

УДК 612.616.31-092

ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ У МУЖЧИН: ЛЕЧИТЬ, НЕ ЛЕЧИТЬ, КОМУ ЛЕЧИТЬ?

Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Дзантиева Е.О., Коган М.И.

ГБОУ ВПО Ростовский Государственный Медицинский Университет
Минздрава России, кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека
с курсом детской урологии - андрологии, Ростов-на-Дону

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29, тел: (863)2014448
Эл. почта: dept_kogan@mail.ru, docgzs@yandex.ru, ibishev22@mail.ru

Резюме. В статье представлен обзор литературы, отражающий современные представления о клиническом значении возрастного андрогенного дефицита и необходимости его коррекции. Обобщены результаты исследований, продемонстрировавшие эффективность и безопасность заместительной гормональной терапии. Авторы указывают на необходимость врачам всех специальностей понимать и видеть преимущества заместительной терапии. Но приоритет в назначении и мониторинге терапии должен оставаться за урологом и эндокринологом.

Ключевые слова: тестостерон, гипогонадизм, заместительная терапия тестостероном, метаболический синдром.

LATE ONSET HYPOGONADISM: TO TREAT, NOT TO TREAT AND WHO MUST TREAT?

Gusova Z.R., Ibishev H.S., Dzantieva E.O., Kogan M.I.

The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Abstract. The article presents a review of the literature, which indicate the current understanding of the clinical significance of late onset hypogonadism and types of its correction. The results of studies demonstrate the efficacy and safety of hormone replacement therapy. The authors point to the need for health care professionals to understand and see the benefits of substitution treatment. But the priority in the appointment and monitoring of therapy should be for the urologist and endocrinologist.

Key words: testosterone, hypogonadism, testosterone replacement therapy, metabolic syndrome.

Бурное развитие медицинской науки в прошлом веке способствовало накоплению большого количества знаний в различных ее областях, что привело к появлению в клинической практике многочисленных узких специальностей. С одной стороны, этот процесс, безусловно, способствовал накоплению и совершенствованию знаний врача в определенной области деятельности, а с другой,

привел к утрате системного (комплексного) взгляда такого специалиста на пациента.

Экологический и социальный стресс, урбанизация, ускорение темпов жизни, отступление от принципов здорового образа жизни, характерные для современного человека, привели к появлению пациентов с полиморбидной патологией, требующей широкого взгляда на больного человека. Такая тенденция повышает требования к профессиональным знаниям и эрудиции врача, с одной стороны, с другой – безусловно, диктует необходимость взаимопонимания и тесного сотрудничества специалистов двух – трех или даже нескольких специальностей в лечении современных пациентов. Одной из таких проблем является вопрос андрогенного дефицита у мужчин старших возрастных групп. В современной литературе это состояние принято называть возрастным гипогонадизмом.

Актуальность проблемы возрастного гипогонадизма обусловлена стремительным ростом количества пожилых мужчин в большинстве развитых стран мира. Если, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, количество мужчин в возрасте старше 65 лет в мире в 2000 году составляло 400 миллионов, то к 2025 году прогнозируется удвоение данного показателя, а в 2050 количество пожилых мужчин составит более 2 миллиардов [1].

Известно, что уровень тестостерона в крови у мужчин достигает максимального уровня к 20–30 годам, а затем постепенно снижается примерно на 1–2% в год [2].

Следует отметить, что данное снижение имеет выраженные индивидуальные временные и клинические особенности, чем объясняются значительные колебания показателей частоты встречаемости возрастного гипогонадизма по данным разных исследований [3,4]. Тем не менее в настоящее время не вызывает сомнений, что, по крайней мере, у части мужчин снижение уровня тестостерона является непосредственной причиной развития различных клинических проявлений, сопровождающих процесс старения [5,6,7].

Клинические проявления дефицита тестостерона у мужчин неспецифичны и очень разнообразны. Зачастую они маскируются под различные соматические,

неврологические и, нередко, психопатические состояния. Пациенты часто годами получают безуспешную симптоматическую терапию, в то время как истинная причина их нездоровья остается не диагностированной [8, 9, 10, 11]. В тоже время, в арсенале врачей сегодня имеются знания, подкрепленные солидной доказательной базой, и препараты для проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Однако, часто врачи стараются не проводить гормональное лечение у мужчин, опасаясь повышения риска развития опухолевого процесса, эритремии и сердечно-сосудистых проблем. [12, 13, 14]. Некоторых коллег вовсе отпугивает понятие гормонотерапия без особого понимания ее смысла и клинических возможностей. В этой связи, авторы настоящего обзора планируют ответить на два риторических вопроса: необходимо ли диагностировать и лечить возрастной гипогонадизм и кто из узких специалистов должен заниматься лечением и мониторингом дефицита половых гормонов у мужчин?

