиболее часто у здоровых машинистов локомотивов выявляет снижение уровня общего тестостерона и изменения уровня глобулина, связывающего половые гормоны. Отклонения от нормы других показателей андрогенного профиля встречаются в единичных случаях.

Данные анализа корреляционных связей показателей андрогенного профиля у здоровых машинистов представлены в таблице 3.13. Они показывают характер взаимосвязи между изучаемыми параметрами. Выявлен высокий уровень корреляции между общим и свободным тестостероном ($r=0,639$, $p<0,001$), между

ЛГ и ФСГ (r=0,705, p<0,001). Также корреляция выявлена между свободным тестостероном и ГСПГ (r=0,419, p<0,001), ЛГ и пролактином (r=0,385, p<0,001). Не обнаружено корреляционных взаимосвязей между общим тестостероном и ЛГ, ФСГ, пролактином и ПСА. Свободный тестостерон также не коррелировал с этими гормонами и ПСА.

Таблица 3.13 – Корреляционные связи между показателями андрогенного профиля у здоровых машинистов (коэффициент Пирсона, r)

	ПСА общий (нг/мл)	Тесто-стерон общий (нмоль/л)	Тесто-стерон свободный (пг/мл)	ЛГ (МЕ/л)	ФСГ (МЕ/л)	Про-лактин (нг/мл)	ГСПГ (нмоль\л)
ПСА	1	0,044	-0,094	0,024	0,044	0,069	0,097
Тестостерон общий	0,044	1	**0,639****	0,113	0,040	-0,105	**0,602****
Тестостерон свободный	-0,094	0,**639****	1	0,236	0,123	0,047	**0,419****
ЛГ	0,024	0,113	0,236	1	**0,705****	**0,385****	0,297
ФСГ	0,044	0,040	0,123	**0,705****	1	0,112	0,201
Пролактин	0,069	-0,105	0,047	**0,385****	0,112	1	-0,106
ГСПГ	0,097	**0,602****	**0,419****	0,297	0,201	-0,106	1

Примечание: ** – p < 0,05.

3.6. Оценка уровня тестостерона у машинистов локомотивов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

В этой части исследования было проведено сопоставление уровня тестостерона у лиц с ожирением и сахарным диабетом 2 типа у машинистов

локомотивов (подгруппа 3) и в контроле (подгруппа 2к). Общее число обследованных 89, из них машинистов — 40 и в контрольной группе — 49. Все они находились на лечении в эндокринологическом отделении стационара.

Основные клинико-демографические данные о них приведены в таблице 3.14. Как видно, группы были в целом сопоставимы. При этом, однако, некоторая тенденция к большему возрасту в контрольной группе имеет место. Это учитывается при дальнейшем анализе.

Ожирение было преимущественно экзогенно-конституциональное II-III степени, сахарный диабет II типа.

Из таблицы в основном следует, что в контрольной группе несколько больше больных с «чистым» сахарным диабетом, т. е. без ожирения. Это же подтверждается при сопоставлении в относительных показателях: диабета без ожирения 2,5% среди машинистов и 12,2% в контрольной группе (за счет снижения ожирения без диабета: 60% среди машинистов и 49% в контрольной группе).

Таблица 3.14 – Основные клинико-демографические данные по машинистам, подгруппе 3 и контрольной подгруппе 2к

Показатель	Машинисты, подгруппа 3 (n =40)	Контрольная, подгруппа 2к (n =49)	Уровень значимости, p
Средний возраст, лет	40,68±8,32	44,45±9,05	0,06
Ожирение n (%)	24 (60)	24 (49)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	1 (2,5)	6 (12,2)	>0,05
Сочетание сахарного диабета с ожирением, n (%)	15 (37,5)	19 (38,8)	>0,05

Таблица 3.15 – Средние значения общего тестостерона у машинистов и лиц контрольной группы с ожирением и сахарным диабетом

Возраст, лет	Общий тестостерон (нмоль/л)				
	Машинисты		Контрольная группа		P
	n	T_o	n	T_0	
22 – 40	16	8,5±2,72	14	17,9±13,35	<0,05
41– 59	24	9,4±3,25	35	12,1±5,18	<0,05
P	–	P > 0,05	–	P < 0,05	–
Вся группа	40	9,1±3,07	49	14,1±8,68	< 0,05

Результаты исследования уровней тестостерона в усредненных показателях (индивидуальные см. в таблицах 3, 4, представленных в приложении 1) у машинистов и в контрольной группах с их сопоставлением даны в таблице 3.15. Из нее следует, что у машинистов с сахарным диабетом II типа и ожирением (раздельных или сочетанных) по сравнению с контрольной группой тестостерон значимо снижен. Этим подтверждается сделанный выше вывод, полученный при обследовании здоровых работающих машинистов – работа машиниста локомотива с ее вредными составляющими ассоциирована со снижением уровней тестостерона.

3.7 Оценка статистической взаимосвязи андрогенного дефицита с работой машинистом локомотива

Обобщение данных о состоянии андрогенного профиля в группах машинистов и не машинистов демонстрирует, что частота встречаемости андрогенного дефицита у первых выше: 50 и 31%, соответственно (хи-квадрат = 6,325, p = 0,012) (табл. 3.16).

Таблица 3.16 – Распределение обследованных по наличию андрогенного дефицита и профессиональному признаку

	Андрогенный дефицит есть	Андрогенный дефицит нет	Всего
Машинисты	42	42	84
Контрольная группа	26	58	84
Итого	68	100	168

Результаты расчёта статистических показателей указывают на наличие связи между профессией машиниста и андрогенным дефицитом. Так, значение относительного риска, равного 1,558 (95% ДИ = 1,053–2,283), говорит, что вероятность развития андрогенного дефицита у машинистов в 1,6 раза выше, чем в сравниваемой группе работников с низким уровнем стресса и отсутствием ночных смен. Эту взаимосвязь подтверждают значения показателей отношения шансов, равного 2,11 (95% ДИ = 1,123 – 3,983), а также хи-квадрата, равного 5,454 (табл. 3.17). При этом сила связи характеризуется как слабая–средняя, но статистически достоверная. Этиологическая доля, показывающая на сколько уменьшится заболеваемость в группе, подверженной влиянию фактора риска, если устранить его влияние, составила 38%.

Таблица 3.17 – Статистическая оценка связи андрогенного дефицита с работой машинистом

Показатель	Оценка	95% доверительный интервал		Величина хи-квадрат
Отношение шансов	OR = 2,11	1,123	3,983	5,454, $p<0,05$
Относительный риск	RR = 1,6	1,053	2,283	
Этиологическая доля	EF = 0,38			

3.8 Оценка структуры потенциальных факторов риска андрогенного дефицита при работе машинистом локомотива

Разнообразие факторов, которые можно рассматривать в качестве причины андрогенного дефицита, делает необходимым их анализ с точки определения выделения значимых факторов, характера их взаимосвязей, то есть решения задач классификации. Для этого нами была выполнена обработка данных с использованием метода главных компонент сначала в общей группе, а затем раздельно в группе машинистов и не машинистов.

Признаки (факторы), изученные в общей группе обследованных, были следующими (табл. 3.18):

- не связанные с условиями работы (непрофессиональные факторы) – возраст, стаж, сахарный диабет, артериальная гипертензия, индекс массы тела, общий тестостерон, наличие апноэ сна;

- связанные с условиями работы (профессиональные факторы) – профессия, шум, вибрация, напряженность труда, работа с ночными сменами.

Всего – 12 факторов.

Таблица 3.18 – Факторы риска андрогенного дефицита, учитываемые при анализе главных компонент

Группы факторов	Изучаемые признаки / показатели
Непрофессиональные	возраст, стаж, сахарный диабет, артериальная гипертензия, индекс массы тела, наличие апноэ сна
Профессиональные	профессия работника локомотивных бригад, шум, вибрация, напряженность труда, работа с ночными сменами
Лабораторные маркеры	общий тестостерон

Анализируя структуру факторов, определяющих андрогенный дефицит, в общей группе машинистов были учтены 9 факторов: возраст, стаж работы,

профессия машиниста, работа с ночными сменами, напряженность труда, шум, вибрация, общий тестостерон, сахарный диабет. Согласно полученным данным, в общей группе обследованных было выявлено разбиение признаков на 2 основные главные компоненты. Значения общей дисперсии этих компонент составили 54,7 и 22,8% (табл.3.19). Суммарно они объясняют изменчивость анализируемой переменной (то есть андрогенный дефицит, да или нет) на 77,5%.

В каждой из этих компонент выделены признаки с высоким значением факторной нагрузки (>0,7). В первой компоненте наибольшие факторные нагрузки имели признаки: профессия машиниста, работа с ночными сменами, напряженность труда, шум, вибрация. Во второй компоненте признаками с наибольшими факторными нагрузками оказались: стаж и возраст (табл. 3.20).

Таблица 3.19 – Значения дисперсии главных компонент, выделенных в общей группе

Главные компоненты		Собственные значения дисперсии, %	
№	Факторы	Общая дисперсия	Кумулятивная общая дисперсия
F1	профессия машиниста, работа с ночными сменами, напряженность труда, шум, вибрация	54,71	54,71
F2	стаж и возраст	22,81	77,52

Таблица 3.20 – Матрица компонентов, выделенных в общей группе

Фактор	Главные компоненты	
	1	2
Профессия машиниста	**0,973**	-0,113
Работа с ночными сменами	**0,973**	-0,113
Напряженность труда	**0,973**	-0,113
Шум	**0,940**	-0,125
Вибрация	**0,940**	-0,125
Стаж	-0,042	**0,958**
Возраст	-0,027	**0,945**
Сахарный диабет	-0,119	0,560
Общий тестостерон	-0,269	0,295

Здесь важно то, что в первой компоненте, которая всегда максимально коррелирует с переменными, наибольший вес имели профессиональные признаки. Причем общая дисперсия этой группы признаков была существенно, в 2,4 раза выше общей дисперсии второй компоненты. То есть именно профессиональные признаки в наибольшей мере определяют есть или нет признак «андрогенный дефицит» в этой выборке. Такие признаки как сахарный диабет и общий тестостерон имели уровень факторной нагрузки <0,7, что говорит об их меньшем весе в структуре факторов риска андрогенного дефицита.

Далее была проведена раздельная оценка факторов в 1 и 2 группах (машинистов и не машинистов).

При анализе структуры переменных, определяющих андрогенный дефицит, в группе машинистов перечень факторов был расширен. Дополнительно были включены факторы: артериальная гипертензия, синдром апноэ сна, индекс массы тела. В то же время, в соответствии с правилами, фактор профессии машиниста был удален. Таким образом, всего было учтено 11 факторов. Они оказались разбитыми на 4 компоненты, которые суммарно объясняют изменчивость переменной «андрогенный дефицит» на 71,99% (табл.3.21):

1-я — шум, вибрация и напряженность труда;

2-я — стаж работы и возраст;

3-я — общий тестостерон и индекс массы тела;

4-я — работа с ночными сменами.

Признаки «артериальная гипертензия» и «сахарный диабет» имели уровень факторной нагрузки <0,7, то есть небольшой вес в структуре факторов риска андрогенного дефицита.н

Таблица 3.21 – Значения дисперсии главных компонент, выделенных в группе машинистов

Фактор	Собственные значения дисперсии, %	
	Общая дисперсия	Кумулятивная общая дисперсия
F1	26,16	26,16
F2	21,59	47,74
F3	13,26	61,01
F4	10,98	71,99

Таблица 3.22 — Матрица компонентов, выделенных в группе машинистов

Фактор	Компонент			
	1	2	3	4
Шум	**0,95**	-0,05	-0,12	-0,20
Вибрация	**0,95**	-0,05	-0,12	-0,20
Напряженность труда	**0,88**	0,10	0,07	0,13
Стаж работы	-0,09	**0,96**	-0,08	0,04
Возраст	0,06	**0,93**	-0,21	0,10
Общий тестостерон	0,00	-0,01	**-0,87**	0,24
ИМТ	-0,06	-0,23	**0,80**	0,22
Апноэ сна	-0,06	-0,24	0,37	0,29
Работа с ночными сменами	0,09	-0,07	0,17	**-0,80**
Артериальная гипертензия	-0,11	0,13	0,20	0,64
Сахарный диабет	-0,35	0,25	-0,06	-0,37

В группе не машинистов был проанализирован перечень из 7 факторов, определяющих андрогенный дефицит: стаж работы и возраст, общий тестостерон, индекс массы тела артериальная гипертензия, синдром апноэ сна, индекс массы тела. Указанные выше профессиональные факторы были исключены, так как в этой подгруппе не было работников с высоким напряжением, работой с ночными сменами, превышением ПДК по уровню шума и вибрации. По результатам анализа, в этой подгруппе выделены 3 компоненты, объясняющие суммарно изменчивость переменной «андрогенный дефицит» на 78,2% (табл.3.23):

1-я – возраст и стаж работы, сахарный диабет;

2-я – артериальная гипертензия, синдром апноэ сна;

3-я – общий тестостерон и индекс массы тела.

Таблица 3.23 – Значения дисперсии главных компонент, выделенных в группе не машинистов

Фактор	Собственные значения дисперсии, %	
	Общая дисперсия	Кумулятивная общая дисперсия
F1	40,21	40,21
F2	21,51	61,72
F3	16,46	78,18

Таблица 3.24 – Матрица компонентов, выделенных в группе не машинистов

Фактор	Компоненты		
	1	2	3
Возраст	**0,95**	0,17	0,02
Стаж	**0,95**	0,15	0,05
Сахарный диабет	**0,78**	0,04	0,14
Артериальная гипертензия	0,23	**0,83**	0,02
Апноэ	-0,07	**-0,71**	-0,02
Тестостерон	0,03	0,47	**0,81**
ИМТ	-0,19	0,50	**-0,76**

Чтобы провести более точное сравнение структуры факторов между группами, в группе машинистов был выполнен аналогичный анализ тех же 7 факторов. Как оказалось, в этой группе также было разбиение на 3 компоненты, объясняющие суммарно изменчивость переменной «андрогенный дефицит» на 67,5%. Но распределение факторов было другим (табл.3.25, 3.26):

1-я – стаж работы и возраст;

2-я – общий тестостерон и индекс массы тела;

3-я – сахарный диабет.

Признаки «артериальная гипертензия», «синдром апноэ сна» и «сахарный диабет» имели уровень факторной нагрузки <0,7, и поэтому в этой группе не рассматривались как значимые.

Таблица 3.25 – Значения дисперсии главных компонент, выделенных в группе машинистов, без учёта профессиональных факторов

Фактор	Собственные значения дисперсии, %	
	Общая дисперсия	Кумулятивная общая дисперсия
F1	33,78	33,78
F2	18,91	52,69
F3	14,78	67,47
F4		
		100,00

Таблица 3.26 – Матрица компонентов, выделенных в группе не машинистов

Фактор	Компоненты		
	1	2	3
Стаж	**0,96**	-0,11	-0,08
Возраст	**0,92**	-0,26	0,06
ИМТ	-0,19	**0,82**	0,15
Тестостерон	0,04	**-0,77**	0,05
Апноэ	-0,11	0,54	0,05
Сахарный диабет	0,25	0,09	**-0,82**
Артериальная гипертензия	0,26	0,24	0,61

Анализ главных компонент позволил оценить значение факторов, которые можно рассматривать в качестве причины андрогенного дефицита. В группе машинистов в первую компоненту вошли: шум, вибрация, напряженность труда, – дисперсия которых составила 26,2%. Вторую компоненту составили стаж работы и возраст (21,6%), третью – общий тестостерон, ИМТ (13,2%), четвертую – работа с ночными сменами (11,0%). Так профессиональные вредные факторы вышли на первый план и в совокупности их доля составила 37,2%. Клинические имели существенно меньшее значение.

Таким образом, мы получили данные, говорящие о том, что факторы по-разному классифицируются в группах машинистов и не машинистов (контрольная группа) и имеют разный вес. Так, в группе машинистов на первый план выходят профессиональные факторы. Если их исключить, то в обеих группах наибольшее значение имеют возраст и стаж работы, но при этом у машинистов их дисперсия меньше чем у не машинистов. Даже с учётом того, что в группе машинистов в 1-й компоненту наряду с ними попадает фактор «сахарный диабет», она составляет 33,8%, в то время как у не машинистов возраст доля 1-й компоненты – 40,2%. Другие различия заключаются в большем значении у машинистов факторов ИМТ, и общего тестостерона.

