

Половые гормоны и боль

А.Б. ДАНИЛОВ, Р.Р. ИЛЬЯСОВ*

ГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Представлены результаты междисциплинарного анализа проблемы этиологии и тактики лечения боли на фоне изменения уровня половых гормонов у мужчин и женщин. Проблема боли часто вызывает недостаточный интерес эндокринологов, тогда как дефицит половых гормонов в большинстве случаев не учитывается неврологом. Приведены данные о влиянии дефицита тестостерона и эстрогена на особенности восприятия боли и частоту возникновения болевых синдромов. Продемонстрирована связь ожирения, уровня половых гормонов и боли. Особое внимание уделено мужскому гипогонадизму и его влиянию на боль, так как у мужчин влияние половых гормонов на заболеваемость ранее меньше оценивалось, чем у женщин. Рассматривается возможность использования тестостерона при противоболевой терапии у мужчин с возрастным гипогонадизмом.

Ключевые слова: половые гормоны, тестостерон, андроген, эстрадиол, эстроген, боль, гипогонадизм, андрогенодефицит, ожирение, метаболический синдром.

Sex hormones and pain

A.B. DANILOV, R.R. ILYASOV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

This review presents an interdisciplinary approach to etiology and methods for pain management during changes of sex hormone levels in men and women. The problem of pain does not arouse sufficient interest among endocrinologists who lack the skills for assessing pain neurologically. In most cases, a deficiency of sex hormones remains unnoted in consultations with a neurologist. The authors present the data on the influence of a deficit in the sex hormones testosterone and estrogen on the perception of pain and the frequency of pain syndrome. The link between obesity, the level of sex hormones, and pain, is demonstrated in this article. Special attention is given to male hypogonadism and its influence on pain because the impact of sex hormones in men was less studied compared to that in women. The necessity of research focused on the possibility of using testosterone as an anti-pain treatment method for men with age-related hypogonadism is also considered.

Keywords: sex hormones, testosterone, androgen, estradiol, estrogen, pain, hypogonadism, androgen deficiency, obesity, metabolic syndrome.

Восприятие и переживание боли мужчинами и женщинами различны. Мужчины менее чувствительны к экспериментально индуцированной боли и, как правило, имеют более высокий болевой порог. Клинической моделью влияния уровня половых гормонов в крови на уровень боли у женщин является менструальный цикл. Доказано [1] наличие обратной корреляционной связи между уровнем эстрогенов в крови и выраженностью боли у женщин в течение всего менструального цикла. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у женщин сопровождается облегчением боли [2]. Клинической моделью влияния половых гормонов на выраженность боли у мужчин является мужской гипогонадизм — состояние андрогенодефицита, сопровождающееся усилением провоспалительного статуса и развитием боли. Можно предположить, что ЗГТ гипогонадизма способствует уменьшению боли.

Мужской гипогонадизм

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2013), мужской гипогонадизм рассматривается как синдром недостаточности андрогенов, который негативно сказывается на функции большинства органов и систем организма и приводит к снижению качества жизни [3]. Выделяют его первичный, вторичный и возрастной (смешанный) типы. Первичный гипогонадизм (первичная тестикулярная недостаточность, гипертрофический гипогонадизм) обусловлен нарушением функции яичек. Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный) характерен при гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Оба указанных типа заболевания могут быть врожденными или приобретенными. Возрастной гипогонадизм (возрастассоциированный синдром дефицита тестостерона) возникает у мужчин зрелого возраста с нормальным половым развитием и нормальными мужскими

вторичными половыми признаками, проявляется низким уровнем тестостерона (общий уровень тестостерона <12 нмоль/л или уровень свободного — <250 пмоль/л), сопутствующей возрастной патологией и ухудшением общего состояния здоровья. Причинами возрастного андрогенного дефицита являются первичное поражение клеток Лейдига в яичках и их десенситизация к лютеинизирующему гормону, дисрегуляция гипоталамо-гипофизарной системы [4]. Убедительными клиническими проявлениями, указывающими на наличие андрогендефицита у мужчины, являются задержка пубертатного развития, маленький размер яичек, мужской фактор семейного бесплодия, уменьшение роста волос, гинекомастия, уменьшение мышечной массы тела и физической выносливости, висцеральный тип ожирения, уменьшение минеральной плотности костей (остеопороз) и переломы, снижение либидо и сексуальной активности, эректильная дисфункция, отсутствие ночных эрекций, приливы, изменения настроения, повышенная усталость, гневливость, нарушения сна, метаболический синдром, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа, нарушения когнитивных функций [3].