Для ответа на первый вопрос, целесообразно просто проанализировать результаты многочисленных исследований прошлых лет, продемонстрировавших высокую степень ассоциации возрастного дефицита тестостерона с развитием целого спектра заболеваний.

Так, одной из важных причин высокой смертности мужчин от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является несвоевременное выявление и неадекватная коррекция факторов метаболического риска [15]. При этом возрастной гипогонадизм рассматривается одним из ведущих факторов риска ИБС [16, 17]. В ряде исследований показана связь между уровнем тестостерона в сыворотке и показателями липидного спектра. В большинстве работ выявлена положительная корреляционная связь между уровнем тестостерона и ХС ЛПВП и отрицательная между содержанием в сыворотке ОХС, ХС ЛПНП и тестостерона [17, 18]. Ряд авторов показывают, что уровень свободного тестостерона достоверно ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом [19]. В работе G.V. Phillips и соавт. была получена корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий соотношении с увеличением толщины «интима-медиа» сонной артерии [17, 19]. Другое кардиологиче-

ское исследование - Tromso Study, в котором изучалась связь андрогенного дефицита с высоким риском ССЗ, показало, что содержание общего тестостерона имеет отрицательную корреляцию с уровнем систолического и диастолического артериального давления. При этом выявлена взаимосвязь концентрации общего тестостерона и массы миокарда левого желудочка [20], что рассматривается как самостоятельный фактор риска преждевременной смерти пациентов.

Впервые в 70-х гг. XX в. продемонстрирована связь между половыми гормонами и уровнем глюкозы, инсулина, параметрами липидного обмена у мужчин с инфарктом миокарда [21]. В последующем неоднократно в рамках масштабных исследований была подтверждена тесная взаимосвязь андрогенного дефицита, сахарного диабета (СД) и метаболического синдрома (МС) у мужчин [22,23]. По данным отдельных проспективных исследований, именно низкий уровень тестостерона предшествует развитию абдоминального ожирения с последующим формированием МС и СД [23, 24.]. А многие авторы рассматривают дефицит тестостерона в качестве одного из компонентов МС и самостоятельным фактором кардиоваскулярного риска у мужчин [10, 24.].

По данным Массачусетского исследования старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS), завершившегося в 2002 г. прогрессирующее снижение уровней общего и свободного тестостерона приводит к патологическим изменениям во многих органах и тканях, сопровождающимся снижением качества жизни, наиболее ярким проявлением которого, по данным того же исследования, является эректильная дисфункция (ЭД) [2]. А исследования последующих лет (2004 – 2011) продемонстрировали взаимосвязь сексуальной дисфункции, от снижения либидо до тяжелой степени ЭД, в зависимости от степени выраженности андрогенного дефицита [10, 22, 25, 26].

На сегодняшний день четко показано, что снижение уровня тестостерона, сопровождающее старение мужчин, является причиной не только определенных заболеваний, но часто выступает фактором их общего нездоровья. При этом годами пациенты испытывают мучительные проявления физического и психологического дискомфорта (снижение мышечной массы, недостаток энер-

гии, быструю утомляемость, раздражительность, плохой сон, болевые синдромы в мышцах, потливость, приливы, перепады настроения, депрессии, когнитивные нарушения), резистентные к метаболической и психотропной терапии [27, 28].

Независимые друг от друга исследования Oury F. и соавт. и Schuh-Huerta S.M с соавт. продемонстрировали четкую связь возрастного гипогонадизма с прогрессирующим снижением массы костной ткани, саркопенией и дегенеративными изменениями хрящевых поверхностей суставов с развитием остеопороза и остеоартроза [29,30].

