

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-45-51>

Физиологическая роль и клиническое значение глобулина, связывающего половые гормоны, у мужчин

ЛЕКЦИЯ

А.И. Рыжков^{1,2}, С.Ю. Соколова², И.С. Шорманов¹

¹ Ярославский государственный медицинский университет; д. 5, ул. Революционная, Ярославль, 150000, Россия

² Клиника «Мать и Дитя Ярославль»; д. 17, ул. 5-я Яковлевская, Ярославль, 150062, Россия

Контакт: Рыжков Алексей Игоревич, 1129682@gmail.com

Аннотация:

Основные физиологические функции глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в мужском организме – транспорт половых стероидов в гидрофильной крови и создание буферной системы, сглаживающей колебания концентрации свободного тестостерона. Кроме этого, ГСПГ может ограничивать биологическую активность половых стероидов за счет снижения концентрации свободной фракции гормона, но только при нефункционирующей или неадекватно функционирующей оси гипоталамус-гипофиз-яички. При корректной работе механизма отрицательной обратной связи концентрация ГСПГ будет определять уровень общего тестостерона, но не окажет влияния на свободную фракцию и, соответственно, биологическую активность половых стероидов. Вероятно, у ГСПГ есть и иные функции, на что указывает наличие рецепторов ГСПГ в некоторых тканях и механизма транспорта ГСПГ внутрь клетки посредством эндоцитоза, но физиологическая роль этих процессов на сегодняшний день не ясна и требует дальнейшего изучения. С практической точки зрения определение уровня ГСПГ необходимо прежде всего для расчета уровня свободного тестостерона, так как точные методы прямого измерения свободного тестостерона недоступны в клинической практике. Диагностика гипогонадизма только на основании уровня общего тестостерона ассоциирована с риском гипердиагностики, так как концентрация ГСПГ в крови может оказывать существенное влияние на уровень общего тестостерона, не меняя при этом уровень свободного тестостерона. Перспективным представляется применение ГСПГ в качестве биомаркера ряда заболеваний и патологических состояний. Более низкие концентрации ГСПГ ассоциированы с повышенным риском сахарного диабета, метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), а более высокие – с повышенным риском остеопороза и переломов у пожилых мужчин. При этом открытым остается вопрос: является ли ГСПГ всего лишь биомаркером или вовлечен в патогенез развития данных заболеваний?

Ключевые слова: глобулин; связывающий половые гормоны; ГСПГ; мужской гипогонадизм; свободный тестостерон.

Для цитирования: Рыжков А.И., Соколова С.Ю., Шорманов И.С. Физиологическая роль и клиническое значение глобулина, связывающего половые гормоны, у мужчин. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(2):45-51; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-45-51>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-45-51>

Physiological role and clinical significance of sex hormone binding globulin in men

LECTURE

A.I. Ryzhkov^{1,2}, S.Yu. Sokolova², I.S. Shormanov¹

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, st. Revolutionary, Yaroslavl, 150000, Russia

² Mother and Child Clinic Yaroslavl; 17, st. 5th Yakovlevskaya, Yaroslavl, 150062, Russia

Contacts: Ryzhkov I. Alexey, 1129682@gmail.com

Summary:

The main physiological functions of globulin that binds sex hormones (SHBG) in the male body are the transport of sex steroids in hydrophilic blood and the creation of a buffer system that smooths out fluctuations in the concentration of free testosterone. In addition, sex hormone binding globulin can limit the biological activity of sex steroids by reducing the concentration of the free fraction of the hormone, but only when the hypothalamic-pituitary-testicular axis is non-functioning or inadequately functioning. If the negative feedback mechanism works correctly, the concentration of SHBG will determine the level of total testosterone, but will not affect the free fraction and, accordingly, the biological activity of sex steroids. It is likely that SHBG has other functions, as indicated by the presence of SHBG receptors in some tissues and the mechanism of SHBG transport into the cell through endocytosis, but the physiological role of these processes is currently unclear and requires further study. From a practical point of view, determining the level of SHBG is necessary primarily to calculate the level of free testosterone, since accurate methods for directly measuring free testosterone are not available in clinical practice. Diagnosing hypogonadism based solely on total testosterone levels is associated with the risk of overdiagnosis, since the concentration of SHBG in the blood can have a significant effect on total testosterone levels without changing free testosterone levels. The use of SHBG as a biomarker for a number of diseases and pathological conditions seems promising. Lower SHBG concentrations are associated with an increased risk of diabetes mellitus, metabolic syndrome, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and higher SHBG concentrations are associated with an increased risk of osteoporosis and fractures in older men. At the same time, the question remains open whether SHBG is just a biomarker or is involved in the pathogenesis of the development of these diseases?