По данным крупномасштабного исследования распространенности андрогенного дефицита MMAS [5], уровень свободного тестостерона снижен у 30% 60-летних мужчин и 80% — 80-летних. V. Kupelian и соавт. [6] выявили прогрессирующее уменьшение уровня тестостерона у американских мужчин, сопровождающееся ростом частоты хронических заболеваний. A. Tajar и соавт. [7] нашли связь умеренного и тяжелого андрогенного дефицита у мужчин 40—79 лет с ожирением, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. Результаты пилотного эпидемиологического исследования распространенности андрогенного дефицита у мужчин в амбулаторной практике в России [8] показали, что при скрининговом обследовании у каждого 3-го мужчины, обратившегося на первичный врачебный прием, можно выявить признаки андрогенного дефицита. Около 20% мужчин, обращающихся к неврологу, имеют андрогенный дефицит, который в повседневной практике практически не выявляется и не корректируется.

Уровень половых гормонов и боль

Доказано влияние половых гормонов на восприятие боли, однако в клинической практике это практически не учитывается. Половые гормоны могут модулировать обработку ноцицептивного сигнала на многих уровнях нервной системы, в том числе периферическом. Один из тот же раздражитель под воздействием половых гормонов может приводить к разным эффектам. Абсолютная концентрация в крови половых гормонов и ее колебания являются факторами, определяющим про- или антиноцицептивную активность половых гормонов [1]. Их низкая концентрация соответствует более высокому уровню боли. Перспективным является изучение способности половых гормонов модулировать антиноцицептивный эффект.

Интенсивность болевого синдрома при стенокардии оказалась более выраженной у мужчин среднего и пожилого возраста на фоне снижения уровня тестостерона [9]. А.Я. Кравченко и В.М. Провоторов [10] исследовали динамику клинических и ЭКГ признаков ишемии миокарда и качества жизни у мужчин со стабильной стенокардией на фоне терапии пероральной ЗГТ препаратом тестосте-

рона. У 46,2% мужчин со стабильной стенокардией отмечался дефицит андрогенов. Сравнительно короткий (3 мес) курс ЗГТ повысил эффективность антиангинальной и антиишемической терапии, способствовал снижению частоты и продолжительности приступов.

Эстроген играет важную роль в регуляции боли, способен как увеличивать, так и уменьшать болевую чувствительность, воздействуя на α - и β -эстрогеновые рецепторы [11]. α -Рецепторы оказывают про-, β -рецепторы — антиноцицептивный эффект [12]. При снижении уровня эстрогена происходит усиление суставных и вагинальных болевых синдромов [13]. Увеличению частоты болевых синдромов у женщин в постменопаузе может способствовать дефицит как эстрогенов, так и тестостерона.

Основные состояния, сопровождаемые хронической нераковой болью (ХНБ)

ХНБ — это совокупность клинических состояний, характеризующихся болью, сохраняющейся, несмотря на устранение каких-либо стимулов и видимое заживление тканей, или возникающей при отсутствии каких-либо обнаруживаемых повреждений, не связанная с раком [14, 15]. Многие заболевания, сопровождаемые ХНБ, чаще возникают у женщин [9, 16]. Половые различия при ХНБ могут быть связаны с колебанием уровня гормонов яичников в течение всего менструального цикла у женщин [17, 18]. Вероятно, антиноцицептивные эффекты тестостерона влияют на меньшую распространенность ХНБ у мужчин.

