

Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Калинин С.Ю., Гусакова Д.А.

Квартет здоровья – новая концепция современной профилактической и эстетической медицины: половые гормоны у мужчин, возможности внутреннего и наружного применения

Тестостерон у мужчин является ключевым половым гормоном, участвующим в регуляции практически всех физиологических процессов в организме. В данной статье, входящей в цикл статей, посвященных концепции «квартета здоровья» как важной составляющей современной медицины, не только рассматривается физиологическая роль тестостерона, но и описываются последствия его дефицита. Адекватный уровень тестостерона является залогом высокого качества жизни мужчины в любом возрасте и необходим для обеспечения оптимального здоровья кожи. Авторы статьи проводят анализ современных препаратов тестостерона для коррекции дефицита тестостерона у мужчин — препаратов, доступных в России, среди которых более подробно останавливаются на трансдермальных формах, способных не только эффективно ликвидировать симптомы дефицита тестостерона изнутри, но и улучшить состояние кожи снаружи. В статье также освещены новые исследования и новые подходы к рациональному использованию препаратов тестостерона в дерматокосметологии и anti-age медицине.

Ключевые слова: тестостерон, андрогенный дефицит (гипогонадизм) у мужчин, препараты тестостерона, возраст-ассоциированные болезни, дерматокосметология.

Ворслов Леонид Олегович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФПК МР РУДН

Тюзиков Игорь Адамович, к.м.н., профессор РАЕ, врач-уролог Клиники профессора Калинин

Тишова Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФПК МР РУДН, заведующая отделением эндокринологии Клиники профессора Калинин

Калинин С.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФПК МР РУДН

Гусакова Дарья Александровна, научный сотрудник НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина — филиала НМИРЦ Минздрава РФ, врач-эндокринолог Клиники профессора Калинин

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ: КАКИЕ, КОМУ, КОГДА И СКОЛЬКО?

В современной медицинской литературе часто можно встретить неверное традиционное представление о половых гормонах, согласно которому якобы существуют только мужские (андрогены) или только женские (эстрогены, прогестерон) половые гормоны, применение которых нецелесообразно, недопустимо и даже опасно у представителей противоположного пола. Мы не согласны с такой постановкой вопроса в принципе!

Дело в том, что все половые гормоны (а также витамин D [1]) являются представителями одного гормонального семейства — стероидных гормонов, которые синтезируются, во-первых, из одного биохимического предшественника (7-дигидрохолестерола), во-вторых, имеют общего гормонального «прародителя-прогормона» (прогестерон), а в-третьих, синтезируются по практически одинаковой схеме как у мужчин, так и у женщин, что объединяет все эти гормоны в своеобразную гормональную систему половых стероидных гормонов. В этой связи традиционное деление половых гормонов на женские и мужские нужно считать ошибочным и некорректным! В организме мужчин и женщин происходит природный синтез всех половых стероидных гормонов (тестостерона, андрогенов, эстрогенов), которые крайне необходимы во все периоды жизни мужчин и женщин.

Вопреки традиционным представлениям, мы утверждаем, что для качественной жизни мужчин и женщин необходимо присутствие всех трех половых гормонов и витамина D в соответствующих физиологическим потребностям организма концентрациях. Так, эстрогены у обоих полов являются основными регуляторами костного метаболизма, обеспечивая прочность костной ткани и защиту от остео-

пении/остеопороза. Кроме того, эстрогены у обоих полов являются ключевыми гормонами, отвечающими за познание, память, когнитивность и другие функции ЦНС.

У мужчин подавляющее большинство эстрогенов образуется из тестостерона за счет его ароматизации, и без этой биохимической трансформации тестостерон не оказывает полноценные физиологические эффекты в организме мужчины. Эстрогены у мужчин моделируют либидо и поведение, за которые также отвечает тестостерон. Часто можно слышать фразу, что тестостерон — «король гормонов и гормон королей» [2]. Это так, но у каждого короля должна быть преданная свита, которая поддержит в трудную минуту, обеспечит безопасность и не даст королю сделать нечто неправильное. Так вот, именно эстрогены являются такой своеобразной свитой для короля-тестостерона. Кроме того, как и у женщин, эстрогены у мужчин отвечают за процессы гидратации и поддержание тургора кожи, регулируют образование кожного коллагена (эластичность кожи), рост волос, репродуктивную функцию и т.д. [3, 4].

Прогестерон тоже, как ни парадоксально, нужен мужчинам. Это не только основной женский гормон беременности. Сегодня известно, что дефицит прогестерона — основного прогормона — может приводить к дефициту и эстрогенов, и тестостерона, поэтому сегодня активно изучается роль прогестерона для мужского здоровья. Так, уже хорошо известны его мощные нейропротективные и миелин-стабилизирующие эффекты в отношении нервной ткани (прогестерон — антиболевой гормон), способность регулировать сосудистый тонус, подвижность, активность и жизнеспособность сперматозоидов у мужчин, регулирующие эффекты на предстательную железу и функцию сальных желез кожи, снотворные и анксиолитические эффекты и т.д. [5–8].

В рамках настоящей статьи мы рассмотрим преимущественно роль основного полового гормона у мужчин — тестостерона — в регуляции функций мужского организма и патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний. Это связано с тем, что, несмотря на вышеописанные потенци-

альные позитивные эффекты эстрогенов и прогестерона у мужчин, необходимость коррекции их дефицита у мужчин пока не нашла своего высокодоказательного официального подтверждения.

СИНТЕЗ, МЕТАБОЛИЗМ И ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН

Основную роль в становлении и функционировании мужского организма играют половые стероидные гормоны — андрогены, которые у мужчин синтезируются в коре надпочечников и клетках Лейдига яичек. Таким образом, все андрогены мужского организма по своему происхождению разделяются на *надпочечниковые* и *яичковые (тестикулярные)*.

