

DOI: 10.56871/MTP.2024.95.47.003

УДК 615.256.4+616.69-002.2+616.71-007.234+612.018+547.92+616-085

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ТЕСТОСТЕРОНА НА ПРОФИЛАКТИКУ ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОВ В АНДРОПАУЗЕ

© Виктор Владимирович Смирнов, Анна Борисовна Шаповалова, Надежда Николаевна Матвеева, Владимир Станиславович Василенко, Юлия Борисовна Семенова, Владимир Сергеевич Иванов, Кандза Райма Рюсти, Фредерик Ассан

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Виктор Владимирович Смирнов — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz ORCID ID: 0000-0002-8833-30x SPIN: 3227-8438

Для цитирования: Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Матвеева Н.Н., Василенко В.С., Семенова Ю.Б., Иванов В.С., Рюсти К.Р., Ассан Ф. Влияние заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона на профилактику остеопороза у пациентов в андропаузе // Медицина: теория и практика. 2024. Т. 9. № 1. С. 25–33. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.95.47.003>

Поступила: 14.11.2023

Одобрена: 28.12.2023

Принята к печати: 22.02.2024

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются подходы к профилактике и терапии остеопороза у мужчин со вторичным андрогенным дефицитом (ВАД) вследствие развития андропаузы, влияние заместительной гормональной терапии (ЗГТ) препаратами тестостерона на профилактику остеопороза. Продемонстрированы негативные влияния дефицита тестостерона на минерализацию костной ткани. Применение препаратов тестостерона для профилактики остеопороза у мужчин вызывает дискуссии среди медицинских специалистов, и эффективность данного подхода до конца не установлена. Исследования показывают, что тестостерон может способствовать увеличению минеральной плотности костей у мужчин. Это, прежде всего, важно для тех пациентов, у которых наблюдается дефицит тестостерона. Однако результаты этих исследований могут значительно различаться. Тем не менее существуют и некоторые негативные аспекты такой терапии. В первую очередь, рассматривается повышение уровня гематокрита, эритроцитов и развитие в ряде случаев вторичной полицитемии, обратимое замедление сперматогенеза, а также некоторые другие негативные эффекты. Решение о назначении ЗГТ у мужчин в андропаузе, в том числе для профилактики остеопороза, должно быть принято индивидуально с учетом особенностей каждого пациента, его общесоматической патологии возраста, репродуктивных амбиций и уровня тестостерона. В статье приводятся данные исследования, выполненного авторами, по результатам которого показана эффективность и безопасность ЗГТ препаратами тестостерона у пациентов с остеопенией в андропаузе в профилактике развития остеопороза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андропауза; вторичный андрогенный дефицит; остеопения; остеопороз; заместительная гормональная терапия; тестостерон; денситометрия; минеральная плотность костной ткани; гематокрит; бета-кросслапс; остеокальцин; витамин D.

THE EFFECT OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY WITH TESTOSTERONE PREPARATIONS ON THE PREVENTION OF OSTEOPOROSIS IN ANDROPAUSAL PATIENTS

© Viktor V. Smirnov, Anna B. Shapovalova, Nadezhda N. Matveeva, Vladimir S. Vasilenko, Yulia B. Semenova, Vladimir S. Ivanov, Kanza R. Rusti, Friederik Assan

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Viktor V. Smirnov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz ORCID ID: 0000-0002-8833-30x SPIN: 3227-8438

For citation: Smirnov VV, Shapovalova AB, Matveeva NN, Vasilenko VS, Semenova YuB, Ivanov VS, Rusti KR, Assan F. The effect of hormone replacement therapy with testosterone preparations on the prevention of osteoporosis in andropausal patients. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2024;9(1):25-33. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.95.47.003>

Received: 14.11.2023

Revised: 28.12.2023

Accepted: 22.02.2024

ABSTRACT. The article discusses approaches to the prevention and therapy of osteoporosis in men with secondary androgen deficiency due to the development of andropause. The effect of hormone replacement therapy with testosterone preparations on the prevention of osteoporosis. Negative effects of testosterone deficiency on bone mineralization have been demonstrated. The use of testosterone preparations for the prevention of osteoporosis in men causes discussions among medical specialists, and the effectiveness of this approach has not been fully established. Studies show that testosterone can contribute to an increase in bone mineral density in men. This is primarily important for those patients who have a testosterone deficiency. However, the results of these studies can vary significantly. Nevertheless, there are some negative aspects of such therapy, first of all, an increase in the level of hematocrit, erythrocytes and the development in some cases of secondary polycythemia, reversible slowing of spermatogenesis, as well as some other negative effects. The decision to prescribe hormone replacement therapy for men in andropause, including for the prevention of osteoporosis, should be made individually, taking into account the characteristics of each patient, his general somatic pathology of age, reproductive ambitions and testosterone levels. The article presents the data of a study carried out by the authors, the results of which showed the effectiveness and safety of testosterone replacement therapy in patients with osteopenia in andropause in the prevention of osteoporosis.