3.9Тестостерон и мелатонин

Продукция тестостерона управляется вышестоящими гормональными звеньями. Хорошо известна управляемость гормонами гипофиза – лютеинизирующим и фолликулостимулирующим. Однако в настоящее время выяснено, что над гипофизом более высокий эндокринный дирижер – эпифиз, вырабатывающий мелатонин. Последний через гипофиз предположительно снижает продукцию тестостерона [119, 174]. Для уточнения этого вопроса у машинистов, работающих с ночными сменами, что может нарушать продукцию мелатонина, проведена нижеследуемая часть работы.

В эту часть исследования вошло 13 машинистов в возрасте 25 – 39 лет.

Величина продукции мелатонина определялась по количеству выделяемого с мочой за сутки 6-сульфатоксимелатонина (S6M). Результаты исследования представлены в таблице 3.27 и на рисунках 3.4, 3.5, 3.6 и 3.7.

Таблица 3.27 – Индивидуальные уровни андрогенных гормонов и 6-сульфатоксимелатонина

№	Возраст	Тестостерон		ГСПГ (нмоль/л)	Суточный S6M (тыс. нг)	
		общий (нг/мл)	свободный (пг/мл)		при работе днем	при работе ночью
1	25	9,2	30,88	19,53	4115,4	2395,9
2	27	5,6	16,13	74,24	8580,95	6758,68
3	30	9,8	40,54	111,53	17967,63	17646,44
4	30	2,3	4,97	4,6	12133,3	9623,7
5	32	6,3	15,41	31,43	10064,21	3750,06
6	32	4,5	13,60	19,87	17738,5	8252,8
7	34	4,4	12,35	46,80	13881,1	12145,8
8	34	2,0	5,86	6,46	8755,9	9347,8
9	35	5,3	13,87	36,96	7607,06	10757,3
10	37	8	11,15	39,45	20590,4	6926,6
11	38	5,4	12,43	44,47	8694,04	3193,57
12	39	6,9	17,79	81,22	14938,58	10377,14
13	39	8,4	17,54	81,22	6794,2	9017,7

Среднесуточные уровни 6-сульфатоксимелатонина в моче при работе днем и ночью достоверно различались: ниже – в сутки с ночной сменой (рис. 3.4).

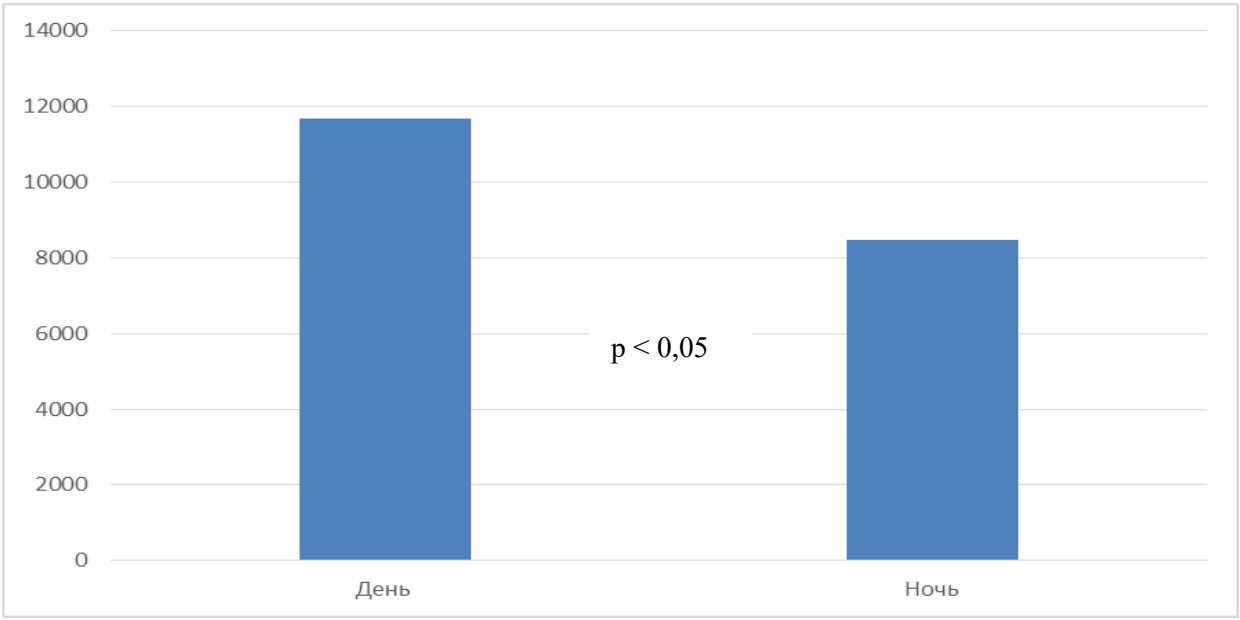

Рисунок 3.4 – Среднесуточные уровни 6-сульфатоксимелатонина в моче при работе днем и ночью, тыс. нг

Полученные данные обнаружили достоверную умеренную взаимосвязь уровня S6M с индексом ОТ/ГСПГ. Значение коэффициента корреляции значений этих показателей составило -0,237 в сутки работы в дневную смену и -0,343 – в ночную смену (рис. 3.5 и 3.6).

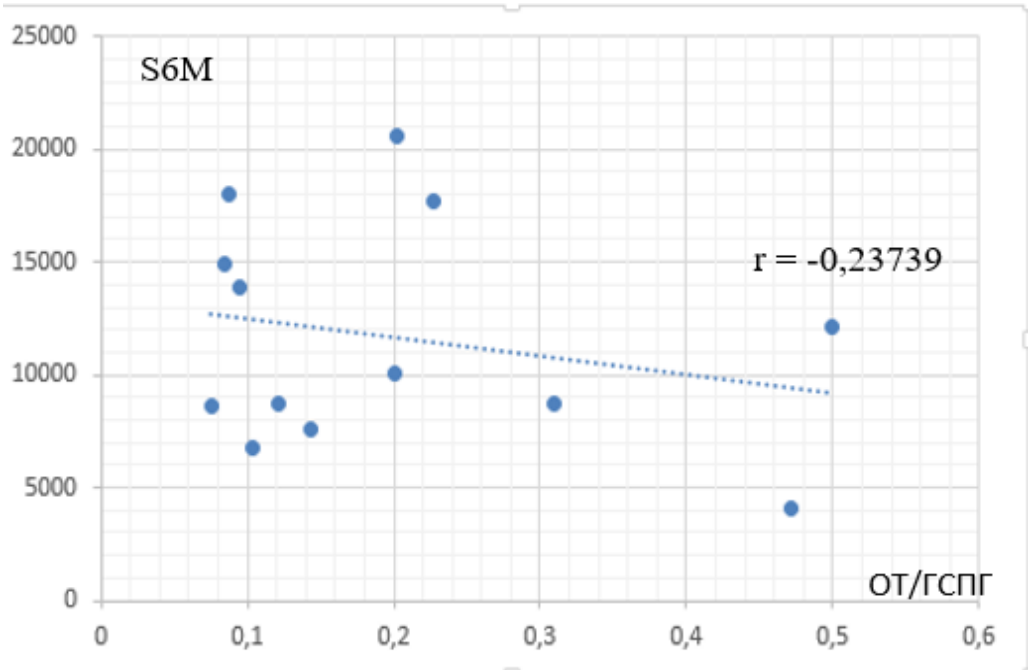

Рисунок 3.5 – Корреляция уровней 6-сульфатоксимелатонина и ОТ/ГСПГ у здоровых машинистов локомотивов при дневной работе.

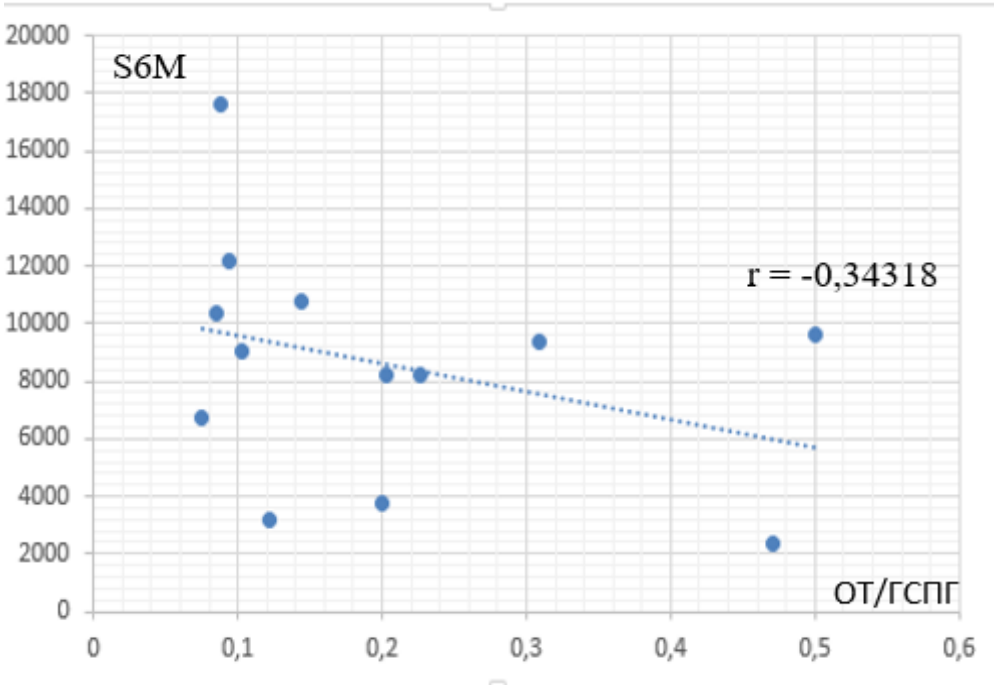

Рисунок 3.6 – Корреляция уровней 6-сульфатоксимелатонина и ОТ/ГСПГ у здоровых машинистов локомотивов при ночной работе.

Корреляция уровня S6M с индексом СТ/ОТ выявлялась только в сутки работы в ночную смену (r = 0,361), но не при дневной работе (рис. 3.7 и 3.8).

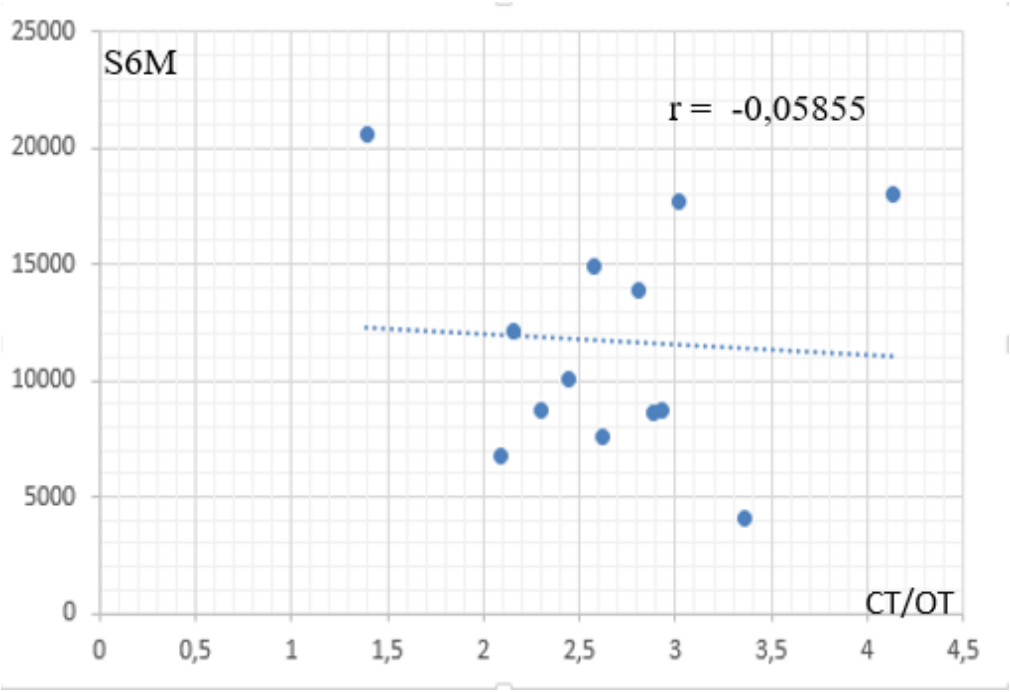

Рисунок 3.7 – Корреляция уровней 6-сульфатоксимелатонина и СТ/ОТ у здоровых машинистов локомотивов при дневной работе.

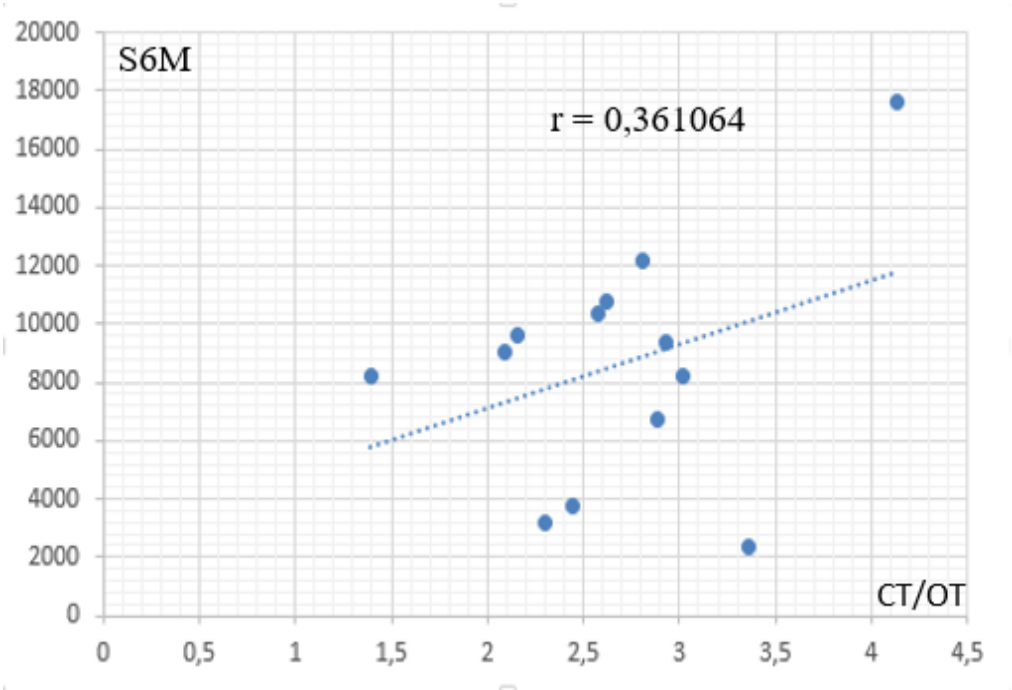

Рисунок 3.8 – Корреляция уровней 6-сульфатоксимелатонина и СТ/ОТ у здоровых машинистов локомотивов при ночной работе.

