

# Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска

О. В. Цыганкова<sup>1</sup>, К. Ю. Николаев<sup>2</sup>, Е. Л. Федорова<sup>1</sup>, З. Г. Бондарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава, Новосибирск

<sup>2</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск

## Абстракт

*В обзоре отражены современные взгляды на роль тестостерона и эстрогенов в континууме кардио-васкулярной патологии у мужчин, включая липидные и нелипидные биомаркеры атеросклероза, показатели гемостаза, вазодилатации, антропометрические характеристики, проявления субклинического атеросклероза, вплоть до формирования ишемической болезни сердца (ИБС).*

**Ключевые слова:** эстрогены, тестостерон, мужчины, сердечно-сосудистые заболевания.

## Sex hormones metabolism in men through the prism of cardiovascular risk

O. V. Cigankova<sup>1</sup>, K. Y. Nikolaev<sup>2</sup>, E. L. Fedorova<sup>1</sup>, Z. G. Bondareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

## Abstract

*This report examines modern views on the role of testosterone and estrogen in the continuum of cardio-vascular pathology in men, including lipid and nonlipid biomarkers of atherosclerosis, hemostasis, vasodilatation, anthropometric characteristics, manifestations of subclinical atherosclerosis, till the formation of coronary heart disease (CHD).*

**Key words:** estrogen, testosterone, men, cardiovascular disease.

По данным статистики, ежегодно в мире от ССЗ умирают порядка 17-18 млн. человек, а в России – около 1 млн. 200 тыс. человек [1-4]. По результатам переписи населения 2002 г. в России зарегистрирована самая низкая продолжительность жизни в Европе (не считая стран СНГ). Так, средняя продолжительность жизни россиян, независимо от половой принадлежности, составляет 67 лет; у мужчин 58 лет, у женщин 72 года [5].

В Фрамингемском исследовании впервые были представлены существенные отличия между мужчинами и женщинами с ишемической болезнью сердца (ИБС). ИБС у женщин чаще манифестирует в форме стенокардии (47%), чем в форме инфаркта миокарда (ИМ) (32%), нестабильной стенокардии (7%) или внезапной коронарной смерти (14%). В противоположность этому у мужчин почти в половине случаев заболевание начинается с ИМ (46%), затем следует стенокардия (32%), коронарная смерть (16%) и нестабильная стенокардия (6%); средний возраст появления ИМ у мужчин составляет 67,1±10,7 года, а у женщин – 72,1±10,6 лет [6, 7]. В целом, мужчины болеют ИМ значительно чаще, чем женщины, особенно в молодом и среднем возрасте: от 40 до 49 лет – в пять раз чаще, в 50-64 года – в 2,5 раза, а после 65 лет эти

различия стираются за счет учащения ИМ среди женщин [8-10].

Большинство из общепризнанных факторов риска являются общими для мужчин и женщин. Однако различные эпидемиологические данные о встречаемости, течении и прогнозе ИБС у мужчин и женщин дали повод для поиска специфических для пола факторов, обуславливающих эти различия – генетических, связанных с образом жизни, гормональных. Относительно последней из перечисленных группы факторов долгое время существовала наиболее общепринятая точка зрения, согласно которой эстрогены обладают протективным действием в отношении сердечно-сосудистой смертности, а андрогены, скорее всего, негативным.

## Обмен андрогенов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска

Гипотеза о негативном влиянии андрогенов на течение кардио-васкулярной патологии получила подтверждение рядом дополнительных фактов: снижение уровня ХС ЛПВП у мальчиков в пубертате во время массивного выброса андрогенов и при лечении юношей с задержкой пубертата эфирами тестостерона [11, 12], преобладание атероген-

ных фракций липопротеидов в крови у женщин с гирсутизмом [13], преждевременное развитие ССЗ у спортсменов, использующих анаболические стероиды. В доступной литературе имеется указание на 17 случаев развития ССЗ (11 острых ИМ, 2 инсульта и 4 случая кардиомиопатии) у молодых спортсменов, занимавшихся бодибилдингом на фоне приема стероидов [14].