KEY WORDS: andropause; secondary androgen deficiency; osteopenia; osteoporosis; hormone replacement therapy; testosterone; densitometry; bone mineral density; hematocrit; beta-crosslaps; osteocalcin; vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Андрогенный дефицит (АнД), возникающий во время андропавзы, может повлиять на развитие деминерализации костной ткани вплоть до развития остеопении и остеопороза. Дефицит андрогенов приводит к снижению активности остеобластов и активации остеокластического остеолитического. Низкий уровень андрогенов приводит к снижению белкового синтеза и, как следствие, к дефициту мышечной массы вплоть до развития саркопении. Снижение мышечной массы, связанное с АнД, может приводить к увеличению нагрузки на кости и способствовать снижению их минеральной плотности. Патогенетическое действие андрогенов заключается в повышении количества и плотности рецепторов к кальцитонину в костной ткани и, таким образом, подавлении активности остеокластов и вторичной активации остеобластов. Адекватный уровень тестостерона у мужчин до наступления андропавзы является одним из важнейших факторов, препятствующих наступлению остеопороза [2, 4].

Андропавза представляет собой закономерный процесс старения, связанный с по-

степенным снижением уровня тестостерона у мужчин. Развитие возрастного андрогенного дефицита растянуто по времени, и часто его начало происходит в среднем возрасте. Время начала андропавзы может существенно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, но обычно ее начало отмечается в возрасте 45–50 лет [4]. Снижение уровня тестостерона является основным патогенетическим механизмом развития андропавзы. Снижение уровня тестостерона, достигая определенного порогового уровня, приводит к вторичному андрогенному дефициту (ВАНД). Диагностическим порогом по рекомендациям XIV конгресса 2020 г. ISSAM (International Society for Studying of the Aging Male — Международное общество по изучению вопросов старения мужчин) является уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л. Диапазон значений от 12 до 16 нмоль/л является пограничным, и при получении таких данных необходимо определять уровень свободного тестостерона. Снижением уровня свободного тестостерона, свидетельствующим о ВАНД, принято считать уровень менее 2,6 пг/мл [5, 6, 9]. ВАНД проявляется снижением либидо и нарушением эрек-

тильной функции, снижением объема мышц и мышечной силы, увеличением количества жировой ткани, ухудшением эмоционального состояния и снижением минеральной плотности костной ткани. Компенсировать негативные последствия андропаузы, в том числе улучшить показатели минеральной плотности костной ткани, можно при помощи заместительной гормональной терапии (ЗГТ) препаратами тестостерона [2, 6, 7]. Однако данный вид лечения может иметь некоторые негативные аспекты. Среди них наиболее серьезными являются возможное увеличение риска кардиоваскулярной патологии. Это представление тем не менее не получило четкой доказательной базы и основывается на большей частоте фатальных сердечно-сосудистых исходов у мужчин по сравнению с женщинами до наступления климакса [13, 17, 18]. Основным патогенетическим фактором является увеличение уровня гемоглобина эритроцитов и гематокрита вследствие гормональной терапии. Тем не менее терапия препаратами тестостерона может при определенных условиях увеличивать риск системной тромбоэмболии, а также развития заболевания предстательной железы. Однако многие исследования, такие, например, как UK Androgen Study (2012), исследования Roddam и соавт. (2008), показали низкий, даже ниже среднепопуляционного онкологический риск на фоне терапии препаратами тестостерона [14, 21, 23–25].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние ЗГТ препаратами тестостерона на минерализацию костной ткани и профилактику остеопороза у мужчин с остеопенией в андропаузе. Оценить профиль безопасности этого вида терапии у данной когорты пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 24 месяцев в динамике обследованы две группы пациентов мужского пола в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст $58 \pm 7,5$ года), имеющих уровень тестостерона ниже 12 нмоль/л — нижнего диагностического порога по рекомендациям ISSAM [1, 5, 6]. Пациенты имели признаки дефицита минерализации костной ткани в диапазоне остеопении по результатам рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника (T-1,7-2,4 SD). Значений T-критерия, соответствующих диагностическим критериям остеопороза, у них выявлено не было.