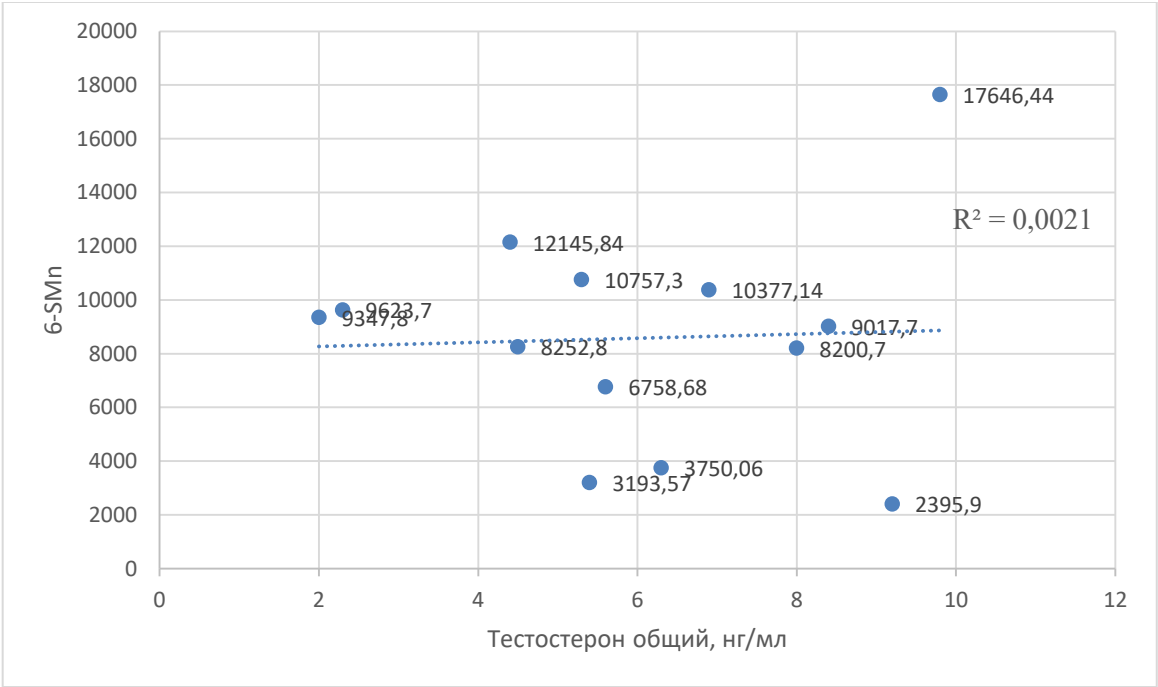

Рисунок 3.9 – Корреляция уровней 6-сульфатоксимелатонина и общего тестостерона у здоровых машинистов локомотивов

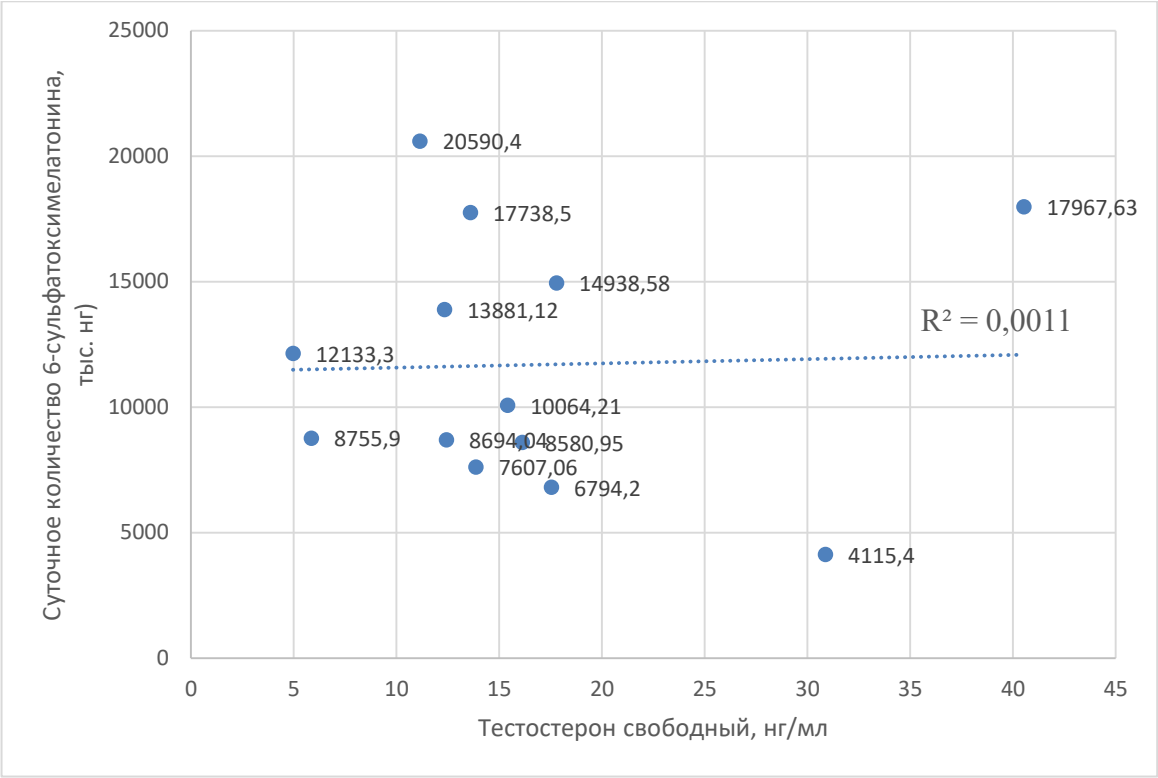

Рисунок 3.10 – Корреляция уровней 6-сульфатоксимелатонина и свободного тестостерона у здоровых машинистов локомотивов.

Взаимосвязи уровня как общего, так и свободного тестостерона с продукцией S6M выявлено не было (рис 3.9 и 3.10). Однако при этом нужно заметить, что наиболее высокие уровни тестостерона, выходящие за верхнюю границу нормы или близкую тому, имели место при крайне низком S6M.

Это позволяет предположить сложное и, более вероятно, не прямое, а опосредованное участие мелатонина в нарушениях андрогенного профиля. Выявленные корреляционные различия в разные сутки рабочих смен подчеркивают значение ночных смен.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время наблюдается сочетанное воздействие неблагоприятных производственных факторов на организм работающих машинистов: шума, вибрации (общей и местной), неудовлетворительного микроклимата, высокой тяжести и напряженности труда и других. Неблагоприятные факторы в работе машиниста признаются и юридически – укорочен пенсионный возраст до 55 лет.

Основными источниками шума и вибрация являются силовые установки и вспомогательные машины, а также соударения колёс с рельсами.

В кабинах большинства магистральных тепловозов шум при движении со скоростью 75 – 100 км/час составляет от 90 дБА, в отдельных случаях достигая 108 дБА, шум на стоянке — от 78 до 96 дБА. Шум преимущественно низко и среднечастотный.

Основная часть шума на электровозах создаётся за счёт движения, взаимодействия пути и колёсных пар, при работе генераторов, тяговых двигателей, вентиляторов. Уровень шума на электровозах несколько ниже, чем на тепловозах из-за отсутствия дизеля.

В нашей работе стажевая биологическая эффективная доза шумового воздействия рассчитывалась по методике, утвержденной ОАО «РЖД» на основании полученных данных о стаже работы по профессии и типе локомотива и составила 2996,0±1294,0 усл.ед. Шум был преимущественно средне- и низкочастотный. Превышения допустимых уровней шума на разных локомотивах по всему частотному спектру составило до 4 – 16 дБ, а на ряде локомотивов до 35 дБ, что в целом совпадало с данными приведенными выше.

Необходимо отметить, что на точность расчета дозы и, соответственно, на результат оказывает влияние недостаточная точность сведений о параметрах шума, предоставляемых пациентами или работодателем. Как правило, они являются выборочными, по одному месяцу в год, и не дают полных данных об акустической нагрузке за весь период работы машиниста. Более половины работников имеют непостоянный график, переработку часов, которые трудно

учитывать при анализе. Это создает объективные ограничения в расчете биологически эффективной стажевой дозы шума.

Что касается вибрации, то большей частью она носит низкочастотный характер с высокими уровнями в октавах 1 – 8 Гц. В спектре колебаний содержатся как нерезонансные, так и резонансные для организма частоты (6 – 8 и 16 – 30 Гц), что совпадает с нашими данными.

На тепловозах и электровозах старых серий вибрация превышает ПДУ преимущественно в средней и нижней части спектра среднегеометрических частот от 1,5 и до 14 раз по вертикальным составляющим и от 1,1 до 10 раз по горизонтальным составляющим. На локомотивах последних 10 лет постройки параметры были значительно снижены и в среднем превышали предельно допустимые уровни (ПДУ) в 2 – 2,5 раза. На самых последних локомотивах вибрации доведены до уровней ПДУ санитарных норм.

Параметры микроклимата в кабинах эксплуатируемых локомотивов зависят от разных причин: от наружной температуры воздуха, качества теплоизоляционных покрытий, мощности отопительно-вентиляционной системы (частоты ее включения), частоты и продолжительности открывания боковых окон.

Зимой в кабине из-за отсутствия системы автоматического регулирования температуры воздуха отмечаются значительные колебания температур на рабочих местах. При постоянно включенном калорифере и закрытых окнах происходит быстрый перегрев кабины до 36 – 40°С. При отключении отопления и периодических открываниях окон во время движения происходит постепенное, а иногда быстрое снижение температуры воздуха в кабине до +14 – +16°С. Амплитуда колебаний температуры воздуха при этом достигает 16 – 20°С, а между уровнями «голова-ноги» от 10 до 18°С.

Относительная влажность в кабинах, как правило, соответствует норме и колеблется в пределах 30 – 70%, за исключением старых кабин электровозов, в которых за счёт установки мощных электропечей отмечается понижение влажности до 10 – 15%.

В летний период при отсутствии системы кондиционирования воздуха, при открытых окна температура в кабине соответствует наружной, а при закрытых – превышает наружную на 5 – 8° С, за счет солнечной радиации, проникающей в кабину через окна и горячего воздуха, поступающего из машинного отделения.

Микроклимат кабины машиниста среди обследованных нами машинистов в подавляющем большинстве случаев характеризовался как неблагоприятный.

Организация трудового процесса у машинистов железнодорожного транспорта в отличие от группы контроля характеризовалась продолжительностью рабочих смен свыше 8 часов, наличием ночного труда, работой в экстремальных климатических условиях, вахтовым методом работы, высокой информационной нагрузкой, высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения, с выраженным сенсомоторным компонентом и резким ограничением, в силу производственной необходимости, двигательного компонента.

По нашим данным, класс условий труда машинистов локомотивов соответствовал 3.1—3.2 (вредные), контрольной группы — 1-2 (оптимальные и допустимые).

Таким образом, деятельность машиниста железнодорожного транспорта характеризуется высокой напряженностью и тяжестью трудового процесса и осуществляется при воздействии вредных и опасных физических и химических факторов производственной среды.

Следует иметь в виду, что негативное воздействие факторов производственной среды возможно минимизировать или устранять различными способами, в то время как напряженность трудового процесса носит неустранимый характер.

Полученные в настоящем исследовании данные говорят о том, что напряженная с рядом вредных факторов работа машиниста локомотива отражается и на андрогенном его профиле. Это совпадает с другими изменениями в его физиологическом статусе и здоровье [13, 33, 39, 52, 59]. В частности, у них чаще встречаются преморбидные состояния и заболевания, сопровождающиеся низким уровнем тестостерона [12, 13, 32, 36, 37,64, 76].

Выявленные в настоящей работе изменения в андрогенном зеркале у машинистов связываются с его работой в целом. Однако можно полагать, что ведущими здесь являются напряжение с выраженными стрессами и неблагоприятный график рабочих смен. Последнему фактору, как особо неблагоприятному, в последнее время придается все большее значение. Рабочие смены начинаются и заканчиваются хаотично в любые часы суток. Возникает десинхроноз с синдромом нарушения сна у работающего с ночными сменами [22, 39, 75]. Стрессы и нарушения сна известны как факторы, ведущие к снижению тестостерона (см. лит. обзор). Вместе с тем, особенности андрогенного статуса в связи с профессиями, и, вообще, вредными факторами ранее не изучались. Именно это явилось центром настоящего исследования.

Программу исследования андрогенного статуса мы начали с анкетирования. Мы использовали валидизированные, стандартизированные международные опросники. В данной профессиональной группе это является важным, так как машинисты часто умалчивают об имеющихся у них проблемах.

По данным опросника AMS, у 14% отмечались слабо выраженные симптомы андрогенного дефицита. По результатам стандартизированной анкеты по симптомам андрогенного дефицита, их небольшая и умеренная выраженность отмечалась у 27%. Наличие симптомов нижних мочевых путей от 1 до 4 баллов было выявлено у 25%, при этом совпадение субъективных ощущений с объективной оценкой качества мочеиспускания (уродинамическими показателями при урофлоуметрии и измерении объема остаточной мочи) отмечалось лишь в 1 случае. Симптомы эректильной дисфункции, по данным опросникам МИЭФ, были отмечены у 18%, у остальных – этой проблемы выявлено не было.

По данным индивидуальных показателей гормонов, в группе здоровых машинистов определена высокая частота нарушений в андрогенном профиле, которые выражаются в снижении уровня тестостерона: уровень общего тестостерона ниже принятого референсного выявлен в подгруппе здоровых машинистов — у 16%, в то время, как у лиц контрольной группы уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л не выявлен ни у одного исследуемого.

В возрасте старше 40 уровень свободного тестостерона был достоверно ниже в группе машинистов в сравнении с контролем. Средние значения тестостерона снижались по мере увеличения возраста, что отражает общебиологическую закономерность. При этом уровень свободного тестостерона у машинистов был достоверно ниже, чем в контрольной группе. По ЛГ, ФСГ, пролактину и ГСПГ различий в сравниваемых возрастных подгруппах у машинистов по отношению к контролю выявлено не было.

Наиболее отчетливо установлено – у работающих машинистов локомотивов происходит ускоренное (по сравнению с контролем и нормативами) снижение общего тестостерона по ходу нарастания возраста и стажа. Это происходит в возрастном диапазоне 20 – 50 лет. Для большей уверенности в данном выводе сравнение было произведено с данными как собственной контрольной группы, так и ряда нормативов, приведенных в других специальных исследованиях (рис. 3.2 и 3.3).

Здесь добавим еще сравнение с нормативами в работе Wu F.C et al. (2008), основанной на данных крупного европейского исследования — the European Male Aging Study [155]. Авторы определяют скорость снижения тестостерона с возрастом, начиная с 20 лет, в диапазоне 0,3 – 1,4% в год. Берем, чтобы «перестраховаться» в выводе, высшую цифру 1,4%. Тем самым, за десять лет с 20-30 до 30-40 падение составит 14,1%, а в период за 20 лет с 20-30 до 40-50 лет 28,2%. У машинистов же эти падения составляли 32% и 43% соответственно или 2,1 – 3,2% в год.

В отношении динамики свободного тестостерона картина примерно такая же, что и общего (рис. 3.3).

Ситуация в отношении динамики уровня тестостерона у машинистов меняется в возрасте после 50 лет, в отрезке 50 – 60 лет. Процент от уровня предшествующих десятилетий начинает нарастать, почти достигая в конечной точке контроля. Это естественно, так как в данную группу попадают машинисты пенсионного возраста, а также работающие в большой мере адаптированные к особенностям работы.

Таким образом, в группе обследованных машинистов определена высокая частота встречаемости нарушений в андрогенном профиле, которые выражаются в снижении уровня тестостерона.

Учитывая полученные данные, мы решили провести сопоставление уровня тестостерона в группе госпитальных больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, разделенных на две подгруппы: одна – работающие и работавшие машинистами локомотивов, другая – лица профессий без вредных производственных факторов и ночных смен.

При наличии гормонально-конституционального ожирения и сахарного диабета 2 типа средний уровень общего тестостерона у машинистов ниже, чем в группе здоровых в 2,3 раза и в 1,5 раза, чем в сопоставимой контрольной группе с той же патологией.

Отсюда следуют два вывода. Первое – укрепляется заключение, что работа машинистом локомотива ведет к снижению тестостерона. Второе – снижение в данном случае тестостерона более отчетливо проявляется при возникновении заболеваний с гипотестостероновым сопровождением, т. е. фактор работы здесь приплюсовывается.

Обобщение данных о состоянии андрогенного профиля в группах машинистов и не машинистов демонстрирует, что частота встречаемости андрогенного дефицита у первых выше: 50 и 31%, соответственно

Результаты расчёта статистических показателей указывают на наличие связи между профессией машиниста и андрогенным дефицитом. Так, значение относительного риска, равного 1,6 (95% ДИ = 1,053 – 2,283), говорит, что вероятность развития андрогенного дефицита у машинистов в 1,6 раза выше, чем в сравниваемой группе работников без вредных производственных факторов и ночных смен.

Особо обсуждаемый вопрос – насколько совпадает снижение тестостерона у машинистов локомотивов с динамикой у них темпов старения. Как известно [89, 155, 169], старение и уровень тестостерона связаны между собой. Однако до сих

пор несколько ускоренное старение машинистов остается лишь предположением, основанным на косвенных данных [6, 15, 43, 55].

В настоящем исследовании этот вопрос уточнялся методами, которые в данном случае могут оцениваться как скрининговые; а именно визуализация, анкетирование и проба Бондаревского. Как доказано, продолжительность стояния на одной ноге отражает истинный, биологический возраст человека: чем дольше может устоять, тем меньше возраст [30]. Кроме того, Tabara Y. и соавторами была показана связь между постуральной нестабильностью, которая оценивалась на основании времени стояния на одной ноге, и ранними патологическими изменениями головного мозга и функциональными нарушениями (в частности когнитивными) даже у практически здоровых людей [104]. Данные визуального определение возраста не установили изменений какой-либо определенной тенденции. При оценке биологического возраста по результатам анкетирования, машинисты чаще всего отмечали такие симптомы, как ухудшение зрения, слуха, замедление походки и трудности работы в ночное время. Данные симптомы, по отдельности или в совокупности, отмечались у 32%, преимущественно в старших возрастных группах.