Key words: *sex hormone binding globulin; SHBG; male hypogonadism; free testosterone.*

For citation: *Ryzhkov A.I., Sokolova S.Yu., Shormanov I.S. Physiological role and clinical significance of sex hormone binding globulin in men. Experimental and Clinical Urology 2024;17(2):45-51; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-45-51>*

В последнее время часто можно встретить суждения о сугубо негативной роли глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в мужском организме. ГСПГ рассматривается как «белок-ловушка», необратимо связывающий тестостерон и блокирующий его биологическую активность [1]. Повышение сывороточного уровня ГСПГ в данном контексте представляется фактором, неминуемо ведущим к снижению концентрации свободного тестостерона и развитию гипогонадизма [1]. В данной лекции мы попытаемся прояснить физиологическую роль ГСПГ в мужском организме и установить клиническое значение определения данного белка в крови на основании последних данных мировой литературы.

Глобулин, связывающий половые гормоны, впервые был описан в 60-х годах 20 века как белок плазмы крови, способный специфически связывать андрогены (за исключением дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) и андростендиона) и эстрадиол [2]. В последующем было установлено, что ГСПГ связывает половые стероиды в следующем порядке со снижением аффинности: дигидротестостерон (ДГТ) → тестостерон → эстрадиол, при этом аффинность к эстрадиолу в 5 раз ниже, чем к андрогенам [3]. ГСПГ также способен связывать ряд лекарственных препаратов, таких как левоноргестрел и флюоксиместерон [4].

ГСПГ представляет собой гликопротеин, состоящий из двух идентичных мономеров, содержащих 402 аминокислоты, и кодируется одним геном, расположенным в области P12-P13 короткого плеча 17-й хромосомы [5]. Каждый мономер имеет свой сайт связывания половых стероидов, что позволяет одной молекуле ГСПГ связывать 2 молекулы стероидного гормона [6]. У мужчин 36% сайтов связывания циркулирующего ГСПГ занято тестостероном, 20% – другими андрогенами и эстрадиолом, а 44% остаются незанятыми [4]. Для сравнения, только 1% сайтов связывания циркулирующего альбумина занят половыми стероидами [4].

Циркулирующий в крови ГСПГ вырабатывается преимущественно в печени, хотя ряд исследований указывает на то, что небольшие количества ГСПГ вырабатываются в яичках, матке, молочной железе, головном мозге, эндометрии, яичниках, предстательной железе [7-9]. В яичках в клетках Сертоли секретируется близкий по структуре андроген-связывающий белок (АСБ). АСБ не попадает в системный кровоток, предполагается, что его основная функция – транспорт тестостерона от клеток Лейдига в семенные канальцы [10].

Регуляция выработки ГСПГ в печени опосредована стимулирующим влиянием ядерного фактора ге-

патоцитов 4-альфа (HNF-4α) и тормозящим воздействием транскрипционного фактора COUP (COUP-TF) на экспрессию гена ГСПГ [11-13]. Выработка ГСПГ стимулируется гормонами щитовидной железы [14], эстрогенами [15] и подавляется андрогенами (тестостерон, дигидротестостерон) [16], гормоном роста [17], глюкокортикоидами [18], липидами печени [19] и фактором некроза опухоли-α [20]. Существенное влияние на концентрацию ГСПГ оказывает полиморфизм гена ГСПГ. Одни из форм связаны с повышенным (rs12150660, rs727428, rs1799941, rs6259), другие со сниженным (rs6258, (TAAAA)n, rs6257) уровнем ГСПГ в крови [21-24].

Концентрация ГСПГ в сыворотке крови меняется в разные этапы жизни человека. В детском возрасте уровни ГСПГ высокие [25]. С достижением половой зрелости концентрация ГСПГ у мальчиков снижается примерно в 2 раза. Во взрослом возрасте средняя концентрация ГСПГ в крови мужчин составляет 36,89 нмоль/л, что почти в два раза ниже аналогичного показателя у женщин (60,34 нмоль/л) [26-28]. Начиная с 40 лет у мужчин прослеживается тенденция к увеличению уровня ГСПГ в крови, в среднем, на 1,1% в год [29, 30].