Первую группу составили пациенты с возрастным Анд, получавшие ЗГТ препара-

тами тестостерона (n=25, средний возраст $57 \pm 4,7$ года). Вторая группа (n=27, средний возраст $56 \pm 5,3$ года) была представлена пациентами с возрастным Анд, не получавшими ЗГТ. Таким образом, пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и степени Анд. Из исследования исключались пациенты с первичным гиперпаратиреозом, дефицитом витамина D, гипотиреозом, нарушением функции почек (стадия хронической болезни почек С3а и ниже), злокачественными новообразованиями, пациенты с уровнем общего простатического специфического антигена (ПСА) выше 4,5 нг/мл, гиперкортицизмом, уровнем гематокрита на момент включения в исследование выше 51%, хроническим гепатитом и циррозом печени, ревматоидным артритом и другими системными заболеваниями соединительной ткани, имеющие в анамнезе длительную терапию (более трех месяцев глюкокортикоидами), с синдромом мальабсорбции, имеющие в анамнезе эпизоды системной тромбоэмболии и страдающие хроническим алкоголизмом.

В обеих группах проводилось общеклиническое обследование, в том числе определение уровня кальция общего и ионизированного, уровня витамина D, гомоцистеина. Исследовались в динамике уровни общего ПСА и клинического анализа крови для оценки уровня гематокрита. Пациентам обеих групп выполнялась в динамике двухфотонная рентгеновская денситометрия в поясничном отделе позвоночника на рентгеновском костном денситометре Explorer фирмы Hologic (США). Оценивались результаты по T-критерию минеральной плотности поясничного отдела позвоночника. В динамике оценивались также уровни маркеров резорбции костной ткани и активности остеобластов — бета-кросслапс и остеокальцин. Исследование проходило на базе клиники «МЭДИС». Полученные данные обработаны методом статистического анализа с использованием программы Excel 5.0. Достоверность показателей оценивалась по хи-квадрату Пирсона. Достоверными считали также различия при $p < 0,05$ при использовании методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов обеих групп в начале исследования уровень тестостерона был сопоставим. В первой группе на фоне проведения ЗГТ он увеличился с $10,53 \pm 0,6$ до $16,65 \pm 0,6$ нмоль/л ($p < 0,01$), а во второй группе снизился с $11,1 \pm 0,8$ до $7,95 \pm 0,8$ нмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 1).

Уровень гомоцистеина у пациентов первой группы снизился с $15,32 \pm 2,4$ до $10,91 \pm 1,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Во второй группе изменений не произошло: $14,86 \pm 2,1$ и $13,87 \pm 1,4$ мкмоль/л ($p > 0,05$) (рис. 2).

По результатам измерения минеральной плотности костной ткани позвоночника у пациентов обеих групп Т-критерий находился в диапазоне остеопении от $-1,7$ до $-2,4$ SD, не соответствуя, таким образом, диагностическому порогу нормы и квалификационным критериям

