

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-226-235>

Анаболические андрогенные стероиды: оказываемый эффект и сопутствующие риски

Мерзлова П.Я., Булгакова С.В., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А., Косарева О.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Мерзлова П.Я., Булгакова С.В., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А., Косарева О.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Анаболические андрогенные стероиды: оказываемый эффект и сопутствующие риски. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 226–235 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-226-235

✉ Для переписки:

Булгакова

Светлана

Викторовна

osteoporosis63

@gmail.com

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

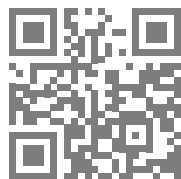
Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Анаболические андрогенные стероиды (ААС) являются фармакологическими препаратами, производными тестостерона, обладающими сходным с ним строением и механизмами действия. Заместительная терапия препаратами тестостерона – ведущий метод лечения стойкого мужского гипогонадизма различной этиологии, однако, в связи с анаболическим эффектом ААС, оказываемым на скелетную мышечную ткань, в настоящее время данный класс препаратов широко используется спортсменами и атлетами без должного контроля и наблюдения специалистами. Такое употребление ААС сопровождается серьезными побочными эффектами, которые не всегда обратимы даже после отмены производных тестостерона.

В обзоре представлены статистические данные распространенности приема ААС, описаны механизмы анаболического действия на скелетную мускулатуру, а также побочные эффекты. Возможные негативные последствия приема супрафизиологических доз ААС включают подавление функции оси гипоталамус-гипофиз-гонады, повышение сердечно-сосудистых рисков, гепатотоксичность, структурные и функциональные нарушения нервной системы.

EDN: AUQ0AA



Целью данного обзора авторы ставят повышение осведомленности о влиянии на организм ААС, что позволит предупредить и минимизировать риски, сопряженные с бесконтрольным употреблением данного класса препаратов.

Ключевые слова: анаболические андрогенные стероиды, тестостерон, метаболизм, злоупотребление стероидами, допинг в спорте, мужское бесплодие, гепатотоксичность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Anabolic androgenic steroids: effects and associated risks

P.Ya. Merzlova, S.V. Bulgakova, L.A. Sharonova, Yu.A. Dolgikh, O.V. Kosareva, E.V. Treneva, D.P. Kurmaev
Samara State Medical University, (89, Chapayevskaja Str., 443099, Russia)

For citation: Merzlova P.Ya., Bulgakova S.V., Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A., Kosareva O.V., Treneva E.V., Kurmaev D.P. Anabolic androgenic steroids: effects and associated risks. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 226–235. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-226-235

✉ **Corresponding author:**

Svetlana V. Bulgakova

osteoporosis63@gmail.com

Polina Y. Merzlova, assistant of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0009–0004–6243–6528
Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD (Medicine), Associate Professor, Head of department; ORCID: 0000–0003–0027–1786
Lyudmila A. Sharonova, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000–0001–8827–4919
Yuliya A. Dolgikh, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000–0001–6678–6411
Olga V. Kosareva, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0009–0006–4531–9682
Ekaterina V. Treneva, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000–0003–0097–7252
Dmitrii P. Kurmaev, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000–0003–4114–5233

Summary

Anabolic androgenic steroids (AAS) are pharmacological agents, testosterone derivatives, with a similar structure and mechanisms of action. Replacement therapy with testosterone is the leading method of treating persistent male hypogonadism of various etiologies; however, due to the anabolic effect of AAS on skeletal muscle tissue, this class of drugs is currently widely used by athletes without proper control and supervision by specialists. Such use of AAS is accompanied by serious side effects, which are not always reversible even after discontinuation of testosterone derivatives.

The review presents statistical data on the prevalence of AAS use, describes the mechanisms of anabolic action on skeletal muscles, as well as side effects. Possible negative effects of taking large doses of AAS include suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, increased cardiovascular risks, hepatotoxicity, structural and functional disorders of the nervous system.

The aim of this review is to raise awareness of the effects of AAS on the body, which will help prevent and minimize the risks associated with the uncontrolled use of this class of drugs.

Keywords: anabolic androgenic steroids, testosterone, metabolism, steroid abuse, doping in sports, male infertility, hepatotoxicity

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

Введение

Андроген определяется как вещество, способное связываться с андрогеновым рецептором и активировать его, оказывающее стимулирующее влияние на развитие вторичных мужских половых признаков (андрогенный эффект), а также усиливать рост соматических тканей, прежде всего, мышечной (анаболический эффект) [1, 2]. Основным андрогеном, вырабатываемым в организме человека, является тестостерон. Анаболические андрогенные стероиды (ААС) представляют собой класс фармакологических препаратов, являющихся производными тестостерона и сходными с ним по химической структуре и физиологическому действию [2]. Непосредственно термин ААС можно назвать несколько избыточным, поскольку вторичные мужские половые признаки включают в себя, в том

числе, увеличение и поддержание массы скелетной мускулатуры, то есть, анаболический эффект [1].

В клинической практике препараты тестостерона назначаются пациентам мужского пола с различными формами стойкого необратимого гипогонадизма в качестве заместительной терапии [3, 4]. Один из препаратов группы ААС оксандролон используется в случае мышечной атрофии различного генеза, например, вследствие системных заболеваний, приема больших доз глюкокортикоидов, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [5]. Также изучаются возможности применения оксандролон для профилактики и лечения генерализованной возрастной потери мышечной ткани – саркопении и ассоциированной с ней старческой астении у пациентов пожилого

и старческого возраста, что обосновано самим патогенезом саркопении, поскольку по мере старения организма снижается эндогенная продукция половых стероидов [5,6]. Имеются сведения об эффективности назначения отдельных представителей ААС в рамках комплексной терапии остеопороза и апластической анемии, а также при лечении некоторых форм рака молочной железы у женщин как антиэстрогенов [7, 8].