Мигрень

Мигрень в течение репродуктивного периода жизни чаще встречается у женщин. Выявлены гендерные различия у пациентов с мигренью в характеристиках головной боли (ГБ), анатомии ЦНС [19], а также функциональной активности отделов головного мозга по данным функциональной МРТ [20, 21].

Возникновение приступа мигрени у женщин наиболее вероятно на фоне колебаний уровня гормонов яичников [22, 23], и их минимизация может предотвратить появление ГБ. Это подтверждается исследованиями [24] с участием беременных или женщин, принимающих оральные контрацептивы, т.е. с постоянным уровнем эстрогена в крови: в этих условиях частота и интенсивность приступов мигрени незначительны.

R. Glaser и соавт. [25] продемонстрировали роль тестостерона в снижении выраженности мигренозной ГБ у женщин. Было проведено пилотное исследование эффективности пролонгированной ЗГТ препаратом тестостерона в виде подкожного импланта у женщин в пре- и постменопаузальный периоды. У 27 женщин с подтвержденным диагнозом мигрени осуществлялось анкетирование выраженности ГБ по 5-балльной шкале в начале исследования и через 3 мес после введения имплантов. На фоне терапии 92% женщин отметили достоверное снижение выраженности ГБ, а 74% — указали на ее отсутствие через 3 мес терапии. Таким образом, пролонгированная ЗГТ эффективна в отношении уменьшения выраженности мигренозной ГБ у женщин как в пре-, так и постменопаузальный периоды.

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС)

ДВНЧС включает группу симптомов, главный из которых — боль в челюсти, мышце и/или височном суставе

при пальпации и движении (во время жевания, открывания рта, разговора). Кроме того, многие пациенты с ДВНЧС также испытывают боль в мышцах шеи и ГБ (особенно хронической ГБ напряжения). ДВНЧС страдают около 10% населения, женщины — в 2–5 раз чаще [26]. Распространенность ДВНЧС у женщин наиболее высока в течение репродуктивного возраста, затем снижается до сравнимого с мужчинами уровня. Дебют заболевания почти всегда приходится на период после менархе. При обследовании женщин с регулярным менструальным циклом S. Hassan и соавт. [1] выявили колебание выраженности боли в течение всего цикла, с максимальным уровнем во время менструации и середине лютеиновой фазы, что соответствует низкому уровню эстрогена. Таким образом, тяжесть ДВНЧС у женщин может быть связана с изменением уровня женских половых гормонов. Считается, что нарушения менструального цикла, связанные с начинающимися в период полового созревания колебаниями уровня эстрогенов и прогестерона, соответствуют увеличению интенсивности боли у женщин с ДВНЧС. Следовательно, модель боли при ДВНЧС у женщин сходна с другими состояниями, сопровождающимися ХНБ, — чувствительность к боли меняется в течение всего менструального цикла [1], с наиболее низким порогом и наибольшей чувствительностью при низком уровне эстрогена [27–30]. Меньшая распространенность ДВНЧС среди мужчин связана с более высоким уровнем тестостерона в сыворотке крови. Следствием повышения концентрации тестостерона является уменьшение выраженности боли, в том числе при ДВНЧС [31].

L. Hofbauer и соавт. [32] продемонстрировали стимулирующий эффект андрогенов на пролиферацию и дифференциацию костных клеток и антирезорбтивное действие эстрадиола. Уменьшение уровня андрогенов и эстрогенов обуславливает снижение остеогенеза, утрату костной массы, усиление резорбции костной ткани, что создает условия для возникновения ДВНЧС [33, 34]. Таким образом, снижение уровня тестостерона и эстрогена в крови повышает риск возникновения ДВНЧС, сопровождающейся хронической болью. Различия уровня тестостерона в крови у мужчин и женщин могут обуславливать большую частоту ДВНЧС в женской популяции. Вероятно, возникновению данной патологии у мужчин может способствовать гипогонадизм. Подобные исследования на данный момент не проводились и являются перспективными.