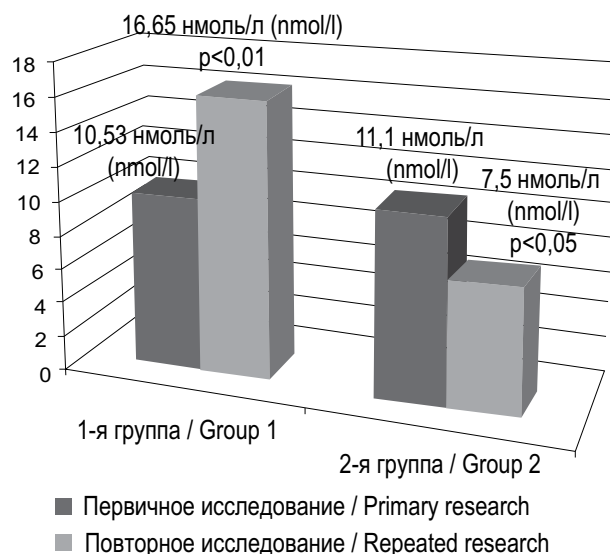


Рис. 1. Динамика уровня тестостерона у пациентов обеих групп

Fig. 1. Dynamics of testosterone levels in groups of patients

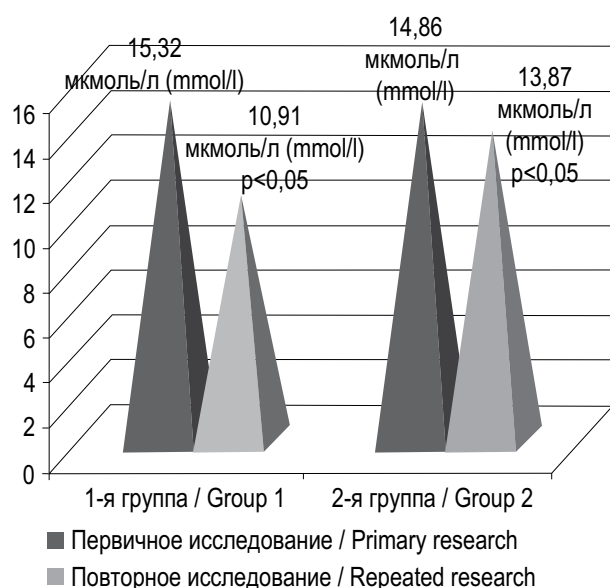


Рис. 2. Динамика уровня гомоцистеина у пациентов обеих групп

Fig. 2. Dynamics of homocysteine levels in groups of patients

остеопороза, поэтому специализированная терапия бисфосфонатами, терипаратидом или препаратами моноклональных антител этим пациентам не назначалась.

У пациентов первой группы, которые получали ЗГТ препаратами тестостерона и профилактическую терапию витамином D в дозе от 2000 до 5000 ЕД в сутки в течение двух лет, средние показатели минерализации костной ткани поясничного отдела позвоночника по Т-критерию значительно улучшились от $2,01 \pm 0,1$ до $1,6 \pm 0,1$ (при $p < 0,01$) и стали соответствовать нормальным. Ни у одного из пациентов этой группы величина среднего стандартного отклонения не превысила 2,4 SD, что соответствовало бы критериям остеопороза.

Во второй группе пациентов, которые получали только витамин D с профилактической целью, минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника практически не изменилась, составив, соответственно, $2,07 \pm 0,1$ на старте исследования и $1,96 \pm 0,2$ через 2 года ($p > 0,05$). При этом у четырех пациентов второй группы при обследовании в динамике был диагностирован остеопороз (рис. 3).

В таблице 1 представлена динамика лабораторных показателей остеопороза у пациентов обеих групп.

Средние уровни бета-кросслапс — показателя резорбции костной ткани — у пациентов первой группы значительно снизились с $0,51 \pm 0,1$ до $0,33 \pm 0,1$ нг/мл ($p < 0,01$), а показатели активности остеобластов — белка остеокальцина — напротив, достоверно возросли с $25,37 \pm 4,1$ до $37,8 \pm 5,6$ нг/мл ($p < 0,05$). При этом во второй группе изменений практически не произошло — уровни бета-кросслапс ($0,49 \pm 0,1$ и $0,52 \pm 0,1$ нг/мл) и N-остеокальцина ($22,46 \pm 5,0$ и $28,74 \pm 4,6$ нг/мл) практически

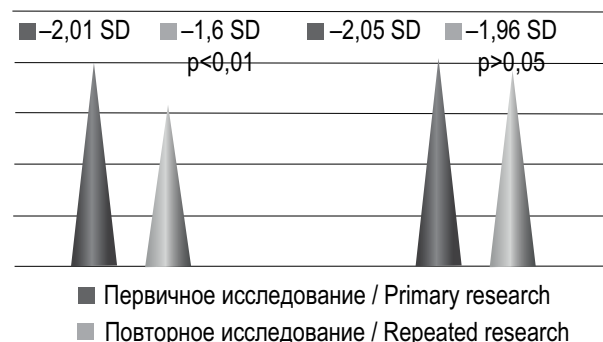


Рис. 3. Динамика минеральной плотности костей по данным денситометрии у пациентов обеих групп

Fig. 3. Dynamics of bone mineral density according to densitometry data in patients of both groups

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей остеопороза у пациентов обеих групп

Table 1

Dynamics of laboratory parameters of osteoporosis in patients of both groups

Показатели / Indicators	1-я группа / Group 1		P	2-я группа / Group 2		P
	1-е исследование / Primary research	2-е исследование / Repeated research		1-е исследование / Primary research	2-е исследование / Repeated research	
Кросслапс, нг/мл / Cross laps, ng/ml	0,51±0,1	0,33±0,1	<0,01	0,49±0,1	0,52±0,1	>0,05
N-остеокальцин нг/мл / N-osteocalcine, ng/ml	25,37±4,1	37,8±5,6	<0,05	22,46±5,0	28,74±4,6	>0,05
Витамин D, нг/мл / Vitamine D, ng/ml	41,5±6,0	66,3±9,11	<0,05	44,9±7,16	72,5±10,31	<0,05

Таблица 2

Динамика уровней гематокрита и гемоглобина, простатического специфического антигена у пациентов обеих групп

Table 2

Dynamics of hematocrit and hemoglobin levels, prostatic specific antigen in patients of both groups