ГСПГ является основным транспортным белком для гидрофобных андрогенов в крови. В среднем, у взрослого мужчины 44% циркулирующего тестостерона связано с ГСПГ, 50% – с альбумином, 3-5% – с кортикостероид-связывающим глобулином (транскортин) и только 2% тестостерона пребывает в плазме в несвязанном состоянии [4].

Наряду с транспортной, ГСПГ выполняет буферную функцию, обеспечивая постоянство концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови. Свободные и связанные с белками фракции тестостерона находятся между собой в равновесном состоянии [31]. При снижении концентрации свободного тестостерона происходит быстрое высвобождение тестостерона из связи с транспортными белками до тех пор, пока не будет достигнуто равновесное состояние на новом уровне. Напротив, при избыточном поступлении в кровоток тестостерона существенная его часть будет связываться ГСПГ, что предотвратит поступление большого количества гормона в ткани. Существование такой буферной системы позволяет сглаживать колебания уровня свободного тестостерона, а для поддержания определенного уровня свободного гормона достаточны более низкие скорости синтеза стероидов [32, 33].

ГСПГ отсутствует в крови мышей в постнатальном периоде. Наблюдения за этими животными продемонстрировали очень низкие и сильно колеблющи-

еся концентрации общего тестостерона сыворотки крови, что подтверждает представление о буферной роли ГСПГ [34]. Экспериментальные исследования на трансгенных мышах, экспрессирующих человеческий ГСПГ, показали 200-кратное увеличение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови животных в сравнении с генетически не модифицированными особями. При этом концентрация свободного тестостерона, измеренная методом равновесного диализа с жидкостной хроматографией и тандемной масс-спектрометрией, существенно не изменилась, но имело место некоторое снижение биологической активности половых стероидов [35].

У мужчин с полиморфизмом гена ГСПГ, ведущим к увеличению концентрации ГСПГ в сыворотке крови, также наблюдаются высокие уровни общего тестостерона, а расчетные уровни свободного тестостерона находятся в пределах референтного интервала и не отличаются от уровней у мужчин с другими генотипами [21, 36].

Представленные наблюдения демонстрируют, что при адекватной работе оси гипоталамус-гипофиз-яички концентрация сывороточного ГСПГ не оказывает существенного влияния на уровень свободного тестостерона, но влияет на уровень общего тестостерона. Данный вывод можно объяснить с позиции «гипотезы свободных гормонов», согласно которой только концентрация свободных гормонов в плазме может влиять на внутриклеточную концентрацию гормонов и, следовательно, их биологическую активность [37]. Только свободный тестостерон плазмы способен проникать внутрь клеток и обеспечивать биологические эффекты, в том числе антигонадотропный (способность тестостерона подавлять выработку гонадотропинов, прежде всего лютеинизирующего гормона (ЛГ)). Повышение концентрации ГСПГ в сыворотке крови приведет к перераспределению тестостерона между фракциями для достижения равновесного состояния, при этом концентрация свободного тестостерона снизится. Снижение концентрации свободного тестостерона ослабит его ингибирующее влияние на синтез ЛГ. Концентрация ЛГ в крови вырастет, что приведет к увеличению выработки тестостерона в клетках Лейдига. Поступающий в кровоток тестостерон будет распределяться между фракциями до тех пор, пока не будет достигнута адекватная концентрация свободного тестостерона. При этом увеличится количество тестостерона, связанного с ГСПГ, что закономерно приведет к росту концентрации общего тестостерона крови.

Аналогично, при снижении концентрации ГСПГ уровень общего тестостерона снизится, но концентрация свободного тестостерона не изменится, что подтверждается наблюдениями за пациентами с отсутствием ГСПГ в крови. M.J. Vos и соавт. описали редкую

мутацию гена, кодирующего ГСПГ, приводящую к образованию дефектного варианта глобулина, накапливающегося в клетках и не попадающего в кровоток. У мужчины, гомозиготного по мутантному аллелю, в сыворотке крови отсутствовал ГСПГ, общий тестостерон крови был низким (4,8 нмоль/л), но уровень свободного тестостерона (174 пмоль/л), определенный методом равновесного диализа, находился в пределах указанного автором референтного интервала (120–750 пмоль/л). У пациента не было признаков нарушения полового развития и эректильной дисфункции. Яички имели нормальный объем (16 мл), параметры спермы находились в пределах референтных интервалов (ВОЗ 2010). При этом у пациента наблюдалось низкое либидо, снижение частоты утренних эрекций, усталость, мышечная слабость, снижение частоты бритья (один раз в 4 дня), неспособность сосредоточиться, нарушение сна и подавленное настроение. Данное наблюдение с одной стороны подтверждает концепцию о ключевой роли свободного тестостерона в реализации биологических эффектов тестостерона. С другой стороны, наличие признаков гипогонадизма на фоне нормального уровня свободного тестостерона указывает на то, что ГСПГ, вероятно, необходим для реализации ряда эффектов тестостерона [38].