Важнейшими андрогенами, необходимыми для здоровья мужчин, являются тестикулярные андрогены — прежде всего тестостерон, 95% которого синтезируется именно в клетках Лейдига яичек. Кроме того, в яичках синтезируются в небольшом количестве другие андрогены (5 α -дигидротестостерон (5 α -ДГТ), ДГЭА, андростерон) и эстрогены (до 20% эндогенного 17 β -эстрадиола) [2]. Ежедневно в мужском организме синтезируется в среднем 7–14 мг тестостерона [2]. Синтез тестостерона в яичках находится под контролем ЛГ (лютеинизирующего гормона) гипофиза, секреция которого имеет импульсный характер с наибольшим пиком в утренние часы, поэтому секреция тестостерона также имеет циркадный характер с повышением концентрации в утренние часы (6.00–8.00) и снижением концентрации в крови на 20–50% в вечернее время (20.00–22.00). Кроме того, отмечается циркадный характер секреции тестостерона в зависимости от возраста и времени года [9]. Рецепторы к тестостерону экспрессируются практически во всех клетках мужского организма, и это означает, что тестостерон жизненно важен для поддержания всех функций мужского организма (рис. 1).



Рис. 1. Физиологические эффекты тестостерона у мужчин

Кроме того, тестостерон у мужчин выполняет еще целый ряд физиологически важных функций (табл. 1) [2, 10, 11].

Таблица 1. Ключевые эффекты тестостерона у мужчин

Название эффекта	Характеристика эффекта
Андрогенный	<ul style="list-style-type: none"> Рост и развитие половых органов; проявление вторичных половых признаков (рост волос на лице, туловище, конечностях, а также образование залысин и лысины); половое влечение; эректильная функция; образование и объем эякулята; функция андроген-зависимых органов (прежде всего предстательной железы, а также волосяных фолликулов, сальных желез); обеспечение эякуляции и оргазма
Анаболический	<ul style="list-style-type: none"> Поддержание мышечной массы (в т.ч. в кардиомиоцитах); стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных, слюнных и потовых железах; поддержание плотности костной ткани; липомобилизирующий эффект
Антигонадо-тропный	<ul style="list-style-type: none"> Подавление секреции гонадотропинов
Репродуктивный	<ul style="list-style-type: none"> Поддержание сперматогенеза
Психофизиологический	<ul style="list-style-type: none"> Формирование стереотипа полового поведения (агрессивное, воинственное поведение); настроение; психостимулирующий эффект; интеллект; мышление; скорость реакции; память; сон; анальгетический эффект; антидепрессивный эффект
Гемопоэтический	<ul style="list-style-type: none"> Стимуляция выработки эритропоэтина в почках; стимуляция эритропоэза в красном костном мозге; поддержание иммунитета

Таким образом, совершенно очевидно, что поддержание оптимального индивидуального уровня тестостерона необходимо мужчине на протяжении всей его жизни — от полового созревания (пубертата) до глубокой старости, что позволяет ему жить, развиваться, взрослеть, радоваться жизни, а стареть качественно и без болезней. Это понятно, ведь любые нарушения синтеза, секреции, метаболизма тестостерона лишают мужчину всех благоприятных эффектов, присущих тестостерону, ускоряют старение и повышают риски смертности.

ДЕФИЦИТ ТЕСТОСТЕРОНА: КАК ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ И ЧТО ЗА НИМ СТОИТ?

Дефицит тестостерона, андрогенный дефицит, гипогонадизм — это синонимы. Согласно определениям

большинства научных сообществ, гипогонадизм (андрогенный дефицит) у мужчин — это клиничко-лабораторный синдром недостаточности синтеза и эффектов тестостерона, негативно влияющий на все органы, системы и качество жизни [12, 13].

Гипогонадизм в зависимости от сроков возникновения снижения секреции тестостерона разделяют на *врожденный* и *приобретенный*, в зависимости от уровня поражения — *первичный* (тестикулярный, или *гипергонадо-тропный*) и *вторичный* (гипоталамо-гипофизарный, *центральный*, или *гипогонадо-тропный*). В последнее время отдельно выделяют возрастной гипогонадизм (возрастной андрогенный дефицит, ВАД), который относится к приобретенному и чаще носит характер смешанного нормогонадо-тропного гипогонадизма (рис. 2).

С годами большинство мужчин начинают испытывать на себе те или иные симптомы дефицита тестостерона, поскольку с возрастом уменьшается секреция тестостерона в яичках за счет снижения активности ЛГ гипофиза, а синтез ГСПС (белка-переносчика, или ловушки тестостерона) в печени неуклонно увеличивается, в результате снижается концентрация свободного тестостерона, непосредственно оказывающего эффекты в клетках. Начиная примерно с 30 лет мужчина ежегодно теряет в среднем около 1,5–2% свободного, наиболее активного тестостерона. Считается, что мужчины, обладающие изначально более высоким уровнем тестостерона в молодости, имеют больше шансов как можно дольше не испытывать проявлений возрастного андрогенного дефицита (ВАД). Таким образом, в отличие от женщин, у подавляющего большинства которых менопауза возникает в довольно узком временном интервале (45–55 лет), у мужчин такого временного ограничения с физиологической точки зрения нет, поэтому мы говорим об индивидуальных для каждого мужчины потенциальных сроках наступления ВАД [10] (рис. 3).