Показатели / Indicators	1-я группа / Group 1		P	2-я группа / Group 2		P
	1-е исследование / Primary research	2-е исследование / Repeated research		1-е исследование / Primary research	2-е исследование / Repeated research	
ПСА, нг/мл / Prostate specific antigen, ng/ml	1,89±0,2	1,97±0,2	>0,05	1,67±0,2	1,93±0,2	>0,05
Гематокрит, % / Hematocrit, %	0,46±0,03	0,51±0,03	<0,01	0,44±0,02	0,46±0,03	>0,05
Гемоглобин, г/л / Hemoglobine, g/l	139,3±4,8	152,7±4,3	<0,01	137,3±5,1	139,1±5,6	>0,05

не изменились ($p > 0,05$). За время проведения наблюдения за пациентами у них исключались внешние факторы, которые могли бы повлиять на результаты исследования, такие, например, как дефицит или недостаточность витамина D. Средние уровни витамина D на старте и при окончании исследования были сопоставимы у пациентов обеих групп: 41,5±6,0 и 44,9±7,16 нг/мл до старта терапии и 66,3±9,11 и 72,5±10,31 нг/мл через 2 года. Из исследования исключались также пациенты, которые имели травматические костные переломы за период исследования.

Проанализирована также и безопасность терапии препаратами тестостерона на примере изменения динамики уровня гематокрита и гемоглобина в сравнении у пациентов обеих групп, а также средние уровни общего ПСА. Результаты представлены в таблице 2.

У пациентов обеих групп средние уровни ПСА не отличались как при первом, так и при повторном исследовании, составив в первой группе 1,89±0,2 и 1,97±0,2 нг/мл, а во второй — 1,67±0,2 и 1,93±0,2 нг/мл соответственно ($p > 0,05$).

В клиническом анализе крови у пациентов, получавших терапию тестостероном, были заметны изменения уровня гематокрита с

0,46±0,03 до 0,51±0,03% и повышение уровня гемоглобина с 139,3±4,8 до 152,7±4,3 г/л ($p < 0,01$), у одного пациента была отмечена вторичная полицитемия.

У пациентов второй группы достоверных изменений в анализе крови не произошло, уровни гемоглобина и гематокрита практически не изменились: 137,3±5,1 и 139,1±5,6 г/л и 0,44±0,02 и 0,46±0,03% ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что ЗГТ препаратами тестостерона у мужчин с возрастным Анд является эффективной мерой в профилактике развития остеопороза и может назначаться в качестве профилактических мер при отсутствии противопоказаний. Исследования профиля безопасности показали отсутствие взаимосвязи между терапией тестостероном и риском патологии предстательной железы.

Что касается влияния на сердечно-сосудистую систему, ЗГТ показала разнонаправленное влияние на риск возникновения сердечно-сосудистой патологии. С одной стороны, достоверно повышался риск гиперкоагуляции за счет повышения уровня гематокрита и гемоглобина. С другой стороны, показано четкое

статистически значимое снижение уровня гомоцистеина, который является косвенным маркером сердечно-сосудистой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило представление о протективной роли андрогенов в профилактике остеопороза у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом. Была продемонстрирована также относительная безопасность заместительной гормональной терапии при соблюдении тщательной оценки индивидуальных факторов риска и возможных побочных эффектов в сравнении с потенциальной пользой от использования препаратов тестостерона [22, 24]. Представление о высоком риске сердечно-сосудистой патологии и риске заболеваний предстательной железы в целом не подтвердилось [11, 12, 18].

Существует некоторая ассоциация между повышенным уровнем гомоцистеина и риском развития остеопороза. Повышенный уровень гомоцистеина негативно влияет на костную ткань, снижая продукцию коллагена и минерализацию костей путем влияния на дифференциацию и функции остеобластов. Существует также связь между высоким уровнем гомоцистеина и сердечно-сосудистой патологией [10, 18, 19]. Так, высокие уровни гомоцистеина способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклеротических изменений в сосудах, гиперкоагуляции и развитию системной эмболии [15, 16, 18, 19]. Существует мнение, что заместительная терапия препаратами тестостерона может способствовать более высокому риску сердечно-сосудистой патологии. С одной стороны, действительно, мы отметили статистически значимое увеличение уровня гематокрита и гемоглобина у пациентов, получавших терапию препаратами тестостерона, что способствует повышению вязкости крови и увеличивает риск тромбообразования [18, 20, 21, 23–27]. С другой стороны, было показано, что у пациентов, получавших заместительную гормональную терапию, уровень гомоцистеина значительно снизился в динамике, тогда как у пациентов контрольной группы никаких изменений не произошло. Стоит также отметить, что у пациентов обеих групп в течение двух лет наблюдения не произошло ни одного случая сосудистой катастрофы (инсульт, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, манифестация хронической сердечной недостаточности), что может указывать на сердечно-сосудистую безопасность данного вида терапии. При назна-

чении лечения нужно иметь в виду необходимость систематического контроля за гематологическими показателями и необходимость коррекции дозы препаратов, учитывая, что влияние гормональной терапии может представлять дополнительный риск у пациентов с уже существующими тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями [3, 8, 20, 27].

