

Андрогенный дефицит у женщин и возможности его гормональной диагностики

Проф. Н.П. ГОНЧАРОВ¹, Г.В. КАЦИЯ¹, О.А. МЕЛИХОВА², В.П. СМЕТНИК²

Androgen deficiency in women and possibilities for its hormonal diagnostics

N.P. GONCHAROV, G.V. KATSIYA, O.A. MELIKHOVA, V.P. SMETNIK

¹ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ СР РФ, Москва; ²ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова МЗ СР РФ, Москва

Изучен характер распределения показателей свТ в слюне у женщин после овариэктомии, в период возрастной постменопаузы, у женщин с клиническими признаками гиперандрогении и у здоровых женщин в фолликулярную фазу менструального цикла. У женщин в период постменопаузы и после овариэктомии содержание свТ в слюне было ниже, чем у пременопаузальных женщин; у женщин с клиническими признаками гиперандрогении этот показатель превышал таковой у паритетных по возрасту молодых здоровых женщин. В 60—75% у женщин после овариэктомии, в постменопаузе и с гиперандрогенией содержание свободного тестостерона в слюне не выходит за пределы нормального диапазона для молодых здоровых женщин. Высокая аналитическая чувствительность использованного хемилюминесцентного метода определения свТ в слюне обеспечивает возможность проведения первичного скрининга андрогенного статуса у женщин с повышенным риском развития дефицита тестостерона.

Ключевые слова: свободный тестостерон, овариэктомия, постменопауза, андрогенный дефицит.

The authors describe the distribution patterns of free testosterone concentrations in the saliva of women who previously underwent ovariectomy, in postmenopausal women, in those presenting with clinical signs of hyperandrogenism, and in healthy women in the follicular phase of the menstrual cycle. The level of salivary free testosterone in postmenopausal women and after ovariectomy was lower than in younger premenopausal patients. Women with clinical signs of hyperandrogenism showed higher free testosterone levels than the age-matched young healthy subjects. The salivary free testosterone levels in 60—75% of the ovariectomized, postmenopausal, and hyperandrogenic women remained within their normal range in young healthy women. It is concluded that high analytical sensitivity of the chemiluminescent method for the measurement of free testosterone in the saliva makes possible its application to the screening for androgen status of the women at risk of testosterone deficiency.

Key words: free testosterone, ovariectomy, postmenopause, androgen deficiency.

В отличие от мужчин, у которых биологические эффекты тестостерона (Т) и его возрастная динамика достаточно хорошо изучены, у женщин физиологическая роль Т как в репродуктивный период, так и с наступлением естественной менопаузы пока не определена. У мужчин основным источником Т являются клетки Лейдига семенников. У женщин существуют три основных источника Т: овариальные текаклетки (в меньшей степени стромальные клетки), надпочечники и периферическое образование из надпочечниковых дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и андростендиона [1]. В надпочечниках образуется 95% циркулирующего в крови ДГЭА-сульфата, его продукция у молодых женщин достигает 19 мг/сут, скорость продукции свободного ДГЭА — 16 мг/сут. При этом 30% ДГЭА образуется из ДГЭА-сульфата, 20% — секретруется яичниками. Сульфатная форма ДГЭА не связывается с белками, а ее период полураспада составляет 10 дней. Образование ДГЭА и ДГЭА-сульфата происходит в сетчатой зоне коры надпочечников и контролируется АКТГ и, возможно, ЛГ. Поэтому изменение функции системы АКТГ—кортизол неизбежно сказывается и на продукции надпочечниковых андрогенов. Андростендион продуцируется приблизительно в равных количествах надпочечниками и текаклетками яични-

ков. Дополнительным источником его образования (40%) является периферическая биотрансформация. Динамика андростендиона подчиняется суточному ритму вместе с кортизолом, а также физиологическим колебаниям на протяжении менструального цикла за счет овариальных ресурсов.

