

Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин

Е.А. Ефремов¹, С.Ю. Шеховцов², А.О. Бутов³, Х.З. Хизриев¹, Ю.В. Кастрикин¹, И.С. Толстов⁴

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

² научно-клинический центр ОАО «РЖД»;

³ ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

⁴ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Сведения об авторах:

Ефремов Е.А. – д.м.н., профессор, заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: konfandrology@rambler.ru

Efremov E.A. – Dr.Sc., Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: konfandrology@rambler.ru

Шеховцов С.Ю. – д.м.н., директор научного клинического центра ОАО «РЖД», e-mail: Shehoff@mail.ru

Shekhovtsov S.U. – Dr.Sc., Director of the Scientific Clinical Center of JSCo «Russian Railways», e-mail: Shehoff@mail.ru

Бутов А.О. – аспирант кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: al_vasenov@mail.ru

Butov A.O. – graduate student of urology, andrology and onkourology department of N.I. Pirogov Russian national research medical University, e-mail: al_vasenov@mail.ru

Хизриев Х.З. – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: khkhizri@yandex.ru

Khizriev Kh.Z. – graduate student of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: khkhizri@yandex.ru

Кастрикин Ю.В. – клинический ординатор НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail – yurii_kn@mail.ru

Kastrikin Yu.V. – clinical ordinator of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: yurii_kn@mail.ru

Толстов И.С. – студент ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, e-mail: ivan.tolstov2015@yandex.ru

Tolstov I.S. – student of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: ivan.tolstov2015@yandex.ru

Тестостерон – основной мужской половой гормон, относящийся к андрогенам. Синтезируется из холестерина клетками Лейдига в тестикулах у мужчин, и в небольшом количестве – в яичниках у женщин, а также секретуруется корой надпочечников и у мужчин, и у женщин [1].

За сутки у здорового мужчины вырабатывается от 4 до 8 мг тестостерона, примерно 95% из них синтезируются яичками и 5% – корой надпочечников, причем наибольшее количество вырабатывается в утренние часы, а наименьшее – в вечерние [2].

Всего 2% циркулирующего в крови тестостерона является активным и находится в свободной форме, 50-60% связано с тестостерон-связывающим глобулином и находится в неактивной форме, и около 40% находится в комплексе с альбумином.

Синтез и секреция тестостерона регулируются лютеинизиру-

щим и фолликулостимулирующим гормонами гипофиза, и находится под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Свободный тестостерон попадает в клетки через плазматическую мембрану путем пассивной или облегченной диффузии. Клетки-мишени удерживают тестостерон, что, по-видимому, обеспечивается связыванием гормона со специфическим внутриклеточным рецептором. В большинстве тканей удерживаемый гормон обнаруживается в клеточном ядре. В цитоплазме многих клеток-мишеней имеется фермент 5 α -редуктаза, под действием которого тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ), который в свою очередь является активным внутриклеточным метаболитом [1,3]. Тестостерон и дигидротестостерон осуществляют свои эффекты, связываясь с внутриклеточными рецепторами [4].

Тестостерон обладает широким спектром физиологических функций, оказывая влияние на раз-

личные органы и системы, включая головной мозг, периферические нервы, мышцы, жировую и костную ткань, сердечно-сосудистую систему, а также мужские половые органы и репродуктивную систему (созревание сперматозоидов), способствует возникновению либидо. Он регулирует метаболизм углеводов, липидов и белков, оказывая влияние на рост мышечной ткани, процесс адипогенеза, стимулирует эритропоэз [1,5].

Учитывая широкий спектр влияния, андрогены играют важную роль на всех стадиях развития человека. Уже в эмбриональном периоде тестостерон определяет дифференцировку половых органов. У эмбриона под действием андрогенов из Вольфова протока образуются придаток яичка (эпидидимис), семявыносящий проток и семенной пузырек. У плода мужского пола происходит маскулинизация мозга. Поскольку андрогены в организме обладают мощным анаболическим действием и стимулируют клеточ-

ное деление, повышенный уровень андрогенов в препубертатный период приводит к скачкообразному увеличению линейных размеров тела, увеличению массы скелетных мышц, росту костей, но одновременно способствует и остановке роста, так как стимулируют сращение эпифизов длинных костей с их стволами [6].