С другой стороны в настоящее время накоплен колоссальный опыт заместительной терапии андрогенами, свидетельствующий о бесспорной эффективности ее в отношении профилактики и лечения многочисленных заболеваний. Следует отметить, что терапия, направленная на восполнение андрогенного дефицита, имеет достаточно солидную историю. Так, Thomas H.B. и Hill R.T. еще в 1940 г. впервые успешно применили препарат тестостерона для лечения андрогенной недостаточности у мужчин. Долгое время показаниями для применения считались только классические формы врождённого или приобретённого гипогонадизма в молодом возрасте. Однако в последнее время показания значительно расширились за счёт использования терапии андрогенами в лечении возрастного гипогонадизма и сопутствующих ему заболеваний. В широкомасштабном исследовании Jockenhovel и соавт. (2004) при сроках наблюдения до 24-х месяцев проводили терапию тестостерона ундеканонатом с 12-недельными интервалами. Авторы отметили улучшение настроения и сексуальной функции, стабилизацию гемодинамических и метаболических показателей здоровья пациентов. За весь период исследования уровень тестостерона всегда оставался в пределах нормы, не было супрафизиологических пиков уровня гормона в крови, не отмечено отрицательного влияния на предстательную железу и гематологические параметры [31]. Многолетние исследования Zitzmann M. и соавт. (2006- 2013) демонстрируют убедительные данные о том, что на фоне постоянного применения ЗГТ у мужчин наблюдается постепенное

восстановление уровня тестостерона крови, стабильное снижение содержания эстрадиола и гипофизарных гормонов крови при умеренном повышении в физиологических рамках концентрации сывороточного гемоглобина. Авторы наглядно демонстрируют снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов на фоне проводимой терапии, снижение уровней ОХ и ХС ЛПНП, стабилизацию АД, а также увеличение минеральной плотности костной ткани при отсутствии отрицательных воздействий на предстательную железу [22, 32]. Причем в основу последних публикаций авторов положен отчет многоцентрового исследования IPASS (International Post-Authorization Surveillance Study), в котором приняло участие 1493 пациента из 23 стран мира [32]. В сравнительном исследовании DIMALITE (Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone), опубликованном в 2007 г., изучалась эффективность терапии препаратами тестостерона у мужчин в возрасте 35-70 лет с СД 2 типа в рамках метаболического синдрома и с низким уровнем свободного тестостерона крови. В течение 12-недель изучалась динамика метаболических факторов в двух группах мужчин: 1-я группа мужчин получала рекомендации по изменению образа жизни, а во 2-й группе наряду с этим назначен курс заместительной терапии тестостероном. В целом в обеих группах были получены позитивные и достоверные изменения. Однако во 2-й группе метаболические эффекты оказались более выраженными, а именно: отмечалось снижением индекса массы тела на 17%, окружности талии на 10%, концентрации гликированного гемоглобина на 16%, триглицеридов на 48% и ХС ЛПВП на 20% [33].

Интересно, что ЗГТ с применением тестостерона улучшает симптомы стенокардии у мужчин с ИБС, а именно уменьшается время наступления депрессии сегмента ST на 1 мм [34]. Результаты серии исследований свидетельствуют, что тестостерон улучшает кровоснабжение миокарда у мужчин с ИБС, в частности увеличивается диаметр коронарных артерий, увеличивается толерантность к физической нагрузке. Эффективность тестостерон-терапии изучена также у мужчин с хронической сердечной недостаточностью

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у 76 мужчин с умеренной хронической сердечной недостаточностью терапия с применением тестостерона улучшила толерантность к физической нагрузке [35, 34]. Таким образом, тестостерон улучшает функциональное состояние миокарда, а также снижает сердечно-сосудистый риск.

О более значимом положительном эффекте терапии ССЗ на фоне коррекции возрастного андрогенного дефицита у мужчин свидетельствуют пока ещё немногочисленные отечественные данные. По данным отечественных исследователей Е.Н. Ариной (2007), Калинин С.Ю. и соавт. (2008) показан достоверный рост уровня свободного и общего тестостерона на фоне ЗГТ, а также стабильное поддержание на нормальных концентрациях в дальнейшем. Наряду с этим отмечалось постепенное, но стабильное снижение уровня ОХ и ТГ, достоверный рост уровня ХС ЛПВП, в группе пациентов, получавших ЗГТ. Нормализация содержания тестостерона на фоне андрогенотерапии уже к 30-й неделе от начала лечения сопровождалась достоверным снижением ИМТ, объема талии [2], что свидетельствует о положительном влиянии тестостерона на регресс висцерального ожирения — основного критерия МС [36, 37, 38]. Исследования, проводимые в Ростовском НИИ Урологии под руководством Когана М.И., также продемонстрировали положительное влияние ЗГТ на метаболические процессы, восстановление эректильной функции и сокращение продолжительности реабилитационного периода после оперативного лечения пациентов с урологической патологией [39, 40, 41].