Синдром фибромиалгии (СФ)

СФ характеризуется локальной болезненностью мышц, их распространенной скованностью, повышенной мышечной утомляемостью и слабостью, усугубляющимися на фоне нагрузок. Мышечные боли при данном синдроме различаются по интенсивности и связаны с повышенной чувствительностью к различным раздражителям и низким порогом восприятия боли [26]. СФ обычно ассоциирован с другими болевыми синдромами (ДВНЧС, хроническая боль в шее и спине, мигрень). Распространенность синдрома в общей популяции составляет 2–3%, из них более 80% — женщины. Женщины, страдающие СФ в менопаузе (когда уровень эстрогена и тестостерона снижается), предъявляют жалобы на более выраженную боль, чем в пременопаузе [27, 28]. У женщин с регулярным менструальным циклом боль, связанная с СФ, чаще от-

мечается в предменструальном периоде (период сниженного прогестерона), чем в постменструальном, и нередко сопровождается масталгией. Это отличает их от женщин, использующих оральные контрацептивы или перенесших аборт, не имеющих различий в тяжести боли [29].

Часто имеет место гиподиагностика СФ, особенно у мужчин, что может искажать сведения об его распространенности в популяции [35]. Соответственно изучение причин возникновения и особенностей течения СФ у мужчин становится более актуальным. Исследование клинических проявлений СФ у мужчин и женщин [36] показало, что мужчины, как правило, сообщают о меньшей интенсивности боли и имеют меньшее число триггерных точек, для них характерен меньший уровень депрессии. Однако у них отмечались более стойкая симптоматика после первого посещения врача и более длительная утрата трудоспособности.

Наиболее очевидная причина разницы в симптоматике и выраженности боли между мужчинами и женщинами — различия уровня половых гормонов. Для женщин характерна зависимость симптоматики от уровня их колебания в крови. Так, D. White [37] показал эффективность ЗГТ гелевой формой тестостерона у женщин 44–53 лет с СФ в виде значительного уменьшения выраженности болевого синдрома и мышечной утомляемости. Тестостерон способствовал повышению устойчивости к мышечным нагрузкам и уменьшал восприятие боли. Эти эффекты, вероятно, обуславливают менее выраженную симптоматику заболевания у мужчин с более высоким уровнем тестостерона в крови.

Ревматоидный артрит (РА)

РА — хроническое системное аутоиммунное заболевание, которое приводит к выраженному воспалению суставов и боли. Как правило, поражаются суставы пальцев и запястья, в итоге в них происходят необратимые изменения. Боль при РА возникает в результате увеличения нагрузок на суставы и сопровождается выраженным отеком. Распространенность РА составляет 0,5–1% во взрослой популяции, женщины страдают в 2–4 раза чаще [26]. Имеются данные о роли гормонов яичников в патогенезе РА. Выраженность боли у женщин меняется в зависимости от фазы менструального цикла, хотя не ясно, какая фаза связана с большим количеством болевых симптомов. [30, 37]. У женщин пик заболеваемости РА приходится на возраст 40–50 лет, когда происходит снижение уровня женских половых гормонов, в том числе обладающих протективным действием на хрящ эстрогенов. Показано [38, 39], что эстрогены, воздействуя на хрящ и синовию, снижают концентрацию провоспалительного ИЛ-6 в синовиальной жидкости.

Андрогены обладают иммуносупрессивным эффектом [40]. Их дефицит повышает вероятность возникновения аутоиммунной патологии, в том числе РА. Гормональные изменения предшествуют началу РА и влияют на течение болезни. Более низкий уровень тестостерона является предиктором развития серонегативного РА [29, 30, 41].

Хроническая скелетно-мышечная боль

Выраженность скелетно-мышечной боли в различных областях (например, в шее, плече, спине, суставах) у женщин варьирует в течение всего менструального цикла и усиливается на фоне снижения уровня эстрогена, про-

гестерона и тестостерона в крови [27—30, 41—44]. Мужчины также часто предъявляют жалобы на диффузную скелетно-мышечную боль, что может быть связано с низким уровнем тестостерона [45]. На данный момент нет результатов проспективных исследований, оценивающих потенциальную связь между диффузной мышечно-скелетной болью и концентрацией тестостерона, а также описывающих эффективность ЗГТ препаратами тестостерона у мужчин [45].