Андрогены вызывают изменения в структуре кожи и волос [6]. Тестостерон стимулирует рост и секрецию сальных желез на лице, верхней части спины и груди. Он участвует в появлении вульгарных угрей, тогда как эстрогены, наоборот, уменьшают продукцию кожного сала. Влияние тестостерона и ДГТ на волосы зависит от чувствительности волосяных фолликулов к андрогенам [6,7].

Во время полового созревания происходит тестостеронзависимое удлинение гортани примерно на 1 см. Вместе с увеличением длины и массы голосовых связок это приводит к снижению тембра голоса [6,7].

В свою очередь ДГТ, который является активной формой тестостерона, оказывает воздействие на придатки яичка, семявыносящий проток, семенные пузырьки и предстательную железу. Состояние вышеперечисленных органов особенно зависит от постоянного действия андрогенов. Кроме того, для роста предстательной железы важна ароматизация тестостерона с образованием эстрогенов. При доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) концентрация эстрогенов в ее стро-ме отчетливо возрастает. В придатках яичка, семявыносящих протоках и семенных пузырьках при дефиците тестостерона происходит регрессия секреторного эпителия, приводящая к аспермии [7].

Тестостерон и ДГТ необходимы для формирования и поддержания либидо и нормального роста полового члена, его рост в период полового созревания коррелирует

со степенью увеличения концентрации тестостерона [7].

В центральной нервной системе тестостерон либо ароматизируется, либо восстанавливается в ДГТ. Активность отдельных ферментов в разных участках мозга различна, неравномерно распределены и рецепторы. Влияние андрогенов на развитие и нейронную организацию мозга до рождения является предметом дискуссии. Тестостерон обладает выраженными психотропными эффектами [7].

Стероидные гормоны оказывают влияние и на функцию печени, в частности на продукцию белков. Известен половой деморфизм в отношении синтеза белка в печени и многих печеночных ферментных систем. Это находит отражение в разнице нормативных показателей печеночных ферментов для разного пола например, уровень ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны) в два раза выше у женщин, чем у мужчин. Однако тестостерон и эстрогены могут действовать и в одном направлении (например, синтез α -1-антитрипсина) [7].

Андрогены оказывают двойное влияние на систему гемопоэза. Действуя через андрогенные рецепторы, они усиливают синтез эритропоэтина, и тем самым стимулируют образование клеток красной крови. С другой стороны, они прямо влияют на стволовые клетки гемопоэза и стимулируют синтез гемоглобина. Вышеперечисленные эффекты можно наблюдать и *in vitro* на стволовых клетках грануло- и тромбопоэза, хотя роль андрогенов здесь не до конца выяснена [7].

Обсуждается также влияние тестостерона на систему свертывания крови и фибринолиз. Недостаточность андрогенов сопровождается повышением уровня активатора плазминогена I типа, что может ослаблять фибринолиз. С другой стороны, тестостерон стимулирует экспрессию на тромбоцитах рецептора тромбоксана A₂, усиливая

агрегацию клеток на первой стадии свертывания крови.

Таким образом, дефицит тестостерона часто сопровождается потерей жизненных интересов, сонливостью, угнетенным настроением, утратой либидо и сексуальной пассивностью [8]. Тестостерон является одним из важнейших андрогенов, играющий важную роль в развитии и жизнедеятельности мужчины. Поддержание его нормального уровня очень важно для адекватного развития мужского организма и сохранения «мужского здоровья».