При выполнении пробы Бондаревского, более информативном ее варианте – стоянии на одной ноге с закрытыми глазами, у 40% машинистов получены показатели, которые говорят о том, что биологический возраст у них превышает хронологический. Конечно, этого еще недостаточно для определенного утверждения, что машинисты локомотивов преждевременно стареют, но тенденция к такому выводу полученными данными подтверждается.

Известный интерес в контексте настоящей работы представляло изучение зависимости уровня тестостерона от продукции эпифизом мелатонина. Эпифиз в цепи гипоталамус-гипофиз-гонадотропные гормоны стоит над гипофизом. Он в основном угнетает гормональную активность гипофиза, в том числе, вероятно, продукцию последним гонадотропных гормонов тестостерона [119, 174].

Мелатонин вырабатывается главным образом в темноте во сне ночью. Работа машинистов локомотивов, включающая ночные и нарушения сна,

сопровождается нарушениями в продукции мелатонина. Однако, как было показано [75], при работе их ночью в кабине темно и мелатонина вырабатывается достаточно. В этой запутанной ситуации, тем более, было интересным сопоставить уровни тестостерона и мелатонина, как у машинистов, так и вообще, поскольку такое соотношение фактически не изучено.

Параллельное исследование уровня тестостерона и продукции мелатонина (по количеству 6-сульфатоксимелатонина, выделенного с мочой за сутки) произведено у 13 здоровых работающих машинистов за нерабочие спокойные сутки при обычном суточном режиме со сном в ночное время. Специально для этого они находились в стационаре под контролем медперсонала. У 2 – 4 человек (этот небольшой диапазон связан с конкретным изучаемым параметром) тестостерон выходил за верхнюю границу нормы в 8,6 нг/мл, а 6-сульфатоксимелатонин был ниже 6 тыс. нг/сутки (люди с таким мелатонином условно относятся к категории низкосекретирующих мелатонин, или «гипомелатоников»).

Среднесуточные уровни 6-сульфатоксимелатонина в моче при работе днем и ночью достоверно различались: ниже – в сутки с ночной сменой

Также была выявлена умеренная отрицательная корреляции значений 6-сульфатоксимелатонина и индекса ОТ/ГСПГ при работе машинистов в дневные и ночные часы и умеренная отрицательная корреляции значений 6-сульфатоксимелатонина и индекса СТ/ОТ при работе машинистов в ночные часы.

В то же время, четкой взаимосвязи уровня тестостерона от продукции S6M выявлено не было. Хотя наиболее высокие уровни тестостерона, выходящие за верхнюю границу нормы или близкую тому, имели место при крайне низком S6M.

В связи с полученными в ходе исследования данными, мы решили вновь рассмотреть патогенез гипогонадизма, разграничив его на органический и функциональный.

Впервые выделили органический и функциональный гипогонадизм Grossmann M. и Matsumoto A. в 2017 году [181]. К органическому относится андрогенный дефицит, вызванный структурной, деструктивной или врожденной

патологией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (HPG системы). Функциональный гипогонадизм проявляется низким уровнем тестостерона в сочетании с симптомами андрогенного дефицита, возникающих при отсутствии существенной структурной патологии HPG оси и особых заболеваний, подавляющих HPG систему, таких как эндогенная форма синдрома Кушинга и микропролактинома.

Органический гипогонадизм, как правило, имеет клинически и биохимически тяжелые проявления дефицита андрогенов и обычно необратим. Лечение проводится гонадотропинами и тестостероном. Функциональный андрогенный дефицит часто имеет менее тяжелые проявления и потенциально обратим, встречается чаще, чем органический гипогонадизм. Лечится, в первую очередь, путем устранения или коррекции сопутствующих заболеваний [181].

В данной работе речь в подавляющем большинстве случаев идет о функциональном андрогенном дефиците. Полученные в ходе исследования результаты позволяют уточнить патогенез функционального андрогенного дефицита (гипогонадизма), рассматривая блок производственных факторов, приводящих к снижению или дисбалансу общего и свободного тестостерона. То есть наряду с традиционно рассматриваемыми факторами как возраст, соматические заболеваниям (прежде всего метаболические расстройства — ожирение, сахарный диабет) и прием лекарственных препаратов, следует учитывать условия труда, в первую очередь, такие как стресс и график работы с ночными сменами (см. рисунок 4.1).

Рис.4.1 Патогенез функционального андрогенного дефицита с учетом воздействия условий труда

Разработка алгоритма своевременной диагностики гипогонадизма является важной клинической задачей, так как позднее выявление и отсроченная коррекция данного состояния может приводить к нарушению функционирования многих органов и систем и отрицательно влиять на качество жизни.

На основе современных руководств по выявлению гипогонадизма нами был разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита. Данный алгоритм в первую очередь разработан в помощь врачам урологам, андрологам, эндокринологам.

Но следует помнить, что раннее выявление гипогонадизма возможно не только на этапе обращения работника к врачу-специалисту в случае появления жалоб, а на этапе предварительных и, преимущественно, периодических медицинских осмотров.

Согласно приказу №29н (до 01.04.2021 года – приказа №302н) о порядке проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, машинистам проводят [1]:

- определение факторов риска и других патологических состояний и заболеваний, повышающих вероятность развития хронических неинфекционных заболеваний: курения, риска пагубного потребления алкоголя, риска потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, характера питания, физической активности;

- анкетирование в целях выявления факторов риска ХНИЗ (ССЗ, онко-, ХОБЛ, СД),

- расчет на основании антропометрии (измерение роста, массы тела, окружности талии) индекса массы тела, для граждан в возрасте 18 лет и старше.

Знание врачами признаков гипогонадизма и применение опросников позволяют заподозрить наличие этой проблемы у работника, чтобы провести лабораторный скрининг с оценкой уровня тестостеронов. Полученные результаты будут являться основанием для лечебно-профилактических мероприятий.

Когда андрогенный дефицит возникает в зрелом возрасте (особенно это касается функционального гипогонадизма), симптомы могут быть относительно легкими, их в некоторых случаях довольно сложно распознать. В связи с возможным разнообразием и неспецифичностью симптомов, обычно ассоциирующихся с гипогонадизмом, их часто можно принять за проявления сопутствующих хронических заболеваний (включая ожирение и метаболический синдром), а также нормального процесса старения [180, 195].

Учитывая многочисленные патогенетические механизмы изменений в HPG оси, признаки АД могут включать широкий спектр клинических проявлений, таких как снижение либидо, эректильная дисфункция, депрессия, вялость, апатия, потеря мышечной и костной массы [11, 135, 215, 232].

К специфическим симптомам АД относятся:

1. Симптомы, связанные с сексуальной функцией

1.1 Более специфические

- снижение либидо
- эректильная дисфункция
- уменьшение спонтанных и утренних эрекций

1.2 Менее специфические

- замедленная эякуляция
- снижение частоты половых актов и мастурбации

2. Физические симптомы

2.1 Более специфические

- снижение работоспособности
- трудности при прохождении дистанции более 1 километра
- снижение гибкости

2.2 Менее специфические

- приливы
- снижение энергии
- снижение физической силы (активности)

3. Психологические симптомы

3.1 Более специфические

- плохое настроение
- снижение мотивации
- усталость

3.2 Менее специфические

- нарушения сна
- нарушения памяти и внимания

По данным исследования EMAS, выявлено, что такие симптомы, как снижение либидо, уменьшение спонтанных эрекций и ЭД коррелируют со снижением уровня общего тестостерона крови, в то время как психологические и физические симптомы были менее информативны [156].

Несмотря на клиническую значимость и диагностическую ценность анкет и опросников по симптомам андрогенного дефицита в постановке диагноза, необходимо помнить об их недостаточной специфичности и не использовать их отдельно для постановки диагноза, а лишь в комплексе с определением уровня общего тестостерона в крови [128, 142, 183].

Хирургические вмешательства по поводу крипторхизма или гипоспадии при сборе анамнеза должны учитываться как возможные признаки врожденной патологии. Кроме того, у каждого пациента должны быть всесторонне исследованы хронические и системные сопутствующие заболевания. Также необходимо исключить возможность использования препаратов, потенциально влияющих на HPG-ось.

При проведении физикального осмотра у данных пациентов необходимым является определение ИМТ и окружности талии, так как ожирение часто ассоциируется с гипогонадизмом. Также обязательно у всех выполняется оценка наличия вторичных половых признаков, размера яичек и полового члена, пальцевое ректальное исследование простаты [110].

Несмотря на то, что уролог входит в состав врачебной комиссии, проводящей медицинские осмотры работников, работа которых связана с контактом с химическими веществами, оказывающими вредное воздействие на

репродуктивную функцию, канцерогенами, с повышенной и пониженной гравитацией, согласно Приказу, регламентирующему перечень осмотров врачами-специалистами при предварительных и периодических осмотрах на железнодорожном транспорте, урологи не включены в основной состав. Их функции в данной ситуации могут выполнять хирурги и терапевты. А при выявлении симптомов и признаков, подозрительных на наличие гипогонадизма, эти работники должны направляться к профильным специалистам: урологам, андрологам или эндокринологам.

Обнаружение симптомов и признаков АД является основанием для отнесения работника к группе 1 «Предполагаемый риск». Также к этой группе относятся пациенты, при выявлении у них таких состояний, как: остеопороз, бесплодие, ХОБЛ умеренной и тяжелой степени; прием препаратов, влияющих на уровень тестостерона; СД 2 типа; потеря веса, связанная с вирусом иммунодефицита человека [156, 214, 223]. Так в профессиональной группе машинистов локомотива распространенность ожирения составляет 46%, СД – 19%. ХОБЛ встречается реже, примерно у 2 – 3% машинистов (обычно не профессиональная, а связанная с курением и другими общими факторами). Эти пациенты также входят в группу 1 «Предполагаемый риск». Принадлежность к этой группе риска определяет дальнейший ход диагностических исследований.

При отсутствии симптомов и признаков АД, а также вышеперечисленных состояний делают заключение об отсутствии риска данной патологии и дальнейший клинико-лабораторный скрининг АД в этой группе работников не рекомендован.

Так в группе с предполагаемым риском, т.е. при подозрении на гипогонадизм, проводится определение уровня общего тестостерона в крови.

Учитывая циркадный ритм выработки тестостерона, а также влияние на уровень тестостерона приема пищи, забор крови на тестостерон должен проводиться с 7 до 11 часов утра натощак [149, 179]. Золотым стандартом определения уровня тестостерона является метод масс-спектрометрии, но

качественные иммунологические анализы также успешно используются в диагностике АД [202].

Также при наличии клинических состояний, которые могут потенциально влиять на уровень ГСПГ, должно быть рассмотрено определение уровня свободного тестостерона для более точной оценки уровня андрогенов. На этом же этапе у мужчин со снижением либидо возможно определение уровня пролактина, так как хорошо известно его негативное влияние на этот показатель.

При подтверждении пониженного уровня общего (ниже 12 нмоль/л) и/или свободного тестостерона крови в сочетании с признаками АД – то есть Группа 2 «Возможный гипогонадизм» – необходимо определение уровня ЛГ и ФСГ, пролактина в сочетании с тестостероном с целью исключения органических форм и дифференциации первичного и вторичного гиподгонадизма [11, 128]. Если уровень общего тестостерона низкий, а уровень ЛГ повышен, то у пациента, вероятнее всего, наблюдается первичный гипогонадизм.

Если уровень общего и/или свободного тестостерона низкий, а уровни ЛГ/ФСГ низкие или нормальные, и у пациента есть признаки и симптомы андрогенного дефицита, то у пациента вероятен возрастной андрогенный дефицит. Это группа 3, в которой проводят дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия.

Для диагностики АД при необходимости могут быть использованы дополнительные методы исследования. При подозрении на первичный гипогонадизм с целью подтверждения диагноза и определения локализации поражения рекомендовано выполнение спермограммы и сонографии яичек [227].

А в случае подозрения на вторичный гипогонадизм в выявлении причин дисфункции гипоталамуса и/или гипофиза могут помочь такие лабораторные показатели, такие как уровень пролактина в сыворотке крови, процент насыщения трансферрина железом и также оценка уровня гормонов гипофиза.

МРТ или КТ гипофиза с контрастным усилением может быть выполнены для исключения аденомы гипофиза или других поражений гипоталамо-гипофизарной области при наличии специфических симптомов (нарушения

зрения, головной боли) или при подтвержденной гиперпролактинемии [111, 128, 129, 175, 215, 224]. МРТ также может быть рекомендовано в случае снижения уровня общего тестостерона менее 6 нмоль/л при измененных уровнях гонадотропинов.

Разработанный нами алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита у машинистов представлен на рисунке 4.2.

.

Рис.4.2 – Алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита

Таким образом, необходимо помнить, что функциональный гипогонадизм возникает вследствие сопутствующих заболеваний и приема некоторых препаратов, которые могут нарушать выработку тестостерона в зрелом возрасте и некоторых других факторов. Диагноз функционального гипогонадизма — это диагноз исключения, после исключения органических причин андрогенного дефицита. Также необходимо учитывать, что скрининг андрогенного дефицита у взрослых мужчин должен проводиться только при наличии симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе на примере машинистов локомотивов показано отрицательное влияние факторов условий труда, включая шум, вибрацию, высокие нервно-эмоциональные нагрузки и производственный стресс, неоптимальные режимы труда с ночными сменами и развитием десинхроноза, на андрогенный профиль, в т.ч. уровень тестостерона.

Выявлено, что у машинистов железнодорожного транспорта клинико-лабораторные признаки андрогенного дефицита выявляются чаще, и риск развития андрогенного дефицита выше, чем в сопоставимых группах мужчин, работающих по профессиям без вредных производственных факторов.

При наличии метаболических заболеваний — ожирении и сахарном диабете 2 типа — нарушения в андрогенном статусе (снижение уровня тестостерона) усугубляются. То есть снижение тестостерона более отчетливо проявляется при возникновении заболеваний с гипотестостероновым сопровождением, который суммируются с факторами работы.

Также выявлено изменение отношения общего тестостерона / ГСПГ и отношения свободного тестостерона / общего тестостерона за счёт большего снижения свободного тестостерона у машинистов в возрасте старше 40 лет, что свидетельствует о дисбалансе общего и свободного тестостерона.

Впервые исследована взаимосвязь между мелатонином, уровнем тестостерона, ГСПГ у работающих с ночными сменами. Результат демонстрирует сложное и, более вероятно, не прямое, а опосредованное участие мелатонина в нарушениях андрогенного профиля. Выявленные корреляционные различия в разные сутки рабочих смен подчеркивают значение ночных смен.

Патогенетическая модель формирования андрогенного дефицита у мужчин трудоспособного возраста дополнена нами за счет ряда профессиональных факторов. Разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита, который определяет категории, подлежащие скринингу.

РЕКОМЕНДАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

- Устранение или уменьшение степени воздействия негативных профессиональных факторов у машинистов локомотива, приводящих к нарушению андрогенного профиля
- Профилактика, своевременное выявление, коррекция заболеваний, влияющих на гормональный профиль, в честности на продукцию тестостерона.
- Разработка профилактических мер и методов коррекции андрогенного дефицита в данной профессиональной группе, обращая особое внимание на графики работы с минимально возможным числом ночных смен и правильным их чередованием. Коррекция десинхроноза.
- Консультации сексолога по показаниям и при соблюдении строгой конфиденциальности.
- Уточнение характера патогенетической связи между андрогенным профилем, темпами старения и продукцией мелатонина

ВЫВОДЫ

1. Для работников локомотивных бригад характерно воздействие комплекса вредных факторов (шум, вибрация, высокие нервно-эмоциональные нагрузки и производственный стресс, неоптимальные режимы труда с ночными сменами и развитием десинхроноза), которые являются вероятными факторами риска преждевременного старения и нарушений андрогенного профиля.