Предполагается также, что терапия препаратами тестостерона может повышать риск развития патологии предстательной железы. Задачи нашего исследования не предполагали решающих выводов в этой области, но, по крайней мере, оценка уровней ПСА как основного скринингового маркера злокачественных опухолей предстательной железы не выявила достоверных различий у пациентов обеих групп. Безусловно, при диагностированной злокачественной опухоли простаты терапия препаратами тестостерона противопоказана. Во всех остальных случаях доступные литературные данные не подтверждают четкой причинно-следственной связи между заместительной гормональной терапией препаратами тестостерона и патологией предстательной железы [3, 4, 8, 21, 22, 27, 28].

Заместительную гормональную терапию необходимо проводить под контролем врача-эндокринолога и уролога. Необходимо назначение оптимального режима дозирования, контроля уровня гематологических показателей крови (уровня гемоглобина эритроцитов и гематокрита, уровня тестостерона и других показателей. Решение о начале терапии тестостероном, в том числе для профилактики остеопороза, должно приниматься индивидуально с учетом пользы и рисков для конкретного пациента [2, 8, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностики. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24(2): 4–47.
3. Бериханова Р.Р. Возможности комплексных нелекарственных программ в коррекции психоэмоциональных климактерических расстройств у пациенток с метаболическим синдромом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 96(3): 50–9.
4. Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Мужское здоровье и остеопороз: современные возможности лечения и профилактики. Медицинский совет. 2021; 21(1): 120–9.

5. Диагностика лечение и мониторинг возрастно-го гипогонадизма у мужчин. Рекомендации ISSAM EAA и ASA. The Aging Male. 2020; 1–8.
6. Древаль А.В., Редькин Ю.А. Возрастной гипогонадизм: основные принципы диагностики и лечения. Российский медицинский журнал. 2016; 1: 29–31.
7. Забежинский М.М., Музыкин М.И., Иорданишвили А.К., Васильева А.В. Системный остеопороз и патология костной ткани пародонта: патогенетические связи, статистические корреляции, значение для клинической практики. Russian biomedical research. 2021; 6(3): 27–35.
8. Зиновьев А.А., Лохмачева А.В. За и против заместительной гормональной терапии. Научный вестник Омского государственного медицинского университета. 2023; 1(9): 59–70.
9. Кондрашева Е.А., Игонина Н.А., Хасьянова Е.М. Тестостерон: диагностический порог, метод-специфические ожидаемые значения от производителя, выработка референтных значений в лаборатории. Лабораторная служба. 2019; 8(2): 9–16.
10. Кондрашов А.А., Шостак Н.А. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(6).
11. Смирнов В.В., Воробцова И.Н., Бондарев С.Н. Влияние андрогенов на костную ткань у спортсменов с СПКЯ. Global Reproduction. 2021; 1: 57–61.
12. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С. Метаболизм костной ткани при яичниковой андрогении у бывших спортсменов молодого возраста с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2021; 6(2): 3–10.
13. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б. Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена у спортсменов с синдромом поликистозных яичников. Медицина теория и практика. 2018; 7(2): 23–8.
14. Тайц А.Н., Воробцова И.Н., Курдынко Л.В. Патфизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина теория и практика. 2018; 3(2): 3–10.
15. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В. и др. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2017; 8(6): 42–9. DOI: 10.17816/PED8642-49.
16. Тимофеева О.В., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Особенности параметров сосудистой ригидности, суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивными расстройствами в андро- и менопаузальном периодах. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(4): 79–84.
17. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Темная Н.В., Смирнов В.В. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузе. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013; 4: 13–22.
18. Худякова Н.В., Безгубова Т.Г., Пчелин И.Ю. Оценка системы гемостаза и факторов, ассоциированных с гиперкоагуляцией, у мужчин с метаболическим синдромом и начальным снижением скорости клубочковой фильтрации. Нефрология. 2017; 21(1): 25–33.
19. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. Гипергомоцистеинемия у мужчин с метаболическим синдромом и ранними стадиями хронической болезни почек. Артериальная гипертензия. 2017; 23(2): 141–9.
20. Филатова В.А., Роживанов Р.В., Бондаренко И.З. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении у мужчин. Проблемы эндокринологии. 2023; 69(2): 80–91.
21. Achkasov E., Bondarev S., Waskiewicz Z. et al. Atrial Fibrillation in Athletes-Features of Development, Current Approaches to the Treatment and Prevention of Complications. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019; 16(24): 4890.
22. Golds G., Houdek D., Arnason T. Male. Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone. Health International Journal of Endocrinology. 2017.
23. Lunenfeld B. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male. 2015; 18(1): 5–15.
24. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L. et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. J. Orthop Surg Res. 2021; 16(1): 609.
25. UK Androgen Study. J Sex Med. 2012; 9: 2138–49.
26. Xie T., Song X.L., Wang C. et al. The role of androgen therapy in prostate cancer: from testosterone replacement therapy to bipolar androgen therapy. Drug Discov Today. 2021; 26(5): 1293–1301.
27. Wallis C.J., Lo Lee K.Y. et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(6): 498–506.
28. Yabluchanskiy A., Tsitouras P.D. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? Drugs Aging. 2019; 36(11): 981–9.