Положительное влияние ААС на увеличение скелетно-мышечной массы делает привлекательным применение препаратов данного класса без клинических показаний среди спортсменов и культуристов. Согласно результатам крупного метаанализа, включавшего 187 исследований, распространенность использования ААС в общей популяции составила 3,3%, причем частота применения тестостерона и его производных среди мужчин (6,4%) была статистически значимо выше, чем у лиц женского пола (1,6%) [9]. По данным анкетирования, проведенного в 2018 году среди посетителей мужского пола 22 спортивных залов Санкт-Петербурга (всего 550 участников), об использовании ААС сообщили 30,4% опрошенных, при этом максимальная распространенность применения препаратов данного класса отмечена в возрастной категории от 22 до 35 лет, то есть, среди молодых мужчин репродуктивного возраста. Более 1 года принимали ААС 16,1% участников исследования. Основным источником информации о способах и кратности применения ААС был указан Интернет (48,7%). У 17,3% респондентов сформировано негативное отношение к препаратам класса ААС [10].

Использование анаболических агентов профессиональными спортсменами запрещено Всемирным антидопинговым агентством (ВАДА).

Актуальный перечень запрещенных препаратов ВАДА включает эндогенные андрогены и предшественники андрогенов, а также экзогенные синтетические стероиды [11]. Тем не менее, согласно сведениям Международного олимпийского комитета на ААС приходится до 50% всех положительных случаев допинга [12]. На рынке биологически активных добавок доступны для приобретения, так называемые, дизайнерские стероиды – вещества, полученные из известного исходного представителя ААС путем модификации химической формулы, с целью обойти действующее законодательство о контроле оборота лекарственных веществ [13].

Однако широкая распространенность употребления ААС без назначения и периодического контроля врача представляет не столько юридическую, сколько медицинскую проблему. Несмотря на достижения современной фармакологической промышленности, в настоящее время не существует «идеального» анаболического стероида без сопутствующего андрогенного действия [8]. Бесконтрольное использование ААС сопряжено с целым рядом неблагоприятных последствий, таких, как нарушение нормальной эндогенной продукции половых гормонов и, следовательно, репродуктивной функции, сердечно-сосудистые осложнения, гепатотоксичность и негативное влияние на нервно-психическую сферу [14, 15]. Осведомленность о наиболее частых побочных эффектах ААС позволит оценить возможные риски и, вероятно, может способствовать отказу от самостоятельного применения этого класса препаратов без тщательного предварительного обследования и динамического наблюдения квалифицированного специалиста.

Механизм действия и анаболический эффект ААС

Тестостерон синтезируется из холестерина в клетках Лейдига мужских семенников, а также в небольшом количестве в яичниках у женщин и пучковой и сетчатой зонами коры надпочечников у обоих полов. Продукция тестостерона регулируется осью гипоталамус-гипофиз-гонады по принципу отрицательной обратной связи. Низкая концентрация тестостерона оказывает стимулирующее влияние на образование гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в гипоталамусе, который усиливает выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) клетками передней доли гипофиза. ЛГ повышает продукцию тестостерона клетками Лейдига и совместно с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) регулирует сперматогенез в клетках Сертоли яичек. Соответственно, высокий уровень тестостерона блокирует функцию системы гипоталамус-гипофиз-гонады [16]. В организме тестостерон существует в следующих фракциях: свободной, оказывающей биологические эффекты и связанной с транспортными белками: альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) [17].

Препараты класса ААС можно разделить на две группы. Для перорального применения были разработаны 17-альфа-алкилированные стероиды

(оксандролон, станозолол, метилтестостерон). Замена 17-го атома водорода в стероидном кольце на метильную или этильную группу препятствует разрушению стероида при первичном прохождении через портальную систему печени. ААС данной группы необходимо принимать ежедневно для поддержания соответствующей концентрации. При назначении представителей этой группы стоит учитывать их токсическое влияние на печень. Для парентерального (внутримышечного) введения 17-бета-гидроксильная группа молекулы тестостерона подвергается этерификации кислотным фрагментом, что влияет на скорость высвобождения препарата в кровоток. К этой группе ААС относятся тестостерона пропионат, тестостерона энантат, нандролона деканоат, нандролона фенпропионат и дромостанолон. Перечисленные препараты характеризуются более длительным периодом полувыведения и меньшей гепатотоксичностью, чем пероральные стероиды [7, 16, 18].

Попадая в системный кровоток, ААС, подобно эндогенному тестостерону, связываются с белками-переносчиками и транспортируются в ткани организма, где ААС мигрируют из кровеносного русла во внесосудистое пространство и достигают

своих клеток-мишеней [7]. Основной путь реализации физиологических эффектов заключается в связывании ААС с андрогеновыми рецепторами, локализованными в цитоплазме. Образовавшийся рецепторно-стероидный комплекс перемещается в ядро, где связывается с участками хроматина и активирует процесс транскрипции генов, кодирующих специфичные для мышц факторы транскрипции, ферменты и структурные белки [19, 20]. Изменения композиционного состава тела, обусловленные ААС, выражаются в увеличении мышечной массы в сочетании с уменьшением количества жировой ткани. ААС повышают синтез белка скелетной мускулатуры и улучшают рециркуляцию аминокислот в миоцитах [19]. Увеличение массы скелетных мышц вызвано гипертрофией мышечных волокон I и II типов, увеличением ядер мышечных клеток и сателлитных клеток, а также плотности мышечных капилляров [14, 21]. Сателлитные клетки представляют собой тканеспецифичные клетки-предшественники (миобласты), расположенные между мембраной миоцитов и базальной пластинкой. Андрогены стимулируют процесс пролиферации и дифференцировки сателлитных клеток с образованием миоцитов, из которых впоследствии образуются мышечные волокна. Сателлитные клетки и ядра миоцитов