Таким образом, назначение препаратов тестостерона пациентам, страдающим гипогонадизмом, позволяет повысить у них уровень энергии, мотивации и выносливости, а также скорректировать многие важные показатели: уменьшить массу тела, объем талии, стабилизировать артериальное давление, восстановить толерантность к глюкозе, минимизировать риск развития системного атеросклероза, избежать развития саркопении и остеопороза. При этом следует помнить, что возрастной гипогонадизм является хроническим состоянием, некоторые эффекты терапии проявляются через несколько месяцев, а порой, через 2-3

года терапии. Это означает, что курс может быть длительным, непрерывным и, по возможности, комфортным.

Естественно возникает другой вопрос - кто же сегодня должен заниматься лечением возрастного гипогонадизма?

Учитывая представленные выше данные о влиянии дефицита тестостерона на формирование и прогрессирующее течение многочисленных заболеваний, становится понятным, что любой специалист, занимающийся клинической практикой и заинтересованный в эффективности проводимой им терапии должен понимать и видеть место ЗГТ при дефиците тестостерона в своей сфере деятельности.

К кардиологу и терапевту такой пациент обратится с жалобами на нестабильность артериального давления, боли в области сердца, дислипидемию, часто не купирующиеся традиционной терапией. У невролога и психиатра будет долго наблюдаться и безуспешно лечиться по поводу астенического синдрома, остеохондроза, хронической тазовой боли, депрессии, прогрессирующего снижения когнитивного потенциала. У стоматолога будут возникать проблемы при лечении пародонтоза, рецидивирующего сиалоза. Травматологи могут недоумевать по поводу низкоэнергетических переломов позвоночника и конечностей у такого мужчины. Потребуется многочисленные антирезорбтивные и метаболические препараты, чтобы преодолеть проблемы восстановления поврежденной кости.

Но, если во многих таких ситуациях, коллеги будут знать и помнить о масштабах возрастного гипогонадизма и возможностях современной гормонотерапии, то эффективность лечения данного контингента больных существенно возрастет.

При этом терапевтам, кардиологам, специалистам хирургических служб ни в коем случае не надо тратить время на освоение тонкостей искусства гормонотерапии. Этим уже много лет занимаются урологи и эндокринологи, давно осознавшие необходимость тесного сотрудничества в решении многих вопросов мужского здоровья, особенно у пациентов старшего возраста. Эндокрино-

лог всегда поможет диагностировать дефицит тестостерона и обозначить соматические и метаболические показания для гормонотерапии. Но только уролог полноценно может исключить все противопоказания и риски к данной терапии. Следует отметить, что широкое назначение препаратов тестостерона до сих пор ограничивает боязнь канцерогенеза в представлениях самих пациентов и их лечащих врачей. Долгое время считалось, что андрогены являются стимуляторами пролиферативных процессов в предстательной железе. Однако исследования последних лет опровергают это мнение, основанное на единичных наблюдениях, проведённых в прошлом столетии. Сегодня доказано, что андрогенотерапия безопасна в отношении заболеваний предстательной железы [42, 43]. Кроме того, гипогонадизм рассматривается как фактор, ассоциированный с более тяжёлым и агрессивным течением рака предстательной железы. Работы, проведённые в Европе и США, показали, что частота развития рака простаты на фоне андрогенотерапии не превышает частоту выявления данной патологии в популяции мужчин, не получающих терапию препаратами тестостерона, а коррекция гипогонадизма позволяет уменьшить выраженность симптомов основного заболевания, повысить качество жизни, а в ряде случаев повлиять на её продолжительность [10, 23, 25, 41].

Однако, в каждом конкретном случае необходимо тщательное обследование пациента со стороны уролога с проведением трансректального пальцевого исследования и УЗИ предстательной железы, контроля уровня простатоспецифического антигена. При отсутствии противопоказаний со стороны урологического статуса, коллега-эндокринолог определится с препаратом выбора для конкретного пациента, подберет дозу и режим его приема, поможет провести коррекцию сопутствующей метаболической терапии. Дальнейший мониторинг пациента и его медицинских проблем при правильном понимании целей и возможностей ЗГТ, безусловно, могут проводить все специалисты, заинтересованные в полноценном и эффективном лечении своих пациентов.

Ответы на поставленные авторами в начале обзора вопросы сформулированы в выводах.