Дефицит тестостерона (ДТ) оказывает отрицательное влияние на физические функции мужского организма, уменьшая мышечную массу и силу, а также оказывает отрицательное влияние и на сексуальную функцию, уменьшая либидо, способствуя нарастанию эректильной и оргазмической дисфункции, в целом ухудшая сексуальную активность [9]. У некоторых лиц он может послужить причиной мужского бесплодия. Описана связь между дефицитом тестостерона и инсулинорезистентностью, воспалением, дислипидемией, метаболическим синдромом и риском сосудистых осложнений [10-12]. Данное состояние вносит свой вклад в развитие ожирения, снижения плотности костной ткани и анемии. Симптоматика, кроме того, может включать подавленное настроение, упадок мотивации, утомляемость и снижение качества жизни.

Причиной развития гипогонадизма может стать нарушение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси на любом ее уровне.

Первичный гипогонадизм обусловлен снижением уровня тестостерона в результате нарушения функции яичек и развивается в результате, как генетических (синдром Клайнфельтера, синдром Нунана, миотоническая дистрофия, мужчины с кариотипом XX), так и анатомических нарушений (анорхия, крипторхизм, дисгенезия гонад, опухоли ■

ячек, варикоцеле, синдром клеток Сертоли, вирусный орхит, облучение, снижение чувствительности к андрогенам, угнетение функции ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, действие препаратов). Вторичный гипогонадизм может быть наследственным (синдром Каллмана) или приобретенным (идиопатический гипопитуаризм, опухоли гипофиза, саркоидоз, гемохроматоз, травмы и облучение гипофиза, действия препаратов (глюкокортикоиды, опиаты, анаболические стероиды)) [13]. К развитию вторичного гипогонадизма могут приводить также употребление алкоголя и курение.

Большинство форм гипогонадизма, диагностируемых у взрослых, являются приобретенными и чаще всего развиваются в результате метаболических нарушений, приводящих к ожирению [14].

Важное место в причинах развития гипогонадизма занимает возрастная дефицит тестостерона.

Уровень свободного тестостерона начинает снижаться уже с 30-35 лет со скоростью 1,2% в год, а общего – с 50-55 лет на 0,4-1% в год. Таким образом, к 80 годам жизни уровень общего тестостерона составляет около 60% от его среднего уровня в возрасте 20 лет, а уровень свободного тестостерона – 20%. Но, несмотря на столь существенное снижение уровня тестостерона у пожилых мужчин, он все равно не опускается до показателей истинного гипогонадизма (менее 12 нмоль/л), поэтому принята формулировка «частичный андрогенодефицит», указывающая, что истинного гипогонадизма в большинстве случаев нет [15].

Кроме влияния на функционирование репродуктивной системы, андрогены участвуют в контроле клеточного метаболизма большого количества разных тканей и органов. Независимо от типа ткани, андрогены проявляют анаболические эффекты, связанные со стимуляцией процессов транскрипции и

увеличения скорости синтеза белка. Наибольшее количество андрогенных клеток-мишеней находится в скелетных мышцах, причем под действием гормонов происходит резкое увеличение мышечных белков и наращивание мышечной массы. Стимуляция белок-синтетических процессов под действием андрогенов отмечена в почках, сердечной мышце, костной ткани [16].

Таким образом, тестостерон является важным фактором для нормального развития и функционирования организма в целом и его снижение может приводить к ухудшению общего состояния, процессов регенерации и нарушению функций мужского организма.

В настоящее время активно изучается влияние тестостерона на сердечно-сосудистую систему. Долгое время считалось, что тестостерон оказывает неблагоприятное влияние на частоту развития и течение сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, поэтому мужчины чаще, чем женщины страдают подобными заболеваниями. Также известно, что эстрогены, считающиеся антагонистами андрогенов, снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [17]. По данным литературы известно, что склероз коронарных артерий – одна из основных причин смертности, и что риск развития ишемической болезни сердца у мужчин вдвое превышает таковой у женщин. Полагают, что это связано с разной секрецией половых гормонов у мужчин и женщин. Такую точку зрения подтверждают данные о резком повышении концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛВП) при снижении уровня тестостерона в сыворотке [7].