REFERENCES

1. Alekseyev V.V., Alipov A.N., Andreyev V.A. i dr. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Manual for clinical laboratory diagnostics. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
2. Belaya Zh.Ye., Belova K.Yu., Biryukova Ye.V. i dr. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike osteoporoza. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment

- and prevention of osteoporosis]. Osteoporoz i osteopatii. 2021; 24(2): 4–47. (in Russian).
3. Berikhanova R.R. Vozmozhnosti kompleksnykh nelekarsvennykh programm v korrektsii psikhoemotsional'nykh klimaktericheskikh rasstroystv u patsiyentok s metabolicheskim sindromom. [Possibilities of complex non-drug programs in the correction of psycho-emotional climacteric disorders in patients with metabolic syndrome]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2019; 96(3): 50–9. (in Russian).
 4. Biryukova Ye.V., Shinkin M.V. Muzhskoye zdorov'ye i osteoporoz: sovremennyye vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki. [Men's health and osteoporosis: modern treatment and prevention options]. Meditsinskiy sovet. 2021; 21(1): 120–9. (in Russian).
 5. Diagnostika lecheniya i monitorirovaniye vozrastnogo gipogonadizma u muzhchin. [Diagnosis, treatment and monitoring of age-related hypogonadism in men]. Rekomendatsii ISSAM EAA и ASA. The Aging Male. 2020: 1–8. (in Russian).
 6. Dreval' A.V., Red'kin Yu.A. Vozrastnoy gipogonadizm: osnovnyye printsipy diagnostiki i lecheniya. [Age-related hypogonadism: basic principles of diagnosis and treatment]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2016; 1: 29–31. (in Russian).
 7. Zabezinskiy M.M., Muzykin M.I., Iordanishvili A.K., Vasil'yeva A.V. Sistemnyy osteoporoz i patologiya kostnoy tkani parodonta: patogeneticheskiye svyazi, statisticheskiye korrelyatsii, znachenie dlya klinicheskoy praktiki. [Systemic osteoporosis and pathology of periodontal bone tissue: pathogenetic connections, statistical correlations, implications for clinical practice]. Russian Biomedical Research. 2021; 6(3): 27–35. (in Russian).
 8. Zinov'ev A.A., Lokhmacheva A.V. Za i protiv zamestitel'noy gormonal'noy terapii. [Pros and cons of hormone replacement therapy]. Nauchnyy vestnik Omskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2023; 1(9): 59–70. (in Russian).
 9. Kondrasheva Ye.A., Igonina N.A., Khas'yanova Ye.M. Testosteron: diagnosticheskiy porog, metod-spetsificheskoye ozhidayemye znacheniya ot proizvoditelya, vyrabotka referentnykh znacheniy v laboratorii. [Testosterone diagnostic threshold, method-specific expected values from the manufacturer, development of reference values in the laboratory]. Laboratornaya sluzhba. 2019; 8(2): 9–16. (in Russian).
 10. Kondrashov A.A., Shostak N.A. Kompozitsionnyy sostav tela u bol'nykh revmatoidnym artritom muzhskogo pola s uchetoм androgennoy statusa. [Body composition in male patients with rheumatoid arthritis, taking into account androgen status]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2021; 59(6). (in Russian).
 11. Smirnov V.V., Vorobtsova I.N., Bondarev S.N. Vliyaniye androgenov na kostnuyu tkan' u sportsmenok s SPKYA. [The effect of androgens on bone tissue in female athletes with PCOS]. Global Reproduction. 2021; 1: 57–61. (in Russian).
 12. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Ivanov V.S. Metabolizm kostnoy tkani pri yaichnikovoy androgenii u byvshikh sportsmenok molodogo vozrasta s sindromom polikistoznykh yaichnikov. [Metabolism of bone tissue in ovarian androgenism in young former athletes with polycystic ovary syndrome]. Meditsina: teoriya i praktika. 2021; 6(2): 3–10. (in Russian).
 13. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Karpovskaya Ye.B. Aktual'nyye voprosy kompleksnoy terapii insulinorezistentnosti i narusheniy uglevodnogo obmena u sportsmenok s sindromom polikistoznykh yaichnikov. [Current issues in complex therapy of insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders in athletes with polycystic ovary syndrome]. Meditsina teoriya i praktika. 2018; 7(2): 23–8. (in Russian).
 14. Tayts A.N., Vorobtsova I.N., Kurdynko L.V. Patofiziologicheskiye aspekty formirovaniya insulinorezistentnosti u zhenshchin s sindromom polikistoznykh yaichnikov. [Pathophysiological aspects of the formation of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. Meditsina teoriya i praktika. 2018; 3(2): 3–10. (in Russian).
 15. Timofeyev Ye.V., Belousova T.I., Vyutrikh Ye.V. i dr. Mineral'naya plotnost' kostnoy tkani i laboratornyye markery kostnogo metabolizma u molodykh muzhchin s marfanoidnoy vneshnost'yu. [Bone mineral density and laboratory markers of bone metabolism in young men with marfanoid appearance]. Pediatr. 2017; 8(6): 42–9. DOI: 10.17816/PED8642-49. (in Russian).
 16. Timofeyeva O.V., Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V. Osobennosti parametrov sosudistoy rigidnosti, sutochnogo profilya arterial'nogo davleniya u patsiyentov s arterial'noy gipertoniyei i trevozhno-depressivnymi rasstroystvami v andro- i menopauzal'nom periodakh. [Features of vascular stiffness parameters, daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension and anxiety-depressive disorders in the andro- and menopausal periods]. Rossiyskiy kardiologicheskyy zhurnal. 2023; 28(4): 79–84. (in Russian).
 17. Shishkin A.N., Khudyakova N.V., Temnaya N.V., Smirnov V.V. Vliyaniye ozhireniya na remodelirovaniye miokarda u zhenshchin v penrimenopauze. [The effect of obesity on myocardial remodeling in perimenopausal women]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina Publ. 2013; 4: 13–22. (in Russian).
 18. Khudyakova N.V., Bezgubova T.G., Pchelin I.Yu. Otsenka sistemy gemostaza i faktorov, assotsirovannykh s giperkoagulyatsiyei, u muzhchin s metabolicheskim sindromom i nachal'nym snizheniyem skorosti klubochkovoy fil'tratsii. [Assessment of the hemostatic system and factors associated with hypercoagulation in men with metabolic syndrome and an initial decrease in glomerular filtration rate]. Nefrologiya. 2017; 21(1): 25–33. (in Russian).
 19. Khudyakova N.V., Pchelin I.Yu., Shishkin A.N. Gipergomotsisteinemiya u muzhchin s metabolicheskim sindromom i rannimi stadiyami khronicheskoy bolezni