С физиологической и клинической точки зрения, Т является наиболее важным андрогеном у женщин. Дигидротестостерон образуется в основном в разных тканях из Т с участием 5 α -редуктазы, и его уровень в крови у женщин очень низок. У женщин репродуктивного возраста динамика уровня Т определяется овариальным циклом, возрастным падением секреции надпочечниковых андрогенов и уменьшением числа овариальных фолликулов с приближением менопаузы. Выброс ЛГ в середине менструального цикла приводит к стимуляции текаклеток и, как следствие, активирует секрецию Т и андростендиона, которые повышают образование эстрогенов и сексуальную рецептивность женщины, обеспечивая оптимальные условия для зачатия в этот период [1].

Доказательством потенциальной роли андрогенов в женском организме является наличие значительного пула андрогеновых рецепторов в тканях репродуктивной системы, включая эндометрий,

яичники, матку, фаллопиевы трубы и миометрий. Они также обнаружены во многих тканях вне репродуктивной системы. Пока нет ответа на вопрос о роли андрогенов в угасании сексуальной функции в период менопаузы. Наиболее убедительные данные с назначением препаратов Т в период менопаузы были получены еще в 1987 г. [2]. Согласно последним данным [3], трансдермальное применение Т является высокоэффективной терапией при снижении уровня сексуального желания у женщин в период возрастной менопаузы. Особенно важно, что достигнутый эффект при этом сопровождается поддержанием физиологического уровня общего (2,6 пмоль/л) и свободного Т (19,4 пмоль/л).

По данным эпидемиологического исследования в США [4], сексуальная дисфункция у женщин встречается чаще, чем у мужчин. В репрезентативной когорте (1749 женщин и 1410 мужчин в возрасте 18—59 лет), у 43% женщин и 31% мужчин была диагностирована сексуальная дисфункция. Данные свидетельствуют о важности проблемы, что подтверждается также результатами исследований и в других странах [5—7]. Ряд соматических, возрастных, эндокринных, а также психологических факторов как самостоятельно, так и в комбинации могут приводить к развитию сексуальной дисфункции. Условия и образ жизни в разные возрастные периоды также вносят свой вклад в нарушение сексуального здоровья. Превалирующей формой сексуальной дисфункции у женщин является снижение сексуального желания (67%), на остальные формы дисфункции приходится 33%. В ряде случаев у женщин в перименопаузе, менопаузе и хирургической менопаузе происходит резкое снижение продукции Т. Клинически это состояние получило название «синдром андрогенного дефицита у женщин», который характеризуется нарушением сексуальной функции, потерей энергии, выраженной мышечной слабостью и депрессией. Традиционная заместительная терапия эстрогенами/гестагенами не устраняет эти симптомы, напротив, в этом случае снижение концентрации свободного Т усугубляется, так как эстрогены увеличивают продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), а снижение продукции ЛГ в этом случае приводит к еще большему снижению секреции Т яичниками.

В настоящее время отсутствует единый методологически согласованный и унифицированный алгоритм обследования таких пациентов. Неадекватная оценка сексуального здоровья затрудняет надежное определение причины синдрома сексуальной дисфункции у женщин.

Известно, что возрастное снижение уровня эстрадиола отрицательно сказывается на всех составляющих сексуальной функции. С наступлением менопаузы сексуальная дисфункция усугубляется. Заместительная терапия эстрогенами смягчает, но, как правило, не устраняет их проявление [5]. Важ-