Разные авторы проводили исследования связи уровня тестостерона и заболеваний сердечно-сосудистой системы [18,19]. А. Morgentaler и соавт. установили, что по мере снижения концентрации тестостерона возрастает риск смертности от атеросклероза и ИБС,

увеличивается толщина комплекса интима-медиа в сонных артериях у этих пациентов, чаще развивается ожирение и сахарный диабет [18]

Однако исследования, проведенные D.E. Laaksonen и соавт., не подтвердили взаимосвязь между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем тестостерона в крови у мужчин [10] Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что высокие концентрации гормона могут обладать благоприятным протективным эффектом [11]. Результаты ряда исследований говорят о снижении смертности приблизительно на 50% при проведении терапии тестостероном у мужчин с дефицитом тестостерона [20,21]. Кроме того, в ряде краткосрочных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) установлено увеличение переносимости физических нагрузок у мужчин со стенокардией на фоне назначения препаратов тестостерона [22].

Кроме того, отмечено, что терапия тестостероном также уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшает жировую и увеличивает мышечную ткань и снижает риск развития сахарного диабета [23-25]. В крупнейшем из проведенных к настоящему времени мета-анализе РКИ выявлено уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений при терапии тестостероном у мужчин с метаболическими нарушениями [26], а в другом исследовании установлено, что терапия тестостероном сопровождалась уменьшением вероятности развития инфаркта миокарда у мужчин, относящихся к категории наиболее высокого риска [27-29]. Также показано отсутствие увеличения риска венозных тромбозов и эмболических осложнений при проведении терапии тестостероном [30].

Таким образом, показано, что увеличение уровня тестостерона не приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистой патологии и обратно пропорционально смертности [31].

Андрогены также оказывают чрезвычайно важное влияние на формирование костей скелета. Адекватная концентрация половых гормонов необходима для достижения пиковой костной массы и ее поддержания в течение всей жизни мужчины [32].

У мужчин с гипогонадизмом прослеживается четкая корреляционная взаимосвязь между сниженным уровнем тестостерона и минеральной плотностью костной ткани. Известно, что применение заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона приводит к увеличению костной массы и восстановлению минеральной плотности [33].

В литературе существуют единичные данные об изменениях уровня тестостерона у мужчин в ходе оперативных вмешательств, поэтому данный аспект требует дальнейшего изучения.

Отмечено, что уровень тестостерона существенно снижается у всех пациентов при трансуретральной резекции предстательной железы [34].

Клинические проявления дефицита тестостерона у мужчин характеризуются такими симптомами как снижение полового влечения, ухудшение эректильной функции, ухудшение общего состояния, усталость, снижение плотности костной ткани, регрессия вторичных половых признаков, потеря мышечной массы и мышечной силы [13].

Диагнозы «гипогонадизм» и «возрастной дефицит тестостерона» во всех случаях должны быть основаны на клинических и лабораторных данных [35]. Это особенно важно, поскольку в пожилом возрасте клиническая картина может быть смазанной и неспецифичной. Необходимо также выяснить, имеются ли у пациента расстройства мочеиспускания с целью исключить наличие заболеваний предстательной железы.

Для диагностики возрастного гипогонадизма существует ряд опросников, упрощающий выявление клинических данных [36].

При подозрении на андрогенный дефицит следует выполнить биохимическое исследование крови с определением уровня лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, а также уровня общего тестостерона с определением его фракций [37].

Часто возрастной андрогенный дефицит и начало кризиса среднего возраста у мужчин совпадают по времени, отождествляются врачами и психологами, что затрудняет постановку правильного диагноза. Однако следует разграничивать эти понятия. Кризис среднего возраста является исключительно психологической проблемой и не имеет связи со снижением уровня общего тестостерона в крови. Также следует дифференцировать андрогенный дефицит с депрессией, которая может сопровождаться нарушениями в сексуальной сфере. Для депрессии не характерно появление вазомоторных нарушений, снижение мышечной силы, общей выносливости, расстройство эякуляции и снижение удовольствия от полового контакта [14].

Основными целями лечения возрастного дефицита тестостерона являются восстановление сексуальной функции, либидо, а также улучшение физического состояния, общего настроения и как следствие качества жизни пациентов [38].