- pochek. [Hyperhomocysteinemia in men with metabolic syndrome and early stages of chronic kidney disease]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017; 23(2): 141–9. (in Russian).
20. Filatova V.A., Rozhivanov R.V., Bondarenko I.Z. Osobennosti steroidogeneza i arterial'naya gipertenziya u muzhchin pri raznykh tipakh «fiziologicheskoy» giperandrogenii u muzhchin. [Features of steroidogenesis and arterial hypertension in men with different types of “physiological” hyperandrogenism in men]. *Problemy endokrinologii*. 2023; 69(2): 80–91. (in Russian).
21. Achkasov E., Bondarev S., Waskiewich Z. et al. Atrial Fibrillation in Athletes-Features of Development, Current Approaches to the Treatment and Prevention of Complications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16(24): 4890.
22. Golds G., Houdek D., Arnason T. Male. Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone. *Health International Journal of Endocrinology*. 2017.
23. Lunenfeld B. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015; 18(1): 5–15.
24. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L. et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J. Orthop Surg Res*. 2021; 16(1): 609.
25. UK Androgen Study. *J Sex Med*. 2012; 9: 2138–49.
26. Xie T., Song X.L., Wang C. et al. The role of androgen therapy in prostate cancer: from testosterone replacement therapy to bipolar androgen therapy. *Drug Discov Today*. 2021; 26(5): 1293–1301.
27. Wallis C.J., Lo Lee K.Y. et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(6): 498–506.
28. Yabluchanskiy A., Tsitouras P.D. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging*. 2019; 36(11): 981–9.