ная роль андрогенов в обеспечении сексуального здоровья женщин очевидна как в репродуктивный период, так и в период менопаузы и постменопаузы. К середине репродуктивного возраста уровень общего Т в крови женщин начинает снижаться параллельно со снижением концентрации ДГЭА. С наступлением менопаузы концентрация Т снижается еще значительно. После двусторонней овариэктомии (хирургическая менопауза) уровень Т в крови снижается на 50% [8]. В большинстве опубликованных исследований динамики андрогенов у женщин речь идет об уровне общего Т, как о критерии андрогенного статуса, тогда как биологическую активность в тканях-мишенях обеспечивает только свободная форма Т. Определение уровня общего Т в крови нельзя рассматривать в качестве критерия андрогенного статуса, поскольку 65% его связано с ГСПГ, а 35% — с альбумином. Тестостерон, связанный с белками, теряет биологическую активность. Только свободная форма Т обеспечивает его специфические и неспецифические эффекты в тканях-мишенях, хотя она составляет только 1—2%. Т, прочно связанный с альбумином, имеющим низкую константу диссоциации, также может быть доступен для рецепторного взаимодействия в тканях-мишенях. На практике ситуация осложняется отсутствием приемлемых диагностических методов определения общего Т у женщин. Существующие в настоящее время методы иммуноанализа Т приводят к завышению его уровня и могут быть использованы только при синдроме гиперандрогении (ГА). Специальной рабочей группой экспертов Международной ассоциации эндокринологов вынесен вердикт о нежелательности использования концентрации циркулирующего общего Т у женщин в качестве критерия их андрогенного гомеостаза. Указывается на необходимость создания методов определения свободной формы Т [9].

Основная цель данной работы — определить количественные параметры свободного Т (свТ) у женщин репродуктивного возраста и оценить информативность уровня свТ в диагностике синдрома андрогенного дефицита у женщин в период естественной и хирургической менопаузы и при клинических проявлениях ГА. Для реализации этих целей нами был адаптирован высокочувствительный метод определения концентрации свТ в слюне.

Материал и методы

Образцы сыворотки крови и слюны были получены у 120 женщин в возрасте 17—70 лет с ИМТ 17—40 кг/м². 1-ю группу составили 32 женщины после двусторонней овариэктомии (возраст 52 года (36—64 года), ИМТ 28 (20—40) кг/м²); 2-ю группу — 36 женщин с возрастной постменопаузой (возраст 57 лет (48—62 года), ИМТ 26 (24—33) кг/м²); 3-ю группу —

28 здоровых женщин репродуктивного возраста на 5—7-й день фолликулярной фазы менструального цикла (возраст 22 года (18—39 лет), ИМТ 21 (19—24) кг/м²), 4-ю группу — 26 женщин с клиническими признаками ГА (возраст 23 года (18—32), ИМТ 24 (21—28) кг/м²). В течение предшествующих 3 мес женщины не принимали гормональные и другие препараты, влияющие на стероидогенез.

Образцы крови и слюны были получены между 8:00 и 10:30 ч утра. Образцы сыворотки хранились при –20 °C в 2 аликвотах до измерения в них содержания общего Т и ГСПС.

Образцы слюны были собраны в контейнеры (SaliCaps, «IBL») со специальной трубкой из материала, не сорбирующего стероиды. Слюну собирали не менее чем через 30 мин после еды, питья, чистки зубов или жевания жвачки. Требовалось примерно 2 мин, чтобы собрать необходимое количество слюны (0,6—0,8 мл). Контаминированные кровью образцы слюны исключались из анализа. Уровень свТ определяли люминесцентным LIA-методом («IBL»), основанном на принципе конкурентного связывания. Люминесцентный сигнал регистрировали на мультианализаторе Victor («Wallach»). Общий тестостерон (обТ) в образцах сыворотки определяли наиболее приемлемым методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического анализатора Vitros Eci (Ortho-Clinical Diagnostics, «J&J») [10].

Определение содержания ГСПС и ДГЭА-сульфата проводили иммунохемилюминесцентным методом наборами фирмы «Roche» на анализаторе Elecsys. Концентрации фракции свТ и биоактивного Т в крови вычисляли, используя показатели содержания в крови обТ и ГСПС расчетным математическим методом [11] (Интернет-калькулятор <http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Полученные данные представляли в виде медианы и 10-х и 90-х процентилей. Нормальность распределения оценивали по W-критерию Шапиро—Уилка. Анализ различий исследуемых показателей в четырех группах проводили методом Краскела—Уоллиса. Значимость различий между отдельными группами оценивали с помощью критерия Манна—Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ связи показателей оценивали непараметрическим методом Спирмена. Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты и обсуждение