Синдром раздраженного кишечника (СРК)

По определению рабочей группы ВОЗ [46], СРК — это функциональное расстройство кишечника, при котором абдоминальная боль сочетается с нарушениями функции кишечника и дефекации. Существуют данные о большей распространенности СРК среди женщин. Половые гормоны играют ключевую роль в его патогенезе, что у женщин подтверждается данными о наличии колебаний выраженности симптомов СРК во время менструального цикла, особенно в период обострения боли в животе при менструации [47, 48]. Однако лежащие в основе этих половых различий механизмы полностью не ясны. Клинические исследования в этой области остаются скудными, а полученные данные противоречивы. Тем не менее имеющиеся в настоящее время сведения дают некоторое представление о потенциальных механизмах этого процесса. У пациентов с СРК эстрогены обладают модулирующим влиянием на боль при желудочно-кишечном расстройстве, замедляя двигательную активность кишечника с помощью механизмов, которые, вероятно, включают серотониновую систему [47, 48]. Ее взаимодействие с гормонами яичников также вовлечено в различные процессы восприятия боли. Следует учитывать частые стрессы и неблагоприятные события в жизни женщин, в том числе пациенток с СРК. Основными факторами, ответственными за распространенность данной патологии, являются измененная реактивность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в ответ на стресс и аномальная сигнализация кортикотропин-рилизинг фактора [47, 48]. В моделях СРК у животных было показано, что стресс и изменения уровня гормонов могут оказывать синергическое действие, приводя к подобным СРК расстройствам. При обследовании мужчин с СРК [49] была выявлена обратная связь между уровнем сывороточного тестостерона и выраженностью боли. Вследствие этого болевая симптоматика у мужчин более выражена в пожилом возрасте на фоне андрогенодефицита.

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) у мужчин

СХТБ (хронический небактериальный невоспалительный простатит) — наиболее часто диагностируемая форма хронического простатита (ХП). Диагноз устанавливается на основании следующих признаков: 1) болевой синдром в области малого таза, промежности и/или половых органов давностью не менее 3 мес; 2) наличие или отсутствие воспалительных изменений в секрете простаты, третьей порции мочи или эякуляте; 3) отрицательный результат двустаканной пробы по Nickel. Синдром сопровождается эмоциональным угнетением и снижением качества жизни пациента. Мужчины с СХТБ раздражены, подавлены, агрессивны. Показано снижение уровня андрогенов в крови [50—52].

Отмечено снижение интенсивности болевого синдрома, выраженности эмоциональных расстройств, степени

половой дисфункции, повышение качества жизни у пациентов с СХТБ на фоне ЗГТ инъекционной формой тестостерона ундеканата [53]. Считается, что гормональная коррекция этого состояния может рассматриваться как патогенетически обоснованная и являться составной частью комбинированной терапии СХТБ при наличии не только клинических, но и лабораторных признаков андрогенного дефицита.