являются основными участками экспрессии андрогеновых рецепторов в скелетной мышечной ткани, что подтверждает миогенный эффект ААС [19]. Андрогеновые рецепторы также экспрессируются в мотонейронах, иннервирующих скелетные мышцы [22]. При длительном применении ААС ингибируют катаболические процессы и распад белка в мышцах, препятствуя связыванию кортизола с глюкокортикоидными рецепторами, что объясняется сродством андрогеновых и глюкокортикоидных рецепторов и способностью тестостерона взаимодействовать с обоими типами рецепторов [14, 19, 23]. Имеются данные о стимулирующем влиянии ААС на продукцию гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 [18]. В результате использования ААС увеличение мышечной массы наиболее выражено в мышцах верхних конечностей, шеи и груди, что можно объяснить высокой концентрацией андрогеновых рецепторов в перечисленных группах мышц [24]. Несмотря на гипертрофию скелетной мускулатуры, вызываемую ААС, данные о влиянии данного класса препаратов на показатели мышечной силы остаются противоречивыми [21, 24], однако ААС позволяют повысить интенсивность силовых тренировок и, тем самым, косвенно способствуют увеличению силы мышц [18].

Влияние ААС на секрецию половых гормонов и репродуктивную функцию у мужчин

Преодолев билипидный слой мембраны клеток андроген-чувствительных тканей, эндогенный тестостерон может, как напрямую связываться с андрогеновым рецептором, вызывая экспрессию генов и реализуя свои биологические эффекты, так и трансформироваться в более активный метаболит дигидротестостерон при участии фермента 5-альфа-редуктазы, а также в эстрадиол под действием фермента ароматазы [7, 25]. Дигидротестостерон обладает более выраженным андрогенным действием, чем тестостерон, появление вторичных половых признаков, активность сальных желез, особенности роста волос, созревание сперматозоидов и либидо обусловлены именно дигидротестостероном [25]. Стоит отметить, что дигидротестостерон не оказывает значительное влияние на увеличение массы мышц, так как 5-альфа-редуктаза экспрессируется в скелетной мышечной ткани в небольшой концентрации [7, 16]. Среди ААС можно выделить группу препаратов с максимально выраженным анаболическим действием и низкой андрогенной активностью (эфиры нандролона), однако применение даже представителей данной группы связано с нежелательными побочными андрогенными эффектами, такими как акне и андрогенная алопеция [7, 25]. Андрогены стимулируют выделение секрета сальными железами кожи, так, по результатам исследования HAARLEM с участием 100 лиц мужского пола, принимавших ААС в течение года, появление акне отметили 28% пациентов [7, 26]. Также имеются данные о выраженной гипертрофии сальных желез, вызванной применением ААС [27]. Несмотря на то, что

предстательная железа является одним из наиболее чувствительных к андрогенам органов, отсутствуют убедительные доказательства о взаимосвязи использования ААС с развитием доброкачественной гиперплазии и злокачественных новообразований предстательной железы, однако в исследовании HARLEM отмечено незначительное повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) вследствие применения ААС [7, 25].

Экзогенное введение ААС, аналогично эндогенному тестостерону подавляет активность оси гипоталамус-гипофиз-гонады посредством механизма отрицательной обратной связи. Рецепторы нейронов аркуатного ядра и преоптической зоны гипоталамуса реагируют на высокую концентрацию половых стероидов уменьшением выработки нейропептида ксипептина – одного из основных регуляторов продукции ГнРГ. Снижение уровня ксипептина приводит к подавлению секреции ГнРГ в гипоталамусе, следовательно, снижается продукция ЛГ и ФСГ в аденогипофизе и уменьшается продукция тестостерона в яичках. Клинически дефицит эндогенного тестостерона проявляется снижением либидо и эректильной дисфункцией. Отсутствие стимулирующего влияния гонадотропинов вызывает атрофические изменения в клетках Лейдига: уменьшение цитоплазмы и уплотнение ядер. В условиях длительной низкой концентрации ФСГ и тестостерона отмечается инволюция семенных канальцев и апоптоз клеток Сертоли, что приводит к выраженному уменьшению объема яичек. Описанные изменения тестикул сопровождаются нарушением сперматогенеза, уменьшением

количества семенной жидкости, снижением доли морфологически нормальных сперматозоидов, и, как итог, бесплодием [7, 15, 25, 28]. Если тестостерон необходим для сперматогенеза, то почему использование его препаратов подавляет данный процесс? Ведущая роль в образовании сперматозоидов отводится именно интратестикулярному тестостерону, уровень которого физиологически примерно в 50–100 раз выше, чем в периферической крови, а при применении ААС данное соотношение нарушается, то есть экзогенное введение препаратов тестостерона не позволяет поддерживать нормальный сперматогенез в условиях гипогонадотропного гипогонадизма [7]. Важно сказать, что необходимость осуществления репродуктивной функции является противопоказанием для назначения заместительной терапии препаратами тестостерона при лечении различных форм гипогонадизма у пациентов мужского пола [3]. Согласно результатам метаанализа, включавшего 33 исследования, применение ААС являлось причиной статистически значимого снижения уровней ЛГ и ФСГ, а также эндогенного тестостерона ($p < 0,001$ во всех случаях) [29]. О развитии эректильной дисфункции сообщили 58% участников исследования HAARLEM [26].