У молодых женщин с нормальным менструальным циклом содержание обТ в сыворотке крови составляло 1,4 (0,56; 1,84) нмоль/л. В период постменопаузы и после овариэктомии содержание обТ в сыворотке снижалось ($p < 0,001$) и составляло соответственно 0,59 (0,24; 0,9) нмоль/л и 0,54 (0,25; 1,2)

нмоль/л. У женщин с клиническими признаками ГА содержание обТ составляло 1,7 (0,99; 3,8) нмоль/л и превышало средние показатели у паритетных по возрасту молодых здоровых женщин ($p = 0,004$) (рис. 1, а). Содержание свТ в слюне у здоровых женщин на 5—7-й день менструального цикла составляло 112 (59;183) пмоль/л. У женщин в период менопаузы и после овариэктомии содержание свТ снижалось до 81 (25;123) и 73 (24;135) пмоль/л ($p < 0,005$). Различия в содержании свТ в слюне у женщин с возрастной менопаузой и после овариэктомии отсутствовали ($p = 0,553$). У женщин с клиническими признаками ГА содержание свТ в слюне увеличивалось до 157 (78;198) пмоль/л и превышало показатели паритетных по возрасту молодых здоровых женщин ($p = 0,013$; рис. 1, б).

Значимые различия в средних показателях расчетного свТ и биодоступного Т у женщин после овариэктомии в возрастной постменопаузе и у молодых здоровых женщин отсутствовали ($p > 0,1$). У женщин с ГА расчетные показатели свТ и биодоступного Т в 3—3,5 раза превышали аналогичные показатели в группе молодых здоровых женщин ($p < 0,005$; рис. 1, в).

Содержание ГСПС у женщин в условиях хирургической, возрастной менопаузы и ГА было значительно ниже ($p < 0,004$), чем у здоровых молодых женщин — 36 (25;86), 41 (16;91), 39 (29;62) и 88 (58;110) нмоль/л соответственно.

Во всех обследованных группах показатели свТ в слюне умеренно коррелировали с уровнями обТ в крови ($r = 0,707–0,459$; $p < 0,02$), расчетного свТ ($r = 0,608–0,438$; $p < 0,02$) и расчетного биодоступного Т ($r = 0,598–0,430$; $p = 0,002$). При этом значимые корреляции показателей свТ в слюне и обТ с содержанием ГСПС отсутствовали. Значимые корреляции содержания ГСПС наблюдаются только с расчетными показателями свТ ($r = -0,433$; $p = 0,000$) и биодоступного Т в крови ($r = -0,436$; $p = 0,000$).

Таким образом, у женщин наблюдается закономерное повышение средних показателей уровня свТ в слюне в направлении овариэктомия→постменопауза→фолликулярная фаза цикла→ГА. Однако в 60—75% случаев у женщин после овариэктомии, в постменопаузе и с ГА содержание свТ в слюне не выходит за пределы нормального диапазона для молодых здоровых женщин (рис. 2).

Высокая аналитическая чувствительность использованного нами метода определения свТ в слюне [6,2 пмоль/л (1,8 пг/мл)] позволяла провести количественную оценку андрогенного статуса у женщин с повышенным риском развития андрогенного дефицита. Если за точку раздела между нормой и биохимическим диагнозом андрогенного дефицита принять нижнюю границу диапазона при возрастной менопаузе (25 пмоль/л), то диагноз андрогенного дефицита может быть установлен у 4 женщин,

