

Современное представление о возрастном андрогенном дефиците

А.Ю. Шестаев¹, В.В. Протоцак¹, Е.Н. Ашанина², Н.Ю. Изловиков¹, А.В. Кукушкин¹,
Н.П. Кушниренко¹, П.А. Бабкин¹, А.М. Гулько¹, А.И. Матич¹, Е.Г. Карпущенко¹

¹ ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург.

² ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Сведения об авторах:

Шестаев А.Ю. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии Военно-медицинской академии.

Shestayev A.Y. – Dr. Sc., associate professor, chief of the Urology Department of Military Medical Academy

Протоцак В.В. – д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры урологии Военно-медицинской академии

Protoschak V.V. – Dr. Sc., associate professor, Deputy chief of the Urology Department of Military Medical Academy

Ашанина Е.Н. – д.п.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, экстремальной и радиационной медицины ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова МЧС России

Ashanina E.N. – Dr. Sc., professor of the department of health and safety, and extreme radiation medicine FGBU All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine

Изловиков Н.Ю. – к.м.н., доцент кафедры урологии Военно-медицинской академии

Iglovikov N.Y. – PhD, docent of the Urology Department of Military Medical Academy

Кукушкин А.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии Военно-медицинской академии

Kukushkin A.V. – Dr. Sc., professor of the Urology Department of Military Medical Academy

Кушниренко Н.П. – д.м.н., доцент кафедры урологии Военно-медицинской академии

Kushnirenko N.P. – Dr. Sc., docent of the Urology Department of Military Medical Academy

Бабкин П.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии Военно-медицинской академии

Babkin P.A. – Dr. Sc., professor of the Urology Department of Military Medical Academy

Гулько А.М. – научный сотрудник кафедры урологии Военно-медицинской академии

Guilko A.M. – researcher of the Urology Department of Military Medical Academy

Матич А.И. – научный сотрудник кафедры урологии Военно-медицинской академии

Matich A.I. – researcher of the Urology Department of Military Medical Academy

Карпущенко Е.Г. – адъюнкт кафедры урологии Военно-медицинской академии

Karpuschenko E.G. – Adjunct of the of Urology Department of Military Medical Academy

Процессы «гормонально-го» старения мужичины впервые стали рассматриваться как отдельная проблема в медицине после публикации работы G. Heller и G. Myers, в которой изучен уровень мочевого экскреции гонадотропинов у мужчин [1]. Примечательно, что авторы впервые предложили к использованию термин «мужской климакс».

Другое определение – «андропауза» (от греч. «andros» – мужчина, «rausis» – прекращение) нередко упоминается в контексте возрастного дефицита андрогенов. Однако данный термин является не совсем верным, т.к. количество клеток Лейдига и Сертоли, в отличие от яйцеклеток, никогда полностью не прекращают выполнять свою физиологическую функцию.

Данное определение сохранилось на протяжении 60 лет, пока в 1994 г. не было предложено Австрийским обществом урологов новое определение – «частичный андрогенный дефицит у пожилых мужчин»

(Partial Androgen Deficiency Of Aging Male – PADAM). В литературе можно найти схожий термин «андрогенный дефицит у пожилых мужчин» (Androgen Deficiency Of Aging Male – ADAM).

Позже А. Morales и соавт. предложили рекомендации, где отражается новая дефиниция «поздно начавшийся гипогонадизм» (late-onset hypogonadism – LOH), которая определяется как «синдром, который клинически и биохимически ассоциирован с пожилым возрастом, т.е. характеризуется симптомами андрогенного дефицита на фоне снижения уровня тестостерона в крови» [2].

В. Lunenfeld и соавт. в своих рекомендациях предложили использовать взаимозаменяемый термин «синдром дефицита тестостерона» как клинко-биохимический синдром у мужчин старшего возраста (имеющих нормальное пубертатное развитие), который связан с пониженной концентрацией тестостерона, возраст-ассоциированной патологией, а также ухудшением общего соматического состояния [3].