Таким образом, следует понимать, что сам по себе возраст не является фатальным фактором риска развития ВАД — если стареющий мужчина вовремя начнет заместительную гормональную терапию препаратами тестостерона,



Рис. 2. Внешний вид пациентов с различными видами гипогонадизма в зависимости от сроков возникновения

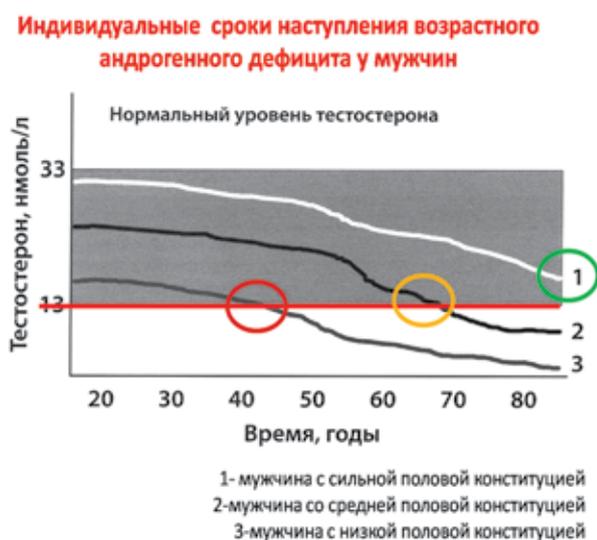


Рис. 3. Индивидуальные сроки наступления возрастного дефицита тестостерона (возрастного гипогонадизма) у мужчин [10]

стерона (андроген-заместительную терапию, АЗТ), то он сможет на протяжении оставшейся жизни поддерживать уровень тестостерона в организме, соответствующий его 30–35 годам, что позволит ему избежать всех негативных последствий дефицита тестостерона, о которых мы расскажем чуть ниже. При этом не следует забывать, что андрогенный дефицит может развиваться в любом возрасте, а любые соматические заболевания и их фармакотерапия могут ускорить сроки наступления возрастного дефицита тестостерона у мужчины.

В настоящее время существует четкое понимание того, какие клинические симптомы следует рассматривать в качестве проявлений дефицита тестостерона у мужчин независимо от возраста (табл. 2).

Таблица 2. Клинические симптомы дефицита тестостерона у мужчин [12, 13]

<ul style="list-style-type: none"> ■ Задержка пубертата (полового развития) ■ Маленькие яички ■ Мужской фактор семейного бесплодия ■ Уменьшение роста волос ■ Гинекомастия
<ul style="list-style-type: none"> ■ Уменьшение мышечной массы тела (саркопения) и физической выносливости ■ Висцеральное ожирение ■ Уменьшение минеральной плотности костей (остеопороз) и переломы ■ Метаболический синдром ■ Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа
<ul style="list-style-type: none"> ■ Снижение либидо и сексуальной активности ■ Эректильная дисфункция ■ Отсутствие ночных эрекций
<ul style="list-style-type: none"> ■ Приливы ■ Изменения настроения, повышенная усталость, гнев ■ Нарушения сна ■ Нарушения когнитивной функции

Кроме того, к группе высокого риска развития гипогонадизма следует относить мужчин, проходящих терапию глюкокортикоидами, опиоидами и нейролептиками, а также тех, у кого диагностированы следующие патологии [12, 13]:

- хронические болезни почек при лечении гемодиализом;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- артериальная гипертензия;
- любая хроническая боль, резистентная к стандартной терапии;
- ВИЧ-инфекция с дефицитом мышечной массы (саркопенией).

При диагностике андрогенного дефицита у мужчин клинические проявления дефицита тестостерона (табл. 2), являются первостепенными и ключевыми критериями данного диагноза в отличие от лабораторных методов определения тестостерона, которые призваны подтвердить выявленные симптомы гипогонадизма.

Диагноз андрогенного дефицита у мужчины является доказанным, если клинические симптомы сопровождаются снижением уровня общего тестостерона в крови $< 12,1$ нмоль/л ($< 3,46$ нг/мл) [13, 14]. Обязательным условием лабораторной диагностики при подозрении на гипогонадизм является исключение таких важных «клинических» масок дефицита тестостерона, как гипотиреоз, гиперпролактинемия и дефицит витамина D. Поэтому кроме определения уровня тестостерона следует в обязательном порядке определять в крови уровень ТТГ, пролактина и витамина D (25(OH)-витамина D₃) [12].

РОЛЬ ДЕФИЦИТА ТЕСТОСТЕРОНА ПРИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У МУЖЧИН И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

С учетом универсальности эффектов тестостерона у мужчин дефицит тестостерона сопровождается тяжелыми нарушениями в работе практически всех органов и систем.

Композиционный состав тела

Известно, что дефицит тестостерона у мужчин способствует развитию ожирения и дефицита мышечной массы. У мужчин с гипогонадизмом терапия тестостероном (андроген-заместительная терапия, АЗТ) улучшает композиционный состав тела (снижение массы жировой ткани, увеличение мышечной массы). Также есть определенные подтверждения тому, что длительное применение тестостерона может приводить к существенному и стойкому снижению массы тела, окружности талии и индекса массы тела (ИМТ) у мужчин с гипогонадизмом при ожирении [15, 16].

Остеопения/остеопороз

Частота остеопении, остеопороза и переломов увеличиваются у молодых и пожилых мужчин с гипогонадизмом [17]. В недавнем метаанализе гипогонадизм был идентифицирован как известное расстройство, достоверно ассоциированное с вторичным остеопорозом [18]. Согласно последнему руководству по остеопорозу Европейского эндокринологического общества, предла-

гается проводить измерение общего тестостерона у всех мужчин, обследуемых по поводу остеопороза, или при оценке назначения им лечения костно-активными веществами [19]. Плотность костей у мужчин всех возрастов с гипогонадизмом увеличивается при проведении терапии тестостероном (уровень 1b, степень А). У мужчин старшего возраста низкий уровень тестостерона ассоциирован с повышенным риском падений [20].

Сексуальная функция

Эрекция — это нейроваскулярный феномен, находящийся под гормональным контролем, а тестостерон является ключевым гормоном для обеспечения всех сторон сексуальной жизни, включая либидо, эрекцию, качество оргазма и сексуальную удовлетворенность. Мужчины со слабыми утренними эрекциями, эректильной дисфункцией и/или сниженным либидо, документированным наличием дефицита тестостерона, являются кандидатами для АЗТ. Метаанализы рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности АЗТ у мужчин с сексуальной дисфункцией и разными уровнями тестостерона обнаружили преимущества такой терапии в отношении определенных аспектов сексуального влечения, эректильной функции и работоспособности [21].