В большинстве случаев гипогонадизм, ассоциированный с приемом ААС, носит обратимый характер. После прекращения приема ААС показатели ЛГ и ФСГ постепенно возвращаются к нормальным значениям в течение 12–24 месяцев [29, 30]. При этом уровень тестостерона длительное время остается ниже референсного интервала или достигает его нижней границы [28, 29]. В исследовании Handelsman и соавт. (2022 г.) у пациентов, принимавших ААС в течение 2 лет, спустя 1 год после отмены препаратов концентрация тестостерона оставалась более низкой, чем в группе плацебо [30]. Хотя клетки Лейдига имеют тенденцию к восстановлению пролиферации после прекращения приема ААС, их количество остается ниже исходных показателей [25]. Нормализация процесса сперматогенеза обычно требует от 6 до 24 месяцев, однако описаны случаи стойкого нарушения фертильности до 3–6 лет [16]. К факторам, влияющим на длительность периода восстановления функции системы гипоталамус-гипофиз-гонады, относятся продолжительность приема ААС, возраст пациента и наличие сопутствующих патологий половой системы [31]. Длительное использование ААС может привести к необратимым изменениям морфологии яичек, что сопряжено с развитием персистирующего гипогонадизма и бесплодием [15].

Эстрадиол, образующийся из препаратов тестостерона путем ароматизации, дополнительно подавляет продукцию гонадотропинов, причем уровень эстрадиола зависит не только от дозы ААС, но и от активности ароматазы, которая увеличивается с течением возраста [32]. Также эстрадиол, оказывая прямое влияние на тестикулы, ингибирует сперматогенез и усугубляет эректильную дисфункцию [7, 31]. Ярким клиническим проявлением избытка эстрадиола на фоне применения ААС является гинекомастия, распространенность которой может достигать 50% среди потребителей препаратов класса ААС [7, 15]. В рамках исследования HAARLEM гинекомастия присутствовала у 19% пациентов [26]. Отдельные представители ААС, такие как станозолол и оксандролон, не способны к конверсии в эстрогены, однако перечисленные препараты обладают выраженным андрогенным эффектом в связи с их структурным сходством с молекулой дигидротестостерона [25].

Достаточно распространенной практикой среди потребителей ААС является использование комбинаций стероидов и препаратов, влияющих на функцию оси гипоталамус-гипофиз-гонады во избежание неблагоприятного влияния производных тестостерона на половую и репродуктивную систему [25]. Одним из таких препаратов является хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), который, подобно ЛГ, способен повышать продукцию тестостерона клетками Лейдига и стимулировать сперматогенез, что объясняется похожим химическим строением ХГЧ и ЛГ [31]. Сообщается о положительном эффекте ХГЧ на восстановление фертильности даже в случаях стойкой азооспермии спустя несколько лет после прекращения приема ААС [25]. Также описаны схемы, в которых ААС сочетаются с селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (кломифен цитрат и тамоксифен) и ингибиторами ароматазы (анастрозол), однако данные о влиянии перечисленных препаратов на восстановление фертильности достаточно ограничены [16, 25, 31]. Более того, имеются сведения об отдельных случаях ухудшения качества семенной жидкости у пациентов, принимавших кломифен цитрат [33]. Таким образом, в настоящее время не существует единого протокола лечения стероид-индуцированного гипогонадизма [16]. Нарушение половой и репродуктивной функций мы можем рассматривать как одни из наиболее значимых осложнений приема ААС, их восстановление требует длительного динамического наблюдения, периодического контроля показателей гормонов и индивидуального подхода в назначении терапии.

Сердечно-сосудистые осложнения приема ААС

Заболевания сердечно-сосудистой системы можно назвать ведущей проблемой мирового здравоохранения, так как сердечно-сосудистые патологии являются наиболее распространенной причиной смертности [34]. Также сердечно-сосудистая система является мишенью в рамках негативного воздействия ААС [15]. Обширный спектр сердечно-сосудистых нарушений вследствие

бесконтрольного применения ААС включает ремоделирование сердца, развитие аритмий, поражение сосудов и изменение реологических свойств крови. Но следует отметить, что заместительная терапия современными препаратами тестостерона в адекватных дозах у мужчин с гипогонадизмом не отличается повышенным сердечно-сосудистым риском по сравнению с плацебо [35].

Механизмы гипертрофии миокарда, опосредованной ААС, сложны и осуществляются по нескольким возможным путям. В кардиомиоцитах экспрессируются андрогеновые рецепторы, и в гипертрофированном миокарде отмечается значимое увлечение концентрации 5-альфа-редуктазы и ароматазы. Также тестостерон способен стимулировать образование компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышая содержание мРНК для синтеза ренина и ангиотензина. За счет увеличения артериального давления, профибротического эффекта ангиотензина II и гиперальдостеронемии, которая приводит к избыточному образованию коллагена, фиброзу и задержке жидкости, РААС вызывает гипертрофию миокарда левого желудочка. Важно упомянуть, что регулярная интенсивная физическая нагрузка также способствует увеличению массы миокарда, поэтому мы можем предположить, что сочетание тренировок и использования ААС оказывает более выраженный эффект на развитие гипертрофической кардиомиопатии [36, 37, 38].

Увеличение массы миокарда вследствие употребления ААС не приводит к повышению сократительной способности и улучшению «производительности» сердца, поскольку значительная часть массы миокарда представлена соединительной тканью, а не кардиомиоцитами. Молекулярные механизмы гипертрофии миокарда, опосредованной приемом ААС, представлены увеличением активности ферментов, усиливающих фиброз, при этом экспрессия тяжелой цепи альфа-миозина, ответственной за сократимость, не изменяется. Описанные изменения также связаны с повреждением структуры щелевых контактов сердечной мышцы и миофибрилл, что приводит к нарушению электрической проводимости миокарда, раскоординированным сокращениям и последующей хронической сердечной недостаточности [36]. Согласно данным исследования HAARLEM, применение ААС в течение 16 недель приводило к увеличению массы левого желудочка сердца на 28,3 грамм ($p < 0,001$), а значение массы миокарда имело положительную корреляцию с еженедельной дозой ААС. В то же время снижение фракции выброса левого желудочка составило около 5%. Представленные структурные и функциональные изменения не приводили к развитию клинически значимой сердечной недостаточности, и имели обратимый характер после отмены ААС [39]. В исследовании 19 летальных сердечно-сосудистых исходов, ассоциированных с применением ААС, по результатам аутопсии гипертрофия миокарда присутствовала в 15 случаях [40].