2. В группе обследованных машинистов определена высокая частота нарушений в андрогенном профиле, которые выражаются в снижении уровня тестостерона: уровень которого ниже принятого референсного значения выявлен у 50%, в том числе в подгруппе здоровых машинистов - у 16%. Также выявлено изменение индекса тестостерона ОТ/ГСПГ и отношения СТ/ОТ за счёт большего снижения свободного тестостерона (СТ) у машинистов в возрасте старше 40 лет, что свидетельствует о дисбалансе общего и свободного тестостерона.

3. Снижение уровня тестостерона у машинистов усугубляется при возникновении метаболических заболеваний. При наличии гормонально-конституционального ожирения и сахарного диабета 2 типа средний уровень общего тестостерона у машинистов ниже, чем в группе здоровых в 2,3 раза и в 1,5 раза, чем в сопоставимой контрольной группе лиц профессий без вредных производственных факторов с той же патологией.

4. Вероятность развития андрогенного дефицита у машинистов в 1,6 раза выше, чем в сравниваемой группе работников с низким уровнем стресса и отсутствием ночных смен (OR=1,56, 95% CI=1,05–2,28). В структуре факторов дисперсия профессиональных вредных факторов (шума, вибрация, напряженность труда, работа с ночными сменами) составляет 37,2%.

5. При оценке патогенетической взаимосвязи между выявленными нарушениями андрогенного профиля и продукцией мелатонина у машинистов показана достоверная корреляция среднесуточного уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче и индекса тестостерона ОТ/ГСПГ и отношения СТ/ОТ при работе с ночными сменами.

6. Разработан алгоритм формирования групп риска работников железнодорожного транспорта для проведения лечебно-профилактических мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При рассмотрении причин возникновения андрогенного дефицита у машинистов железнодорожного транспорта необходимо учитывать профессиональные факторы, присутствующие на рабочем месте (стрессорные нагрузки, неоптимальные режимы труда с ночными сменами).
2. В связи с распространенностью нарушений андрогенного профиля у здоровых машинистов локомотивов целесообразно проводить целенаправленное выявление симптомов и признаков андрогенного дефицита при медицинских осмотрах, обеспечивая последовательность и преемственность диагностических мероприятий и обучение врачей, участвующих в медосмотрах, современным знаниям по данной проблеме.
3. Использовать предложенный алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита.
4. В сформированных группах риска по андрогенному дефициту проводить профилактическое консультирование (при соблюдении строгой конфиденциальности), а также комплекс профилактических мер. При этом обращать особое внимание на условия труда и графики работы, и в случаях, когда есть работа с ночными сменами, по возможности соблюдать правильное их чередование, проводить профилактику десинхроноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – андрогенный дефицит

ВАД – возрастной андрогенный дефицит

ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

КРГ – кортикотропин-рилизинг гормона

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МИЭФ – международный индекс эректильной функции

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОТ – общий тестостерон

ОШ – отношение шансов

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простатспецифический антиген

СТ – свободный тестостерон

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Т – тестостерон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

AMS — Aging Male’s Symptom, шкала оценки возрастных симптомов у мужчин

BACH — Boston Area Community Health

EMAS — European Male Ageing Study

HbA1c – гликированный гемоглобин

HIM — Hypogonadism in Males

HPG ось — гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

S6M - 6-сульфатоксимелатонин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры [Электронный ресурс]: Приказ Минздрава России от 28.01.2021 N 29н // Официальный интернет-портал правовой информации – URL: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101290043?index=0&rangeSize=1

2. Р 2.2.2006-05 Гигиена труда. Руководство, по гигиенической оценке, факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Дата введения 2005-11-01 // Техэксперт: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: http://docs.cntd.ru/document/1200040973

3. Алишев, Н. В. Стресс – иммунитет – здоровье (проблема ускоренного старения ветеранов подразделений особого риска) / Н. В. Алишев, Б.А. Драбкин, В. М. Шубик // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 1. – С. 49-55.

4. Аляев, Ю. Г. Коррекция возрастного андрогенного дефицита и её влияние на функциональное состояние мужского организма / Ю. Г. Аляев, М. Е. Чалый, В. С. Пронин // Андрология и генитальная хирургия. – 2006. – №2. – С. 6-13.

5. Анисимов, В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.

6. Анисимов, В. Н. Световой режим, биоритмы и старение организма / В. Н. Анисимов, И. А. Виноградова // Вестник эстетической медицины. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 42-51.

7. Атьков, О. Ю. Профессиональная биоритмология / О. Ю. Атьков, А. З. Цфасман. – М.: «Эксмо», 2018. – 192 с.

8. Ахаладзе, Н. Г. Взаимосвязь некоторых форм хронической патологии и биологического возраста / Н. Г. Ахаладзе, Л. М. Ена // Проблемы старения и долголетия. – 2009. – Т. 18, № 2. – С. 187-199.

9. Бабанов, С. А. Определение выраженности андрогенного дефицита у мужчин при вибрационной патологии / С. А. Бабанов, О. В. Косарева, Е. В. Воробьёва // Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова. – 2011. – Выпуск№ 1, том 17. – С. 196-198.

10. Бабанов, С. А. Состояние гормонального профиля и эректильная дисфункция у мужчин при вибрационной болезни / С. А. Бабанов // Терапевт. – 2020. – №5. – С. 41-55.

11. Балабанова, Л. А. Применение скрининговых методов для выявления нарушений репродуктивного здоровья у работников машиностроения / Л. А. Балабанова, С. К. Камаев // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 2 (14). – С. 51-55.

12. Батищева, Г.А. Клинические проявления гипертонической болезни у работников железнодорожного транспорта / В кн. Г. А. Батищева, Ю. Н. Чернов, Е. В. Тонких // Проблема артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта и особенности фармакологической корреляции. – Воронеж: ИПЦ ВТУ, 2008. – С 56-68.

13. Бондарев, С. А. Кардиальная патология у машинистов железнодорожного транспорта / С. А. Бондарев, В. С. Василенко // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – том 26, № 2 (1). – С 116-120.

14. Васильева, Л. Я. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у машинистов локомотивных бригад с артериальной гипертензией и эффективность восстановительной программы на поликлиническом уровне реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06/ Васильева Любовь Ягафаровна. – Оренбург, 2008. – 22 с.

15. Виноградова, И. А. Влияние светового режима, мелатонина и эпиталона на биомаркеры старения, возрастную патологию и продолжительность жизни

(экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук.: 14.00.53 / Виноградова Ирина Анатольевна. – Санкт-Петербург, 2009. – 45 с.

16. Возрастной андрогенный дефицит и сопутствующая соматическая патология / Н. И. Жернакова, А. Н. Ильницкий, О. А. Борисов [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2012. – том 18-1, № 10 (129). – С 51-55.

17. Возрастной андрогенный дефицит. Современное состояние проблемы / Е. А. Финагина, О. В. Теодорович, М. Н. Шатохин [и др.] // Урология. – 2017.– № 5. – С. 111-114.

18. Ворслов, Л. О. Взаимосвязь между снижением уровня тестостерона у мужчин и нарушением липидного обмена / Л. О. Ворслов, Л. Ю. Моргунов // Терапевт. – 2007. – № 12. – С. 59-65.

19. Ворслов, Л.О. Взаимосвязь между снижением уровня тестостерона и нарушениями липидного обмена у мужчин с ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Ворслов Леонид Олегович. – М., 2005. – 88 с.

20. Галимов, Ш. Н. Репродуктивное здоровье и окружающая среда: новые подходы и технологии / Ш. Н. Галимов, Р. Ф. Фархутдинов // Мужское здоровье и долголетие. Российский научный Форум. – М., 2005. – С. 47-48.

21. Гомула, А. Влияние половых гормонов на состояние предстательной железы / А. Гомула, С. Ю. Калинченко // Андрология и генитальная хирургия. – 2003. – №2. – С.64-66.

22. Горблянский, Ю. Ю. Сменная работа и риск нарушения здоровья: монография / Ю. Ю.Горблянский, О. В. Сивочалова, Е. П. Конторович. – Ростов н/Д: Изд-во Фонд науки и образования, 2016. – 520 с.

23. Гормональный статус и нарушения сексуальной функции у мужчин с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации / Е. В. Катаманова, С. С. Бичев, В. С. Рукавишников [и др.] // Экология человека. – 2012. – №4. – С. 25-28.

24. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология/ А. Л. Верткин, Л. Ю. Моргунов, А. В. Наумов [и др.] // Фарматека. – 2008. – № 9. – С. 27-33.

25. Динамика производственного риска и показателей профессиональной заболеваемости работников железнодорожного транспорта / М. Ф. Вильк, Ю. Н. Каськов, В. А. Капцов [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2020. – № 1 (21). – С. 49-59.

26. Дмитриева, Е. В. Артериальная гипертензия у мужчин с эректильной дисфункцией на фоне частичной андрогенной недостаточности: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Дмитриева Елена Владимировна. – Ростов-на-Дону, – 2005. – 198 с.

27. Доброкачественная гиперплазия простаты и половая функция / О. К. Аромире, С. И. Терещук, Э. К. Арнольди [и др.] – Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. – 352с.

28. Држевецкая, И. А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы / И. А. Држевецкая. – М.: Высшая школа, 1994. – 256 с.

29. Заболотных, И. И. Ограничения жизнедеятельности пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией / И. И. Заболотных, Р. К. Кантемирова, М. М. Чирицо // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 3. – С. 496-498.

30. Использование методики определения биологического возраста человека в донозологической диагностике: методические рекомендации / А. В. Токарь, В. П. Войтенко, А. М. Полюхов [и др.] // Институт геронтологии АМН СССР. – Киев, 1990. – 14 с.

31. Капцов, В. А. Физические факторы производственной среды и безопасность движения / В. А. Капцов, А. Г. Лексин // Гигиена и санитария. – 2009. – № 5. – С 87-88.

32. Карецкая, Т. Д. Профессиональная заболеваемость на железнодорожном транспорте / Т. Д Карецкая, В. Ф. Пфаф // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 1. – С. 1 - 5.

33. Каськов, Ю. Н. Гигиеническое обоснование риска развития профессиональных заболеваний у работников железнодорожного транспорта (на примере работников локомотивных бригад): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Каськов Юрий Никитович. – М., 2006. – 127 с.

34. Клинико-эпидемиологические корреляции возрастного андрогенного дефицита и СНМП/АПЖ у мужчин / О. И. Братчиков, И. А. Тюзиков, Е. А. Шумакова [и др.] // Человек и его здоровье. – 2014. – № 4. – С. 40-45.

35. Кубасов, Р. В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р. В. Кубасов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Том 69, № 9-10. – С. 102-109.

36. Лисобей, В.А. Заболеваемость работников транспорта / В. А. Лисобей. – Одесса: Черноморье, 2015. – 262 с.

37. Луцкий, Е.И. Влияние хронического психо-эмоционального стресса на динамику жалоб у машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов / Е. И. Луцкий; Под общей редакцией С.В. Беспаловой. – В сборнике: Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности Материалы I Международной научной конференции, 2016. – С. 373-376.

38. Луцкий, И. С. Особенности когнитивных функций у машинистов магистральных локомотивов в условиях действия хронического стресса / И. С. Луцкий, Е. И. Луцкий, М. В. Ефименко // Университетская клиника. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 166-171.

39. Меркулов, Ю. А. Работа с ночными сменами как фактор дизрегуляции вегетативной нервной системы у машинистов локомотивов / Ю. А. Меркулов, А. А. Пятков, Д. М. Меркулова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – №1. – С. 75-79.

40. Миллер, А. М. Влияние возраста, соматической патологии и фармакотерапии на андрогенный статус мужчин: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / Миллер Александр Маркович. – М., 2005. – 100 с.

41. Мишустина, Е. Н. Особенности андрогенного статуса у мужчин с метаболическим синдромом и коррекция выявленных нарушений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Мишустина Елена Николаевна. – Самара, 2013. – 24 с.

42. Моргунов, Л. Ю. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним патология: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Моргунов Леонид Юльевич. – М., 2008. – 28 с.

43. Неблагоприятные условия труда как фактор преждевременного старения работников локомотивных бригад / Т.А. Финоченко, В. А. Мамченко, Л.С. Козина [и др.] // Вестник Ростовского государственного университета путей сообщения. – 2007.– № 4 (28). – С. 104-110.

44. Николаевский, Е. Н. Профессиональные заболевания у машинистов локомотивных бригад в современных условиях / Е. Н. Николаевский, Г. С. Кажигалиева // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2016. – № 53 (79). – С. 25-27.

45. Новикова, Е. Г. Связь гипогонадизма с метаболическим синдромом у мужчин разных возрастных групп / Е. Г. Новикова, В. Г. Селятицкая, Ю. В. Лутов, И. М. Митрофанов // Вестник НГУ. – 2012 – Том 10, выпуск 1. – С. 54-62.

46. Новикова, М. С. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек: роль возрастного андрогенного дефицита / М. С. Новикова, С. Ю. Калинченко, В. В. Борисов // Терапевтический архив. – 2008. – Т.80, №10. – С. 41-46.

47. Оболдин, И. М. Клиническая значимость низкого уровня тестостерона у мужчин среднего возраста, страдающих артериальной гипертонией: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Оболдин Игорь Михайлович. – М., 2008. – 111 с.

48. Оганесян, М. Г. Патофизиологические аспекты нарушения репродуктивной функции после воздействия психо-эмоционального стресса: По материалам Спитакского землетрясения в Армении 1988 г.: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Огаесян Маргарита Григорьевна. – М., 1997. – 41 с.

49. Орлова, Н. В. Роль стресса в развитии сердечно-сосудистой патологии в экстремальных профессиях / Н. В. Орлова, А. Я. Старокожева, А. В. Тимощенко // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 27 (402). – С. 42-44.

50. Орлова, Н. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди машинистов локомотивов железнодорожного транспорта / Н. В. Орлова, А. Я. Старокожева // Медицинский алфавит. – 2020. – № 2. – С. 37-40.

51. Особенности формирования синдрома запястного канала у машинистов электропоездов / Д. М. Меркулова, А. Л. Щербенкова, Ю. А. Меркулов [и др.] // Труды X Всероссийского съезда неврологов. – Москва, 2012. – С 165.

52. Панкова, В. Б. Гигиеническое обоснование риска развития профессиональной тугоухости у работников локомотивных бригад /В. Б. Панкова, В. А. Капцов, Ю. Н. Каськов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 3 (49). – С 38-41.

53. Печерский, А. В. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие метаболического синдрома / А. В. Печерский, В. Ф. Семиглазов, В. И. Мазуров [и др.] //Лабораторная диагностика. – 2006.– № 4. – С. 12-19.

54. Печерский, А. В. Роль частичного возрастного андрогенного дефицита в развитии инсулинорезистентности и нарушений микроциркуляции / А. В. Печерский, Ю. А. Домбровская, О. В. Печерская [и др.] // Материалы Международного Конгресса по андрологии. – Сочи, Дагомыс, 2009. – С. 132.

55. Плакуев, А. Н. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека / А. Н. Плакуев, М. Ю. Юрьева, Ю. Ю. Юрьев // Экология человека. – 2011. – № 4. – С. 17-25.

56. Половые расстройства у мужчин / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, М. Е. Чалый [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 15–65.

57. Профессиональная тугоухость у работников локомотивных бригад и её ассоциация с факторами риска / В. Ф. Пфаф, С. Г. Горохова, К. Э. Лузина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 2. – С. 33-37.

58. Профессиональный риск для здоровья работников: Руководство / под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. – М.: Тровант, 2003. – 448 с.

59. Профессиональный риск работников железнодорожного транспорта / М. Ф. Вильк, В. А. Капцов, В. Б. Панкова [и др.] – Изд. 2-е, переработ. и дополн. – М.: ООО «Фирма Реинфор», 2007. – 293 с.

60. Репродуктивное здоровье работников машиностроения: гигиенический аспект / Л. А. Балабанова, Д. В. Лопушов, А. А Имамов [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2018. – № 3 (21). – С. 67-70.

61. Ситдикова, И. Д. Риски нарушения репродуктивного здоровья у мужчин, занятых на предприятиях авиастроения / И. Д. Ситдикова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – №4(2). – С. 125–127.

62. Структура аллостатической нагрузки у работников железнодорожного транспорта / С. Г. Горохова, В. Ф. Пфаф, Е. В. Мурасеева [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – №4. – С 5-9.

63. Телеспаев, С. М. Скрининг факторов риска развития андрогенной недостаточности / С. М. Телеспаев, Е. А. Сулейменов // Современные проблемы науки и образования.– 2015. – №3. – С. 136.