Репродуктивная функция

Известно, что дефицит тестостерона является сегодня одной из наиболее частых причин мужского бесплодия [22].

Ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа

Многие компоненты метаболического синдрома (МС), например ожирение, гипертензия, дислипидемия, нарушение регуляции глюкозы и инсулинорезистентность, часто обнаруживаются при гипогонадизме у мужчин [23]. МС и СД 2-го типа ассоциированы с более низким уровнем общего тестостерона, а большинство пациентов с этими заболеваниями имеют симптомы гипогонадизма [24]. Наличие гипогонадизма повышает риск развития СД 2-го типа у мужчин в 4 раза. АЗТ может обладать благоприятными действиями на метаболический статус мужчин с гипогонадизмом на фоне СД 2-го типа и/или МС (уровень 2а, степень Б), которые включают улучшение суррогатных параметров кардиометаболического риска, таких как достоверное уменьшение уровня глюкозы натощак, индекса НОМА, уменьшение уровня триглицеридов и окружности талии [25]. АЗТ достоверно улучшает гликемический контроль (гликированный гемоглобин HbA1c), уровень инсулина и чувствительности к нему, а также концентрацию С-реактивного белка [26].

Сердечно-сосудистые заболевания

Крупные наблюдательные исследования показали, что низкий уровень тестостерона у мужчин связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессированием атеросклероза, высоким уровнем холестерина и высоким артериальным давлением. В последнее время появляется все больше доказательств существования связи между низким уровнем тестостерона у мужчин

и сердечно-сосудистой патологией, а рандомизированные контролируемые исследования достоверно доказали, что назначение тестостерона улучшает некоторые биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний [27–32].

Таким образом, в современных исследованиях достоверно доказано, а в имеющихся метаанализах последних лет четко и однозначно декларируется, что терапия тестостероном у мужчин сердечно-сосудистой патологии сопровождается выраженными патогенетическими метаболическими и кардиоваскулярными эффектами:

- повышением чувствительности тканей к инсулину;
- позитивным влиянием на липидный обмен;
- увеличением мышечной массы;
- уменьшением количества жировой ткани;
- уменьшением выраженности коронарных симптомов, индуцированных физической нагрузкой (стенокардия, ишемия);
- достоверным увеличением диаметра коронарных артерий и усилением коронарного кровотока по сравнению с исходным уровнем [23, 33–38].

В недавно представленном исследовании группы Tan R. et al. (2014) с участием 19 968 мужчин с гипогонадизмом, получавших АЗТ в течение 5 лет, показано, что риск инфаркта миокарда был в 7 раз ниже, а риск инсульта — в 9 раз ниже по сравнению с общей популяцией. При этом не отмечалось ухудшения течения предсуществующего инфаркта миокарда или инсульта у пациентов, получавших АЗТ [39]. Имеются весомые данные наблюдений, указывающие, что низкий уровень эндогенного тестостерона ассоциирован с повышенным риском смертности от всех причин, в т.ч. смертности, связанной с кардиоваскулярными заболеваниями [33, 40].

Депрессия и когнитивная функция

Недавний метаанализ показал достоверный положительный эффект АЗТ у пациентов с депрессией по сравнению с группой плацебо согласно шкале Гамильтона для оценки депрессии [41]. Терапия тестостероном уменьшает симптомы депрессии у мужчин с гипогонадизмом, включая мужчин среднего возраста с МС, нарушениями толерантности к глюкозе и лиц, принимающих антидепрессанты [42, 43].

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и симптомы нижних мочевых путей (СНМП)

Примерно 1 из 5 мужчин с ДГПЖ имеет низкий уровень общего тестостерона. Установлена взаимосвязь между СНМП/ДГПЖ, повышенным ИМТ и низким уровнем тестостерона [44].

В настоящее время показано, что АЗТ улучшает СНМП у мужчин с гипогонадизмом при легкой форме ДГПЖ [44, 46]. Таким образом, дефицит тестостерона у мужчин является одним из ключевых факторов запуска и прогрессирования возраст-ассоциированных заболеваний, а его коррекция с применением современных и безопасных препаратов тестостерона — высокоэффективной патогенетической лечебно-профилактической опцией в рамках «квартета здоровья».

ТЕСТОСТЕРОН И ЗДОРОВЬЕ КОЖИ У МУЖЧИН В НОРМЕ И ПРИ СТАРЕНИИ

По сравнению с женской мужская кожа за счет более выраженных эффектов андрогенов имеет ряд особенностей [47–52]:

- большее количество клеточных слоев в роговом слое, что делает кожу мужчин более грубой на ощупь;
- более выраженное развитие эпидермиса (он на 15–25% толще женского) и его более тесная связь с соединительной тканью;
- в коже мужчин больше коллагена, что препятствует ее старению;
- подкожная клетчатка (гиподерма) развита меньше, чем у женщин;
- большее число волосяных фолликулов;
- более интенсивное образование кожного сала;
- более выраженная активность кожных потовых желез;
- более высокий уровень гидратации рогового слоя благодаря более стойкой водно-липидной пленке на поверхности кожи;
- поверхностный pH мужской кожи чуть более кислый и составляет в среднем 5,4;
- более развитое кровообращение в коже;
- более низкий уровень местного иммунитета кожи, который при недостатке тестостерона еще более ухудшается;
- меньшая чувствительность к внешним воздействиям, например к давлению и температуре.

Состояние кожи и ее производных (волосы, ногти) находятся под влиянием целого ряда нейрогуморальных факторов, среди которых важную роль играют гормоны. Любые гормональные нарушения отражаются на ее состоянии. Гормоны определяют толщину и рельеф эпидермиса, тип оволосения и свойства волос, секреторную активность сальных и потовых желез, состояние ногтей и кровоснабжение кожи. Разные гормоны оказывают разные эффекты на кожу и ее производные [52].