Ожирение

Ожирение сопровождается усилением интенсивности боли как у мужчин, так и у женщин, так как влияет на секрецию половых гормонов, цитокинов, медиаторов воспаления, играющих важную роль в развитии боли и гипералгезии [54]. Отличие концентрации половых гормонов у мужчин и женщин является важным фактором половых различий липопротеинового профиля [55]. Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что уровень тестостерона у женщин обратно пропорционален концентрации общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, а уровень тестостерона у мужчин имеет сложную и противоречивую связь с уровнем ЛПНП и риском сердечно-сосудистых заболеваний [55]. Экспериментальный гипогонадизм сопровождается достоверным ростом уровня ЛПНП и не влияет на уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [56]. С другой стороны, у больных с патологией сонной артерии более высокий уровень тестостерона коррелирует с высокой концентрацией ЛПВП. В частности, два гена — печеночная липаза (HL) и сквенджер-рецептор B1 (SR-B1), вовлеченные в катаболизм ЛПВП, активируются тестостероном. SR-B1 является посредником селективного поглощения липидов ЛПВП гепатоцитами и стероидогенными клетками, в том числе клетками Сертоли и Лейдига, так же как и оттока холестерина из периферических клеток. Тестостерон активирует SR-B1 в гепатоцитах и макрофагах человека и, таким образом, стимулирует селективное поглощение и отток холестерина. HL гидролизует фосфолипиды на поверхности ЛПВП, способствуя избирательному поглощению липидов ЛПВП SR-B1. Активность HL увеличивается после введения экзогенного тестостерона. Увеличение активности SR-B1 и HL соответствует эффекту тестостерона снижать уровень общего холестерина. Ожирение, особенно висцеральное, связано с инсулинорезистентностью, гипергликемией, атерогенной дислипидемией и артериальной гипертензией, а также протромботическим и провоспалительным статусом. Ожирение на фоне гиперинсулинемии сопровождается подавлением синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, и снижением уровня циркулирующего в крови общего тестостерона. Это может также уменьшить выраженность воздействия лютеинизирующего гормона на яички. Кроме того, инсулин и лептин оказывают подавляющий эффект на тестикулярный стероидогенез. Клетки висцерального жира секретируют большое количество цитокинов, которые нарушают тестикулярный стероидогенез [57]. Есть основания полагать, что ожирение является существенным фактором, способствующим нарушению баланса половых гормонов в организме мужчины и увеличивающим частоту возникновения болевых синдромов на фоне усиления провоспалительного статуса [58]. ЗГТ тестостероном приводит к уменьшению уровня провоспалительных факторов и уве-

личению противовоспалительных цитокинов, что следует учитывать в клинической практике при лечении боли. Также необходимы дальнейшие исследования влияния ожирения на уровень провоспалительных факторов у женщин.

Резюмируя сказанное, становится очевидной целесообразность междисциплинарного подхода к проблеме хронической боли у женщин и мужчин, привлечения внимания неврологов к выявлению гипогонадизма среди па-

