



**И.А. Хрипун, З.Р. Гусова, Е.О. Дзантиева, В.П. Пузырева,
И.И. Белоусов, С.В. Воробьев**

ТЕСТОСТЕРОН КАК ИНСТРУМЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра эндокринологии ФПК и ППС и НИИ урологии и нефрологии.
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: khripun.irina@gmail.com*

В настоящее время возрастной андрогенный дефицит у мужчин рассматривается как один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний наряду с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. В данном литературном обзоре рассмотрены патогенетические механизмы, реализующие метаболические эффекты тестостерона на углеводный и липидный обмен, а также представлены современные данные о роли дисбаланса провоспалительных цитокинов - интерлейкина 6 (IL-6), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), С-реактивного белка (CRP) - в патогенезе метаболических нарушений и возрастного гипогонадизма у мужчин.

Ключевые слова: тестостерон, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, возрастной андрогенный дефицит.

**I.A. Khripun, Z.R. Gusova, E.O. Dzantieva, V.P. Puzireva,
I.I. Belousov, S.V. Vorobiev**

TESTOSTERONE AS A TOOL OF METABOLIC CONTROL OF MEN'S HEALTH (REVIEW)

*Rostov State Medical University
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: khripun.irina@gmail.com*

Nowadays late-onset hypogonadism in men is considered as one of the risk factors of cardiovascular diseases as well as obesity and type 2 diabetes. The pathogenetic mechanisms of testosterone metabolic effects on carbohydrate and lipid metabolism, the current data about the role of the imbalance of proinflammatory cytokines - interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF α), C-reactive protein (CRP) in the pathogenesis of metabolic disorders and late-onset hypogonadism in men considered in this review.

Keywords: testosterone, obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, late-onset hypogonadism..

Введение

В последние десятилетия наблюдается тревожная тенденция к распространению ожирения и сахарного диабета 2 типа, являющихся независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3]. Участвовавшие случаи сочетания таких состояний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет и ожирение послужили поводом определению понятия «метаболический синдром», объединяющего эти заболевания [4]. Многочисленные исследования были направлены на поиск новых факторов риска сердечно-сосу-

дистой патологии, одним из которых является возрастной андрогенный дефицит у мужчин. Долгие годы считалось, что именно андрогены оказывают негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, т.к. продолжительность жизни у мужчин, в среднем, на 8 лет меньше, чем у женщин, а частота возникновения кардио-васкулярной патологии - выше. Лишь в начале 2000-х годов появились убедительные доказательства связи дефицита тестостерона и увеличения риска состояний, являющихся, по сути, «классическими» компонентами метаболического синдрома [5, 6, 7]. Так, исследование НМ показало, что среди мужчин с андрогенным дефицитом ожирение встречается в 2,4 раза,



сахарный диабет – в 2,1 раза, артериальная гипертензия – в 1,8 раза, а гиперлипидемия – в 1,5 раза чаще, чем у лиц с нормотестостеронемией [8]. Кроме того, известно, что у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом уровень тестостерона, как правило, ниже популяционного на 10-15% [9, 10]. В связи с этим, в настоящее время активно обсуждается вопрос о включении гипогонадизма в состав компонентов метаболического синдрома у мужчин.

Установлено, что в жировой ткани присутствует фермент ароматаза, под влиянием которого происходит конверсия андрогенов в эстрогены [11, 12]. С увеличением массы адипоцитов концентрация циркулирующих эстрогенов возрастает. Длительно существующий избыток эстрогенов у мужчин приводит к подавлению выработки лютеинизирующего гормона и гиперпродукции пролактина, которые, в свою очередь, вызывают сбой центральных регуляторных механизмов стероидогенеза в яичках [2, 13]. С другой стороны, гиперэстрогения является также и фактором стимуляции репликации висцеральных преадипоцитов в зрелые адипоциты и процесса формирования их гиперплазии [3, 13]. Очевидно, за счет снижения уровня тестостерона в крови в организме мужчины создаются дополнительные условия для прогрессирующего набора массы висцеральной жировой ткани. Замыкается своего рода «порочный» круг, что ведёт к усугублению имеющихся поражений органов и систем и обуславливает неэффективность лечебных мероприятий. Кроме того, при ожирении увеличивается продукция в печени глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона – биологически активной фракции гормона и, соответственно, к дефициту его физиологических эффектов действия [5, 14, 15]. Таким образом, висцеральное ожирение у мужчин является доказанным фактором формирования гипогонадизма.