Выводы. С возрастом происходит, казалось бы, естественный процесс снижения продукции тестостерона у мужчин. Нередко этот процесс сопровождается соматическими, метаболическими, психологическими и сексуальными проблемами, что в совокупности снижает качество жизни современных мужчин.

Заместительная терапия препаратами тестостерона, при отсутствии противопоказаний к ее проведению, повышает эффективность лечения эректильной дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и метаболического синдрома, остеопороза, астенического синдрома и психологических проблем у мужчин, что обуславливает целесообразность своевременной диагностики гипогонадизма и включения ЗГТ в схемы традиционной терапии пациентов с выше обозначенными проблемами.

Только согласованные совместные решения в отношении показаний и противопоказаний, препарата выбора, режима терапии и дальнейшего мониторинга состояния пациента со стороны уролога и эндокринолога, а также специалиста любой другой области медицины позволят превратить терапию в искусство: для врача – искусство дарить исцеление, а для больного – ощущать себя здоровым и счастливым.

Литература

1. Morales, A. Andropause: a misnomer for a true clinical entity / A. Morales, JPW. Heaton, CC. Carson // J Urol. – 2000, Vol. 163. - P. 705-712.
2. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study / A.B. Araujo, A.B. O'Donnell, D.J. Brambilla et al. // J. Clin. Endocrinol, metab. – 2004, Vol. 89. - P. 5920-5926.
3. Anawalt, BD. Neuroendocrine aging in men. Andropause and somatopause / BD. Anawalt, GR. Merriam // Endocrinol Metab Clin North Am. - 2001. - №30. - P. 647-669.
4. Arver, S. Current guidelines for the diagnosis of testosterone deficiency / S. Arver, M. Lehtihet // Front. Horm. Res. – 2009, Vol. 37. - P. 5-20.

5. Kalyani, R.R. Male hypohonadism in systemic disease / R.R. Kalyani, S. Gavi-
ni, A.S. Dobs // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2007, Vol. 36 №2 - P. 333-
248.
6. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men / A. Morales, J. Buvat, L.J.
Gooren et al. // *J Sex Med.* - 2004. - № 1. - P. 69-81.
7. Moncada, I. Testosterone and men's quality of life / I. Moncada // *Aging Male.*
– 2006, Vol. 9. – P. 889-913.
8. Jockenhovel, F. Practical aspects of testosterone substitution / F. Jockenhovel //
Aging Male. - 2002. Vol. 5 (Suppl 1). - P. 21-32
9. Morales, A., International Society for the Study of the Aging Male. Investiga-
tion, treatment and monitoring of late onset hypogonadism of males. Official recom-
mendations of IS-SAM. International Society for the Study of the Aging Male / A.
Morales, B. Lunenfeld // *Aging Male.*- 2002. Vol. 5, № 2. - P. 74-86.
10. Дедов, И.И. Возрастной андрогенный дефицит / И.И. Дедов, С.Ю.
Калинченко. - М.: Практическая медицина, 2006. - С. 150-160.
11. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study /
T. Mulligan, M. F. Frick, Q.C. Zuraw et al. // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006, Vol. 60, №
7. - P. 762-769.
12. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging
males / J. Morley, E. Charlton, P. Patrick et al. // *Metabolism.* – 2000, Vol. 49. – P.
1239-1242.
13. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment
of androgen deficiency / C. Moore, D. Huebler, T. Zimmermann et al. // *Eur. Urol.* –
2004, Vol. 46. – P. 80-87.
14. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men
with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized
controlled trial / X. Cai, Y. Tian, T. Wu et al. // *Asian. J. Androl.* - 2013.
15. Мамедов, М.Н. Определение суммарного сердечно-сосудистого риска в
клинической практике. / М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина. // *Руководство для
врачей.* – М., 2008. - С. 20-34.