64. Тонкова, Е. А. Гипертоническая болезнь у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта: факторы риска, особенности течения и основных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы, их прогностическая значимость: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Тонкова Екатерина Алексеевна. – Пермь, 2005. – 30 с.

65. Тюзиков, И. А. Влияние ожирения и андрогенного дефицита на кровообращение предстательной железы / И. А. Тюзиков, А. Г. Мартов, С. Ю. Калинченко // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – № 2. – С. 80–83.

66. Тюзиков, И. А. Особенности клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом / И. А. Тюзиков, Е. А. Греков, С. Ю. Калинченко // Урология. – 2015. – №5. – С. 66-9.

67. Тюзиков, И. А. Роль возрастного андрогенодефицита в патогенезе аденомы предстательной железы / И. А. Тюзиков, О. И. Братчиков, Д. В. Михайлов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – №1. – С.14-18.

68. Фесенко, М. А. Влияние вредных производственных факторов на репродуктивную систему работников / М. А. Фесенко, Е. В. Федорова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №9. – С. 201-202.

69. Фесенко, М. А. Оценка профессионального риска нарушений репродуктивного здоровья работников в современных социально-экономических условиях. Профессиональное здоровье и трудовое долголетие: материалы Международной научно-практической конференции / М. А. Фесенко // В сборнике: Профессиональное здоровье и трудовое долголетие. – 2018. – С. 177-179.

70. Фролов, Д. С. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин с ишемической болезнью сердца / Д. С. Фролов, Ю. Ш. Халимов, С. Б. Шустов // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 2. – С. 19-22.

71. Цфасман А. З. Профессиональная кардиология / А. З. Цфасман // М.: Серия «Железнодорожная медицина», 2007. – 207 с.

72. Цфасман, А. З. Клинические основы железнодорожной медицины: Учебное пособие в 2 ч. / А. З. Цфасман, Г. Н. Журавлева. – М.: ВИПК руководящих работников и специалистов ж.д. транспорта, 1990 – Ч. 1. – 184 с., 1992. – Ч. 2. – 240 с.

73. Цфасман, А. З. Профессиональные аспекты гипертонической болезни / А. З. Цфасман, И. Ф. Старых, Г. Н. Журавлева. – М.: 1987. – 94 с.

74. Цфасман, А. З. Профессиональные болезни / А. З. Цфасман // Рос. акад. путей сообщ., Акад. трансп. РФ. – Москва: РАПС, 2000: (Серия: Ж.-д. клин. медицина). – С 8-12.

75. Цфасман, А. З. Суточный ритм мелатонина при депривации ночного сна / А. З. Цфасман, В. Д. Горохов, Д. В. Алпаев //Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, №2. – С. 40-44.

76. Частота встречаемости патологических процессов внутренних органов среди работников локомотивных бригад / В. С. Ткачишин, А. Ю. Алексейчук, Н. Ю. Ткачишина [и др.] // Медицина транспорта Украины. – 2011. – № 2 (38). – С. 49-52.

77. Шадыев, Х. Д. Вторичные нарушения слуха у работников железнодорожного транспорта / Х. Д. Шадыев, В. Ю. Хлыстов // Актуальные

вопросы клинической железнодорожной медицины: сб. науч. тр. – 1999. – № 3. – С. 57-58.

78. Шаповалов, А. В. Особенности формирования болевого синдрома в спине у работников локомотивных бригад: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Шаповалов Александр Васильевич. – М., 2010. – 23 с.

79. Шум, А. С. Клинико-патогенетическое значение гемодинамических нарушений и тромбоцитарной дисфункции в развитии заболеваний внутренних органов у лиц, связанных с движением поездов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Шум Анастасия Сергеевна. – Тюмень, 2014. – 22 с.

80. Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer / G. Schatzl, S. Madersbach, A. Haitel [et al.] // J Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 1312-1315.

81. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. M. Schooling, S. L. Au Yeung, G. Freeman, B. J. Cowling // BMC Med. – 2013. – Vol. 11. – P. 57.

82. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function / G. Schatzl, C. Brössner, S. Schmid [et al.] // Urology. – 2000. Vol. 55. – P. 397-402.

83. Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: results from a pilot clinical study / M. T. Schweizer, E. S. Antonarakis, H. Wang [et al.] // Sci Transl Med. – 2015. – Vol. 7. – P. 269.

84. Low serum testosterone and mortality in male veterans / M. M. Shores, A. M. Matsumoto, K. L. Sloan, D.R. Kivlahan // Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1660-1665

85. Siddique, H. Reversal of polycythaemia induced by intramuscular androgen replacement using transdermal testosterone therapy / H. Siddique, J. C. Smith, R. J. Corrall // Clin Endocrinol (Oxf). – 2004. – Vol. 60. – P. 143-145.

86. Singer, F. Subnormal serum testosterone levels in male internal medicine residents / F. Singer, B. Zumoff // Steroids. – 1992. – Vol. 57. – P. 86-89.

87. The evidence for seasonal variations of testosterone in men / R. Smith, R. Coward, J. Kovac, L. Lipshultz // Maturitas. – 2013. – Vol. 74. – P. 208-212.

88. The influence of finasteride on the development of prostate cancer / I. Thompson, P. Goodman, C. Tangen [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 215-224.

89. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men / A. B. Araujo, G. R. Esche, V. Kupelian [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 4241-4247.

90. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications / M.Khera, D.Crawford, A.Morales [et al.] // Eur Urol. – 2014. – Vol. 65. – P. 115-123.

91. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis / M. M. Fernández-Balsells, M. H. Murad, M. Lane [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010 – Vol. 95. – P. 2560-2575.

92. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials / O. M. Calof, A. B. Singh, M. L. Lee [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2005. – Vol. 60. – P. 1451-1457.

93. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study / H. A. Feldman, C. Longcope, C. A. Derby [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 589-598.

94. Age variation of the 24 hour mean plasma concentration of androgens, estrogens, and gonadotropins in normal adult men / B. Zumoff, G. W. Strain, J. Kream [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1982. – Vol. 54. – P. 534-538.

95. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study / E. M. Camacho, I. T. Huhtaniemi, T. W. O'Neill [and EMAS Group] // Eur J Endocrinol. – 2013. – Vol. 168. – P. 445-455.

96. Allan, C. A. Androgens and obesity / C. A. Allan, R. I. McLachlan // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2010. – Vol. 17. – P. 224-232;

97. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment / C.D. Rahnema, L.I. Lipshultz, L.E. Crosnoe [et al.] // Fertil Steril. – 2014. – Vol. 101. – P. 1271-1279.

98. Androgen causes growth suppression and reversion of androgen-independent prostate cancer xenografts to an androgen-stimulated phenotype in athymic mice / C. P. Chuu, R. A. Hijpakka, J. Fukuchi [et al.] // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65. – P. 2082-2084.

99. Andrology: male reproductive health and dysfunction / E. Nieschlag [et al.] // 3rd edn. – Heidelberg, 2010. – P 454.

100. Araujo, A.B. Endocrinology of the aging male / A. B. Araujo, G. A. Wittert // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 25. – P. 303-319.

101. Ariza Traslavina, G.A. The CRH-R1 receptor mediates luteinizing hormone, prolactin, corticosterone and progesterone secretion induced by restraint stress in estrogen-primed rats / G. A. Ariza Traslavina, C. R. Franci // Brain Res. – 2011. – Vol. 1421 (3). – P. 11-19.

102. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective / V. Rochira [et al.] // Nat Rev Endocrinol. – 2009. – Vol. 5. – P. 559.

103. Ashby, J. Hypogonadism in human immunodeficiency virus-positive men / J. Ashby, D. Goldmeier, H. Sadeghi-Nejad // Korean J Urol. – 2014. – Vol. 55. – 9-16.

104. Association of postural instability with asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive decline: the Japan Shimanami health promoting program study / Y. Tabara, Y. Okada, M. Ohara [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46. – N1. – P. 16-22.

105. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels / R. Vigen, C. I. O'Donnell, A. E. Barón [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – P. 1829-1836.

106. Attal, P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea / P. Attal, P. Chanson // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 483-495.

107. Ben-Jonathan, N. Prolactin (PRL). Encyclopedia of Hormones / N. Ben-Jonathan, H. L. Henry, A.W. Norman (eds.). – USA: Academic Press. – 2003. –P. 263-269.

108. Berges, R. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older / R. Berges, M. Oelke // World Journal of Urology. – 2011. – Vol. 29 (2). – P. 171.

109. Bhasin, S. Approach to the patient Approach to the Infertile Man / S. Bhasin // J Clin Endocrinology Metabolism. – 2007. – Vol. 92. - N.7. – P. 1996-2004.

110. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis / G. Corona, G. Rastrelli, M. Monami [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2013. – Vol. 168. – P. 829-843.

111. British Society for Sexual Medicine Guidelines on adult testosterone deficiency, with statements for UK practice / G. Hackett [et al.] // J. Sex. Med. – 2017. – Vol. 14. – P. 1504-1523.

112. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis / G. Corona, E. Maseroli, G. Rastrelli [et al.] // Expert Opin Drug Saf. – 2014. – Vol. 13. – P. 1327-1351.

113. Changes in masculine sexual behavior, corticosterone and testosterone in response to acute and chronic stress in male rats / S. Retana-Marquez, H. Bonilla-Jaime, G. Vazquez-Palacios [et al.] // Horm. Behav. – 2003. – Vol. 44 (4). – P. 327-337.

114. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome / L. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Punnonen [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2004. – Vol. 6. – P. 208–215.

115. Characteristics of compensated hypogonadism in patients with sexual dysfunction / G. Corona, E. Maseroli, G. Rastrelli [et al.] // J Sex Med. – 2014. – Vol. 11. – P. 1823-1834

116. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Aging Study / A. Tajar, G. Forti, T. W. O'Neill [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 1810-1818.

117. Charmandari, E. Endocrinology of the stress response / E. Charmandari, C. Tsigos, G. Chrousos // Annu. Rev. Physiol. – 2005. – Vol. 67. – P. 259-284.

118. Chronic corticosterone treatment impairs Leydig cell 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity and LH-stimulated testosterone production / B. R. Sankar, R. R. Maran, S. Sudha [et al.] // Horm Metab Res. – 2000. – Vol. 32(4). – P. 142-6.

119. Circadian Clock mutation disrupt estrous cyclicity and mainenance of pregnancy / B. H. Miller, S. L. Olson, F. W. Turek [et al.] // Curr. Biol. – 2004. – Vol. 14. –P. 1367-1373.

120. Comparative safety of testosterone dosage forms / J. B. Layton, C. R. Meier, J. L. Sharpless [et al.] // JAMA Intern Med. – 2015. – 175. – P. 1187-1196.

121. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism / J. Morley, H. Perry, R. Kevorkian, P. Patrick // Maturitas. – 2006. – Vol. 53. – P. 424-429.

122. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. – Lancet. – 1990. – Vol. 336. – P. 955-959.

123. Corona, G. Perspective: regulatory agencies' changes to testosterone product labeling / G. Corona, M. Maggi // J Sex Med. – 2015. – Vol. 12. – P. 1690-1693.

124. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance / S. Bonin-Guillaume, F. R. Herrmann, D. Boillat [et al.] // Arq.Bras.Endocrinol.Metabol. – 2006. – Vol. 2 – N. 50. – P. 304-312.

125. Dandona, P., Rosenberg, M. T. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting / P. Dandona, M. T. Rosenberg // Int J Clin Pract. – 2010. – Vol. 64. P. 682-696.

126. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea / R. Luboshitzky, A. Aviv, A. Hefetz [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 3394-3398.

127. Determinants of sex hormone levels in men as useful induces in hormone–related disorders / Y. Kato, A. Nomura, Y. N. Stemmermann [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 1992. – Vol. 45, N 12. – P. 1417-1421.

128. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015)/M. Khera [et al.] // J. Sex. Med. – 2016. – Vol. 13. – P. 1787-1804.

129. Diagnosis of endocrine disease: primary empty sella: a comprehensive review / S. Chiloiro [et al.] // Eur J. Endocrinol. – 2017. – Vol. 177. – P. 275-285.

130. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men / M. Diver, K. Imtiaz, A. Ahmad [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2003. – Vol. 58. – P. 710-717.

131. Does early morning versus late morning draw time influence apparent testosterone concentration in men aged > or =45 years? Data from the Hypogonadism In Males study / A. Guay [et al.] // Int J Impot Res. – 2008 – Vol. 20. – P. 162.

132. Dzhambov, A. M. Workplace noise exposure and serum testosterone in men enrolled in the 1999-2004 National Survey / A. M. Dzhambov // Arh Hig Rada Toksikol. – 2016. – Vol. 67. P. –247-258.

133. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples / M. B. Bhongade, S. Prasad, R. C. Jiloha [et al.] // Andrologia. – 2015. – Vol. 47. – P. 336-42.

134. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men / A.Hammoud, M.Gibson, S.C. Hunt [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 1329-1332.

135. Effects of testosterone treatment in older men / P. J. Snyder [et al.] // N. Engl. J. Med. –2016. – Vol. 374. – P. 611-624.

136. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions / J. Buvat, M. Maggi, L. Gooren [et al.] // J Sex Med. – 2010. – Vol. 7. – P. 1627-1656.

137. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group / A. W. Roddam, N. E. Allen, P. Appleby, T. J. Key // Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100. – P. 170-183.

138. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years / M. Muller, den I. Tonkelaar1, J. H. Thijssen [et al.] // Eur.J. Endocrinology. – 2003. –Vol. 149. – P.583-589

139. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study / K. T. Khaw, M. Dowsett, E. Folkerd [et al.] // Circulation. – 2007. Vol. 116. – P. 2694-2701.

140. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis / A. B. Araujo, J. M. Dixon, E. A. Suarez [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 96. – P. 3007-301991.

141. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia / G. M. Colpi [et al.] // Andrology. – 2018. – Vol. 6. – P. 513.

142. European Association of Urology. EAU Guidelines on male hypogonadism. EAU https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism. (2018).

143. Fifty-two week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone / A. E. Heufelder, F. Saad, M. C. Bunck, L. Gooren // J Androl. – 2009. – Vol. 30. – P. 726-733.

144. Gambineri, A. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters / A. Gambineri, C. Pelusi, R. Pasquali // J Endocrinol Invest. – 2003. –Vol. 26. – P. 493-498.

145. Graded inhibition of pulsatile luteinizing hormone secretion by a selective gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-receptor antagonist in healthy men: evidence that age attenuates hypothalamic GnRH outflow / P. Y. Takahashi, P. Y. Liu, P. D. Roebuck [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 2768-2774.

146. Gray, M. A comparison of two repeated restraint stress paradigms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis habituation, gonadal status and central neuropeptide expression in adult male rats / M.Gray, B.Bingham, V.Viau // J. Neuroendocrinology. – 2010. – Vol. 22 (2). – P. 92-101.

147. Guidelines on Male Hypogonadism / G. Dohle, S. Arver, C. Bettocchi [et al.] // Arnhem: European Association of Urology. – 2012.

148. Guzder, R.N. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes / R. N. Guzder, W. Gatling, M. A. Mullee, C. D. Byrne // Diabetologia. – 2006. – V. 49. – N. 11. – P. 49-55.

149. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe / T. G. Travison [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 102. – P. 1161.

150. Healthier lifestyle predicts higher circulating testosterone in older men: the Health In Men Study / B. B. Yeap, O. P. Almeida, Z. Hyde [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2009. – Vol. 70. – P. 455-463.

151. Howell, S. J. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery / S. J. Howell, S. M. Shalet // J Natl Cancer Inst Monogr. – 2005. – Vol. 34. – P. 12-17.

152. Hsing, A.W. Hormones and prostate cancer: what's next? / A.W. Hsing // Epidemiol Rev. – 2001. – 23. – P. 42-58.

153. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study / G. Corona, G. Rastrelli, M. Monami [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2011. – Vol. 165. – P. 687-701.

154. Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: a systematic review / P. Birthi., V. R. Nagar, R. Nickerson, P. A. Sloan // J Opioid Manag. – 2015. – Vol. 11. – P. 255-278.

155. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study / F. C. Wu, A. Tajar, S. R. Pye [and European Male Aging Study Group] // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 2737-2745.

156. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men / F. C. Wu, A. Tajar, J. M. Beynon [and EMAS Group] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 123-135.