Патогенетическим является лечение, направленное на повышение уровня андрогенов в крови. Выделяют два подхода к патогенетической терапии – проведение заместительной терапии тестостероном и проведение стимулирующей терапии хорионическим гонадотропином, направленной на выработку собственного (эндогенного) тестостерона [39].

На протяжении многих десятилетий наиболее серьезные опасения, относящиеся к терапии тестостероном, заключались в предположении о возможности развития рака предстательной железы либо быстрого роста уже существующего рака предстательной железы. Эти опасения были основаны на оши-

бочной интерпретации ограниченного объема данных, полученного в 1941 г. [40]. Современные доказательные данные не позволяют говорить об увеличении риска рака предстательной железы у мужчин, получающих терапию тестостероном, или у мужчин с более высокими эндогенными концентрациями андрогенов, по сравнению с мужчинами с более низкими концентрациями [41,42]. В действительности же на данный момент растет объем доказательных данных, подтверждающих зависимость между низкими концентрациями тестостерона и неблагоприятными прогностическими признаками рака предстательной железы, высокими показателями по шкале Глисона, а также частотой биохимических рецидивов после хирургического лечения [43].

В настоящее время применение пероральных препаратов тестостерона сильно ограничено из-за большого количества побочных эффектов (поражение печени от повышения ферментов и холестаза, развитие пелиоза и новообразований), а также значительной вариабельностью их фармакокинетических показателей [39,44].

Широкое применение получили препараты тестостерона для внутримышечного введения. Однако первые препараты такого типа имели ряд недостатков. При применении большинства из них наблюдались значительные колебания уровня тестостерона в крови. Так, в первые дни после введения препарата создавался концентрационный пик, при котором уровень тестостерона значительно превышал физиологические показатели, а в последние дни его действия уровень тестостерона опускался ниже значительных физиологических значений [45,46].

С целью преодоления этих недостатков, а также для достижения более удобного режима назначения был создан тестостерона ундеканат для внутримышечного введения. ■

Также существуют препараты тестостерона для трансдермального применения, представляющие собой пластыри и гели. Первые пластыри, содержащие тестостерон, появились в начале 90-х годов, однако они были не очень удобны, в виду необходимости аппликации на кожу мошонки. Помимо этого, применение данных пластырей сопровождалось повышением уровня ДГТ крови, объясняющееся восстановлением тестостерона 5 α -редуктазой, содержащейся в коже мошонки [47].

Таких недостатков не было у пластырей, прикрепляющихся вне кожи мошонки, но у них были побочные эффекты, заключающиеся в раздражении кожи на месте аппликации (32% случаев) и появлении аллергического дерматита (12% случаев) [48].

Гели, содержащие тестостерон, реже вызывают раздражение кожи и позволяют добиться адекватного уровня содержания гормонов в крови. Но при применении любых

трансдермальных препаратов соотношение метаболитов тестостерона смещено в сторону дигидротестостерона из-за наличия в коже 5 α -редуктазы [49,50].

Описанных выше недостатков лишен тестостерон ундеканоат, поскольку при его применении соотношение метаболитов является физиологическим и не возникает концентрационных пиков [51].

Существует также вариант применения тестостерона в виде микрогранул, имплантируемых под кожу, но существенным недостатком такого метода является необходимость проведения оперативного вмешательства для постановки и удаления имплантата, а также известны случаи их самопроизвольной экструзии [52].

В последнее время особое внимание уделяется применению хорионического гонадотропина для лечения возрастного дефицита тестостерона. Было установлено уча-

стие гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе андрогенного дефицита у пожилых мужчин. Хорионический гонадотропин действует на яичко, стимулируя выработку собственного тестостерона. При применении хорионического гонадотропина не отмечено уменьшения размера яичек и угнетения сперматогенеза [52].