В то же время низкий уровень тестостерона может быть и предиктором развития как самого ожирения, так и ассоциированных с ним метаболических нарушений. Так, в ряде работ указано, что уровень тестостерона может снижаться у мужчин из-за ингибирующего влияния адренотропного гормона и пролактина на гонадолиберин в условиях хронического стресса и гиподинамии [14, 15]. А низкий уровень тестостерона может способствовать развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, избыточному накоплению жира с прогрессирующим развитием ожирения [13].

Механизмы, связывающие тестостерон с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, до сих пор не до конца исследованы, хотя наиболее вероятным считается влияние тестостерона на сигнальные пути инсулина [17, 18]. Основными органами-мишенями физиологических эффектов циркулирующего инсулина являются скелетная мускулатура, печень и жировая ткань. Установлено, что дефицит тестостерона ассоциирован со снижением тощей массы тела и мышечной массы, что, в свою очередь, имеет обратную зависимость с выраженной инсулинорезистентностью [19]. Более 70% тканевой чувствительности к инсулину обусловлено активностью мышечной ткани, в связи с чем можно предположить, что низкий уровень тестостерона может приводить к инсулинорезистентности посредством осуществления анаболического и метаболического эффектов на мускулатуру. Инсулин-стимулированный захват глюкозы мышечной и жировой тканью, в основном, осуществляется через Glut - 4 изоформу переносчика глю-

козы. В норме механизм действия инсулина заключается в связывании его с рецептором IRS для стимулирования миграции переносчика глюкозы Glut 4 на поверхность клеток, где он захватывает глюкозу и транспортирует ее внутрь клетки. Было доказано, что уменьшение экспрессии Glut4 коррелирует с ухудшением инсулинового ответа, что в сочетании со снижением числа IRS рецепторов наблюдается у больных сахарным диабетом 2 типа [19, 20]. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что инкубация тестостерона с культурами клеток мышечной ткани и адипоцитов человека повышает экспрессию IRS 2 типа на их поверхности, а также увеличивает экспрессию и транслокацию Glut 4, что в конечном итоге улучшает чувствительность к инсулину [21]. Кроме этого, экспериментальные работы продемонстрировали влияние тестостерона на ключевые ферменты гликолиза, путем повышения активности фосфофруктокиназы и гексокиназы до 40%, улучшая тем самым процесс утилизации глюкозы [17]. Таким образом, тестостерон не только моделирует чувствительность к инсулину, но и усиливает процесс утилизации глюкозы, что приводит к положительному влиянию на углеводный обмен.

Клиническое подтверждение теоретических данных было получено в результате мета-анализа Xiang Cai 2014, показавшего уменьшение гликемии натощак, инсулина сыворотки натощак, индекса инсулинорезистентности, а также уровня гликозилированного гемоглобина на фоне заместительной терапии тестостероном у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и возрастным гипогонадизмом [20].

Одним из наиболее спорных вопросов по-прежнему остается влияние андрогенов на липидный обмен. Некоторые работы не выявляют связи между уровнями тестостерона, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Однако большинство исследователей отметили высокие уровни ЛПНП и триглицеридов у лиц с возрастным гипогонадизмом [22, 23, 24]. Более того, недавний мета-анализ пяти наиболее значимых исследований показал, что заместительная терапия тестостероном у лиц с возрастным гипогонадизмом приводит к снижению уровня триглицеридов по сравнению с контрольной группой [20]. Неоднозначные данные были получены в отношении снижения концентрации фракции антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на фоне заместительной терапии тестостероном [26].