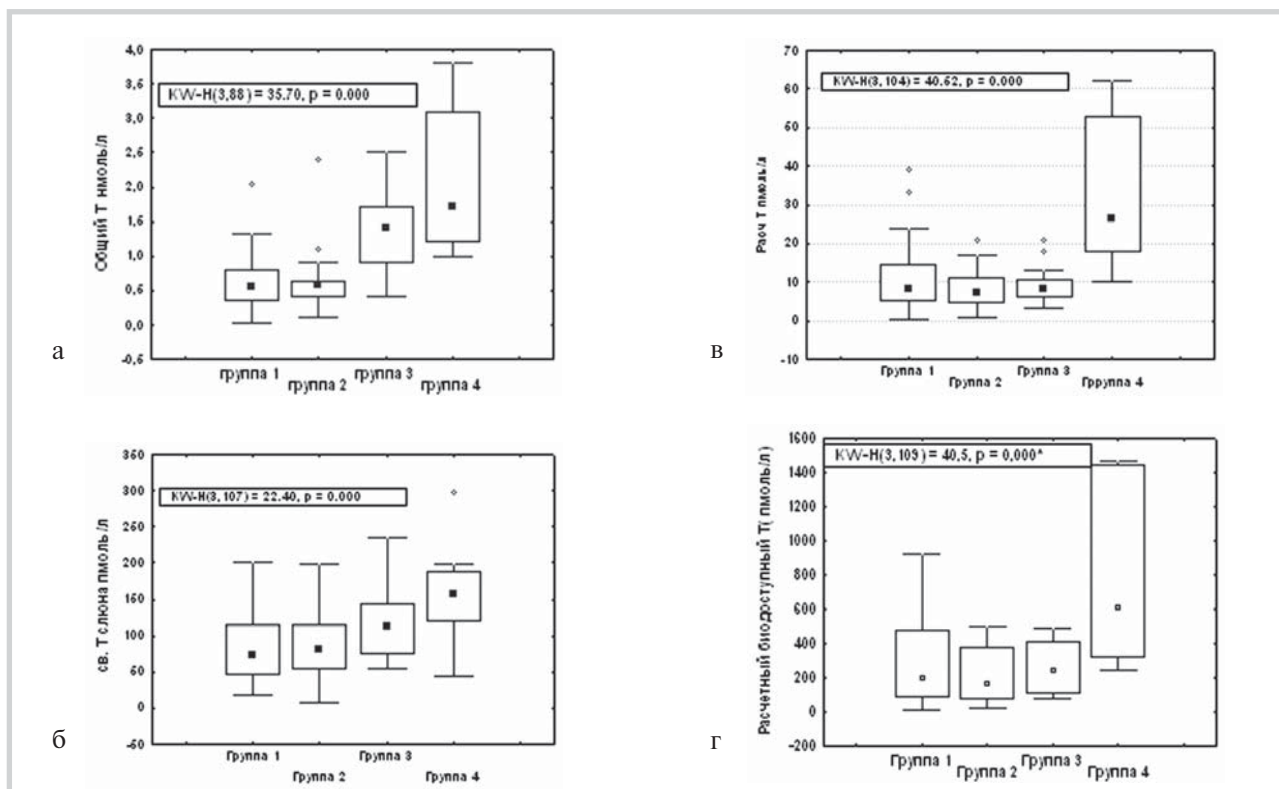


Рис. 1. Средние показатели обТ в сыворотке (а), свТ в слюне (б), расчетного свТ (в) и расчетного биодоступного Т (г) у женщин после овариэктомии (1-я группа), в постменопаузе (2-я группа), у здоровых женщин с регулярным циклом (3-я группа) и у женщин с клиническими признаками ГА (4-я группа). Данные представлены в виде медианы и 10-х и 90-х перцентилей.

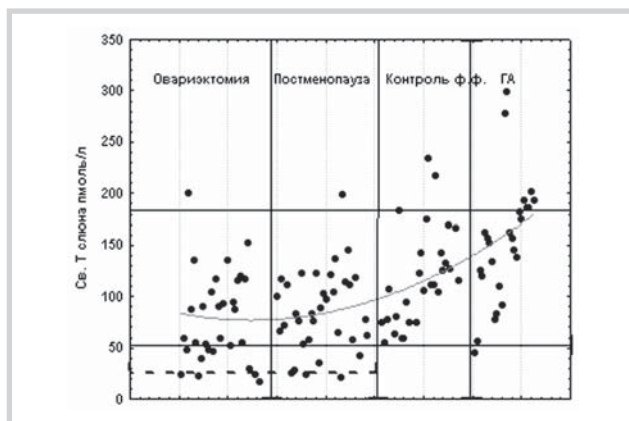


Рис. 2. Индивидуальные показатели уровней Т в слюне у женщин обследованных групп. Сплошные линии — референсный интервал для женщин на 5—7-й день фолликулярной фазы цикла; пунктирная линия — нижняя граница (10-й перцентиль) женщин в постменопаузе.