Сведения, указывающие на более широкие функции ГСПГ, выходящие за рамки «гипотезы свободных гормонов», накапливаются с 80-х годов 20 века. С одной стороны, есть данные, что ГСПГ, по крайней мере, в некоторых тканях обеспечивает транспорт половых стероидов внутрь клетки. Комплекс, состоящий из молекулы ГСПГ и связанных с ней молекул тестостерона, перемещается внутрь клетки посредством эндоцитоза, опосредованного мембранным белком мегалином [25]. Внутри клетки в лизосоме под действием низкого рН тестостерон высвобождается из связи с ГСПГ [39]. Исследования подтвердили, что ГСПГ содержится в цитоплазме клеток [40]. При этом нет однозначного мнения о происхождении внутриклеточного ГСПГ: является ли он синтезированным в печени ГСПГ, проникающим через клеточную мембрану, или синтезируется внутри клетки, или задействованы оба механизма [41].

С другой стороны, описан рецептор ГСПГ на мембранах клеток в предстательной железе, придатке яичка, яичке, скелетных мышцах и печени [42, 43]. Показано, что рецептор связывается со свободным ГСПГ (не связанным со стероидными гормонами), после чего этот комплекс активируется присоединением стероидного гормона, что запускает каскад событий, начинающийся с активации аденилатциклазы, генерации цАМФ и приводящий к различным конечным эффектам, зависящим от органа и ткани [41]. Предполагается, что взаимодействие ГСПГ с рецептором позволяет как модулировать эффекты стероидных

гормонов, так и оказывать собственные конечные эффекты на клетки мишени [44].

Многие исследователи склонны считать, что на сегодняшний день нет доказательств того, что описанные механизмы прямого взаимодействия ГСПГ с клетками играют существенную роль в реализации биологических эффектов половых стероидов [31]. Поэтому вернемся к обсуждению физиологической роли ГСПГ с позиции «гипотезы свободных гормонов». Как мы выяснили, при адекватном функционировании оси гипоталамус-гипофиз-яички концентрация ГСПГ будет влиять на уровень общего, но не свободного тестостерона. Но что произойдет если ось гипоталамус-гипофиз-яички не функционирует или функционирует неадекватно? В таком случае снижение уровня свободного тестостерона не будет компенсировано увеличением синтеза тестостерона яичками. В данной модели концентрация ГСПГ будет определять уровень свободного тестостерона и, соответственно, его биологическую активность.

В эксперименте с трансгенными мышами, экспрессирующими человеческий ГСПГ, на одном из этапов животным удаляли яички и имплантировали устройство, обеспечивающее непрерывный выброс тестостерона в кровотоки. В отсутствие яичек ось гипоталамус-гипофиз-яички перестает адекватно функционировать, поступление тестостерона в кровотоки не зависит от концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), что позволяет ГСПГ влиять на уровень свободного тестостерона. Прямое измерение свободного тестостерона показало его более низкую концентрацию у кастрированных мышей с имплантом по сравнению с мышами дикого типа, что подтверждает концепцию об ограничивающем влиянии ГСПГ на биологическую активность тестостерона в отсутствие адекватной работы оси гипоталамус-гипофиз-яички [45]. Предполагается, что высокие концентрации ГСПГ в крови, наблюдаемые в детском возрасте, необходимы именно для ограничения биологической активности половых гормонов до наступления пубертата [25].

С увеличением возраста концентрация ГСПГ в крови увеличивается, что при адекватной работе оси гипоталамус-гипофиз-яички должно приводить к параллельному увеличению концентрации общего тестостерона. Но исследования демонстрируют противоположную тенденцию – концентрация общего тестостерона в крови после 30 лет постепенно снижается [46, 47]. С возрастом в результате нарушения трофики яичка, снижения активности ферментов стероидогенеза, снижения плотности рецепторов к лютеинизирующему гормону нарушается функционирование оси гипоталамус-гипофиз-яички [48]. В результате снижение концентрации свободного тестостерона, обусловленное увеличением концентрации ГСПГ, не в полной мере компенсируется увеличенной выработкой тестосте-

рона в яичках. Данное предположение подтверждается тем фактом, что тенденция к возрастному снижению более заметна для свободного тестостерона (1,3% в год) чем для общего (0,4% в год) [47].