В отечественной литературе чаще всего можно встретить определение возрастной андрогенный дефицит (ВАД), включающий в себя как снижение уровня тестостерона, так и клиническую симптоматику. Следует отметить, что у лиц трудоспособного возраста нередко встречается снижение уровня андрогенов, которое отрицательное сказывается на их профессиональной деятельности. Поэтому целесообразным является своевременная скрининг-диагностика дефицита тестостерона.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

На сегодняшний день критерии постановки диагноза ВАД, несмотря на множество исследований, остаются противоречивыми. Стоит отметить, что лабораторные критерии пониженного уровня тестостерона до сих пор вызывают дискуссию в научном обществе, т.к. различные клинические проявления ВАД могут наблюдаться в том числе и при нормальном уровне об-

щего тестостерона. Международное андрологическое общество и ряд других комитетов определили, что пограничным уровнем общего тестостерона является его значение меньше 12 нмоль/л, а значение данного показателя меньше 8 нмоль/л может являться показанием для проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) тестостероном [4]. В недавнем исследовании под руководством В. Уейр и соавт. с участием когорты мужчин в возрасте от 70-89 лет было предложено считать уровень тестостерона меньше 6,4 нмоль/л нижней границей уровня тестостерона [5].

У мужчин в возрасте 40-70 лет ВАД встречается в 30-40% случаев и сопровождается клиническими проявлениями [6].

При оценке наличия возрастного гипогонадизма, исходя из андрогенного статуса (уровень общего тестостерона меньше 10 нмоль/л) так называемого «биохимического гипогонадизма», распространенность составляет 23% у мужчин в возрасте 40-80 лет [7].

В исследовании Hypogonadism in Males Study (HIM), выполненном под руководством Т. Mulligan и соавт., 38% респондентов старше 45 лет отвечали основному критерию ВАД – концентрации уровня общего тестостерона менее 10 нмоль/мл [8]. В то время как работа F. Wu и соавт. показала, что показатель распространенности ВАД у мужчин в возрасте 40-79 лет составляет 2,1% [9]. Такой низкий эпидемиологический показатель обусловлен тем, что критерием постановки диагноза был не только уровень общего тестостерона, но и наличие клинических проявлений гипогонадизма.

Тем не менее, несмотря на относительно высокую распространенность возрастного дефицита андрогенов, урологу не следует ориентироваться только лишь на лабораторные показатели, т.к. данное состояние может клинически не иметь проявлений, т.е. протекать бессимптомно.

К. Hirokawa и соавт. оценивали взаимосвязь между уровнем тестостерона и способностью мужчин осуществлять свою повседневную физически активную рабочую деятельность. В работу были включены 183 пациента (средний возраст 53 года), у которых производилось исследование уровня тестостерона сыворотки крови, а также заполнение анкет Job Content Questionnaire (JCQ) и Aging Males' Symptoms (AMS). Было показано, что мужчины с пониженным уровнем андрогенов имеют низкий показатель работоспособности и зачастую испытывают психологический дискомфорт [10].

ОЦЕНКА ВАД

Оценка гипогонадизма включает в себя опрос пациента, физикальное обследование и лабораторную диагностику с целью подтверждения низкого уровня тестостерона в сыворотке, а также выявление клинических проявлений гипогонадизма. Также разработаны опросники, направленные на идентификацию мужчин с гипогонадизмом: Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM); Aging Male Symptoms, Massachusetts Male Aging Study (MMAS). В исследовании Y. Miwa и соавт. показано, что симптомы, обусловленные частичным андрогенным дефицитом, оцениваемые по шкале AMS, не коррелируют с показателем общего и свободного тестостерона. Для показателя низкого свободного тестостерона у мужчин в возрасте 40 лет опросник MMAS характеризуется чувствительностью 59,9% и специфичностью 42,9% [11]. Результаты анкетирования опросниками AMS и ADAM коррелируют с показателями общего и свободного тестостерона, при этом чувствительность и специфичность шкал AMS и ADAM равны 54,0% и 41,2%, соответственно [12].