16. Phillips, G.B. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men / G.B. Phillips, B.H. Pinkernell, T.Y. Jing // *Arterioscler. Thromb.* – 1994, Vol. 14, № 5 - P. 701-706.
17. Siemihska, L. Serum free testosterone in men with coronary artery atherosclerosis / L. Siemihska, C. Wojciechowska, E. Swietochowska // *Med. Sci. Monit.* – 2003, Vol. 9, № 5 - P. 162-166.
18. Moncada, I. Testosterone and men's quality of life / I. Moncada // *Aging Male.* – 2006, Vol. 9. – P. 189-913
19. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men / M. Mutter, A.W. Beld, M.L. Bots et al. // *Circulation.* – 2004, Vol. 109, № 17 - P. 2074-2079.
20. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study / J. Svartberg, T. Jenssen, J. Sundsfjord et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004, Vol.150, № 1 - P. 65-71.
21. Phillips, C.B. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction / C.B. Phillips, B. Gerald // *PNAS.* – 1977, Vol. 74. - P. 1729-1733
22. Zitzmann, M. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men / M. Zitzmann, S. Faber, E. Nieschlag // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006, Vol. 91. – P. 4335-4343.
23. Дефицит тестостерона и соматическая патология / А.Л. Вёрткин, Л.Ю. Моргунов, Е.Н. Аринина и др. // *Лечащий врач.* - 2006. - № 10. - С. 12-16.
24. Анализ соматических изменений при возрастном гипогонадизме. / А.Н. Ильницкий, В.В. Башук, К.И. Прощаев и др. // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – №5. – С.68-72.
25. Мамедов, М.Н. Эректильная дисфункция, андрогенодефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: комплексный подход к проблемам мужского здоровья / Мамедов, М.Н. // *Научно-методическое пособие.* - Москва. 2008. - 23 с.

26. Роживанов, Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин // Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. 2-е изд. под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М., 2013. - С. 754-770.

27. Аринина Е.Н. Влияние тестостерона ундеканата на качество жизни и факторы кардиоваскулярного риска у мужчин с метаболическим синдромом: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 2007. - С. 6-14.

28. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции / Ю.Г. Аляев, В.А., Григорян, М.Е. Чалый и др. // Врачебное сословие. -2006. - № 5. - С. 50.

29. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton / F. Oury, G. Sumara, O. Sumara et al. // Cell. – 2011, Vol. 144, №5 – P. 796–809

30. Schuh-Huerta, S.M. Reproductive biology: bone returns the favour / S.M. Schuh-Huerta, R.A. Pera // Nature. – 2011, Vol. 7. – P. 46–47.

31. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism / F. Jockenhovel, T. Minnemann, M. Schubert et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004, Vol. 89, № 11 - P. 5429-5434.

32. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men / M. Zitzmann, A. Mattern, J. Hanisch et al. // J. Sex Med. – 2013, Vol. 10, № 2 - P. 579-588.

33. Heufetder A. et al. DIMALITE STUDY (Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone). 2007.

34. Endogenous progesterone and the exogenous progestin norethisterone enanthate are associated with a proinflammatory profile in healthy men / M. Zitzmann, M. Erren, A. Kamischke et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005, Vol. 90, № 12 - P. 6603-6608

35. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life / C.J. Malkin, P.J. Pugh, P.D. Morris et al. // *Heart*. – 2004, Vol. 90. - P. 871-876.

36. Тендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания / Е.Н. Аринина, О.Ю. Аристархова, А.Л. Вёрткин и др. // *Русский медицинский журнал*. - 2008. - № 16. - С. 17-21.

37. Калинин, С.Ю. Клиника, диагностика и лечение эректильной дисфункции, обусловленной возрастным дефицитом андрогенов (синдрома РА-ДАМ) у мужчин / С.Ю. Калинин, Г.И. Козлов, В.В. Вадов // *Сексология и сексопатология*. - 2003. - № 5. - С. 2-4.

38. Effect of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study / S.Y. Kalinchenko, Y.A. Tishova, G.J. Mskhalaya et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2010, Vol. 73, № 5 - P. 602-612.

39. Коган, М.И. Возрастной андрогенный дефицит. Патогенез, диагностика, клиника, лечение / М.И. Коган, Х.С. Ибишев, З.Р. Гусова // *Учебно-методическое пособие*. – Ростов-на -Дону, 2010. – С. 24.

40. Коган, М.И. Вторичный гипогонадизм у больных с повреждением мочеиспускательного канала / М.И. Коган, Х.С. Ибишев // *Consilium medicum: журн. доказ. мед. для практ. врачей*. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 50-54.

41. Коган, М.И. Восстановление либидо у пациентов со стриктурами уретры / М.И. Коган, Х.С. Ибишев // *Клинические исследования*. – 2008. – №2. – С. 22 - 24.

42. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement / R. Gerstenbluth, P. Maniam, E. Corty et al. // *J. Androl.* – 2002. Vol. 23. – P. 922-926.

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