Андрогены регулируют интенсивность клеточного деления, процессы дифференциации, секреции и ороговения. Состояние кожи подвержено изменениям в связи с изменениями уровней андрогенов в организме. В детском возрасте кожа тонкая, нежная, легкоранимая. Повышение уровня мужских половых гормонов в период пубертата приводит к функциональной перестройке кожи, что сопровождается стимуляцией работы сальных и потовых желез, повышением скорости ороговения клеток эпидермиса и изменением состава кожного сала. Клинический результат подобных изменений — угревые высыпания и усиление секреции себума на лице и теле, что наблюдается у 60–85% подростков. Похожая картина может наблюдаться при передозировке препаратами тестостерона.

У взрослых мужчин состояние кожи (тургор, эластичность и т.д.) существенно зависит от уровня тестостерона. Тестостерон придает коже мягкость, эластичность, пластичность, упругость и влияет на бактерицидные функции кожи, которые зависят от уровня ее кровоснабжения и функционального состояния потовых и сальных желез. Под влиянием тестостерона кожа сохраняет необходимую увлажненность за счет формирования полноценно-

Учебно-консультационный центр
Бизнес-Консалт
www.mbbc.ru

Учебный центр «Бизнес-консалт» работает с 2002 года. В нашем активе:

- курсы повышения квалификации для врачей с выдачей сертификата государственного образца
- актуальные семинары для руководителей бюджетных и коммерческих клиник
- профессиональная переподготовка

УКЦ «Бизнес-Консалт»



www.mbbc.ru, +7(495) 785-11-04

Дерматоскопия как современный метод визуальной диагностики кожи
(сертификат гос. образца)

Дерматоскопия: актуальные вопросы и новые данные (углубленное изучение, сертификат гос. образца)

Деструктивные методы лечения в дерматологии и косметологии
(практикум)

Лазерная аппаратная дерматокосметология (сертификат гос. образца)

Дерматоонкология
(сертификат гос. образца)

Бизнес-дни
с Москвичевой Еленой Васильевной

«Бизнес-Консалт», страница в ФБ и ВК
БУДЬ В КУРСЕ!

реклама

го липидного барьера, вследствие повышения активности сальных желез (гидрофильная пленка). Кроме того, андрогены обеспечивают гомеостаз кожного барьера и способствуют заживлению кожных ран [53].

Характерной особенностью метаболизма мужской кожи является обилие в ней фермента 5 α -редуктазы, которая переводит тестостерон в более активный метаболит 5 α -ДГТ (5 α -дигидротестостерон). При повышенной генетической или индивидуальной чувствительности рецепторов кожи головы у мужчин при избытке 5 α -ДГТ формируется алопеция [54, 55].

С возрастом у мужчин на фоне снижения уровня тестостерона отмечаются характерные дерматологические признаки андрогенного дефицита. Лицо мужчины с андрогенным дефицитом существенно меняется. Во внешности проявляются женоподобные черты: борода и усы растут хуже, редеют; кожа бледнеет и становится сухой и дряблой. Любой гипогонадизм у мужчин сопровождается характерным истончением и бледностью кожи (дефицит оксида азота NO, приводящий к дефициту кожного кровообращения), ранними морщинами (дефицит коллагена за счет развивающегося дефицита эстрогенов, т.к. подавляющее большинство эстрогенов у мужчин образуется из тестостерона при его ароматизации). Тонус мимических мышц лица, как и все мышечные элементы в организме мужчины, находится под контролем тестостерона; при андрогенном дефиците обедняется естественная мимика, возникает атония и гипотония ряда мышечных групп лица («лицевая» саркопения вследствие деградации коллагена и других мышечных белков). Прежде всего бросаются в глаза опущенные углы рта («лицо грустного мима»), что связано с потерей мышечного тонуса мышцы, поднимающей углы рта (рис. 4). При восполнении дефицита тестостерона наблюдается восстановление тонуса этой мышцы, что сопровождается нормализацией линии рта.

Постоянным дерматологическим признаком андрогенного дефицита, очень часто ассоциированного также с дефицитом витамина D, мы считаем характерные кож-



Рис. 4. Опущение углов рта («лицо грустного мима») при андрогенном дефиците у мужчин



Рис. 5. Ламбрекены различной степени выраженности у мужчин с андрогенным дефицитом

ные складки под лопатками (так называемые ламбрекены). Они представляют собой зоны опущения мышц спины вследствие их саркопии; ламбрекены выявляются при дефиците тестостерона независимо от пола, возраста и степени выраженности ожирения [56] (рис. 5).

У пациентов с сахарным диабетом часто выявляется кандидоз паховых складок, который нередко является первым клиническим проявлением заболевания. Кожа при кандидозном поражении — ярко-красного цвета с четко отграниченными от здоровой кожи краями, расположенными обычно в области пахово-бедренных складок (паховая эпидермофития) или подмышечных областях. Наши клинические наблюдения свидетельствуют о том, что рецидивирующий паховый кандидоз (паховая эритразма) также может быть важным дерматологическим маркером андрогенного дефицита, поскольку очень часто выявляется у мужчин без выраженного ожирения и сахарного диабета 2-го типа, но с дефицитом андрогенов [56]. Наличие гиперпигментации крупных складок (подмышки, локти, шея, межфаланговые сочленения, паховые складки), называемой черным акантозом (*acanthosis nigricans*), является кожным маркером инсулинорезистентности, которая развивается с возрастом в связи с окислительным стрессом на фоне прогрессирующего дефицита половых гормонов [25, 37] (рис. 6).

Возрастной окислительный стресс на фоне дефицита тестостерона приводит к еще одному характерному феномену со стороны слизистых оболочек, о котором редко говорят, — появлению сухости во рту (ксеростомии) в результате развития сиаладеноза (прогрессирующего нарушения секреторной функции слюнных желез на фоне окислительного стресса и нейропатии слюнных желез) [1].