На сегодняшний день отсутствует универсальный опросник для оценки симптомов возрастного андрогенного дефицита, который

характеризовался бы максимальной чувствительностью и специфичностью. Тем не менее, вышеуказанные методы анкетирования существенно помогут врачу-урологу в идентификации гипогонадизма.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Иммуноферментный анализ (ИФА) был основным лабораторным методом диагностики уровня половых гормонов с момента их открытия в 60-х годах XX века. Данный способ являлся быстрым и недорогим методом определения уровня тестостерона. Однако ИФА не является эталонным диагностическим методом ввиду наличия высокой доли погрешности определения андрогенов в низких концентрациях, например: у женщин, детей, у мужчин с ВАД. Таким образом, данный способ количественной идентификации уровня тестостерона у гипогонадных и эугонадных мужчин остается дискуссионным [13-15].

В эпоху ИФА, масс-спектрометрический метод уже являлся «золотым стандартом» в лабораторной диагностике уровня стероидов. Тем не менее его относительно высокая стоимость не позволяла его использовать в рутинной клинической практике. Техническое усовершенствование и широкая доступность оборудования уже сегодня сделали его методом, который обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Масс-спектрометрия в сочетании с высокоразрешающей жидкостной хроматографией имеет практически 100% специфичность. Тандемная масс-спектрометрия (MS/MS) в отличие от газовой масс-спектрометрии не нуждается в подготовке исследуемого биологического материала. При наличии подготовленного специалиста метод MS/MS используется в развитых странах

для стандартной диагностики в эндокринологических лабораториях [3].

Низкая концентрация тестостерона должна как минимум подтверждаться при помощи двукратного измерения гормона в сыворотке крови в утренние часы (до 10:00) [2].

Другой проблемой в диагностике ВАД является тот факт, что часто пониженная секреция тестостерона «проскальзывает» под маской нормальных референсных величин. Известно, что клинические проявления гипогонадизма возникают при снижении тестостерона более чем на 50%. Лица, которые ранее имели уровень тестостерона меньше 20 нмоль/л, при его снижении на 50% попадают в критический порог, равный 10 нмоль/л, т.е. считается, что они имеют «биохимический гипогонадизм». Что касается мужчин, которые на протяжении всей жизни отмечали более высокий уровень тестостерона (больше 20 нмоль/л), то после снижения уровня андрогенов на 50% они условно остаются «биохимически эугонадными» и, поэтому, ВАД остается незамеченным со стороны врачей-специалистов.

В дополнение к общему тестостерону определяется уровень свободного или биодоступного тестостерона. Данная фракция не связана с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и может быть полезна в качестве подтверждения андрогенного дефицита. Рекомендовано определять уровень свободного тестостерона в тех ситуациях, когда концентрации общего тестостерона находятся на границе нормальных значений, особенно при высокой концентрации ГСПГ и у мужчин с избыточной массой тела [16,17]. Единственным точным лабораторным способом определения уровня свободного тестостерона является метод равновесного диализа. Однако он является слишком трудоемким и дорогим.

Предложенный способ расчета

свободного тестостерона при помощи показателей концентрации общего тестостерона, ГСПГ и альбумина подвергся критике со стороны экспертов [18]. Тем не менее, на сегодняшний день в лабораторной практике не существует другого приемлемого способа определения уровня биодоступного тестостерона.

В исследовании European Male Aging Study было показано, что концентрации тестостерона менее 8 нмоль/л достаточно, чтобы заподозрить диагноз ВАД, однако, в «серой зоне» (8-11 нмоль/л) расчет уровня свободного тестостерона позволял дифференцировать гипотэугонадного состояния [9]. Также по данным этой работы можно сделать вывод о том, что ВАД практически не встречался у лиц, имеющих нормальную половую функцию. Кроме того, частота встречаемости сексуальных дисфункций достигала 40% вне зависимости от уровня тестостерона. Остальные жалобы могут наводить на мысль о наличии ВАД, тем не менее, без нарушения сексуальной функции, данных жалоб недостаточно для верификации андрогенного дефицита.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТЕСТОСТЕРОНОМ

ЗГТ является эффективным методом коррекции «классических форм» дефицита андрогенов при таких нозологических формах, как синдром Каллмана, Кляйнфельтера, а также ряде других первичных форм гипогонадизма. Что касается ЗГТ при ВАД, то это является более сложной клинической задачей, так как симптоматика часто бывает неспецифичной, а пограничные состояния уровня тестостерона переменными.