В этой связи представляется целесообразным использовать именно свободный тестостерон для диагностики мужского гипогонадизма. Как было показано выше, даже при очень низком уровне общего тестостерона могут наблюдаться нормальные концентрации свободного тестостерона. Исследования подтверждают, что только у небольшой части мужчин (27,3%) с низким общим тестостероном действительно наблюдается низкий уровень свободного тестостерона, и развиваются сопутствующие клинические симптомы гипогонадизма [49].

Наиболее точным методом определения уровня свободного тестостерона в крови является равновесный диализ с последующей жидкостной хроматографией — тандемной масс-спектрометрией [31]. Данная методика сложная и дорогостоящая, поэтому преимущественно используется в рамках научных исследований и мало доступна для клинической практики. Методика иммунного анализа признана крайне неточной и не рекомендуется к использованию рядом авторитетных эндокринологических ассоциаций [50, 51]. В условиях малой доступности равновесного диализа единственной альтернативой с приемлемой точностью остается расчет уровня свободного тестостерона на основании значений общего тестостерона, ГСПГ и альбумина крови [50].

Предложено достаточно большое количество формул для расчета свободного тестостерона [10, 52-54]. Ранние формулы, например, широко используемая формула A. Vermeule и соавт., не учитывают наличие двух сайтов связывания на молекуле ГСПГ и демонстрируют значения свободного тестостерона на 20-30% превышающие значения, полученные с помощью равновесного диализа на тех же образцах крови [10, 54, 55]. Недавно M.N. Zakharov и соавт. предложили аллостерическую модель связывания тестостерона, учитывающую наличие двух сайтов связывания молекулы ГСПГ и влияние связывания тестостерона одним сайтом на аффинность к тестостерону другого сайта [6]. Значения свободного тестостерона, рассчитанные на основании аллостерической модели, эквивалентны результатам, полученным равновесным диализом [6, 10].

Определение уровня ГСПГ крови для расчета свободного тестостерона безусловно следует считать основным направлением его клинического применения у мужчин. Наряду с этим появляется все больше данных о том, что ГСПГ также можно использовать как биомаркер ряда патологических состояний и заболеваний.

Наибольшее внимания заслуживает связь уровня ГСПГ с риском развития сахарного диабета 2-го

типа. Низкий уровень ГСПГ в крови можно рассматривать как ранний индикатор сахарного диабета 2-го типа или, по крайней мере, лежащих в его основе патофизиологических процессов. В крупном продольном когортном исследовании показано, что уровень ГСПГ менее 20 нмоль/л у мужчин повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа в 5 раз по сравнению с контрольной группой (ГСПГ более 60 нмоль/л) [50]. Ранее считалось, что данная взаимосвязь обусловлена тем, что инсулин способен напрямую подавлять продукцию ГСПГ в печени, но последующие экспериментальные исследования на животных показали, что глюкоза, а не инсулин подавляет экспрессию гена ГСПГ путем изменения уровня α HNF-4 в печени [56]. В последующем было показано, что низкий уровень ГСПГ также ассоциирован с повышенным риском метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [57, 58]. С другой стороны, более высокие концентрации ГСПГ ассоциированы с повышенным риском остеопороза и переломов различной локализации у пожилых мужчин [58].

Патофизиологические основы представленных связей на сегодняшний день изучены недостаточно. Наиболее интригующий вопрос – является ли ГСПГ лишь маркером или вовлечен в патогенез развития представленных заболеваний? На последнее, например, указывает тот факт, что носители полиморфизма rs6259, связанного с высоким уровнем ГСПГ, имеют более низкий риск сахарного диабета 2-го типа, чем носители полиморфизма rs6257, который сопровождается пониженным уровнем ГСПГ [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные физиологические функции ГСПГ в мужском организме – транспорт половых стероидов в гидрофильной крови и создание буферной системы,

сглаживающей колебания концентрации свободного тестостерона. Кроме этого, глобулин, связывающий половые гормоны, может ограничивать биологическую активность половых стероидов за счет снижения концентрации свободной фракции гормона, но только при нефункционирующей или неадекватно функционирующей оси гипоталамус-гипофиз-яички. При корректной работе механизма отрицательной обратной связи концентрация ГСПГ будет определять уровень общего тестостерона, но не окажет влияния на свободную фракцию и, соответственно, биологическую активность половых стероидов. Вероятно, у ГСПГ есть и иные функции, на что указывает наличие рецепторов ГСПГ в некоторых тканях и механизма транспорта ГСПГ внутрь клетки посредством эндоцитоза, но физиологическая роль этих процессов на сегодняшний день не ясна и требует дальнейшего изучения.