перенесших овариэктомию. Содержание свТ в слюне у этих женщин варьировало в пределах 17,7—24,6 пмоль/л.

Выключение стероидогенеза в яичниках в результате их хирургического удаления или постепенного возрастного угасания овариальной функции приводит к менопаузе со всеми связанными с ней физиологическими, физическими и психологическими нарушениями и ощутимым снижением ка-

чества жизни. Изменение гормонального статуса обычно связывают со снижением уровня эстрогенов. Однако овариальное старение сопровождается снижением уровня и андрогенов, т.е. менопауза — потеря физиологически необходимого уровня и эстрогенов, и андрогенов, что вызывает различные симптомы менопаузы, включая вазомоторные нарушения, уменьшение плотности костной ткани, снижение сексуального интереса и настроения, выпадение волос и др.

С наступлением менопаузы резко снижается или прекращается продукция яичниками эстрадиола, сопровождающаяся потерей отрицательной обратной связи на уровне гипоталамуса и аденогипофиза, и, как следствие, нарастает секреция ЛГ и ФСГ. В начале менопаузы гонадотропины стимулируют овариальные текаклетки и стромальные клетки, что приводит к повышенному количеству циркулирующего обТ [12]. Это происходит на фоне снижения продукции надпочечниковых андрогенов как субстрата для образования периферического Т. Свободная форма Т (индекс свободных андрогенов) также повышается, так как снижение уровня эстрадиола в менопаузе приводит к снижению продукции ГСПС. Тем не менее с увеличением возраста у женщин в постменопаузе регистрируется снижение уровня Т. Наряду с этим существует ряд внешних и внутренних факторов, способствующих формированию

андрогенного дефицита у женщин в период менопаузы. В частности, к таким факторам относится заместительная гормональная терапия (эстрадиол или эстрадиол+прогестины), которая сопровождается снижением уровня Т в сыворотке крови. Например, прием в день 2 мг микронизированного эстрадиола приводит к снижению концентрации Т в крови на 40%, что обусловлено ингибированием секреции ЛГ. Одновременно в 2,5 раза увеличивается содержание ГСПС, приводя к снижению биодоступного свТ. Аналогичное действие оказывают и пероральные контрацептивы. Возрастное снижение синтеза надпочечниковых андрогенов влечет за собой снижение периферического образования Т и тем самым также вносит вклад в формирование андрогенного дефицита в период менопаузы.

Расхождение данных об изменении концентрации Т в разные возрастные периоды у женщин во многом связано с несовершенством методов определения обТ. В частности, в отдельных работах зарегистрировано возрастное повышение [13], отсутствие изменений [14] и снижение концентрации обТ (с 2,1 нмоль/л в репродуктивный период до 1,2 нмоль/л в период пременопаузы) [15].

Важность синдрома андрогенной недостаточности у женщин осознается все чаще. Однако в лабораторной диагностике отсутствуют общепринятые клинически обоснованные диагностические критерии уровня обТ и свТ андрогенного дефицита у женщин [16, 17]. Недостаточная специфичность клинических признаков в отсутствие даже ориентировочных лабораторных диагностических критериев затрудняет выявление данной патологии. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у женщин с хирургической и возрастной менопаузой, сопоставимых по возрасту и ИМТ, отсутствуют значимые различия в содержании обТ, свТ в слюне, ГСПС в крови, расчетного свободного и биодоступного Т. Содержание обТ в крови и свТ в слюне у них меньше, чем у молодых здоровых женщин, но в расчетных показателях Т и эти различия отсутствуют. Последнее обусловлено разнонаправленной динамикой содержания ГСПС и Т. ГСПС и обТ — главные составляющие математического расчета свТ. Они обеспечивают корректную оценку концентрации свТ в крови в физиологических условиях [11]. При нарушении же физиологических параметров гормонального и метаболического гомеостаза возможность применения расчетных методов проблематична.