Аритмогенное действие ААС заключается в их влиянии на передачу ряда нейромедиаторов, включая дофамин, 5-гидрокситриптофан и гамма-аминомасляную кислоту, а также в способности ингибировать обратный захват катехоламинов и увеличивать их концентрацию в рецепторах, что потенциально опасно возникновением сердечной автономной дисфункции и развитием мерцательной аритмии или даже фибрилляции желудочков [37].

При связывании физиологических доз андрогенов с андрогеновыми рецепторами,

локализованными в сосудах, высвобождается оксид азота, который снижает тонус гладких миоцитов сосудистой стенки путем активации калиевых каналов и ингибирования потока ионов кальция, что приводит к снижению тонуса сосудов [41]. Однако повышенная концентрация мужских половых гормонов, которая возникает при употреблении ААС, вызывает эндотелиальную дисфункцию и снижает сосудистую реакцию на воздействие оксида азота [16, 37]. Ранее описанные активация РААС и повышение тонуса симпатической нервной системы дополнительно способствуют повышению артериального давления [7]. В исследовании HAARLEM употребление ААС приводило к увеличению систолического и диастолического артериального давления на 7 и 3 мм рт. ст. соответственно [42]. Снижение показателей артериального давления после отмены ААС свидетельствует, скорее, о функциональных изменениях сосудов, вызванных данным классом препаратов. Из-за противоречивых результатов ряда исследований, гипертония, как последствие применения ААС, вызывает вопросы. Так, непродолжительный прием тестостерона и нандролон в течение 8 недель не способствовал изменениям показателей артериального давления. В другом исследовании употребление ААС приводило к незначительному повышению систолического артериального давления [43].

Супрафизиологические дозы ААС стимулируют активацию агрегации тромбоцитов, предположительно, увеличивая продукцию тромбоксана A2 и подавляя активность простаглицлина и циклооксигеназы. Кроме того, тестостерон напрямую регулирует плотность рецепторов тромбоксана A2, расположенных на тромбоцитах и сосудистых клетках. Описанные механизмы, в совокупности с эритроцитозом, увеличивают вязкость крови [14, 37, 44].

Помимо прямого влияния на миокард и сосуды, ААС способствуют развитию дислипидемии, которая проявляется увеличением концентрации атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Отмечено, что даже заместительная терапия препаратами тестостерона у мужчин с гипогонадизмом, также способствует уменьшению ЛПВП в плазме крови. Концентрация ЛПВП обратно пропорциональна риску атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, однако причинно-следственная связь между данными явлениями до конца не установлена. Негативное влияние на метаболизм липидов особенно выражено у пероральных 17-альфа-алкилированных ААС и является следствием активации печеночной липазы, которая подвергает катаболизму ЛПВП [7, 45]. У пациентов, принимавших ААС, обнаружено увеличение размеров атеросклеротических отложений в коронарных артериях по сравнению с контрольной группой. Также описаны случаи инфаркта миокарда, вызванного окклюзией коронарных артерий, у молодых пациентов мужского пола, употреблявших ААС [46]. Согласно результатам исследования HAARLEM, на фоне применения ААС в течение года, уровень ЛПНП увеличился

на 0,45 ммоль/л, тогда как показатель ЛПВП снизился на 0,4 ммоль/л. У пероральных форм ААС отмечен более выраженный негативный эффект на липидный обмен. Стоит отметить, что исследуемые показатели вернулись к исходному уровню спустя 3 месяца после прекращения приема ААС [42].

Несмотря на то, что артериальная гипертензия и дислипидемия, ассоциированные

с использованием ААС, являются частично обратимыми последствиями, кардиотоксичность супрафизиологических доз данного класса препаратов не вызывает сомнений. Также понимание механизмов повреждения вследствие применения ААС необходимо для проведения дифференциальной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у молодых пациентов мужского пола.

Негативные последствия злоупотребления ААС для гепатобилиарной системы

Гепатотоксичность является достаточно распространенным побочным эффектом ААС, в большей степени характерным для группы 17-альфа-алкилированных стероидов [15]. Имеются данные о взаимосвязи применения ААС с транзитным повышением печеночных ферментов, развитием холестаза, поражением сосудов печени (пелиоз печени) и появлением опухолей печени, включая аденомы и гепатоцеллюлярную карциному [47].

Предполагаемые механизмы повреждения печени включают инфильтрацию паренхимы печени лимфоцитами и нейтрофилами, а также активацию клеток Купфера, что приводит к повышенной продукции провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и ядерный фактор транскрипции-кappaB (NF- κ B). Описанные процессы стимулируют продукцию коллагена звездчатыми клетками печени, вызывая тем самым фиброз печени [15, 48]. ААС также способствуют синтезу коллагена путем активации факторов

транскрипции, необходимых для данного процесса [48]. Применение нандролон деканоата в течение 5 недель приводило к увеличению уровней маркеров некроза печени и накоплению коллагена в ткани печени и портальной системе у крыс [45].

Воспаление связано с окислительным стрессом и развитием митохондриальной дисфункции. В исследовании *in vitro* 2021 года супрафизиологические дозы нандролон ингибировали комплексы I и III дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях, что сопровождалось накоплением активных форм кислорода [49]. В то же время, результаты ряда исследований на животных свидетельствуют о снижении активности глутатиона и антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы вследствие применения высоких доз ААС и активации андрогенового рецептора. В целом, дисфункция митохондрий приводит к нарушению обеспечения энергией гепатоцитов, их дисфункции и некрозу паренхимы печени [15, 48].