Рис. 6. Кожные проявления инсулинорезистентности (*acanthosis nigricans*)

ПРЕПАРАТЫ ТЕСТОСТЕРОНА И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ЛОКАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ

В настоящее время лечение дефицита тестостерона у мужчин не вызывает трудностей — сегодня во всем мире лицензировано большое количество лекарственных форм тестостерона для внутримышечного, субдер-

мального (подкожного), трансдермального (накожного), перорального и буккального применения, которые являются одинаково безопасными и эффективными [12, 13].

Ниже (табл. 3) представлена краткая сравнительная характеристика доступных в России препаратов тестостерона, лицензированных для лечения андрогенного дефицита (гипогонадизма) у мужчин.

Таким образом, для каждого пациента можно выбрать свой индивидуальный препарат тестостерона с учетом не-

Таблица 3. Сравнительная характеристика лицензированных в России препаратов тестостерона для мужчин

Название препарата	Преимущества	Недостатки
Омнадрен-250, Сустанон-250 (содержат по 4 эфира тестостерона с разным периодом выведения) <ul style="list-style-type: none"> Ампулы по 1,0 мл масляного раствора (250 мг) для внутримышечного введения (Самые «старые» препараты тестостерона — с 1937 г.)	<ul style="list-style-type: none"> Достаточно быстрый эффект длительностью от 7 до 28 дней Частота инъекций — 1 раз в 7–28 дней Высокая эффективность при любой выраженности гипогонадизма Самая низкая стоимость из всех препаратов тестостерона 	<ul style="list-style-type: none"> Необходимость делать инъекции Эффект «американских горок» — резкое супрафизиологическое повышение плазменного уровня тестостерона в течение первых 1–5 дней после инъекции (может ощущаться пациентом) Необходимость специальных рецептов для выписки пациентам
Андриол (тестостерона ундеканонат) <ul style="list-style-type: none"> Капсулы по 40 мг для перорального применения 	Эффективен в основном лишь при мягком возрастном гипогонадизме у мужчин, не желающих делать инъекции	<ul style="list-style-type: none"> Необходимость принимать от 2 до 6 капсул 1–3 раза в день (низкий комплаенс) Сложно поддерживать постоянную концентрацию в крови (непредсказуемая всасываемость в ЖКТ) Зависимость от приема пищи (заболевания ЖКТ снижают всасываемость и биодоступность) Высокая стоимость Низкая эффективность при умеренном и выраженном гипогонадизме Необходимость специальных рецептов для выписки пациентам
Андрогель (накожный трансдермальный) <ul style="list-style-type: none"> 1% водно-спиртовой гель тестостерона для ежедневного применения; 1 пакетик = 50 мг тестостерона 	<ul style="list-style-type: none"> Физиологичность ежедневной дозы тестостерона (из 50 мг всасывается через кожу около 10–20% (примерно 10–12 мг), что соответствует ежедневной физиологической потребности мужчины в тестостероне) Возможность прекращения терапии в любой момент, поэтому является стартовой терапией для всех мужчин, ранее не получавших тестостерон Эффект лифтинга кожи при местном нанесении на область живота (клинические наблюдения, требующие отдельного исследования) Нет необходимости специальных рецептов для выписки пациентам (единственная форма тестостерона в России, отпускаемая по обычным рецептам!) 	<ul style="list-style-type: none"> Необходимость ежедневного нанесения на кожу Возможность развития местных аллергических реакций (крайне редко!) Нарушения кожного кровообращения могут снижать всасываемость Кожа в месте нанесения должна быть здоровой В монотерапии может оказаться недостаточно эффективным при умеренном/тяжелом гипогонадизме Высокая стоимость
Небидо (тестостерона ундеканонат пролонгированная форма) <ul style="list-style-type: none"> Флаконы по 4,0 мл масляного раствора (1000 мг тестостерона ундеканата) для внутримышечного введения 	<ul style="list-style-type: none"> Удобная форма и редкие инъекции (1 инъекция в 6–14 нед индивидуально) Поддержание физиологического уровня тестостерона длительное время Высокая эффективность при любой степени выраженности гипогонадизма 	<ul style="list-style-type: none"> Инъекции выполняются только медицинским персоналом! Возможность локальных осложнений в месте инъекции (редко при правильной технике введения!) Высокая стоимость

достатков и преимуществ каждой его лекарственной формы. Поэтому лечащий врач должен обладать достаточными знаниями и правильным пониманием фармакокинетики, а также знаниями о преимуществах и недостатках каждого из препаратов для АЗТ. Выбор препаратов для АЗТ должен проводиться совместно информированным пациентом и врачом. Независимо от выбранного препарата, цель АЗТ в любом случае одна — вернуть тестостерон на индивидуальный физиологический уровень, восполнить его дефицит минимальными эффективными индивидуально подобранными дозами и кратностью применения препарата тестостерона, что должно привести к ликвидации всех клинических проявлений дефицита тестостерона у конкретного мужчины. Как видно из табл. 3, все имеющиеся препараты тестостерона не являются конкурентами, т.к. каждый из них имеет свои положительные качества, и у многих пациентов с тяжелым коморбидным гипогонадизмом для достижения эффекта приходится комбинировать трансдермальные и инъекционные формы тестостерона, чтобы быстро и полноценно ликвидировать его дефицит.

При правильно подобранной АЗТ первые эффекты коррекции гипогонадизма начинают проявляться вскоре после начала лечения (в среднем через 3–6 мес), а для полноценной ликвидации большинства симптомов гипогонадизма требуется 6–12 и более месяцев в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Длительность терапии препаратами тестостерона зависит от вида и степени отягощения (коморбидности) андрогенного дефицита. При врожденном или возрастном гипогонадизме АЗТ должна проводиться пожизненно, если мужчина хочет жить качественно. В случае приобретенного гипогонадизма АЗТ может носить временный характер до ликвидации наиболее вероятной его причины (например, до ликвидации ожирения и инсулинорезистентности). По нашему мнению, с учетом высокой (до 60%) частоты гипогонадизма у мужчин с СД 2-го типа данным пациентам следует назначать АЗТ для улучшения клинического течения основного заболевания и профилактики всех его возможных осложнений. При этом правильно подобранная АЗТ позволяет решить и другую задачу: ликвидация ожирения и гипогонадизма во многих случаях приводит к ликвидации СД 2-го типа.