Судя по средним показателям, у женщин наблюдается закономерное повышение уровня свТ в слюне в направлении овариэктомия→постменопауза→фолликулярная фаза цикла→ГА. Однако при анализе индивидуальных показателей выявлено, что в 60—75% случаев у женщин в постменопаузе содержание свТ в слюне не выходит за пределы нормального диапазона для молодых здоровых женщин.

В настоящее время отсутствуют общепринятые критерии пограничных значений маркеров Т для гормональной диагностики андрогенной недостаточности у женщин. Часто в качестве критерия используется нижняя квартиль референсного диапазона для здоровых молодых женщин [18, 19]. Поскольку у женщин в период постменопаузы уровень свТ в слюне снижается, мы использовали в качестве пограничного значения нижнюю границу референсных значений (10-й процентиль) для женщин с естественной менопаузой (<25 пмоль/л). При таком подходе биохимический диагноз андрогенного дефицита мог быть установлен у 4 из 32 женщин, перенесших овариэктомию. Примечательно, что в 60% случаев у женщин с клиническими признаками ГА также регистрируются нормальные показатели свТ в слюне и обТ в крови.

При наличии клинических симптомов ГА на фоне нормальных показателей маркеров Т традиционно предполагаются индивидуальные различия или нарушения чувствительности рецепторного аппарата [20]. Однако с учетом мультифакторной природы формирования андрогенного статуса у женщин, нельзя исключить при данной патологии дисбаланса предшественников Т, обладающих самостоятельной андрогенной активностью. Это предположение подтверждается результатами сравнительного анализа концентрации обТ в крови, определяемого надежным методом иммуноанализа с предварительной хроматографией, и уровнем биологически активной фракции андрогенов, которая определялась ультрачувствительным рецепторным биометодом [21]. Так, у женщин в возрасте 42—52 лет с диапазоном обТ в крови 0,57—3,86 нмоль/л биологически активная фракция андрогенов составляла 0,53—1,60 нмоль/л, т.е. 40—93% от обТ в крови. Эти данные свидетельствуют о том, что в формировании биологически активного пула андрогенов принимают участие не только Т, ГСПС, альбумин, но и другие андрогены, возможно, андростендион, андростендиол и ДГЭА. По данным этих авторов, диапазон биологически активных андрогенов у женщин в репродуктивном возрасте составляет 0,29—1,32 нМ, в постменопаузе — 0,79—1,89 нМ, после двусторонней овариэктомии — 0,96—2,09 нМ, при беременности — 0,40—2,12 нМ, синдроме поликистозных яичников — 0,95—3,3 нМ; у мужчин (50—65 лет) — 9,01—23,60 нМ. Значимая корреляция между уровнем Т в крови и уровнем биологически активных андрогенов была выявлена только в группе женщин репродуктивного возраста и женщин с поликистозом яичников [21]. Приведенные результаты необходимо рассматривать с осторожностью, поскольку они получены *in vitro* рецепторным биометодом с использованием специальной клеточной линии. Тем не менее они имеют важное значение для интерпретации расхождений при на-

личии клинических симптомов ГА на фоне нормальных значений маркеров Т у женщин.

Для подтверждения информативности полученного нами пограничного критерия свТ в слюне (<25 пмоль/л) необходимы дальнейшие исследования с оценкой клинических симптомов андрогенного дефицита у женщин, включая анкетирование по специализированным вопросам.