циентов с болевыми синдромами, проведения гормонального обследования, включающего определение уровня половых гормонов в крови. Применение результатов данного обследования в виде коррекции уровня половых гормонов в клинической практике врача-невролога, вероятно, будет способствовать более эффективной терапии болевого синдрома.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Hassan S, Muere A, Einstein G et al. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *PAIN*. 2014;155(12):2448-2460. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.027
- Chlebowski T, Cirillo J. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause*. 2013;20(6):600-608. doi: 10.1097/GME.0b013e31828392c4
- Dohle G, Arver S, Bettocchi C. et al. Guidelines on male hypogonadism. *EAU*. 2015;24. Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf
- Дедов И.И., Калинин С.Ю. *Возрастной андрогенный дефицит у мужчин*. М.: Практическая медицина; 2006.
- Stellato R, Feldman H, Hamdy O. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23:490-494. doi: 10.2337/diacare.23.4.490
- Kupelian V, Shabsigh R, Araujo A. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 2006;176:222-226. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00503-9
- Tajar A, Huhtaniemi I, O'Neill T et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508-1516. doi: 10.1210/jc.2011-2513
- Тюзиков И.А. Результаты пилотного эпидемиологического исследования распространенности андрогенного дефицита у мужчин в амбулаторной практике врачей различных специальностей (Ярославское исследование). *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;3:23-28. doi: 10.17650/2070-9781-2013-3-23-28
- Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci*. 1997;20(3):371-380. doi: 10.1017/s0140525x97221485
- Кравченко А.Я., Провоторов В.М. Клинический эффект тестостерона при стабильной стенокардии у мужчин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;1:10-13. Доступно по: <http://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-effekt-testosterona-pri-stabilnoy-stenokardii-u-muzhchin.pdf>
- Coulombe MA. Estrogen receptors beta and alpha have specific pro- and antinociceptive actions. *Neuroscience*. 2011;184:172-182. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.057
- Cao DY, Ji Y, Tang B, Traub RJ. Estrogen receptor β activation is antinociceptive in a model of visceral pain in the rat. *J Pain*. 2012;13(7):685-694. doi: 10.1016/j.jpain.2012.04.010
- Ashcroft GS. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF- β 1 levels. *Nat Med*. 1997;3(11):1209-1215. doi: 10.1038/nm1197-1209
- Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *PAIN*. 1996;65:123-167. doi: 10.1016/0304-3959(95)00214-6
- Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. *Lancet*. 1999;353:1865-1869. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04088-X
- Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389:237-243. doi: 10.1007/s00423-004-0468-9
- Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:485-501. doi: 10.1016/s0149-7634(00)00017-8
- Riley 3rd JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *PAIN*. 1998;74:181-187. doi: 10.1016/s0304-3959(97)00199-1
- Решетняк В.К. Гендерные различия корково-подкорковых структур мозга, участвующих в восприятии боли. *Российский журнал боли*. 2014;42(1):20-21. Доступно по: <http://painrussia.ru/upload/iblock/761/7610b1b67886e884dc6297ec8b9e09db.pdf>
- Chaia N, Peterlina L, Calhoun H. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):315-324. doi: 10.1097/wco.0000000000000091
- Данилов А.Б. *Роль пола и гендера при мигрени и головной боли напряжения (клинико-психонейрофизиологическое исследование)*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2007.
- MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63:351-353. doi: 10.1212/01.wnl.0000133134.68143.2e
- Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology*. 2000;55:1517-1523. doi: 10.1212/wnl.55.10.1517
- Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995;15:140-144. doi: 10.1046/j.1468-2982.1995.015002140.x
- Glaser R, Dimitrakakis C, Trimble N, Martin V. Testosterone pellet implants and migraine headaches: a pilot study. *Maturitas*. 2012;71(4):385-388. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.01.006
- Cairns E, Gazerani P. Sex-related differences in pain. *Maturitas*. 2009;63:292-296. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.06.004
- Anderberg UM, Marteinsdottir I, Hallman J, Ekselius L, Backstrom T. Symptom perception in relation to hormonal status in female fibromyalgia syndrome patients. *J Musculoskelet Pain*. 1999;7:21-38. doi: 10.1300/j094v07n03_03
- Pamuk ON, Cakir N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:778-782. Available at: <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2740>
- Ostensen M, Rugelsjoen A, Wigers SH. The effect of reproductive events and alterations of sex hormone levels on the symptoms of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1997;26:355-360. doi: 10.3109/03009749709065698
- Latman NS. Relation of menstrual cycle phase to symptoms of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1983;74:957-960. doi: 10.1016/0002-9343(83)90789-1