«Золотым стандартом» накожных (трансдермальных) форм тестостерона уже много лет является гель тестостерона, огромный клинический опыт применения которого накоплен как в мире, так и в России [26, 57–59]. В мире он зарегистрирован под разными названиями (Тестим, Тестогель, Фортеста и др.), в нашей стране 1% водно-спиртовой гель тестостерона лицензирован под торговым названием Андрогель. На наш взгляд, существенным преимуществом Андрогеля можно считать его локальный косметологический эффект, которого нет ни у одного перорального или инъекционного препарата тестостерона: при накожном нанесении на живот происходит улучшение функционального состояния кожи и мышц, что сопровождается повышением тонуса мышц живота (своеобразный «эффект миолифтинга») [60, 61].

Наши клинические наблюдения подтверждаются новыми экспериментальными данными, согласно которым

для обеспечения хорошей контрактильности фибробластов кожи необходимо достаточное количество как эстрогенов, так и тестостерона [62, 63]. Кроме того, тестостерон стимулирует обновление (апоптоз) кератиноцитов посредством активации фермента каспазы-3 и уменьшает скорость деградации коллагена, в т.ч. в коже [64]. Известны случаи из частной косметологической практики, когда гель с тестостероном пациенты наносили не только на область живота, но и на другие части тела (бедро, поясницу, ягодицы, кожу лица) с заметным локальным эффектом улучшения тонуса кожи.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, к настоящему времени накоплен огромный доказательный базис для утверждения, что дефицит тестостерона у мужчин является показанием для назначения препаратов тестостерона, которые являются эффективными и безопасными и позволяют при правильном назначении по показаниям быстро ликвидировать клинические проявления гипогонадизма и существенно улучшить качество жизни мужчины в любом возрасте. С учетом все возрастающего интереса современных мужчин к проблемам своего внешнего вида и здоровья кожи можно предполагать, что применение накожных форм тестостерона не только решает ключевую задачу — ликвидацию дефицита тестостерона изнутри, но и очевидно способствует оздоровлению кожи, существенно повышая эффективность традиционных дерматокосметологических процедур.

Ликвидация дефицита тестостерона у мужчин является необходимой составляющей применения концепции «квартета здоровья».

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014. 126 с.
2. Лавин Н. Эндокринология. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 1128 с.
3. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Ч. 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2014; 4: 8–12.
4. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Ч. 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2015; 1: 23–30.
5. Aquila S., De Amicis F. Steroid receptors and their ligands: Effects on male gamete functions. Exp Cell Res 2014; 328 (2): 303–313.
6. Brann D.W. Progesterone: The forgotten hormone? Perspectives in Biology and Medicine 1993; 36 (4): 642–653.
7. Gaffey A.E., Wirth M.M. Stress, rejection, and hormones: Cortisol and progesterone reactivity to laboratory speech and rejection tasks in women and men. Version 2. F1000Res 2014; 3: 208.
8. Oettel M., Mukhopadhyay A.K. Progesterone: The forgotten hormone in men? Aging Male 2004; 7 (3): 236–257.
9. Plymate S.R., Tenover J.C., Brenner W.J. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. J Androl 1989; 10 (5): 366–371.

10. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
11. Каррузерс М. Революция тестостерона. Пер. с англ. Савич Н.В. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 217 с.
12. Люненфельд Б., Мсхала Г.Ж., Цицман М., Арвер С., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Моргенталер А. Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу гипогонадизма у мужчин. В кн.: Обследование мужчины. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. М.: Практическая медицина, 2016. С. 93–127.
13. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C., Jones T.H., Kliesch S., Punab M. Guidelines on male hypogonadism. EAU 2015; 24 p.
14. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Обследование мужчины. М.: Практическая медицина, 2016. 156 с.
15. Saad F., Haider A., Doros G., Trais hA. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. Obesity (Silver Spring) 2013; 21: 1975–1981.
16. Yassin A.A., Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. Clin Obesity 2013; 3: 73–83.
17. Kacker R., Conners W., Zade J., Mоргенталер А. Bone mineral density and response to treatment in men younger than 50 years with testosterone deficiency and sexual dysfunction or infertility. J Urol 2014; 191: 1072–1076.
18. Drake M.T., Murad M.H., Mauck K.F. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1861–1870.
19. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. Endocrine Society. Osteoporosis in men: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1802–1822.
20. Orwoll E., Lambert L.C., Marshall L.M., et al. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. Arch Intern Med 2006; 166: 2124–2131.
21. Corona G., Isidori A.M., Buvat J., et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. J Sex Med 2014; 11: 1577–1592.
22. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R., Giwercman A., Kopa Z., Krausz C., Tournaye H. Guidelines on Male Infertility. EAU 2015; 48 p.
23. Tan W.S., Ng C.J., Khoo E.M., et al. The triad of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome: Findings from a multiethnic Asian men study (The Subang Men's Health Study). Aging Male 2011; 14 (4): 231–236.
24. Tajar A., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., et al.; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1508–1516.
25. Aversa A., Bruziches R., Francomano D., et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: Results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Sex Med 2010; 7: 3495–3503.
26. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses



Серия «ЗОЛОТАЯ КОЛЛЕКЦИЯ»

www.cmjournal.ru



Серия книг «Золотая коллекция» объединила в себя избранные тематические статьи отечественных и зарубежных авторов, опубликованные в журнале «Инъекционные методы в косметологии» за последние несколько лет.