Влияние ААС на нервную систему, психику и поведение

Тестостерон и его производные способны взаимодействовать с различными структурами центральной нервной системы (ЦНС), проникая через гематоэнцефалический барьер и связываясь с андрогеновыми рецепторами, которые сосредоточены в стволе мозга, гипоталамусе, миндалевидном теле, гиппокампе и коре головного мозга в достаточно большом количестве. Согласно актуальным данным, применение высоких доз ААС приводит к развитию нейродегенеративных процессов и ускоренному старению головного мозга, нарушению когнитивных функций и психосоциальным расстройствам [15]. По данным функциональной МРТ у спортсменов, употреблявших ААС более 2 лет, наблюдалось нарушение связей миндалевидного тела с гиппокампом и лобной долей головного мозга, а также с различными структурами лимбической системы в сравнении с контрольной группой [50]. Негативное влияние ААС на миндалевидное тело объясняется наибольшей плотностью андрогеновых рецепторов в данной области среди всех структур головного мозга [51]. В другом исследовании, которое включало 82 тяжелоатлетов, принимавших ААС и 68 без употребления каких-либо препаратов, результаты МРТ демонстрируют истончение коры и уменьшение совокупного объема серого вещества головного

мозга у участников исследования с приемом ААС в анамнезе [52]. Описанные анатомические изменения наиболее заметны в префронтальной коре, ответственной за сложные когнитивные процессы и социальные взаимодействия. Особенно негативному воздействию ААС подвержена орбитофронтальная кора, дисфункция которой ассоциирована с жестоким, агрессивным поведением, а также с формированием аддикций [53]. Развитие зависимости от ААС при длительном их применении в высоких дозах также подтверждается активацией дофаминергических путей, через которые формируется привыкание к любым другим психоактивным веществам [14]. Нарушение когнитивных функций у спортсменов, принимавших ААС, выражается в ухудшении зрительно-пространственной памяти, снижении скорости обработки информации и поиска решения задач, определяемых с помощью комплекса нейропсихических тестов [54, 55].

Еще одним неблагоприятным последствием употребления ААС является упомянутое выше асоциальное поведение, проявляющееся повышенной раздражительностью и гневом, которые по мере увеличения продолжительности приема ААС сменяются перепадами настроения, излишней подозрительностью и даже суицидальными

наклонностями [15]. Механизмы развития данных психологических отклонений требуют более детального изучения, однако на данный момент известно, что ААС влияют на синтез и метаболизм ряда нейротрансмиттеров, участвующих в контроле агрессии [45]. Взаимосвязь использования ААС и описанных поведенческих изменений подтверждают данные исследования, в котором приняли участие 492 спортсмена (средний возраст 22,9±4,3 года). Непосредственно на момент исследования принимали ААС 121 человек, а 33 участника исследования имели опыт использования данного класса препаратов. Согласно результатам,

применение ААС связано с повышенным риском развития психопатий и раскованного сексуального поведения [56].

Стоит отметить, что после прекращения приема ААС мужчины нередко отмечают подавленность, тревогу и снижение самооценки. Развитие синдрома отмены можно объяснить стойким подавлением эндогенной продукции тестостерона, прекращение влияния ААС на сигнальные пути в ЦНС, а также уменьшением мышечной массы с течением времени. Перечисленные симптомы являются триггером к самостоятельному возобновлению использования ААС для ряда пациентов [57].

Заключение

Применение ААС мужчинами с целью увеличения скелетной мышечной массы, а также силы мышц, сопряжено с риском развития серьезных осложнений со стороны многих органов и систем. Побочные эффекты варьируются от косметических дефектов, таких как угревая сыпь, до стойкого нарушения фертильности и развития сердечно-сосудистых патологий, опасных для жизни пациента. Осведомленность о последствиях использования ААС может быть полезной врачам

различных специальностей в рамках дифференциальной диагностики при обследовании молодых пациентов мужского пола. Авторы обзора подчеркивают, что описанные негативные эффекты присущи именно бесконтрольному самостоятельному употреблению ААС. Но, вне всяких сомнений, терапия препаратами тестостерона по строгим показаниям и под динамическим наблюдением врача, позволяет улучшить состояние и качество жизни пациентов.

Литература | References

- Handelsman D.J. Commentary: androgens and “anabolic steroids”: the one-headed janus. *Endocrinology*. 2011;152(5):1752–1754. doi: 10.1210/en.2010–1501.
- Kairgaliev D.V., Vasiliev D.V., Gladirev V.V., Ponomarenko D.V., Vnukov V.I. History of the creation of anabolic androgenic steroids (potent substances). *Modern Problems of Science and Education*. 2014, No. 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12595> (date of access: 08/23/2024)
- Кайргалиев Д.В., Васильев Д.В., Гладырев В.В., Пonomarenko Д.В., Внуков В.И. История создания анаболических андрогенных стероидов (сильнодействующих веществ). *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12595> (дата обращения: 23.08.2024)
- Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A. et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):496–507. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12817.
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496–507. doi: 10.14341/omet12817.
- Carrasquillo R., Chu K., Ramasamy R. Novel Therapy for Male Hypogonadism. *Curr Urol Rep*. 2018;19(8):63. Published 2018 Jun 9. doi: 10.1007/s11934–018–0816-x
- Orr R., Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs*. 2004;64(7):725–750. doi: 10.2165/00003495–200464070–00004.
- Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and sarcopenia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(2):141–148. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–141–148.
- Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа и саркопения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(2):141–148. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–141–148.
- Bond P., Smit D.L., de Ronde W. Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1059473. Published 2022 Dec 19. doi: 10.3389/fendo.2022.1059473.
- Basaria S., Wahlstrom J.T., Dobs A.S. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5108–5117. doi: 10.1210/jcem.86.11.7983.
- Sagoe D., Molde H., Andreassen C.S., Torsheim T., Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*. 2014;24(5):383–398. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.01.009.
- Lykhonosov M.P., Babenko A. Yu. The medical aspect of using anabolic androgenic steroids in males attending gyms of Saint-Petersburg. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(1):19–30. (In Russ.) doi: 10.14341/probl9832.
- Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю. Медицинский аспект использования анаболических андрогенных стероидов у мужчин, посещающих тренажерные залы Санкт-Петербурга. *Проблемы Эндокринологии*. 2019;65(1):19–30. doi: 10.14341/probl9832.
- World anti-doping code international standard prohibited list. Canada. World Anti-Doping Agency. 2024. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023–09/2024list_en_final_22_september_2023.pdf Accessed: 23.08.2024.
- Esposito M., Licciardello G., Privitera F. et al. Forensic Post-Mortem Investigation in AAS Abusers: Investigative Diagnostic Protocol. A Systematic Review. *Diagnostics*