С другой стороны, еще в 40-х годах прошлого века появились первые сообщения о положительном влиянии тестостерона на течение стенокардии у мужчин, а также уменьшении выраженности симптомов заболевания, повышении толерантности к нагрузкам, субъективном улучшении состояния при введении тестостерона [15]. Российскими учеными в начале прошлого века было показано, что АГ чаще развивается у мужчин со снижением половой функции, а введение тестостерона оказывает выраженное гипотензивное действие [16].

Ежегодно мужчина с возраста 30-40 лет начинает терять около 0,7-1,0% общего тестостерона и 1,2-1,4% его свободной фракции [17, 18]. В последние годы появляется все больше данных о негативной роли гипогонадизма в развитии ССЗ и метаболического синдрома. Низкий уровень тестостерона может ассоциироваться с атерогенным липидным профилем, повышенным индексом массы тела (ИМТ), высокой АГ [14, 19-21], а также атеросклеротическим поражением [22-24]. Так, в популяционном исследовании Makinen J. и соавт. [25] было показано, что у мужчин, имеющих андрогенный дефицит, наблюдалась большая толщина комплекса интима-медиа сонных артерий по сравнению с контрольной группой. Аналогичные данные были получены в одном из последних рандомизированных исследований, в которое были отобраны 403 пожилых мужчины (средний возраст 77,8 лет), и выявлена обратная связь между уровнями сывороточного тестостерона, эстрогена и толщиной интимы-медии сонной артерии, причем выраженность этой связи не зависела от наличия ССЗ. При этом не удалось выявить ассоциации между показателем интима-медиа и уровнями эстрадиола [26].

В клинических наблюдениях также выявлено дополнительное уменьшение депрессии сегмента ST на фоне андрогенотерапии у мужчин с ИБС [27], в других работах продемонстрировано улучшение коронарного кровотока, уменьшение функционального класса хронической сердечной недостаточности, АД, массы миокарда левого желудочка [28-30]. Заместительная терапия тестостероном посредством андроген-чувствительных рецепторов стимулирует эндотелиальные прогениторные клетки, которые, подобно стволовым клеткам, способны восстанавливать поврежденные участки миокарда, уменьшая объем вовлеченного в инфарктирование очага [31]. Увеличивающееся количество наблюдений о протективном влиянии эндогенных андрогенов на сердце и сосуды не-

которые исследователи объясняют их трансформацией в эстрогены, однако в работе Liu D., et al. протективное действие дегидроэпиандростерона сульфата на эндотелий сохранялось в присутствии ингибиторов эстрогеновых рецепторов [32].

Противоречат этому результаты исследования на выборке мужчин после медикаментозной или хирургической кастрации по поводу рака простаты, где было обнаружено, что мужчины на фоне депривации андрогенов имеют существенно более высокий уровень эндотелий-зависимой вазодилатации и более низкий уровень оксида азота в сравнении с контрольной группой [33]. Подобные данные были получены и при исследовании пациентов с транссексуализмом (мужчина → женщина), получающих терапию эстрогенами, у которых была обнаружена более выраженная эндотелий-зависимая вазодилатация по сравнению со здоровыми мужчинами [34]. Таким образом, на сегодняшний день отношение к эффектам андрогенов на сердечно-сосудистую смертность остается во многом двойственным и не до конца понятным.

Есть данные о том, что тестостерон, в отличие от эстрогенов, оказывает подавляющий эффект на уровень фибриногена. В частности, у 32 мужчин, где высокие дозы тестостерона использовались для контрацептивных целей, через 1 год лечения уровень фибриногена снизился на 20%, наряду со снижением уровня ингибитора активатора фибриногена-1 и повышением антитромбина III. В противоположность этому, у мужчин с гипогонадизмом уровень ингибитора активатора фибриногена-1 оказался повышен [35]. В другой работе была выявлена отрицательная связь между уровнем тестостерона и уровнем фактора свертывания VII [36].

Таким образом, у мужчин андрогены обладают положительным эффектом в отношении системы плазменного и тромбоцитарного [37, 38] гемостаза. Наряду с этим, были выявлены и проагрегационные свойства в отношении тромбоцитов, реализующиеся через снижение активности циклооксигеназы и, в результате, снижение антиагрегационного эффекта простагландинов [5, 39] и прокоагулянтный потенциал андрогенов [40].