реклама

- the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009; 30 (6): 726–733.
27. Hoyos C.M., Yee B.J., Phillips C.L., Machan E.A., Grunstein R.R., Liu P.Y. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: A randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 531–541.
 28. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J., Gooren L.J., Gilray E.J., Saad F. Effects 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. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 602–612.
 29. Marin P., Holmang S., Gustafsson C., et al. Androgen treatment of abdominally obese men. *Obes Res* 1993; 1: 245–251.
 30. Merza Z., Blumsohn A., Mah P.M., et al. Double-blind placebo-controlled study of testosterone patch therapy on bone turn over in men with borderline hypogonadism. *Int J Androl* 2006; 29: 381–391.
 31. Svartberg J., Aasebo U., Hjalmarson A., Sundsfjord J., Jorde R. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med* 2004; 98: 906–913.
 32. Svartberg J., Agedahl I., Figenschau Y., Sildnes T., Waterloo K., Jorde R. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. *Int J Impoz Res* 2008; 20: 378–387.
 33. Araujo A.B., Dixon J.M., Suarez E.A., et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 3007–3019.
 34. Corona G., Monami M., Rastrelli G., et al. Testosterone and metabolic syndrome: A meta-analysis study. *J Sex Med* 2011; 8 (1): 272–283.
 35. Corona G., Rastrelli G., Monami M., et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: A meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 (5): 687–701.
 36. Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D., Kaufman J.M. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: A meta-analysis. *Heart* 2011; 97 (11): 870–875.
 37. Toma M., McAlister F.A., Coglianese E.E., et al. Testosterone supplementation in heart failure: A meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012; 5 (3): 315–321.
 38. Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. IPASS: A study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1438 men. *J Sex Med* 2013; 10 (2): 579–588.
 39. Tan R.S., Cook K.R., Reilly W.G. Testosterone therapy is not associated with higher risk of myocardial infarction or stroke: The low T experience. Presented at American Association of Clinical Endocrinologists 23rd Annual Scientific and Clinical Congress, Las Vegas, Nevada, May 13–18, 2014. Abstract # 1353.
 40. Hyde Z., Norman P.E., Flicker L., et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease, but not other causes. The Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 179–189.
 41. Zarrouf F.A., Artz S., Griffith J., et al. Testosterone and depression: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 289–305.
 42. Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J., et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010; 7: 2572–2582.
 43. Khera M., Bhattacharya R.K., Blick G., et al. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRIOUS). *Aging Male* 2012; 15: 14–21.
 44. Kim J.W., Oh M.M., Yoon C.Y., et al. Nocturnal polyuria and decreased serum testosterone: Is there an association in men with lower urinary tract symptoms? *Int J Urol* 2014; 21: 518–523.
 45. Shigehara K., Sugimoto K., Konaka H., et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostatic hypertrophy: A randomised controlled study. *Aging Male* 2011; 14: 53–58.
 46. Yassin D.J., El Douaihy Y., Yassin A.A., et al. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study. *World J Urol* 2014; 32: 1049–1054.
 47. Busse K.L., Maibach H.I. Transdermal estradiol and testosterone transfer in man: Existence, models, and strategies for prevention. *Skin Pharmacol Physiol* 2011; 24 (2): 57–66.
 48. Emmerson E., Hardman M.J. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing. *Biogerontol* 2012; 13 (1): 3–20.
 49. Giacomoni P.U., Mammone T., Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci* 2009; 55 (3): 144–149.
 50. Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Androgens and ageing of the skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16 (3): 240–245.
 51. Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Dermatoendocrinology. Skin aging. *Hautarzt* 2010; 61 (6): 505–510.
 52. Valdés-Rodríguez R., Torres-Álvarez B., González-Muro J., Almeda-Valdés P. The skin and the endocrine system. *Gac Med Mex* 2012; 148 (2): 162–168.
 53. Zouboulis C.C., Chen W.C., Thornton M.J., Qin K., Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007; 39 (2): 85–95.
 54. Курбатов Д.Г., Лепетухин А.Е., Шварц Я.Г., Роживанов Р.В. Андрогенетическая алопеция: определение, генетические аспекты, патогенез, клиническая картина и лечение. *Андрол и гениит хир* 2011; 4: 1–5.
 55. Traish A.M. 5 α -reductases in human physiology: An unfolding story. *Endocr Pract* 2012; 18 (6): 965–975.
 56. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Обследование мужчины. М.: Практическая медицина, 2014. 112 с.
 57. Dean J.D., Carnegie C., Rodzvilla J., Smith T. Long-term effects of testim(r) 1% testosterone gel in hypogonadal men. *Rev Urol* 2004; 6 (Suppl. 6): S22–29.
 58. Dobs A.S., McGettigan J., Norwood P., Howell J., Waldie E., Chen Y. A novel testosterone 2% gel for the treatment of hypogonadal males. *J Androl* 2012; 33 (4): 601–607.
 59. Yurci A., Yucesoy M., Unluhizarci K., Torun E., Gursoy S., Baskol M., Guven K., Ozbakir O. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35 (12): 845–854.
 60. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О. Тишова Ю.А. Место андрогенного дефицита в клиническом портрете современного урологического пациента. *Андрол и гениит хир* 2013; 3: 48–57.
 61. Stahlman J., Britto M., Fitzpatrick S., McWhirter C., Testino S.A., Brennan J.J., Zumbrunnen T.L. Effects of skin washing on systemic absorption of testosterone in hypogonadal males after administration of 1.62% testosteronegel. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (2): 271–279.
 62. Münster U., Hammer S., Blume-Peytavi U., Schäfer-Korting M. Testosterone metabolism in human skin cells in vitro and its interaction with estradiol and dutasteride. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003; 16 (6): 356–366.
 63. Pomari E., Dalla Valle L., Pertile P., Colombo L., Thornton M.J. Intracrine sex steroid synthesis and signaling in human epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts. *FASEB J* 2015; 29 (2): 508–524.
 64. Ko E., Choi H., Kim B., et al. Testosterone stimulates Duox1 activity through GPRC6A in skin keratinocytes. *J Biol Chem* 2014; 289 (42): 28835–28845.