Наконец, учитывая существующие доказательные данные литературы, целесообразно проведение научно-исследовательской работы по изучению корреляции уровня тестостерона до и после оперативного лечения на мужских половых органах, с целью дальнейшего прогнозирования возможных эффектов от терапии тестостероном в предоперационном периоде у мужчин с диагностированным дефицитом тестостерона и дальнейшей профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде. ■

Ключевые слова: *тестостерон, физиологическое влияние, андрогенный дефицит, гипогонадизм, сердечно-сосудистые заболевания, минеральная плотность костной ткани, онкологические заболевания предстательной железы, хирургические вмешательства, лечение андрогенного дефицита.*

Key words: *testosterone, physiological effect, androgen deficiency, hypogonadism, cardiovascular diseases, bone mineral density, prostate cancer, surgical interventions, treatment of androgen deficiency.*

Резюме:

Тестостерон является одним из основных мужских половых гормонов, относящихся к андрогенам. Его адекватные концентрации крайне важны на всех этапах развития, формирования и поддержания жизнедеятельности мужского организма. Тестостерон обладает широким спектром физиологических функций, оказывая влияние на различные системы органов, включая головной мозг, периферические нервы, мышцы, жировую и костную ткань, сердечно-сосудистую систему, а также мужские половые органы и репродуктивную систему (созревание сперматозоидов), способствует возникновению либидо. Сбой на любом этапе его синтеза приводит к ряду негативных последствий, оказывающих неблагоприятное воздействие на функции и состояние мужского организма. В данной статье рассмотрены основные физиологические принципы и аспекты влияния тестостерона на мужской организм, тестостерон-дефицитные состояния, причины их появления и способы коррекции. Снижение тестостерона может наблюдаться ввиду генетических, анатомических нарушений. Эти состояния также могут быть обусловлены наследственными или приобретенными заболеваниями, а также развиваться в результате таких вредных привычек как алкоголизм и курение. По последним данным, существующим в литературе, тестостерон может снижаться и при хирургических методах лечения. Своевременная диагностика подобных состояний позволяет начать скорейшее лечение, которое положительно сказывается не только на физиологическом, но и на психологическом состоянии мужчины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Physiological effects of testosterone: a modern view

E.A. Efremov, S.Yu. Shekhovtsov, A.O. Butov, H.Z. Khizriev, Yu. V. Kastrikin, I.S. Tolstov