Вопрос о соответствии дефицита Т, циркулирующего в крови, клиническим симптомам его проявления остается пока нерешенным. В частности, у мужчин, у которых в отличие от женщин формирование пула Т в крови определяется его продукцией гонадами, не удалось найти связи между низкими показателями Т и общим баллом шкалы клинических симптомов [22—24]. Низкая специфичность вопросников (не более 49%) обусловлена прежде всего субъективным фактором, которого трудно или невозможно избежать. В приведенных работах был использован популярный вопросник Heinemann [25].

Выводы

1. У женщин обследованных групп наблюдается закономерное повышение средних показателей уровня свТ в слюне в направлении овариэктомия → постменопауза → фолликулярная фаза цикла → ГА, однако при анализе индивидуальных показателей выявлено, что в 60—75% случаев у женщин после овариэктомии, с возрастной постменопаузой и с ГА содержание свТ в слюне не выходит за пределы нормального диапазона для молодых здоровых женщин.

2. Высокая аналитическая чувствительность использованного нами метода определения свТ в слюне [6,2 пмоль/л (1,8 пг/мл)] обеспечивает возможность первичного скрининга андрогенного статуса у женщин с повышенным риском развития дефицита Т.

3. При использовании пограничного критерия свТ в слюне — <25 пмоль/л — биохимический диагноз дефицита Т регистрируется у 4 (12,5%) из 32 женщин, перенесших овариэктомию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burger H.G. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77:Suppl 4:S3—S5.
2. Sherwin B.B., Gelfand M.M. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med* 1987;49:4:397—409.
3. Panay N., Al-Azzawi F., Bouchard C. et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 2010;13:2:121—131.
4. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:6:537—544.
5. Bachmann G.A., Leiblum S.R. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause* 2004;11:1:120—130.
6. Castelo-Branco C., Blumel J.E., Araya H. et al. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:4:426—430.
7. González M., Viáfara G., Caba F., Molina E. Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas* 2004;48:4:411—420.
8. Nappi R. Androgens and postmenopausal sexuality. *Proceedings 8th European congress of menopause*. London 2009;S10.
9. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R. et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2:405—413.
10. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Колесникова Г.С. и др. Сравнительный анализ определения тестостерона в сыворотке крови различными методами. *Пробл эндокринологии* 2005;51:6:31—37.
11. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:10:3666—3672.
12. Adashi E.Y. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994;62:1:20—27.
13. Burger H.G., Dudley E.C., Hopper J.L. et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:12:3537—3545.
14. Burger H.G., Dudley E.C., Cui J. et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:8:2832—2838.
15. Sowers M.R., Jannausch M., Randolph J.F. et al. Androgens are associated with hemostatic and inflammatory factors among women at the mid-life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:11:6064—6071.
16. Wierman M.E., Basson R., Davis S.R. et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:10:3697—3710.
17. Rivera-Woll L.M., Papalia M., Davis S.R., Burger H.G. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 2004;10:5:421—432.
18. Cappola A.R., Xue Q.L., Fried L.P. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:2:243—248.
19. Bachmann G., Bancroft J., Braunstein G. et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:4:660—665.
20. Crabbe P., Bogaert V., De Bacquer D. et al. Part of the interindividual variation in serum testosterone levels in healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feedback set point: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:9:3604—3610.
21. Chen J., Sowers M.R., Moran F.M. et al. Circulating bioactive androgens in midlife women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:11:4387—4394.
22. Dunbar N., Gruman C., Reisine S., Kenny A.M. Comparison of two health status measures and their associations with testosterone levels in older men. *Aging Male* 2001;4:1—7.
23. Tsujimura A., Matsumiya K., Miyagawa Y. et al. Comparative study on evaluation methods for serum testosterone level for PADAM diagnosis. *Int J Impot Res* 2005;17:3:259—263.
24. Smith K.W., Feldman H.A., McKinlay J.B. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2000;53:6:703—711.
25. Heinemann L.A., Zimmerman T., Vermeulen A. et al. A new «aging males» symptoms rating scale. *Aging Male* 1999;2:105—114.