31. Fischer L, Clemente JT, Tambeli CH. The protective role of testosterone in the development of temporomandibular joint pain. *Pain*. 2007;8(5):437-442.
doi: 10.1016/j.jpain.2006.12.007
32. Hofbauer L, Khosla. Androgen effects on bone mineral metabolism: recent progress and controversies. *Eur J Endocrinol*. 1999;140:271-286.
doi: 10.1530/eje.0.1400271
33. Hajati AK, Alstergren P, Näsström K, Bratt J, Kopp S. Endogenous glutamate in association with inflammatory and hormonal factors modulates bone tissue resorption of the temporomandibular joint in patients with early rheumatoid arthritis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(9):1895-1903.
doi: 10.1016/j.joms.2009.04.056
34. Бурдули А.Г., Сметник В.П.. Андрогены и костная ткань. *Проблемы репродукции*. 2011;5:110-115.
Доступна на: http://www.mediasphera.ru/uppic/Reproduction/2011/5/23/REP_2011_05_110.pdf
35. Vincent A. Prevalence of fibromyalgia: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology project. *Arthritis care and research*. 2013;65(5):786-792.
doi: 10.1002/acr.21896
36. Castro-Sanchez AM. Gender differences in pain severity, disability, depression, and widespread pressure pain sensitivity in patients with fibromyalgia syndrome without comorbid conditions. *Pain medicine*. 2012;13(12):1639-1647.
doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01523.x
37. White D. Treatment of pain in fibromyalgia patients with testosterone gel: Pharmacokinetics and clinical response. *International Immunopharmacology*. 2015;27(2):249-256.
doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.016
38. Straub R. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1340-1344.
doi: 10.1210/jc.85.3.1340
39. Afzal S, Khanam A. Serum estrogen and interleukin-6 levels in postmenopausal female osteoarthritis patients. *Pak J Pharm Sci*. 2011;24(2):217-219.
40. Cutolo M, Calva A. Sex steroids and immunity. *Psychoneuroimmunology*. 2007;9(1):207-216.
doi: 10.1016/B978-012088576-3/50013-7
41. Rudge SR, Kowanko IC, Drury PL. Menstrual cyclicity of finger joint size and grip strength in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:425-430.
doi: 10.1136/ard.42.4.425
42. Hellstrom B, Anderberg UM. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept Mot Skills*. 2003;96:201-211.
doi: 10.2466/pms.2003.96.1.201
43. Kaergaard A, Hansen AM, Rasmussen K, Andersen JH. Association between plasma testosterone and work-related neck and shoulder disorders among female workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(4):292-298.
doi: 10.5271/sjweh.545
44. Wiholm C, Arnetz B. Stress management and musculoskeletal disorders in knowledge workers: the possible mediating effects of stress hormones. *Advances in Physiotherapy*. 2006;8(1):5-14.
doi: 10.1080/14038190500494683
45. Anderson K, Tuetken R, Hoffman V. A potential relationship between diffuse musculoskeletal pain and hypogonadism. *BMJ Case Rep*. 2010;34:67-70.
doi: 10.1136/bcr.08.2009.2152
46. Meleine M. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: Potential mechanisms of sex hormones. *WJG*. 2014;20(22):6725-6743.
doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6725
47. Matheis A, Martens U, Kruse J, Enck P. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a singular or two different clinical syndrome? *World J Gastroenterol*. 2007;13:3446-3455.
doi: 10.3748/wjg.v13.i25.3446
48. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25:149-158.
doi: 10.1080/09513590802549858
49. Houghton LA, Jackson NA, Whorwell PJ, Morris J. Do Male Sex Hormones Protect From Irritable Bowel Syndrome? *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2296-3000.
doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02314.x
50. Malkin C, Pugh P, Jones R. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3313-3318.
doi: 10.1210/jc.2003-031069
51. Tishova Y, Mskhalaya G, Saad F, Kalinchenko S. Effect of testosterone treatment on inflammatory markers in men with late-onset hypogonadism (LOH) and metabolic syndrome (MS). *Journal of Men's Health and Gender*. 2013;4(3):366-366.
doi: 10.1016/j.jmhg.2007.07.017
52. Pontari A, Ruggieri R. Mechanisms in Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *J Urol*. 2008;179(5):61-67.
doi: 10.1016/j.juro.2008.03.139
53. Курбатов Д.Г., Кузнецкий Ю.Я., Роживанов Р.В., Дубский С.А. Применение тестостерона в комбинированной терапии больных синдромом хронической тазовой боли и андрогенодефицитом. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008;3-4:39-44.
doi: 10.14341/brh20083-439-44
54. Okifuji A, Hare D. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;8:399-408.
doi: 10.2147/JPR.S55598
55. Vodo S, Bechi Ni, Petroni A. Testosterone-Induced Effects on Lipids and Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2013;11:78-81.
doi: /10.1155/2013/183041
56. Bagatell C, Knopp R, Vale W. Physiologic testosterone levels in normal men suppress high-density lipoprotein cholesterol levels. *Annals of Internal Medicine*. 1992;116(12):967-973.
doi: 10.7326/0003-4819-116-12-967
57. Trayhurn P, Wood I. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 2004;92(3):347-355.
doi: 10.1079/BJN20041213
58. Maggio M, Basaria S, Ceda G. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble Interleukin-6 receptor in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;91(1):345-347.
doi: 10.1210/jc.2005-1097