Testosterone is one of the major male sex hormones related to androgens. Its adequate concentrations are extremely important at all stages of development, formation and maintenance of vital activity of the male body. Testosterone has a wide range of physiological functions, affecting various systems of organs, including the brain, peripheral nerves, muscles, fat and bone tissue, cardiovascular system, as well as male genital organs and the reproductive system (sperm maturation), contributes to libido. Failure at any stage of its synthesis leads to a number of negative consequences that adversely affect the functions and condition of the male body. In this article, the main physiological principles and aspects of the effect of testosterone on the male body, testosterone-deficient states, the causes of their appearance and methods of correction are examined. The decrease in testosterone can be observed due to genetic, anatomical disorders. These conditions can also be due to hereditary or acquired diseases, and also to develop as a result of such harmful habits as alcoholism and smoking. According to the latest data available in the literature, testosterone may decrease with surgical methods of treatment. Timely diagnosis of such conditions allows for early treatment, which positively affects not only the physiological, but also the psychological state of the man.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Урология: учебник. 3е изд, перераб и доп. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2014. С. 51.
 2. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med* 2001; 110: 563–572. doi: dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00663-5.
 3. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2-х томах. Т. 2. [Пер. с англ.]. М.: Мир, 1993. С. 234.
 4. Mooradian AD, Morey JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocrinol Rev* 1987; 8: 1–28. doi: dx.doi.org/10.1210/edrv-8-1-1
 5. Aub JC. Endocrines: The Use of Testosterone. *N Engl J Med* 1940;222(21):877–881. doi: 10.1056/nejm19400523222104.
 6. Северин Е.С. Биохимия. Учебник для вузов. 2003. С. 611.
 7. Andrology. [Eds. E. Nieschlag, H.M. Behre]. 2nd Edition Male Reproductive Health and Dysfunction, 2001: 52-70
 8. Nieschlag E, Behre HM. Male infertility due to testicular dysfunction. In *Infertility* [Templeton A.A., Drife JO. eds]. London: Springer-Verlag 1992. P. 65-79. doi: 10.1007/978-1-4471-1962-3_4.
 9. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363(2):123-135. doi: 10.1056/NEJMoa091101.
 10. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyüssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1036-1041. doi: 10.2337/diacare.27.5.1036.
 11. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, Pye SR, Carter EL, Finn JD, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1396-1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184.
 12. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(16):1674-1681. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.019.
 13. Nieschlag E. Classification of andrological disorders. In *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. [Nieschlag E and Behre HM eds]. 2nd ed. 2000; Berlin, Springer/ P. 83-88. doi: doi.org/10.1007/978-3-662-04491-9_5.
 14. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Лечение мужского гипогонадизма препаратами тестостерона. *РМЖ* 2006; 14(26):1932.
 15. Щеплев П.А. Андрология. Клинические рекомендации. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: ИД «Медпрактика – М», 2012 г. С. 94-95.
 16. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия: учебник для вузов. М., Дрофа, 2004. С. 161.
 17. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Влияние тестостерона на соматическое здоровье мужчин. *РМЖ* 2015;(11):606-609.
 18. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, Guay AT, Khera M, Traish AM. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(2):224-251. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.10.011.
 19. Ullah MI, Washington T, Kazi M, Testosterone deficiency as a risk factor for cardiovascular disease. Testosterone deficiency as a risk factor for cardiovascular disease. *Horm Metab Res* 2011; 43(03):153-164. doi: 10.1055/s-0030-1270521.
 20. Muralleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(6):725-733. doi: 10.1530/eje-13-0321.
 21. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6):2050-2058. doi: 10.1210/jc.2011-2591.
 22. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000; 102(16):1906-1911. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1906.
 23. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuayseh S, Sandhu S, et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(1):82-91. doi: 10.2337/dc15-1518.
 24. Allan CA, Strauss BJG, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):139-146. doi: 10.1210/jc.2007-1291.
 25. Traish AM. Outcomes of testosterone therapy in men with testosterone deficiency (TD): Part II. Steroids 2014; 88:117-126. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.004.
 26. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(10):1327-1351. doi: 10.1517/14740338.2014.950653.
 27. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014;48(9):1138-1144. doi: 10.1177/1060028014539918.
 28. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015; 36(40):2706-2715. doi: 10.1093/eurheartj/ehv346.
 29. Anderson JL, May HT, Lappé DL, Bair T, Le V, Carlquist JF, et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an integrated health care system. *Am J Cardiol* 2016; 117(5):794-799. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.063.
 30. Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, Glueck CJ, Baillargeon G, Sharma G, et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90(8):1038-1045. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.012.
 31. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007; 116(23):2694-7012007. doi:doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005.
 32. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза у мужчин. *РМЖ* 2003; 11(23):1308.
 33. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:776–83. doi: dx.doi.org/10.1210/jcem-69-4-776#sthash.nUyUDKxi.dpuf
 34. Сигаев А.В., Митусов В.В., Киреев А.Ю., Коган М.И. Влияет ли гипогонадизм на результаты трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы? *Вестник урологии* 2013;(2):21-26.
 35. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48(1):1-4. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00553.x
 36. Kaufman JM, Seftel AD. Hypogonadism and androgen replacement therapy. In: Seftel AD, ed. *Male and female sexual dysfunction*. 2004; Edinburgh, Mosby. P. 203–218. doi: dx.doi.org/10.1016/B978-0-7234-3266-1.50018-8.
 37. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003; 58(6):710-717. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01772.x.
 38. Burriss AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherin RJ. A long-term prospective study of the physiological and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992; 13(4):297-302.
 39. Щеплев П.А. Андрология. Клинические рекомендации. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: ИД «Медпрактика – М», 2012г. С. 103.
 40. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006; 50(5):935-939. doi: 10.1016/j.eururo.2006.06.034.
 41. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(2):132-143. doi: 10.1038/pcan.2013.60.
 42. Hormones E. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(3):170-183. doi: 10.1093/jnci/djm323.
 43. Khera M, Crawford D, Morales A, Morgentaler A. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol* 2014; 65(1):115-123. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.015.
 44. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men – uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334: 707–714. doi: 10.1056/NEJM199603143341107.
 45. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции. *Врачебное сословие* 2006; (5-6):50-53.
 46. Nieschlag E. Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 2006; 65(3): 275–281. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02618.x.
 47. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over seven to ten years. *Clin Endocrinol* 1999; 50:629-635. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00705.x.
 48. Jordan WP. Allergy and topical irritation associated with transdermal testosterone administration: a comparison of scrotal and non-scrotal transdermal systems. *Am J Contact Dermat* 1997; 8:108-113. doi: doi.org/10.1097/01206501-199706000-00026.
 49. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, et al. Longterm pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4500–4510. doi: dx.doi.org/10.1210/jcem.85.12.7045.
 50. Wang C, Berman N, Longstreth JA, Chuapoco B, Hull L, Steiner B, et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: A General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):964-969. doi: dx.doi.org/10.1210/jcem.85.3.6437.
 51. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(6):1995–2010. doi: dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2847.
 52. Щеплев П.А. Андрология. Клинические рекомендации. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: ИД «Медпрактика – М», 2012г. С. 104-105.