ЗГТ может назначаться в виде таблетированных, инъекционных, трансдермальных форм. Пероральная форма тестостерона не рекомендуется в настоящий момент для

терапии ВАД ввиду гепатотоксичности, повышенной вероятности развития неопластических процессов в печени, а также повышения содержания липопротеидов низкой и очень низкой плотности в крови [19].

Парентеральные формы в виде тестостерона ципионата и энантата для внутримышечного введения раньше широко использовались в клинической практике. Однако они часто приводили к супрафизиологическим концентрациям андрогенов, а также вызывали полное подавление секреции гонадотропных гормонов гипофиза. Эффект от приема данных препаратов был кратковременный. Тестостерона ундеканоат вводится внутримышечно 1 раз в 3 месяца, в отличие от предыдущих форм, которые требовали инъекции каждые 2 недели [20, 21].

Тестостерон в виде трансдермальных форм (пластырь, гель) обеспечивает стабильный уровень поступления гормона в пределах от 5 до 10 мг/сут. Преимущество данной формы заключается в том, что на протяжении всего курса ЗГТ у мужчины поддерживается относительно постоянная концентрация тестостерона в крови, недостаток – низкий комплаенс пациентов. Местной побочной реакцией на препарат является только лишь раздражение кожи [22-24].

Использование буккальной формы тестостерона в дозировке 30 мг применяется в виде жевательной резинки дважды в день, восстанавливает физиологический уровень тестостерона уже через 4 часа, который продолжается в течение суток. Исследования показали, что данный способ проведения ЗГТ эффективен и безопасен, однако, он не нашел отклика в клинической практике из-за низкого комплаенса пациентов [14,25,26].

Другая депонированная форма тестостерона в виде подкожных капсул обеспечивает длительное поступление тестостерона в организм. Стандартной дозировкой является

4 капсулы по 200 мг, которые следует менять каждые 6 месяцев. Однако риск инфицирования и экстразии капсул достигает 10%, что ограничивает их клиническое применение у мужчин с ВАД [27,28].

Доказано, что молекула тестостерона хорошо адсорбируется в слизистой оболочке носовой полости. Интраназальный способ введения обеспечивает наиболее приближенный к физиологическим условиям уровень колебания суточного тестостерона, в то время как другие формы тестостерона приводят к большему разбросу его концентрации в крови [29,30].

О. Efesoу и соавт. исследовали взаимосвязь ЗГТ тестостероном и морфологическими изменениями предстательной железы у мужчин с ВАД. В работу были включены 25 мужчин с андрогенным дефицитом и уровнем простатспецифического антигена (ПСА) менее 4 нг/мл. Всем участникам исследования назначалась ЗГТ в течение одного года. Оценка уровня ПСА и биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем выпол-

нялась до и после начала терапии. При этом наблюдалось достоверное увеличение среднего уровня общего тестостерона с $178,0 \pm 51,9$ до $496,2 \pm 103,7$ нг/дл; отсутствие изменений показателей ПСА, объема предстательной железы и максимальной скорости мочеиспускания. Морфологическая картина предстательной железы характеризовалась отсутствием изменений клеток стромального эпителия, соотношения эпителиальных клеток, индекса апоптоза, Ki-67 позитивных клеток, а также атрофических изменений. Данные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что ЗГТ тестостероном не оказывает существенного влияния на уровень ПСА, объем предстательной железы и качество мочеиспускания. Ключевой вывод – риск развития рака предстательной железы у мужчин с ВАД на фоне ЗГТ не изменяется [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипогонадизм является распространенным патологическим со-