157. Impaired sleep is associated with low testosterone in US adult males: results from the National Health and Nutrition Examination Survey / P. Patel, B. Shiff, T. P. Kohn, R. Ramasamy // World J Urol. – 2019. – Vol. 37. – P. 1449-1453.

158. Impairment of male reproductive function after sleep deprivation / T.A. Alvarenga, C. Hirotsu, R. Mazaro-Costa [et al.] // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 103. – P. 1355-62.

159. Increased Risk of Hypogonadal Symptoms in Shift Workers With Shift Work Sleep Disorder / A. Balasubramanian, T. P. Kohn, J. E. Santiago [et al.] // Urology.– 2020. – Vol. 138. – P. 52-59.

160. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men / W. D. Finkle, S. Greenland, G. K. Ridgeway [et al.]// PLoS One. – 2014. – Vol. 66. – P. 175-176.

161. Influence of sex and gonadal status of sheep on cortisol secretion in response to ACTH and on cortisol and LH secretion in response to stress: importance of different stressors / A. I. Turner, B. J. Canny, R. J. Hobbs [et al.] // J Endocrinol. –2002. – Vol. 173 (1). – P. 113-22.

162. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men / D. Brambilla, A. O'Donnell, A. Matsumoto [et al.] // J. Clin Endocrinol (Oxf). – 2007. – Vol. 67. – P. 853-86.

163. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations / C. Wang, E. Nieschlag, R. Swerdloff [et al.] // J Androl. – 2009. – Vol. 30. – P. 1-9.

164. Katz, N. The impact of opioids on the endocrine system / N. Katz, N. Mazer // Clin J Pain. – 2009. – Vol. 25. –P. 170-175.

165. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism / M. Bonomi [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2017. – Vol. 40. – P. 123.

166. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism / G. A. Kanakis [et al.] // Metabolism, – 2018. – Vol. 86. – P. 135.

167. Kregel, K. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations / K. Kregel, H. Zhang // AJP-Regul. Integr. Comp. Physiol. –2007. – Vol. 292. – P. 18-36.

168. Lee, J. H. Testosterone and Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Propensity Score-Matched Analysis / J. H. Lee, S. W. Lee // J Sex Med. – 2016. – Vol. 13(7). – P. 1047-55.

169. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging / S. M. Harman, E. J. Metter, J. D. Tobin [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 724-731.

170. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study / A. E. Hak, J. C. Witteman, F. N. De Jong [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 3632-3639.

171. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men/ V. Kupelian, S. T. Page, A. B. Araujo [et al.] // J Clin Endocrinol Metab.– 2006. – Vol. 91. – P. 843-850.

172. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes / C. Wang. G. Jackson, T. H. Jones [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 1669-1675.

173. McBride, J. Diagnosis and management of testosterone deficiency / J. McBride, C. Carson, R. Coward // Asian J Androl. – 2015. – Vol. 17. – P. 177-186.

174. Melatonin Regulates the Synthesis of Steroid Hormones on Male Reproduction: A Review / K. Yu, S. L. Deng, T. C. Sun [et al.] // Molecules. – 2018. – Vol. 23. – P. 447.

175. Molitch, M. E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas / M. E. Molitch // JAMA. – 2017. – Vol. 317. – P. 516-524.

176. Nilsson, P.M. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males / P. M. Nilsson, L. Møller, K. Solstad // J Intern Med. – 1995. – Vol. 237. – P. 479-486.

177. Obesity and late-onset hypogonadism / G. Corona, L.Vignozzi, A.Sforza [et al.] // Mol Cell Endocrinol. – 2015. – Vol. 418. – P. 120-133.

178. Oettel, M. The endocrine pharmacology of testosterone therapy in men Naturwissenschaften / M. Oettel // 2004. – Vol. 91. – P. 66-76.

179. Oral glucose load and mixed meal feeding lowers testosterone levels in healthy eugonadal men / T. Gagliano-Juca [et al.] // Endocrine. – 2019. – Vol. 63. P. 149.

180. Paediatric and adult-onset male hypogonadism / A. Salonia [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2019. – Vol. 5. – P. 38.

181. Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management / M. Grossmann [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 102. – P. 1067.

182. Poor Sleep Quality Predicts Hypogonadal Symptoms and Sexual Dysfunction in Male Non-Standard Shift Workers / A. W. Pastuszak, Y. M. Moon, J. Scovell [et al.] // Urology. – 2017. – Vol. 102. – P. 121-125

183. Predicting low testosterone in aging men: a systematic review/A.C. Millar [et al.] // Cmaj. – 2016. – Vol. 188. – P. 321.

184. Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population / B. Canales, D. Zapzalka, C. Ercole [et al.] // Urology. – 2005. – Vol. 66. – P. 627-631.

185. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study / A. B. Araujo, A.B. O'Donnell, D. J. Brambilla [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 5920-5926.

186. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: a comparative study / E. Maseroli, G. Corona, G. Rastrelli [et al.] // J Sex Med. – 2015. – Vol. 12. – P. 956-965.

187. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study / T. Mulligan, M. F. Frick, Q. C. Zuraw [et al.] // Int J Clin Pract.– 2006. – Vol. 60. – P. 762-769.

188. Prolactin and Stress / G. Tolis, G. Rombopoulos, D. Kaltsas [et al.] // Encyclopedia of Stress. Second Edition. G. Fink (ed). USA: Academic Press, 2007. – P. 231-233.

189. Prolactin, corticotropin, and gonadotropin concentrations following thermal injury in adults / L. Brizio-Molteni, A. Molteni, R. L. Warpeha [et al.] // J. Trauma. – 1984. – Vol. 24 (1). – P. 1-7.

190. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction / G. Corona, E. Mannucci, C. Schulman [et al.] // Eur Urol. – 2006. – Vol. 50. – P. 595-604.

191. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of oder men / B. Yeap, H. Alfonso, S. Chubb [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97. – P. 4030-4039.

192. Reproductive functions in young fathers and grandfathers / E. Nieschlag, U. Lammers, W. C. Freischem [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1982. – Vol. 55. – P. 676-681.

193. Rivier, C. Inhibitory effect of neurogenic and immune stressors on testosterone secretion in rats / C. Rivier // Neuroimmunomodulation. – 2002. – Vol. 10. – N 1. – P. 17-29.

194. Rosen, R. Beta-blocker effects on sexual function in normal males / R. Rosen, J. Kostis, A. Jekelis // Arch Sex Behav. – 1988. – Vol. 17. – P. 241-255.

195. Santi, D. Primary and Secondary Hypogonadism / D. Santi, G. Corona // Endocrinology of the Testis and Male Reproduction. – Cham: Springer International Publishing, 2017. – P. 687-747.

196. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study / G. Sartorius, S. Spasevska, A. Idan [et al.] // Clin Endocrinol. (Oxf). – 2012. – Vol. 77. – P. 755-763.

197. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / E. L. Ding, Y. Song, V. S. Malik, S. Liu // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 1288-1299.

198. Sleep disturbances and semen quality in an Italian cross sectional study / P. Vigano, F. Chiaffarino, V. Bonzi [et al.] // Basic Clin Androl. – 2017. – Vol. 27. – P. 16

199. Song, W., Khera, M. Physiological normal levels of androgen inhibit proliferation of prostate cancer cells in vitro / W. Song, M. Khera // Asian J Androl. – 2014. – Vol. 16. – P. 864-868.

200. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids / A. Rajagopal, R. Vassilopoulou-Sellin, J. Palmer [et al.] // Cancer. – 2004. – Vol. 100. – P. 851-858.

201. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men / V. Zarotsky [et al.] // Andrology. – 2014. – Vol. 2. – P. 819.

202. Taylor, A. E. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow / A. E. Taylor, B. Keevil, I. T. Huhtaniemi // Eur. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 173. – P. 1-12 .

203. Tenover, J.S. Effects of testosterone supplementation in the aging male / J. S. Tenover // J Clin Endocrinol Metab. – 1992. – Vol. 75. – P. 1092-1098.

204. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / R. M. Haddad, C. C. Kennedy, S. M. Caples [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2007. – Vol. 82. – P. 29-39.

205. Testosterone and obesity / D. M. Kelly [et al.] // Obes Rev. – 2015. – Vol. 16. – P. 581.

206. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men / D. E. Laaksonen, L. Niskanen,K. Punnonen [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. P. 1036-1041.

207. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer / G. Isom-Batz, F.J, Bianco, M.W. Kattan [et al.] // J Urol. – 2005. – Vol. 173. – P. 1935-1937.

208. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment / J. Buvat, M. Maggi, A. Guay, L.O. Torres // J Sex Med. – 2013. – Vol. 10. – P. 245-284.

209. Testosterone gel combined with depomedroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH

antagonist / S. T. Page, J. K. Amory, B. D. Anawalt [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 4374-4380.

210. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point / E. Bachman, T. G. Travison, S. Basaria [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2014. – Vol. 69. – P. 725-735.

211. Testosterone levels during systemic and inhaled corticosteroid therapy / D. Morrison, S. Capewell, S. Reynolds [et al.] // Respir Med. – 1994. – Vol. 88. – P. 659-663.

212. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy / A. W. Pastuszak, A. M. Pearlman, W. S. Lai [et al.] // J Urol. – 2013. – Vol. 190. – P. 639-644.

213. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials / L. Xu, G. Freeman, B. J. Cowling, C. M. Schooling // BMC Med. – 2013. – Vol. 11. – P. 108.

214. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline / S. Bhasin, G. Cunningham, F. Hayes [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 2536-2559.

215. Test–osterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Bhasin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 103. – P. 1715-1744.

216. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies / J. S. Brand, I. van der Tweel, D. E. Grobbee [et al.] // Int J Epidemiol. – 2011. – Vol. 40. – P. 189-207.

217. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction / G. Corona, E. Mannucci, V. Ricca [et al.] // Int J Androl. – 2009. – Vol. 32. – P. 720-728.

218. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study / B. A. Mohr, S. Bhasin, C. L. Link [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2006. – Vol. 155. – P. 443-452.

219. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis / A. A. MacDonald, G. P. Herbison, M. Showell, C. M. Farquhar // Hum Reprod Update. – 2010. –Vol. 16. – P. 293-311.

220. The laboratory diagnosis of testosterone deficiency / D. Paduch, R. Brannigan, E. Fuchs [et al.] // Urology. – 2014. – Vol. 83. – P. 980-988.

221. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study / D. E. Laaksonen, L. Niskanen, K. Punnonen [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 712-719.

222. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders / O.Mohamed, R.Freundlich, H. Dakik [et al.] // Endocr Rev. – 2011. – Vol. 32. – P. 81.

223. The NERI Hypogonadism Screener: psychometric validation in male patients and controls / R. C. Rosen, A. B. Araujo, M. K. Connor [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2011. – Vol. 74. – P. 248-256.

224. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotrophic hypogonadism / M. Dalvi [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2016. – Vol. 84. – P. 858.

225. The quantitative ADAM questionnaire: a new tool in quantifying the severity of hypogonadism / E. Grober, B. Najari, L. Lipshultz [et al.] // Int J Impot Res. – 2010. – Vol. 22. – P. 20-24.

226. The relationship between libido and testosterone levels in aging men/ T. Travison, J. Morley, A. Araujo [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91. P. 2509-2513.

227. The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism / E. L. Rhoden [et al.] // J. Urol. – 2003. – Vol. 170. – P. 795-798.

228. Thompson, S.T. Prevention of male infertility / S. T. Thompson // Urol Clin North Am. – 1994. – Vol. 21. – P. 365-376.

229. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness / P. D. Woolf, R. W. Hamill, J.V. McDonald [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1985. – Vol. 60. – P. 444-450.

230. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair / C. Tanrikut, M. Goldstein, J. Rosoff [et al.] // BJU Int. – 2011. – Vol. 108. – P. 1480-1484.

231. Veldhuis, J. D. Somatotropic and Gonadotropic Axes Linkages in Infancy, Childhood, and the Puberty-Adult Transition / J. D. Veldhuis, J. N. Roemmich, E. J. Richmond, C.Y. Bowers // Endocrine Rev. – 2006. – V.27. – N.2 – P. 101-140.

232. Walther, A. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis / A. Walther, J. Breidenstein, R. Miller // R JAMA Psychiatry. – 2019. – Vol. 76. – P. 31.

233. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? / A. Morelli [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2007. – Vol. 30. – P. 880.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Таблица 1 – Данные пробы Бондаревского

№	Возраст (лет)	Стаж работы, лет	Соответствие возраста и внешнего вида	Стояние на 1 ноге с открытыми глазами, секунды	Стояние на 1 ноге с закрытыми глазами, секунды
1	28	1,5	N	>60	5
2	29	3	N	>60	24
3	30	9	N	>60	36
4	23	1,5	моложе	>60	45
5	24	4	N	>60	>60
6	47	9	N	>60	10
7	36	9	моложе	>60	29
8	40	21	N	>60	4
9	30	9	моложе	>60	23
10	25	4	N	>60	50
11	37	17	N	>60	>60
12	27	5	N	>60	31
13	22	1,5	N	>60	24
14	35	4	моложе	>60	24
15	27	2	N	50	20
16	47	8	N	>60	4
17	41	1	старше	40	10
18	45	10	N	>60	17

Продолжение таблицы 1

19	33	4	N	>60	35
20	43	12	N	>60	5
21	36	10	N	>60	40
22	41	7	моложе	>60	20
23	53	19	N	>60	6
24	24	2	N	>60	16
25	50	20	старше	>60	4
26	49	28	N	>60	6
27	41	18	старше	>60	5
28	29	8	моложе	>60	9
29	35	7	N	>60	8
30	32	11	N	>60	5
31	37	6	N	>60	4
32	35	8	N	>60	18
33	34	2	N	>60	10
34	36	2	N	>60	15
35	30	9	старше	>60	17
36	30	9	младше	>60	>60
37	59	23	N	17	3
38	35	10	N	>60	36
39	40	3	N	>60	28
40	33	1	старше	>60	11
41	50	23	старше	>60	3

Продолжение таблицы 1

42	47	20	старше	>60	33
43	48	29	N	>60	5
44	50	28	N	>60	15
45	26	11	N	>60	30
46	49	17	старше	>60	5
47	28	4	N	>60	>60
48	40	5	младше	>60	29
49	27	9	N	>60	45
50	28	9	N	>60	>60
51	25	1	младше	>60	14
52	46	23	N	>60	2
53	36	16	младше	>60	23

Таблица 2 – Индивидуальные показатели объемной скорости при урофлоуметрии и объема простаты у машинистов

№	Возраст	Максимальная потоковая скорость при урофлоуметрии, мл/сек	Объем предстательной железы, $см^3$
1	22	21,6	19,4
2	23	38,6	13,3
3	25	37,2	12,3
4	25	37,7	9,6
5	25	22,9	24,3
6	26	34,8	9,2

Продолжение таблицы 2

7	27	34,4	11,7
8	27	25,5	11,2
9	27	26,4	11,1
10	29	24,5	15
11	30	13,5	24,9
12	30	11	20
13	30	20,3	18,4
14	31	25,6	16
15	32	15,3	35
16	32	18,4	14,2
17	34	18,6	20,2
18	34	30,4	18,6
19	34	30	18,5
20	35	28,4	13,9
21	35	35,5	17,4
22	37	36,3	12,8
23	37	22,4	20
24	38	16,9	19
25	39	19	22,9
26	39	20	25,5
27	46	25,7	25,7
28	49	18	15
29	50	28	20
30	50	13,9	30,9
31	51	15,7	22,3
32	51	16,2	18
33	52	9	21,5
34	52	29	11
35	53	17,1	28
36	53	5,3	44,2
37	54	18,4	40,6
38	54	30,5	33,4
39	54	33,8	24,6
40	54	18,8	25,6
41	55	33	26
42	58	14,5	51
43	58	15,4	46,4
44	62	20,4	56,4