С практической точки зрения определение уровня ГСПГ необходимо прежде всего для расчета уровня свободного тестостерона, так как точные методы прямого измерения свободного тестостерона не доступны в клинической практике. Диагностика гипогонадизма только на основании уровня общего тестостерона ассоциирована с риском гипердиагностики, так как концентрация ГСПГ в крови может оказывать существенное влияние на уровень общего тестостерона, не меняя при этом уровень свободного тестостерона. Перспективным представляется применение ГСПГ в качестве биомаркера ряда заболеваний и патологических состояний. Более низкие концентрации ГСПГ ассоциированы с повышенным риском сахарного диабета, метаболического синдрома и НАЖБП, а более высокие – с повышенным риском остеопороза и переломов у пожилых мужчин. При этом открытым остается вопрос: является ли ГСПГ всего лишь биомаркером или вовлечен в патогенез развития данных заболеваний? ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Паршин А, Елов Р. Наш опыт обследования урологических больных с высоким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(2):73-7. [Parshin A.G., Eloev R.A. Our experience of examination of urological patients with high level of sex hormone-binding globulin. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(2):73-7. (In Russian)].
2. Steeno O, Heyns W, Van Baelen H, de Moor P. Testosterone binding in human plasma. *Ann Endocrinol (Paris)* 1968;29:Suppl 29:141-8.
3. Murray K, Rodwell V, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ. Harper's illustrated biochemistry. Citeseer, New York, United States 2009.
4. Dunn JE, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53(1):58-68. <https://doi.org/10.1210/jcem-53-1-58>.
5. Bérubé D, Séralini GE, Gagné R, Hammond GL. Localization of the human sex hormone-binding globulin gene (SHBG) to the short arm of chromosome 17 (17p12-p13). *Cytogenet Cell Genet* 1990;54(1-2):65-7. <https://doi.org/10.1159/000132958>.
6. Zakharov MN, Bhasin S, Travison TG, Xue R, Ulloor J, Vasan RS, et al. A multi-step, dynamic allosteric model of testosterone's binding to sex hormone binding globulin. *Mol Cell Endocrinol* 2015;399:190-200. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.09.001>.
7. Fortunati N. Sex hormone-binding globulin: not only a transport protein. What news is around the corner? *J Endocrinol Invest* 1999;22(3):223-34. <https://doi.org/10.1007/BF03343547>.
8. Pinós T, Barbosa-Desongles A, Hurtado A, Santamaria-Martínez A, de Torres I, Reventós J, Munell F. Human SHBG mRNA translation is modulated by alternative 5'-non-coding exons 1A and 1B. *PLoS one* 2010;5(11):e13844.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013844>.
9. Herbert Z, Göthe S, Caldwell JD, Bernstein HG, Melle C, von Eggeling F, et al. Identification of sex hormone-binding globulin in the human hypothalamus. *Neuroendocrinology* 2005;81(5):287-93. <https://doi.org/10.1159/000088170>.
 10. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38(4):302-24. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00025>.
 11. Pugeat M, Nader N, Hogeveen K, Raverot G, Déchaud H, Grenot C. Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: drugs and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316(1):53-9. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.09.020>.
 12. Jänne M, Hammond GL. Hepatocyte nuclear factor-4 controls transcription from a TATA-less human sex hormone-binding globulin gene promoter. *J Biol Chem* 1998;273(51):34105-14. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.51.34105>.
 13. Selva DM, Hammond GL. Peroxisome-proliferator receptor γ represses hepatic sex hormone-binding globulin expression. *Endocrinology* 2009;150(5):2183-9. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1289>.
 14. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4 α . *J Mol Endocrinol* 2009;43(1):19-27. <https://doi.org/10.1677/jme-09-0025>.
 15. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev* 1990;11(1):80-91. <https://doi.org/10.1210/edrv-11-1-80>.
 16. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A, Dazzi D, Dei Cas A, Solito F, et al. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med* 2008;29(8):679-87. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965808>.
 17. Menezes M, Salvatori R, Melo LD, Rocha ÍE, Oliveira CR, Pereira RM, et al. Prolactin and sex steroids levels in congenital lifetime isolated GH deficiency. *Endocrine* 2013;44(1):207-11. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9896-z>.
 18. Cunningham SK, Loughlin T, Culliton M, McKenna TJ. The relationship between sex steroids and sex-hormone-binding globulin in plasma in physiological and pathological conditions. *Ann Clin Biochem* 1985;22(Pt 5):489-97. <https://doi.org/10.1177/000456328502200504>.
 19. Saez-Lopez C, Barbosa-Desongles A, Hernandez C, Dyer RA, Innis SM, Simó R, Selva DM. Sex hormone-binding globulin reduction in metabolic disorders may play a role in NAFLD development. *Endocrinology* 2017;158(3):545-59. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1668>.
 20. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(3):460-4. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-3-460>.
 21. Ohlsson C, Wallaschofski H, Lunetta KL, Stolk L, Perry JR, Koster A, et al. Genetic determinants of serum testosterone concentrations in men. *PLoS Genet* 2011;7(10):e1002313. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002313>.
 22. Grigorova M, Punab M, Poolamets O, Adler M, Vihljajev V, Laan M. Genetics of sex hormone-binding globulin and testosterone levels in fertile and infertile men of reproductive age. *J Endocr Soc* 2017;1(6):560-76. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00050>.
 23. Eriksson AL, Lorentzon M, Mellström D, Vandenput L, Swanson C, Andersson N, Hammond GL. SHBG gene promoter polymorphisms in men are associated with serum sex hormone-binding globulin, androgen and androgen metabolite levels, and hip bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):5029-37. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0679>.
 24. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361(12):1152-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804381>.
 25. Hammond GL, Wu TS, Simard M. Evolving utility of sex hormone-binding globulin measurements in clinical medicine. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(3):183-9. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328353732f>.
 26. Elmlinger MW, Kühnel W, Wormstall H, Döller PC. Reference intervals for testosterone, androstenedione and SHBG levels in healthy females and males from birth until old age. *Clin Lab* 2005;51(11-12):625-32.
 27. Peila R, Arthur RS, Rohan TE. Sex hormones, SHBG and risk of colon and rectal cancer among men and women in the UK Biobank. *Cancer Epidemiol* 2020;69:101831. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101831>.
 28. Wang Y. Definition, Prevalence, and risk factors of low sex hormone-binding globulin in US adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(10):e3946-e3956. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab416>.
 29. Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol* 2003;149(6):583-9. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490583>.
 30. Yeap BB. Testosterone and ill-health in aging men. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5(2):113-21. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet1050>.
 31. Narinx N, David K, Walravens J, Vermeersch P, Claessens F, Fiers T, Lapauw B, et al. Role of sex hormone-binding globulin in the free hormone hypothesis and the relevance of free testosterone in androgen physiology. *Cell Mol Life Sci* 2022;79(11):543. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04562-1>.
 32. Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Horm Res* 1996;45(3-5):148-55. <https://doi.org/10.1159/000184778>.
 33. Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974;3(1):69-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1974.tb03298.x>.
 34. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandenput L, et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev* 2014;35(6):906-60. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1024>.
 35. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, Jardí F, Antonio L, Dubois V, et al. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Sci Rep* 2016;6:35539. <https://doi.org/10.1038/srep35539>.
 36. Svartberg J, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njølstad I, Løchen ML, et al. Single-nucleotide polymorphism, rs1799941 in the Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) gene, related to both serum testosterone and SHBG levels and the risk of myocardial infarction, type 2 diabetes, cancer and mortality in men: the Tromsø Study. *Andrology* 2014;2(2):212-8. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00174.x>.
 37. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 1989;10(3):232-74. <https://doi.org/10.1210/edrv-10-3-232>.
 38. Vos MJ, Mijnhout GS, Rondeel JMM, Baron W, Groeneveld PH. Sex hormone binding globulin deficiency due to a homozygous missense mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9):E1798-E1802. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2055>.
 39. Hogeveen KN, Cousin P, Pugeat M, Dewailly D, Soudan B, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002;109(7):973-81. <https://doi.org/10.1172/JCI14060>.
 40. Bordin S, Petra PH. Immunocytochemical localization of the sex steroid-binding protein of plasma in tissues of the adult monkey *Macaca nemestrina*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77(10):5678-82. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.10.5678>.
 41. Rosner W, Hryb DJ, Kahn SM, Nakhla AM, Romas NA. Interactions of sex hormone-binding globulin with target cells. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316(1):79-85. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.009>.
 42. Strel'chyonok OA, Avvakumov GV, Survilo LI. A recognition system for