Пути воздействия андрогенов на липидный обмен на сегодняшний день до конца не изучены. Предполагается, что тестостерон реализует свои эффекты на метаболизм липидов через экспрессию 2 генов, участвующих в катаболизме ЛПВП (печеночной липазы) и скэвенджер-рецептора SR-B1. Показано, что тестостерон повышает активность печеночной липазы, осуществляя гидролиз триглицеридов и фосфолипидов, что ведет к усиленному распаду ЛВП [26]. Кроме того, тестостерон повышает активность гена скэвенджер-рецептора SR-B1, который способствует избирательному захвату холестерина гепатоцитами, клетками Сертоли и Лейдига, что обеспечивает стероидогенез, вызывая тем самым отток липидов из периферических тканей. Повышение активности печеночной липопротеинлипазы и SR-B1 является основным механизмом, реализующим снижение общего холестерина тестостероном [18, 55].

Многочисленные исследования показывают, что повышенный риск кардиометаболических осложнений и прогрессирующее развитие гипогонадизма имеют патогенетическую связь с цитокиновым дисбалансом [16, 27].



Перечень известных адипоцитокинов из года в год продолжает пополняться (лептин, фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкины 1, 4 и 6 типа (IL-1, IL-4 IL-6), адипокины, висфатин, оментин, васпин и др.). Многие из цитокинов достаточно хорошо изучены в настоящее время, физиологическое и патологическое действие других продолжает изучаться.

Один из основных цитокинов - адипогормон лептин, описанный еще в 1994 г. Необходимо отметить, что в физиологических условиях этот адипоцитокин подавляет аппетит, связываясь с рецепторами гипоталамуса и лимбической системы, повышает чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину, обеспечивает внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя их от развития липотоксикоза [7, 28]. Напротив, в условиях ожирения физиологические эффекты лептина не проявляются, что связывают с развитием лептинорезистентности в результате снижения чувствительности рецептора к лептину. Показано, что резистентность к лептину может играть роль в развитии нарушений метаболизма жиров и гиперлипидемии [28]. В условиях гиперлептинемии усугубляются проявления инсулинорезистентности, отмечается прогрессирующее снижение не только функции, но и массы β -клеток [29]. Помимо этого, лептин обладает прокоагулянтными и антифибринолитическими свойствами, поддерживает процесс тромбообразования и атерогенеза, приводя к прогрессирующему развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению макро- и микроциркуляции [10, 13]. У мужчин лептин непосредственно подавляет секрецию тестостерона в яичках. Ряд авторов отмечают отрицательную корреляционную связь между уровнем лептина и тестостерона, вне зависимости от степени ожирения [6, 30].

Одним из основных цитокинов, участвующих в передаче инсулинового ответа и в процессах атерогенеза, является фактор некроза опухоли альфа (TNF α). Это высоко активный цитокин, роль которого в патогенезе большого количества сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, доказана [1, 31]. Предполагается, что экспрессия TNF α увеличивается по мере развития ожирения с целью ограничить его прогрессирование, на что указывает способность цитокина ингибировать дифференциацию адипоцитов, стимулировать их апоптоз, подавлять (*in vitro*) экспрессию гена ферментов, участвующих в липогенезе [14, 32]. Уровень TNF α при ожирении резко повышается. Кроме того, обнаружена прямая связь между экспрессией TNF α и величинами отношения объема талии к объему бедер, индекса массы тела и сывороточной концентрации лептина, а также снижение экспрессии TNF α и его концентрации в крови при уменьшении массы тела [4, 32]. Важную роль в развитии осложнений ожирения отводят локальному повышению уровня TNF α на уровне тканей. Так, ряд современных исследований указывают на роль цитокинов в регуляции сперматогенеза и стероидогенеза в яичках. Основными продуцентами цитокинов, содержащихся в эякуляте, являются тестикулярные клетки Лейдига, Сертоли, эпителиальные клетки придатков яичка, а также лимфоциты и макрофаги. Местная и системная инфекция, нарушения микроциркуляции гениталий вследствие гиподинамии и системных метаболических проблем приводят к активации выработки цитокинов в больших концентрациях, что нередко сопровождается снижением выработки андрогенов и развитием мужской фертильности, вероятно, за счет активации цитокинами аутоиммунных деструктивных процессов [27, 30]. Установлено,

что гормон пролактин способен вызывать активацию синтеза TNF α , опосредованного макрофагами яичка и, как следствие, уменьшение выработки стимулированного гонадотропином тестостерона клетками Лейдига [5, 27, 33].