стоянием и имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Лица трудоспособного возраста, помимо стандартного обследования, должны пройти скрининговые обследования, направленные на установление возрастного андрогенного дефицита. Снижение уровня полового гормона должно оцениваться с учетом наличия клинической симптоматики возрастного андрогенного дефицита. Данное состояние может возникать вследствие нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарной системы, тестикулярных этиологических факторов, а также смешанных причин. Целью заместительной гормональной терапии является восстановление нормального уровня тестостерона в сыворотке крови и улучшение клинической симптоматики. Пациенты с ЗГТ требуют долгосрочного мониторинга и оценки эффективности лечения. Существуют различные формы препарата, при этом пациенты должны быть осведомлены о частоте введения лекарственного средства и о его возможных побочных эффектах. ■

Ключевые слова: *возрастной андрогенный дефицит, тестостерон, заместительная гормональная терапия, гипогонадизм, частичный андрогенный дефицит у пожилых мужчин, трудоспособность.*

Key words: *age-related androgen deficiency, testosterone, hormone replacement therapy, hypogonadism, partial androgen deficiency in aging men, operability.*

Резюме:

В статье произведен обзор современной литературы по теме наиболее распространенного дисгормонального состояния мужчин старше 40 лет – возрастного андрогенного дефицита (ВАД). На сегодняшний день критерии постановки диагноза ВАД, несмотря на множество исследований, остаются противоречивыми. Стоит отметить, что лабораторные критерии пониженного уровня тестостерона до сих пор вызывают дискуссию в научном обществе, т.к. различные клинические проявления возрастного андрогенного дефицита могут наблюдаться в том числе и при нормальном уровне общего тестостерона. Международное Андрологическое Общество и ряд других комитетов определили, что пограничным уровнем общего тестостерона является его значение меньше 12 нмоль/л, а значение данного показателя меньше 8 нмоль/л

Summary:

Modern concept of age-related androgen deficiency

A. Yu. Shestaev, V.V. Protoschak, E.N. Ashanina, N.Yu. Igloukov, A.V. Kukushkin, N.P. Kushmirenko, P.A. Babkin, A.M. Gulko, A.I. Matich, E.G. Karpuschenko

The article provides an overview of the current literature on the subject of the most common dishormonal status of men over 40 years old - age-related androgen deficiency. To date, the criteria for setting VAD diagnosis, despite many studies remain controversial. It should be noted that the laboratory criteria of a low testosterone level is still causing debate in the scientific community because various clinical manifestations of age-related androgen deficiency can be observed, including in the normal level of total testosterone. International Andrological Society and a number of other committees

может являться показанием для проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) тестостероном. Тем не менее, не смотря на относительно высокую распространённость возрастного дефицита андрогенов, урологу не следует ориентироваться только лишь на лабораторные показатели, т.к. данное состояние может клинически не иметь проявлений, т.е. протекать бессимптомно. Дана оценка влияния ВАД на трудоспособность, представлена современная концепция подхода к диагностическим мероприятиям, включающая в себя как лабораторные методы исследования так и валидизированные шкалы для анкетирования. Рассмотрены вопросы ЗГТ, традиционные формы введения тестостерона, их преимущества и недостатки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