Практически все структуры, вовлеченные в процесс атеросклеротического поражения (гладкомышечные, эндотелиальные клетки, макрофаги), имеют на своей поверхности рецепторы к андрогенам. Причем на макрофагах, являющихся ключевым звеном процессов атеротромбоза, таких рецепторов у мужчин в 4 раза больше, чем у женщин. Дигидротестостерон стимулирует захват макрофагами ХС ЛПНП, опосредованный скэвенджер-рецепторами типа А и, соответственно, накопление эфиров ХС в них, инициируя образование «пенистых» клеток. Тестостерон активирует экспрессию на макрофагах скэвенджер-рецептора типа В1 (SR-B1), опосредуя захват ХС ЛПВП печенью, снижая его концентрацию в плазме [41].

Li S. et al., напротив, описывают проатерогенные сдвиги у кроликов с экспериментальным гипогонадизмом: увеличение сывороточных уровней ИЛ-6, матриксных металлопротеиназ, фактора некроза опухоли, участвующих в формировании нестабильной атеросклеротической бляшки и прогрессировании атеротромбоза [37]. Снижение уровня провоспалительных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции при инкубировании эндотелиальных клеток человека в присутствии андрогенов продемонстрировано также Norata G. D. et al. [42].

Крайне противоречивыми являются данные о влиянии эндогенных андрогенов на липидный спектр крови человека. Многие исследования, зачастую имеющие сходный дизайн, обнаруживают прямо противоположные результаты [22, 43, 41]. Необходимо также отдельно интерпретировать данные относительно влияний экзогенного и эндогенного тестостерона на любые показатели гомеостаза, в том числе на липиды. При проведении исследований, имевших целью изучение влияния экзогенного тестостерона на липидный состав крови с использованием различных препаратов андрогенов, были получены противоречивые результаты – от отсутствия изменений или уменьшения антиатерогенных фракций липопротеидов и липидов до увеличения последних; то же справедливо и для антиатерогенных фракций [44].

Атерогенные липопротеиды (ЛПНП, ЛПОНП) у мужчин имеют тенденцию к повышению с момента пубертата до середины шестого десятка жизни, оставаясь потом примерно на постоянном уровне [45]. Интересно, что пожилые мужчины в среднем в популяции имеют более высокий уровень ХСЛПВП, чем мужчины среднего возраста [46]. Возможно, это связано с более ранней смертью мужчин с низким уровнем ХСЛПВП от ССЗ, однако можно предположить, что играет определенную роль снижение уровня тестостерона с возрастом. В то же время при анализе одномоментных популяционных работ, посвященных исследованию связи уровня эндогенного тестостерона с концентрацией липидов, в большинстве случаев обнаруживалась положительная корреляция показателей тестостерона с ХСЛПВП при различных соотношениях с уровнями ХС ЛПНП, ТГ и ОХС [47, 48].

Дискуссионным остается вопрос и о том, сами ли андрогены воздействуют на липиды крови или это действие опосредовано продуктами их ароматизации – эстрогенами, положительное действие которых на липидный обмен известно давно [5, 49, 50]. Однако в работе Zmuda J.M. et al. было обнаружено, что тестостерон снижает уровень атерогенного ХСЛПНП даже при совместном применении блокатора ароматазы тестолактона [51]. Исследование TELECOM выявило, что мужчины с низким уровнем тестостерона имели, по сравнению с контрольной группой, более высокие показатели ТГ, ХСЛПНП, ОХС, ИМТ, САД, уровня

глюкозы и инсулина натощак и через 2 часа после еды и более низкие уровни ХСЛПВП [52]. При применении метода мультивариантного анализа, после поправки с учетом ИМТ, только уровни инсулина и ТГ оставались статистически значимо различными между группами.

В работе Freedman D.S. et al., включавшей более 4000 мужчин в возрасте от 35 до 45 лет и также показавшей положительную связь между уровнями тестостерона и ХС ЛВПВ, после корректировки с учетом индекса Quetler сила корреляции между указанными параметрами уменьшилась на 30% [53]. Таким образом, представляется вполне вероятным, что андрогены и липиды связаны между собой не столько напрямую, но и через такие факторы как ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, что подтверждается и другими исследователями [45, 54, 55].