Показано, что прямо пропорционально увеличению массы жировой ткани в периферической крови накапливается IL-6. При ожирении уровень IL-6 в крови может повышаться в 10 раз [33]. Совместно с TNF α IL-6 в избыточном количестве усугубляет инсулинорезистентность за счет подавления синтеза одной из субъединиц инсулинового рецептора. Активируя процессы липолиза в висцеральной жировой ткани, IL-6 способствует прогрессирующему развитию жирового гепатоза и системного атеросклероза. А в ряде исследований продемонстрировано наличие тесной связи между уровнем тестостерона и IL-6. Так, Maggio M и соавт. выявили статистически значимую отрицательную корреляцию уровня цитокина и содержания как общего, так свободного тестостерона [15]. Вместе с тем, IL-6 вызывает повышение продукции С-реактивного белка (CRP), еще одного фактора, ассоциированного с ожирением. Уровень CRP коррелирует с показателями TNF α и IL-6 и взаимосвязан с массой жировой ткани [29, 33, 34]. CRP способен связываться с лептином, препятствуя его взаимодействию с соответствующими рецепторами и реализации его функциональной активности [35]. CRP является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий. Исследование Devaraj S. и соавт. продемонстрировало увеличение концентрации CRP в зависимости от количества развившихся у пациента признаков метаболического синдрома [34]. Кроме того, имеются единичные данные о повышении уровня CRP у мужчин с низким уровнем тестостерона, однако до конца не ясно связаны ли эти события напрямую или опосредованно через увеличение кардиоваскулярного риска на фоне андрогенного дефицита [36].

Снижение массы тела, коррекция дефицита тестостерона при сочетании МС с гипогонадизмом способствуют регрессу метаболических нарушений не только за счет усиления липолиза, повышения физической активности и повышения чувствительности тканей к инсулину, но также и посредством подавления воспалительного ответа [7, 34, 37]. На сегодняшний день не подвергается сомнению тот факт, что С-реактивный белок и повышенный уровень секреции адипоцитокинов являются независимыми предикторами кардиоваскулярных заболеваний, метаболических осложнений и прогрессирования нарушений функции ряда эндокринных желез. Экспериментально клинически установлено, что при введении андрогенов снижаются и уровни маркеров воспаления [29, 38, 39].

Таким образом, несмотря на интерес в изучении проблем возрастного андрогенного дефицита, многие механизмы действия тестостерона на метаболизм и баланс цитокинового звена иммунной системы остаются неизученными, а уже имеющиеся данные противоречивы и неоднозначны. Это свидетельствует о необходимости продолжения крупномасштабных, корректно спланированных исследований по данному направлению с целью детализации патогенетических факторов и оптимизации терапевтических подходов к профилактике и лечению компонентов метаболического синдрома у мужчин с возрастным гипогонадизмом.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, в рамках гранта № 14-25-00052.



ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Проблема висцерального ожирения в диабетологии (патогенетические, клинические и эпидемиологические аспекты) // Эндокринология. 2012. № 1. С. 1-8.
2. Cereda-Valery B., Pressman G.S., Figueredo V.M., Romero-Coral A. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality – fat or fiction? // Nat. Res. Cardiol. 2011. Vol. 8, N 4. P. 233-237.
3. Reis J.P., Macera C.A., Araneta M.R. et al. A comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality // Obesity. 2008. Vol. 17. N 6. P. 1232-1239.
4. Bray G. A guide to obesity and the metabolic syndrome. Origins and treatment. CRC Press, 2011. 375 p.
5. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. и др. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчины в центре внимания // РМЖ. 2008. № 16. Спец. вып. С. 17-21.
6. Калинин С.Ю. Современный взгляд на проблему возрастного андрогенного дефицита у мужчин // Лечащий врач. 2009. № 1. С. 10-13.
7. Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин // Ожирение и метаболизм. 2009. № 4. С. 38-41.
8. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C., Stemhagen A., McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // Int. J. Clin. Pract. 2006. 60(7). P. 762-769.
9. Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм: особенности диагностики, клиники и лечения // Фарматека. 2007. № 11. С. 38-43.
10. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // Ожирение и метаболизм. 2009. № 3(20). С. 39-42.
11. Роживанов Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин // В кн. 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.
12. Grossmann M et al. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. N 8. P. 2341-2353.
13. Gooren L. Visceral obesity, metabolic syndrome, androgens and estrogens // Aging male. 2006. N 9. P. 75-79
14. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Лечащий врач. 2010. № 11. С. 27-33.
15. Maggio M., Lauretani F., Ceda G.P. et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men // J. Am. Geriatr. Soc. 2006. Vol. 54. N 12. P. 1832-1838.
16. Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин // Ожирение и метаболизм. 2014. № 2. С. 30-34.
17. Sato K., Iemitsu M., Aizawa K., Ajisaka R. Testosterone and DHEA activate the glucose metabolism-related signaling pathway in skeletal muscle // American Journal of Physiology. 2008. Endocrinology and Metabolism 294. P.961-968.
18. Vodo S., Bechi N., Petroni A., Muscoli C., Aloisi A.M. Testosterone-Induced Effects on Lipids and Inflammation [Электронный ресурс] // Mediators of Inflammation. Электрон. дан. - Article ID 183041, 8 pages, Vol. 2013. - Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/183041/> Загл. с экрана. — Яз. англ.
19. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease // Journal of Endocrinology. 2013. 217. P. 25-45.
20. Cai X., Tian Y., Wu T., Cao Ch., Li H., Wang K.-J. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Asian Journal of Andrology. 2014. 16. P.146-152.
21. Chen X., Li X., Huang H.Y., Li X., Lin J.F. Effects of testosterone on insulin receptor substrate-1 and glucose transporter 4 expression in cells sensitive to insulin // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2006. 86. P. 1474-1477.
22. Kapoor D., Goodwin E., Channer K., Jones T. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. 2006. 154. P. 899-906.
23. Jones T.H., Arver S., Behre H.M., Buvat J., Meuleman E. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) // Diabetes Care. 2011. 34. P.828-837.
24. Wu F.C., Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease // Endocr. Rev. 2003. 24. P. 183-217.
25. Schleich F., Legros J. J. Effects of androgen substitution on lipid profile in the adult and aging hypogonadal male // European Journal of Endocrinology. 2004. Vol. 151, 4. P. 415-424.
26. Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска // Атеросклероз и дислипидемии, 2014. №1. С.17-22.
27. Айзикович Б.И., Айзикович И.В., Верба О.Ю., Козлов В.А. Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему // Иммунология. 2008. № 3. С. 191-193.
28. Донцов А.В. Лептин и ишемическая болезнь сердца // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. XVII, № 2. С. 115-117.
29. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2010. Vol. 73. N 5. P. 602-612.
30. Zitzmann M et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 4335-4343.
31. Recio-Rodriguez J.L., Gomez-Marcos M.A., Patio-Alonso M.C. et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetes and hypertensive // BMC Cardiovasc. Disord. 2012. Vol. 12. P. 3.
32. Косыгина А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике // Ожирение и метаболизм. 2011. № 1. С. 32-39.
33. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины - гормоны жировой ткани // Пробл. эндокринологии. 2009. Т. 55. № 1. С. 44-50. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М. МИА. 2012. 543с.
34. Devaraj S., Singh U., Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome // Curr. Opin. Lipidol. 2009. Vol. 20. P. 182-189.
35. Ogurkova O.N., Suslova T.E., Levashkina E.A., Kulagina I.V., Koshelskaya O.A. [Research of atorvastatin influence on the levels of leptin, insulin, C-reactive protein and indicators of facts in blood sera of women with ischemic heart disease and obesity] // Siberian Med. Zh. (Tomsk). 2010. Vol. 25. № 2-2. P. 25-29.
36. Maggio M., Snyder P.J., De Vita F., Ceda G.P. et al. Effects of Transdermal Testosterone Treatment on Inflammatory Markers in Elderly Men // Endocr Pract. 2014. 6. P.1-25.
37. Аметов А.С., Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю. и др. Возможности коррекции кардиоваскулярной патологии у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов // Тер. архив. 2007. Т. 79. № 10. С. 50-53.
38. Wang et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendation: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // Aging Male. 2009. Vol. 12, N 1. P. 5-12.
39. Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in world sample of 1438 men // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. N 2. P. 579-588.