REFERENCES (1, 3, 6, 14-17, 32, 34, 39, 45, 52)

1. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G. Urologiya: uchebnik. 3e izd, pererab i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. P. 51. (in Russian).
 3. Marri R., Grenner D., Meyes P., Roduvel V. Biokhimiya cheloveka: V 2-h tomah. T. 2. [Human biochemistry]. Per. s angl. Moscow, Mir, 1993. P. 234. (in Russian).
 6. Severin E.S. Biokhimiya. Uchebnik dlya vuzov. [Biochemistry. Textbook for High Schools]. 2003. P. 611. (in Russian).
 14. Manusharova R.A., Cherkeзова E.I. Lechenie muzhskogo gipogonadizma preparatami testosterona [Treatment of hypogonadism with testosterone]. *RMZh*. 2006; 14(26):1932. (in Russian).
 15. Scheplev P.A. Андрология. Клинические рекомендации. [Clinical guideline]. 2-е издание, дополненное и переработанное. Moscow. ID «Медпрактика – М», 2012. P.94-95s. (in Russian).
 16. Komov V.P., Shvedova V.N. Biokhimiya: uchebnik dlya vuzov. [Biochemistry: a textbook for high schools]. Moscow.: Drofa, 2004. – 638, [2] s.: il. - (Vyishee obrazovanie sovremennyiy uchebnik). – P. 161. (in Russian).
 17. Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. Vliyanie testosterona na somaticheskoe zdorove muzhchin [The influence of testosterone on somatic men health]. *RMZh*. 2015; 23(11):606-609. (in Russian).
 32. Nasonov E.L. Problemy osteoporozu u muzhchin. [The problems of osteoporosis in men]. *RMZh*. 2003; 11(23):1308. (in Russian).
 34. Sigayev A.V., Mitusov V.V., Kireev A.Y., Kogan M.I. Vliyaet li gopogonadizm na rezultaty transuretralnoy rezektsii dobrokachestvennoy giperplazii predstatelnoy zhelezy? [Does Hypogonadism on results of transurethral resection of benign prostatic hyperplasia?] *Herald Urology*. 2013;(2):21-26. (In Russian).
 39. Scheplev P.A. Андрология. Клинические рекомендации. [Clinical guideline]. 2-е издание, дополненное и переработанное. Moscow. ID «Медпрактика – М», 2012г. P.103. (in Russian).
 45. Alyaev Yu.G., Grigoryan V.A., Chaliy M.E. Vozrastnoy androgennyiy defitsit i sovremennyye metody ego medikamentoznoy korrektsii. [Testosterone deficiency in aging men and expired methods of its correction] *Vrachebnoe soslovie* 2006;(5-6): 50-53. (in Russian).