- (*Basel*). 2021;11(8):1307. Published 2021 Jul 21. doi: 10.3390/diagnostics11081307.
13. Rahnema C.D., Crosnoe L.E., Kim E.D. Designer steroids – over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology*. 2015;3(2):150–155. doi: 10.1111/andr.307.
 14. Wenbo Z., Yan Z. The Uses of Anabolic Androgenic Steroids Among Athletes; Its Positive and Negative Aspects- A Literature Review. *J Multidiscip Healthc*. 2023;16:4293–4305. Published 2023 Dec 29. doi: 10.2147/JMDH.S439384.
 15. Stojko M., Nocoň J., Pilát P. et al. Innovative Reports on the Effects of Anabolic Androgenic Steroid Abuse-How to Lose Your Mind for the Love of Sport. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(8):1439. Published 2023 Aug 8. doi: 10.3390/medicina59081439.
 16. Lykhonosov M.P., Babenko A. Yu. Prevalence of anabolic androgenic steroid use, its effect on the male pituitary-gonadal axis, and the possibility of reproductive rehabilitation. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):124–133. (In Russ.) doi: 10.14341/probl9997.
Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю. Распространенность использования андрогенных анаболических стероидов, их влияние на систему гипофиз-гонады у мужчин и возможности репродуктивной реабилитации. *Проблемы Эндокринологии*. 2019;65(2):124–133. doi: 10.14341/probl9997.
 17. Goldman A.L., Bhasin S., Wu F.C.W., Krishna M., Matsumoto A.M., Jasuja R. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017;38(4):302–324. doi: 10.1210/er.2017–00025.
 18. Ganesan K., Rahman S., Zito P.M. Anabolic Steroids. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 23, 2023.
 19. Dubois V., Laurent M., Boonen S., Vanderschueren D., Claessens F. Androgens and skeletal muscle: cellular and molecular action mechanisms underlying the anabolic actions. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(10):1651–1667. doi: 10.1007/s00018–011–0883–3.
 20. Santos H.O., Haluch C.E. Downregulation of androgen receptors upon anabolic-androgenic steroids: a cause or a flawed hypothesis of the muscle-building plateau? *Muscles*. 2022;1(2): 92–101. doi: 10.3390/muscles1020010.
 21. Yu J.G., Bonnerud P., Eriksson A., Stål P.S., Tegner Y., Malm C. Effects of long term supplementation of anabolic androgen steroids on human skeletal muscle. *PLoS One*. 2014;9(9): e105330. Published 2014 Sep 10. doi: 10.1371/journal.pone.0105330.
 22. Matsumoto A., Arai Y., Prins G.S. Androgenic regulation of androgen receptor immunoreactivity in motoneurons of the spinal nucleus of the bulbocavernosus of male rats. *J Neuroendocrinol*. 1996 Jul;8(7):553–9. doi: 10.1046/j.1365–2826.1996.04899.x.
 23. Quattrocchi M., Zelikovitch A.S., Salamone I.M., Fischer J.A., McNally E.M. Mechanisms and Clinical Applications of Glucocorticoid Steroids in Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(1):39–52. doi: 10.3233/JND-200556.
 24. García-Arnés J.A., García-Casares N. Doping and sports endocrinology: anabolic-androgenic steroids. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222(10):612–620. doi: 10.1016/j.rceng.2022.09.003.
 25. El Osta R., Almont T., Diligent C., Hubert N., Eschwège P., Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl*. 2016;26:2. Published 2016 Feb 6. doi: 10.1186/s12610–016–0029–4.
 26. Smit D.L., Buijs M.M., de Hon O., den Heijer M., de Ronde W. Positive and negative side effects of androgen abuse. The HAARLEM study: A one-year prospective cohort study in 100 men. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(2):427–438. doi: 10.1111/sms.13843.
 27. Scott M.J. 3rd, Scott A.M. Effects of anabolic-androgenic steroids on the pilosebaceous unit. *Cutis*. 1992;50(2):113–116.
 28. Solanki P., Eu B., Smith J., Allan C., Lee K. Physical, psychological and biochemical recovery from anabolic steroid-induced hypogonadism: a scoping review. *Endocr Connect*. 2023;12(12): e230358. Published 2023 Oct 19. doi: 10.1530/EC-23–0358.
 29. Christou M.A., Christou P.A., Markozannes G., Tsa-tsoulis A., Mastorakos G., Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2017;47(9):1869–1883. doi: 10.1007/s40279–017–0709-z.
 30. Handelsman D.J., Desai R., Conway A.J. et al. Recovery of male reproductive endocrine function after ceasing prolonged testosterone undecanoate injections. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(3):307–318. Published 2022 Jan 28. doi: 10.1530/EJE-21–0608.
 31. Desai A., Yassin M., Cayetano A., Tharakan T., Jayasena C.N., Minhas S. Understanding and managing the suppression of spermatogenesis caused by testosterone replacement therapy (TRT) and anabolic-androgenic steroids (AAS). *Ther Adv Urol*. 2022;14:17562872221105017. Published 2022 Jun 26. doi: 10.1177/17562872221105017.
 32. Lakshman K.M., Kaplan B., Travison T.G. et al. The effects of injected testosterone dose and age on the conversion of testosterone to estradiol and dihydrotestosterone in young and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3955–3964. doi: 10.1210/jc.2010–0102.
 33. Pasqualotto F.F., Fonseca G.P., Pasqualotto E.B. Azoospermia after treatment with clomiphene citrate in patients with oligospermia. *Fertil Steril*. 2008;90(5):. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.036.
 34. Fact sheet: The top 10 causes of death worldwide. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 26.09.2024).
Информационный бюллетень: 10 ведущих причин смерти в мире. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 26.09.2024).
 35. Lincoff A.M., Bhasin S., Flevaris P. et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(2):107–117. doi: 10.1056/NEJMoa2215025.
 36. Fadah K., Gopi G., Lingireddy A., Blumer V., Dewald T., Mentz R.J. Anabolic androgenic steroids and cardiomyopathy: an update. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1214374. Published 2023 Jul 26. doi: 10.3389/fcvm.2023.1214374.
 37. Liu J.D., Wu Y.Q. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(18):2229–2236. doi: 10.1097/CM9.0000000000000407.
 38. Reckelhoff J.F. Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations. *Hypertension*. 2005;45(2):170–174. doi: 10.1161/01.HYP.0000151825.36598.36.
 39. Smit D.L., Voogel A.J., den Heijer M., de Ronde W. Anabolic Androgenic Steroids Induce Reversible Left Ventricular Hypertrophy and Cardiac Dysfunction. Echocardiography Results of the HAARLEM Study.