have determined that the boundary level of total testosterone is its value is less than 12 nmol/l, while the value of this index is less than 8 nmol/l may be an indication for hormone replacement therapy of testosterone. However, despite the relatively high prevalence of age-related androgen deficiency, the urologist should not rely solely on laboratory parameters, as this condition may not be clinically manifested asymptomatic. Results of the disease state, assessed the impact on operability, represented by the modern concept of the approach to diagnostic measures, including both laboratory research methods and validated scales for questioning. The problems of hormone replacement therapy, traditional and innovative forms of testosterone administration, its advantages and disadvantages.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Heller CG, Myers GB. The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. *JAMA* 1944; 126:472-477.
- Morales A, Lunenfeld B. International Society for the Study of the Aging Male. Investigation and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 2002; 5(2):74-86.
- Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18(1):5-15. doi: 10.3109/13685538.2015.1004049.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre H, Hellstrom W, Gooren L. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(5):507-514. doi: 10.1530/EJE-08-0601.
- Yeap BB. Testosterone therapy and mortality in US veterans. *Asian J Androl* 2012; 14(5):667-668. doi: 10.1038/aja.2012.74.
- Корнеев И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2007;(2): 6-9.
- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5):1508-1516. doi: 10.1210/jc.2011-2513.
- Mulligan T, Frick M, Zuraw Q, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60(7):762-769.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010. Vol. 363(2): 123-135. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
- Hirokawa K, Taniguchi T. Job demands as a potential modifier of the association between testosterone deficiency and andropause symptoms in Japanese middle-aged workers: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2012; 73(3):225-229. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.07.006.
- Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O. Correlation between the aging males' symptoms scale and sex steroids, gonadotropins, dehydroepiandrosterone sulfate and growth hormone levels in ambulatory men. *J Sex Med* 2006; 3(4):723-726.
- Chen W, Liu ZY, Wang LH, Zeng QS, Wang HO, Sien YH. Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaires suitable for the screening of late onset hypogonadism in aging Chinese men? *Aging Male* 2013;16(3):926-930. doi: 10.3109/13685538.2013.805319.
- Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003; 49(8):1381-1395.
- Wang C, Swerdloff R, Kipnes M. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3821-3829.
- Sikaris K, McLachlan RI, Kazlauskas R, de Kretser D, Holden CA. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):5928-5936.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6):2536-2559. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
- Wylie K, Rees M, Hackett G, Anderson R, Bouloux PM, Cust M, et al. Androgens, health and sexuality in women and men. *Hum Fertil (Camb)* 2010; 13(4):277-297. doi: 10.3109/14647273.2010.530966.
- Ly LP, Sartorius G, Hull L, Leung A, Swerdloff RS, Wang C, et al. Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(3):382-388. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03804.x.
- Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and nonFanconi's conditions. *Am J Hematol* 2004; 77(3):257-267.
- Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol* 2000;38(6):655-662.
- von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* 2002; 23(3):419-425.
- Yu Z, Gupta SK, Hwang SS. Testosterone pharmacokinetics after application of an investigational transdermal system in hypogonadal men. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:1139-11345.
- Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8):2839-2853.
- McNicholas TA, Dean JD, Mulder H, Carnegie C, Jones NA. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 2003; 91(1):69-74.
- Korbonits M, Slawik M, Cullen D, Ross RJ, Stalla G, Schneider H, et al. A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, Striant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2039-2043.
- Ross CN, French JA, Patera KJ. Intensity of aggressive interactions modulate testosterone in male marmosets. *Physiol Behav* 2004; 83(3):437-445.
- Handelsman DJ. Clinical pharmacology of testosterone pellet implants. In: Nieschlag E, Behre HM. Testosterone action deficiency substitution. 2nd edition. *Heidelberg. Springer*, 1998. P. 349-664.
- Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol* 2001; 55(4):531-536.
- Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med* 2007; 120(2):151-157.
- Mattern C, Hoffmann C, Morley JE, Badiu C. Testosterone supplementation for hypogonadal men by the nasal route. *Aging Male* 2008; 11(4):171-178. doi: 10.1080/13685530802351974.
- Efesoy O, Apa D, Tek M, Çayan S. The effect of testosterone treatment on prostate histology and apoptosis in men with late-onset hypogonadism. *Aging Male* 2016; 19(2):79-84. doi: 10.3109/13685538.2016.1148131.

REFERENCES (6)

- Korneev IA. Dostovernost metodov otsenki urovnya testosterona i rezistentnost androgenoviyh retseptorov pri diagnostike voznrastnogo defitsita androgenov u muzhchin. [Reliability of methods of testosterone level estimation and androgen receptors resistency at diagnosis of partial androgen deficiency in ageing male]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2007;(2): 6-9. (In Russian).

ты - Альфа?