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- sex-hormone-binding protein-estradiol complex in human decidua plasma membranes. *Biochim Biophys Acta* 1984;802(3):459-66. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(84\)90365-9](https://doi.org/10.1016/0304-4165(84)90365-9).
43. Rove KO, Crawford ED, Perachino M, Morote J, Klotz L, Lange PH, et al. Maximal testosterone suppression in prostate cancer-free vs total testosterone. *Urology* 2014;83(6):1217-22. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.02.001>.
44. Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, Hernández C, Selva DM. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26(7):376-83. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.05.001>.
45. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, Jardí F, Antonio L, Dubois V, et al. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Sci Rep* 2016;6:35539. <https://doi.org/10.1038/srep35539>.
46. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2737-45. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1972>.
47. Banica T, Verroken C, Reyns T, Mahmoud A, T'Sjoen G, Fiers T, et al. Early decline of androgen levels in healthy adult men: an effect of aging per se? a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(4):1074-83. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa915>.
48. Beattie MC, Adekola L, Papadopoulos V, Chen H, Zirkin BR. Leydig cell aging and hypogonadism. *Exp Gerontol* 2015;68:87-91. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.02.014>.
49. Rastrelli G, O'Neill TW, Ahern T, Bártfai G, Casanueva FF, Forti G, et al. Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: Prospective results from the EMAS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89(4):459-69. <https://doi.org/10.1111/cen.13756>.
50. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):405-13. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1864>.
51. Morales A, Collier CP, Clark AF. A critical appraisal of accuracy and cost of laboratory methodologies for the diagnosis of hypogonadism: the role of free testosterone assays. *Can J Urol* 2012;19(3):6314-8.
52. Cooke RR, McIntosh JE, Murray-McIntosh RP. Effect of cortisol on percentage of non-sex-hormone-bound steroid: implications for distribution of steroids on binding proteins in serum. *Clin Chem* 1996;42(2):249-54.
53. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol* 2005;152(3):471-8. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01844>.
54. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3666-72. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6079>.
55. Fiers T, Wu F, Moghetti P, Vanderschueren D, Lapaaw B, Kaufman JM. Reassessing free-testosterone calculation by liquid chromatography-tandem mass spectrometry direct equilibrium dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(6):2167-74. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02360>.
56. Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 2007;117(12):3979-87. <https://doi.org/10.1172/jci32249>.
57. Winters SJ, Gogineni J, Karegar M, Scoggins C, Wunderlich CA, Baumgartner R, et al. Sex hormone-binding globulin gene expression and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):E2780-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2640>.
58. Phan H, Richard A, Lazo M, Nelson WG, Denmeade SR, Groopman J, et al. The association of sex steroid hormone concentrations with non-alcoholic fatty liver disease and liver enzymes in US men. *Liver Int* 2021;41(2):300-10. <https://doi.org/10.1111/liv.14652>.