- Front Reprod Health.* 2021;3:732318. Published 2021 Sep 1. doi: 10.3389/frph.2021.732318.
40. Frati P., Busardò F.P., Cipolloni L., Dominicis E.D., Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) related deaths: autoptic, histopathological and toxicological findings. *Curr Neuroparmacol.* 2015;13(1):146–159. doi: 10.2174/1570159X13666141210225414.
41. Cai J.J., Wen J., Jiang W.H., Lin J., Hong Y., Zhu Y.S. Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(2):183–196. doi: 10.11909/j.issn.1671–5411.2016.02.003.
42. Smit D.L., Grefhorst A., Buijs M.M., de Hon O., den Heijer M., de Ronde W. Prospective study on blood pressure, lipid metabolism and erythrocytosis during and after androgen abuse. *Andrologia.* 2022;54(4): e14372. doi: 10.1111/and.14372.
43. McCullough D., Webb R., Enright K.J. et al. How the love of muscle can break a heart: Impact of anabolic androgenic steroids on skeletal muscle hypertrophy, metabolic and cardiovascular health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):389–405. doi: 10.1007/s11154–020–09616-y.
44. Patané F.G., Liberto A., Maria Maglito A.N. et al. Nandrolone Decanoate: Use, Abuse and Side Effects. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(11):606. Published 2020 Nov 11. doi: 10.3390/medicina56110606.
45. Albano G.D., Amico F., Cocimano G. et al. Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. *Healthcare (Basel).* 2021;9(1):97. Published 2021 Jan 19. doi: 10.3390/healthcare9010097.
46. Baggish A.L., Weiner R.B., Kanayama G. et al. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation.* 2017;135(21): 199–2002. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945.
47. Niedfeldt M.W. Anabolic Steroid Effect on the Liver. *Curr Sports Med Rep.* 2018;17(3):97–102. doi: 10.1249/JSR.0000000000000467.
48. Petrovic A., Vukadin S., Sikora R. et al. Anabolic androgenic steroid-induced liver injury: An update. *World J Gastroenterol.* 2022;28(26):3071–3080. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3071.
49. Agriesti F., Tataranni T., Pacelli C. et al. Nandrolone induces a stem cell-like phenotype in human hepatocarcinoma-derived cell line inhibiting mitochondrial respiratory activity. *Sci Rep.* 2020;10(1):2287. Published 2020 Feb 10. doi: 10.1038/s41598–020–58871–1.
50. Kaufman M.J., Janes A.C., Hudson J.I. et al. Brain and cognition abnormalities in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Depend.* 2015;152:47–56. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.04.023.
51. Westlye L.T., Kaufmann T., Alnæs D., Hullstein I.R., Bjørnebekk A. Brain connectivity aberrations in anabolic-androgenic steroid users. *Neuroimage Clin.* 2016;13:62–69. Published 2016 Nov 17. doi: 10.1016/j.nicl.2016.11.014.
52. Bjørnebekk A., Walhovd K.B., Jørstad M.L. et al. Structural Brain Imaging of Long-Term Anabolic-Androgenic Steroid Users and Nonusing Weightlifters. *Biol Psychiatry.* 2017;82(4):294–302. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.06.017.
53. Hauger L.E., Westlye L.T., Fjell A.M., Walhovd K.B., Bjørnebekk A. Structural brain characteristics of anabolic-androgenic steroid dependence in men. *Addiction.* 2019;114(8):1405–1415. doi: 10.1111/add.14629.
54. Kanayama G., Kean J., Hudson J.I., Pope H.G.Jr. Cognitive deficits in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Depend.* 2013;130(1–3):208–214. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.11.008.
55. Bjørnebekk A., Westlye L.T., Walhovd K.B., Jørstad M.L., Sundseth Ø.Ø., Fjell A.M. Cognitive performance and structural brain correlates in long-term anabolic-androgenic steroid exposed and nonexposed weightlifters. *Neuropsychology.* 2019;33(4):547–559. doi: 10.1037/neu0000537.
56. Nelson B.S., Hildebrandt T., Wallisch P. Anabolic-androgenic steroid use is associated with psychopathy, risk-taking, anger, and physical problems. *Sci Rep.* 2022;12(1):9133. Published 2022 Jun 1. doi: 10.1038/s41598–022–13048-w.
57. Anawalt B.D. Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2490–2500. doi: 10.1210/jc.2018–01882.