Таблица 3 – Андрогенный гормональный профиль практически здоровых машинистов

№	Возраст	ПСА общий (нг/мл)	Тесто-стерон общий (нмоль/л)	Тесто-стерон свободный (пг/мл)	ЛГ (МЕ/л)	ФСГ (МЕ/л)	Про-лактин (нг/мл)	ГСПГ (нмоль\л)
1.	22	1	40,28	36,64	8,7	8,9	11,1	74,13
2.	23	0,8	33,33	14,97	3,6	1,7	5,4	40,42
3.	25	1,9	31,94	30,88	2,7	2,1	12	19,53
4.	25	0,7	55,56	40,54	6,8	5,6	15,1	82,45
5.	25	0,7	22,92	8,76	1,4	1,8	10,5	34,5
6.	26	1,3	26,04	16	2,4	3,6	4,4	9,94
7.	27	1,5	19,44	16,13	4,1	1,5	8,6	74,24
8.	27	2	14,58	12,24	9,6	4,1	30,5	10,97
9.	27	2,4	16,67	7,98	3,2	3,5	12,3	24,98
10.	29	0,8	35,07	18,24	2,1	1,8	7,3	71,49
11.	30	1,5	34,03	40,54	10,6	9,1	8,5	111,53
12.	30	0,3	13,89	9,1	5,4	3,7	11,3	12,64
13.	30	1,7	7,99	4,97	4,1	4,2	12,9	4,6
14.	31	1,3	19,44	13,73	2,2	1,8	5,7	19,79
15.	32	0,5	21,88	15,41	2,9	6,4	15,4	31,43
16.	32	1,8	15,63	13,6	11,9	16,6	9,3	19,87
17.	34	0,6	14,24	7,15	5,7	2,5	19,6	22,54
18.	34	1,6	15,28	12,35	5	2,1	10,7	46,8
19.	34	1,3	6,94	5,86	5,1	4,2	12,9	4,6
20.	35	0,7	18,4	13,87	2,9	1,1	3,8	36,96
21.	35	0,4	13,89	9,25	2,2	1,2	3,7	15,92
22.	37	2,3	13,54	8,44	6,9	2,4	20,4	19,18
23.	37	1,7	27,78	11,15	0,4	0,2	0,5	39,45
24.	38	0,9	18,75	12,43	4,7	4,5	9,8	44,47
25.	39	0,6	23,96	17,79	9,4	7,6	8,7	81,22

Продолжение таблицы 3

26.	39	0,9	29,17	17,54	6	5,1	15,8	81,22
27.	46	0,3	7,99	2,95	5,9	12,9	9,1	51,13
28.	49	1,3	14,93	13,41	4,4	3,4	23,4	35,75
29.	50	1,1	11,11	6,24	2,6	2,4	7,5	24,81
30.	50	1,1	27,78	8,98	2,9	1,1	7,5	40,03
31.	51	0,8	11,11	7,87	5,9	5,9	12,4	17,26
32.	51	0,7	21,18	5,29	5,2	11,8	9,4	29,9
33.	52	1,1	11,46	7,37	4,4	3	2	36,96
34.	52	0,5	23,26	19,75	3,5	2,9	5,9	44,76
35.	53	0,5	13,89	8,47	1,7	1,5	4,9	26,49
36.	53	8,8	19,44	6,96	3,9	4,4	5,5	25,53
37.	54	1,2	25,69	13,28	4,5	2,9	8,8	129,62
38.	54	3,5	31,25	10,01	7,4	7,8	9,6	120,77
39.	54	2,6	17,01	11	5,3	4,3	10,3	58,38
40.	54	3	28,47	10,86	6,1	5,8	11,8	81,59
41.	55	2,32	7,12	34,5	2,2	4,77	13,14	40,3
42.	58	3,3	14,24	6,94	5,4	4,8	16,6	27,64
43.	58	4,4	28,82	14,86	2,8	3,9	17,4	59,17
44.	62	5	30,56	13,36	4,7	6	9,4	83,17

Таблица 4 – Значения гормонального профиля у машинистов с ожирением и сахарным диабетом

№	Возраст (лет)	Тестостерон общий (нмоль/л)	ИМТ	Диагноз (основной)
1	20	8,9	40	Ожирение
2	22	8,93	43	Ожирение
3	23	8,27	40	Ожирение

Продолжение таблицы 4

4	29	10,68	39	СД 2 типа + ожирение
5	30	12,5	39	Ожирение
6	34	5,36	52,6	СД 2 типа + ожирение
7	34	6,15	48	Ожирение
8	35	8,03	44	Ожирение
9	35	9,11	48	Ожирение
10	36	5,39	46	Ожирение
11	36	13,03	47	Ожирение
12	37	4,6	57	Ожирение
13	37	7,37	34	СД 2 типа + ожирение
14	38	9,11	53	Ожирение
15	39	5,22	39	СД 2 типа + ожирение
16	39	13,5	47	Ожирение
17	40	6,35	35	Ожирение
18	40	7,07	34	СД 2 типа + ожирение
19	41	6,11	44	Ожирение
20	41	8,7	48	Ожирение
21	41	7,46	52	СД 2 типа + ожирение
22	42	5,18	43	СД 2 типа + ожирение
23	42	12,78	35	СД 2 типа + ожирение
24	43	9,65	39	Ожирение
25	43	12,76	40	Ожирение
26	44	5,93	47	Ожирение

Продолжение таблицы 4

27	44	8,9	33	СД 2 типа + ожирение
28	45	5,54	52	Ожирение
29	46	8,44	49	Ожирение
30	46	8,3	36	СД 2 типа + ожирение
31	46	17,22	28	СД 2 типа
32	49	11,2	32	СД 2 типа + ожирение
33	49	12,29	44	Ожирение
34	50	9,87	35	СД 2 типа + ожирение
35	51	12,4	35,8	СД 2 типа + ожирение
36	51	10,7	33	СД 2 типа + ожирение
37	51	15,97	42	СД 2 типа + ожирение
38	52	5,88	45	Ожирение
39	52	9,83	44	Ожирение
40	54	9,42	34	СД 2 типа + ожирение

Таблица 5 – Значения гормонального профиля у лиц контрольной группы с ожирением и сахарным диабетом

№	Возраст (лет)	Тестостерон общий (нмоль/л)	ИМТ	Диагноз
1	25	9,28	42	Ожирение
2	27	8,41	38	Ожирение
3	28	5,91	43	Ожирение
4	30	26,08	35	Ожирение

Продолжение таблицы 5

5	31	16,36	33	Ожирение
6	31	11,41	35	Ожирение
7	33	7,87	33	Ожирение
8	34	23,01	26	СД 1 типа
9	35	55,56	43	Ожирение
10	36	9,9	30	Ожирение
11	36	17,01	48	Ожирение
12	38	8,14	37	Ожирение
13	38	16,67	34	СД 2 типа + ожирение
14	39	35,76	27	СД 2 типа
15	40	10,58	32	СД 2 типа + ожирение
16	41	12,47	29	СД 2 типа
17	41	15,97	30	СД 2 типа + ожирение
18	42	10,7	32	Ожирение
19	43	14,7	36	СД 2 типа + ожирение
20	43	9,07	30,4	СД 2 типа + ожирение
21	44	9,82	53	Ожирение
22	44	9,11	43	СД 2 типа + ожирение
23	45	8,81	46	Ожирение
24	45	19,79	30	СД 2 типа + ожирение
25	46	15,1	47	Ожирение
26	46	7,88	35	Ожирение
27	47	14,14	27	СД 2 типа

Продолжение таблицы 5

28	47	6,7	32	СД 2 типа + ожирение
29	47	7,97	33	Ожирение
30	47	11,66	37	СД 2 типа + ожирение
31	48	12,15	24	СД 2 типа
32	49	14,21	33	СД 2 типа + ожирение
33	49	13,19	48	Ожирение
34	49	8,14	51	СД 2 типа + ожирение
35	50	8,75	34	СД 2 типа + ожирение
36	50	11,83	38	Ожирение
37	50	6,74	42,4	Ожирение
38	51	28,85	33	СД 2 типа + ожирение
39	52	14	46	Ожирение
40	52	6,30	38	СД 2 типа + ожирение
41	53	20,67	50	Ожирение
42	54	20,83	31	СД 2 типа + ожирение
43	54	10,72	33	СД 2 типа + ожирение
44	55	24,6	33	Ожирение
45	55	11,82	28	СД 2 типа + ожирение
46	57	12,85	48	Ожирение
47	58	9,11	37,8	СД 2 типа + ожирение
48	59	9,78		СД 2 типа
49	64	13,6	29	СД 2 типа + ожирение

Приложение 2

Анкета «Биологический возраст»

Фамилия, имя, отчество	
Паспортный возраст, лет	
Профессия	
Стаж в основной профессии	
Родители: А. **Живы** Мать, лет	
Отец, лет	
Б. **Умерли** Мать, лет	
Отец, лет	
Чувствуете ли вы себя стареющим?	**Да**
	Нет
На какой возраст себя ощущаете?	На паспортный
	Моложе на …. лет
	Старше на …. лет
Труднее ли вам стало работать?	**Нет**
	Да В целом
	Днем
	Ночью
Ухудшилась ли у вас память?	**Нет**

	Да Сколько лет это отмечаете? …. лет
Ухудшилось ли у вас зрение в последние годы?	**Нет**
	Да С какого возраста замечаете? С …. лет
Ухудшился ли у вас слух?	**Нет**
	Да С какого возраста? С … лет
Замедлилась ли у вас походка?	**Нет**
	Да С какого возраста? С …. лет

Вопросы урологического здоровья у мужчин
Анкета – опросник

Возраст, лет		
Рост, см		
Вес, кг		
Окружность талии, см		
Мочеиспускание		
Испытываете ли Вы дискомфорт при мочеиспускании?	да (1)	нет (0)
Ощущаете ли Вы неполное опорожнение мочевого пузыря после мочеиспускания?	да (1)	нет (0)
Имеется ли у Вас прерывистое мочеиспускание?	да (1)	нет (0)
У Вас слабый напор струи при мочеиспускании?	да (1)	нет (0)
Приходится ли Вам натуживаться, чтоб начать мочеиспускание?	да (1)	нет (0)
Испытываете ли Вы резь при мочеиспускании?	да (1)	нет (0)
Примерная частота мочеиспускания?		
дома:	2	
раз в час	1	
2-4 часа	0	
более 5 часов		
на работе:		
раз в час	2	
2-4 часа	1	
более 5 часов	0	
Встаете ли Вы ночью, чтобы помочиться?	да (1)	нет (0)
Количество ночных мочеиспусканий:		
0-1	0	
1-2	1	
2-3	2	
Более 3	3	
Сумма баллов (мочеиспускание):		

Индекс качества жизни (мочеиспускание): Как бы вы относились к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?		
	очень хорошо (0)	
	хорошо (1)	
	удовлетворительно (2)	
	неудовлетворительно (4)	
	плохо (5)	
	очень плохо (6)	
Эректильная функция		
Удается ли Вам достичь эрекции при сексуальных действиях?	да (0)	нет (1)
У Вас достаточно сильная эрекция для введения полового члена во влагалище?	да (0)	нет (1)
Вам удается ввести половой член во влагалище?	да (0)	нет (1)
Сохраняется ли у Вас эрекция во время проведения полового акта?	да (0)	нет (1)
Сохраняется ли у Вас эрекция до окончания полового акта?	да (0)	нет (1)
Удовлетворены ли Вы от совершения полового акта?	да (0)	нет (1)
Получаете ли Вы удовольствие от полового акта?	да (0)	нет (1)
Бывает ли у Вас эякуляция при проведении полового акта или при сексуальной стимуляции?	да (0)	нет (1)
Испытываете ли Вы оргазм при проведении полового акта?	да (0)	нет (1)
Испытываете ли Вы сексуальное желание?	да (0)	нет (1)
Удовлетворены ли Вы своей сексуальной жизнью?	да (0)	нет (1)
Удовлетворены ли Вы сексуальными отношениями со своим сексуальным партнером?	да (0)	нет (1)
Вы уверены в достижении и удержании эрекции?	да (0)	нет (1)
Сумма баллов (эрекция):		
Индекс качества жизни (эрекция):		
	очень хорошо (0)	

Как бы вы относились к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с эрекцией до конца жизни?	хорошо (1)
	удовлетворительно (2)
	неудовлетворительно (4)
	плохо (5)
	очень плохо (6)

Половой акт: определяется как введение полового члена во влагалище.
Сексуальные действия: включают в себя половой акт, ласки, предшествующие половому акту, и мастурбацию,
Эякуляция: определяется как выброс спермы из полового члена (или таковое ощущение).
Сексуальная стимуляция: включает в себя такие действия, как эротические игры с сексуальным партнером, просмотр эротических фильмов, фотографий, рисунков и т.п.

Симптомы андрогенного дефицита

Повышенная утомляемость	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Снижение настроения	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Раздражиельность	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Беспокойство	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Ухудшение памяти и / или	нет (0)

концентрации	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Увеличение веса	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Нарушение эрекции	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Чрезмерное потоотделение	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Боли в суставах и/или мышцах	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Нарушение мочеиспускания	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Недостаток физической силы	нет (0)
	небольшая (1)
	умеренная (2)
	среднетяжелая (3)
	тяжелая (4)
Сумма баллов:	

AMS Опросник

Какие из симптомов наблюдаются у Вас в настоящее время? Пожалуйста, отметьте соответствующие квадратики для каждого симптома. Отсутсвующие симптомы отметьте в квадратике «нет».

Симптомы:	нет	слабые	умеренные	выраженные	очень выраженные
Баллы=	1	2	3	4	5
1. **Ухуджение самочувствия и общего состояния** (общее состояние здоровья, субъективные ощущения).....	☐	☐	☐	☐	☐
2. **Боли в сочленениях и мышечные боли** (боли в нижней части спины, боли в сочленениях, боли в пояснице, боли по всей спине)	☐	☐	☐	☐	☐
3. **Повышенная потливость** (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степены напряжения)	☐	☐	☐	☐	☐
4. **Проблемы со сном** (трудности с засыпанием, на протяжении сна, ранним пробуждением, чувство усталости, плохой сон, бессонница).....	☐	☐	☐	☐	☐
5. **Повышенная потребность в сне, частое ощущение усталости**	☐	☐	☐	☐	☐
6. **Раздражительность** (ощущения агрессивности, раздражения по пустякам, уныние)	☐	☐	☐	☐	☐
7. **Нервозность** (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство).....	☐	☐	☐	☐	☐
8. **Тревожность** (приступы паники)	☐	☐	☐	☐	☐
9. **Физическое истощение / упадок жизненных сил** (общее снижение работоспособности , пониженная активность, отсутсвие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять) себя проявлять активность).....	☐	☐	☐	☐	☐
10. **Снижение мышечной силы** (ощущение слабости)	☐	☐	☐	☐	☐
11. **Депрессия** (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутсвие стимулов, колебания в настроения, чувство бесполезности).....	☐	☐	☐	☐	☐
12. **Ощущение, что жизненный пик пройден**.....	☐	☐	☐	☐	☐
13. **Опустошенность, ощущение «дошел до ручки»**	☐	☐	☐	☐	☐
14. **Уменьшение роста бороды**.....	☐	☐	☐	☐	☐
15. **Снижение способности и частоты сексуальных отношений**	☐	☐	☐	☐	☐
16. **Снижение количества утренних ерекций**	☐	☐	☐	☐	☐
17. **Снижение сексуального желания / либидо** (отсутсвие удовольствия от секса, отсутсвие желания сексуальных контактов).....	☐	☐	☐	☐	☐

Наблюдайте ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы? да ☐ **..... нет**.....☐

Если «да», опишите: _____

_____

Большое спасибо за сотрудничество.

Опросник по оценке выраженности эректильной дисфункции (МИЭФ - 5)

		Чрезвычайно трудно; почти никогда или никогда	**Очень трудно; редко (реже чем в половине случаев)**	**Трудно; иногда (примерно в половине случаев)**	**Не очень трудно; часто (более чем в половине случаев)**	**Нетрудно; почти всегда или всегда**
1	Как часто у Вас возникала эрекция при сексуальной активности за последнее время?	1	2	3	4	5
2	Как часто у Вас за последнее время возникающая эрекция была достаточна для введения полового члена (для начала полового акта)	1	2	3	4	5
3	Как часто у Вас при попытке полового акта получалось осуществить введение полового члена (начать половой акт)?	1	2	3	4	5
4	Как часто Вам за последнее время удавалось сохранить эрекцию после начала полового акта?	1	2	3	4	5
5	Насколько трудно Вам было сохранить эрекцию в течение и до конца полового акта ?	1	2	3	4	5
Общая сумма баллов степени выраженности эректильной дисфункции						
Оценка симптомов общей суммы баллов: *21 – 25 баллов – отсутствие эректильная дисфункция (норма)* *16 – 20 баллов – лёгкая эректильная дисфункция* *11 – 15 баллов – умеренная эректильная дисфункция* *5 – 10 баллов –выраженная эректильная дисфункция*						