Сведения об авторах:

Рыжков А.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-уролог ООО «Мать и Дитя Ярославль»; Ярославль, Россия; РИНЦ Author ID 715193, <https://orcid.org/0000-0001-7919-9830>

Соколова С.Ю. – врач-уролог ООО «Мать и Дитя Ярославль»; Ярославль, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3673-0713>

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; РИНЦ Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Вклад авторов:

Рыжков А.И. – анализ релевантных научных публикаций по теме, концепция и дизайн исследования, 40%
Соколова С.Ю. – поиск данных по теме исследования, написание текста, 30%
Шорманов И.С. – концепция и дизайн исследования, 30%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 21.12.2023

Результаты рецензирования: 17.02.2024

Исправления получены: 27.03.2024

Принята к публикации: 06.04.2024

Information about authors:

Ryzhkov A.I. – PhD, assistant professor of the department of urology with nephrology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University», urologist LLC «Mother and Child Yaroslavl»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 715193, <https://orcid.org/0000-0001-7919-9830>

Sokolova S.Yu. – urologist LLC «Mother and Child Yaroslavl»; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3673-0713>

Shormanov I.S. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology of the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Authors' contributions:

Ryzhkov A.I. – analysis of relevant scientific publications on the topic, concept and design of the study, 40%
Sokolova S.Yu. – searching for data on the research topic, writing text, 30%
Shormanov I.S. – concept and design of the study, 30%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 21.12.2023

Peer review: 17.02.2024

Corrections received: 27.03.2024

Accepted for publication: 06.04.2024