С одной стороны, инсулин участвует в многофакторной системе регуляции синтеза и действия андрогенов, однако и андрогены влияют на секрецию инсулина и чувствительность к нему [56]. Известное проспективное Массачусетское исследование изучения старения мужчин, продолжавшееся в течение 10 лет, показало, что низкий уровень тестостерона является предиктором развития инсулинорезистентности и, следовательно, СД 2 типа [57]. Вероятно, выявляемая в популяционных исследованиях ассоциация высокого уровня тестостерона с более низким уровнем ССЗ может объясниться не прямым действием тестостерона на отдельно взятые факторы риска, как то липидный обмен, система гемостаза, а превалированием его положительного эффекта в плане снижения инсулинорезистентности, степени ожирения.

Наличие множества противоречивых данных актуализирует значимость крупномасштабных эпидемиологических исследований, выявляющих взаимосвязь уровня андрогенов с клиническими исходами – случаями развития, прогрессирования ССЗ и смертности от них. В Роттердамском исследовании у 1032 некурящих мужчин и женщин в возрасте старше 55 лет исследовали уровни дегидроэпиандростерона сульфата, общего и свободного тестостерона и оценивали степень атеросклеротического поражения аорты [58]. Исследование показало наличие отрицательной связи между уровнем эндогенного тестостерона и тяжестью, а также прогрессированием атеросклероза аорты у мужчин. У женщин отмечалась обратная корреляция. Для дегидроэпиандростерона сульфата такой связи у представителей обоих полов найдено не было. В общей сложности, среди 41 наиболее известных исследований взаимосвязи уровня тестостерона и ССЗ, проанализированных в обзоре Von Eckardstein и Wu (2003), в 24 не выявлено ассоциации между исследуемыми параметрами, а в 17 обнаружили отрицательную корреляцию [21]. Таким образом, можно предполагать, что высокий уровень эндогенного тестостерона не

связан с повышенным риском ССЗ, более того, возможно, что низкий уровень этого гормона является фактором риска атеросклеротического поражения. Однако это утверждение требует дальнейшего изучения.

### Обмен эстрогенов в организме мужчины через призму кардио-васкулярного риска

В мужском организме не только тестостерон, но и эстрогены модулируют клиническое течение и патофизиологические механизмы развития ИБС [59-61]. Наиболее активным эстрогеном является E2. За сутки в мужском организме синтезируется около 30-40 мкг E2. Примерно 20% этого гормона образуется непосредственно в клетках Лейдига, а 80% в периферических тканях (в том числе жировой, простате и эндотелии сосудов) путем ароматизации андрогенов, главным образом, тестостерона. Гонадотропины, в свою очередь, являются стимуляторами эндокринной и сперматогенной функции яичка. Лютеинизирующий гормон регулирует продукцию и секрецию тестостерона в клетках Лейдига, а фолликулостимулирующий индуцирует процессы сперматогенеза [62].

В организме мужчины обнаружены два типа эстрогеновых рецепторов: альфа и бета. Эстрогеновые рецепторы типа альфа находятся в аденогипофизе, яичках, печени, почках, костях и головном мозге. Рецепторы типа бета обнаружены в костях, хрящах, желудочно-кишечном тракте, простате, коже, сосудах и мочевом пузыре [61].

Уровень E2 в крови молодых мужчин, положительно коррелируя с уровнем тестостерона, сравним с эстрогенной насыщенностью у женщин в ранней фолликулярной фазе менструального цикла и значительно превышает аналогичные уровни у женщин в постменопаузе [63]. У здоровых мужчин среднего возраста отмечена положительная связь E2 с фракцией выброса левого желудочка [64].

Так как синтез тестостерона снижается с возрастом, следовало бы ожидать и возрастного снижения уровня E2. Однако в исследовании MMAS (Massachusetts Male Aging Study) зафиксирован более высокий уровень E2 у пожилых мужчин по сравнению с молодыми. В работе Van del Bend A., et al. (2000) напротив, показано, что у мужчин в возрасте 60 лет уровень эстрадиола на 30% ниже, чем у 30-летних [65].

Хотя синтез эстрогенов и их действие на органы-мишени хорошо изучены, окончательно неясно значение E2 для мужского организма [34]. Парадоксально, но именно эстрогены очень важны для маскулинизации плода во время пренатального периода его развития. В пубертатном периоде они индуцируют рост путем усиления пульсирующей секреции гормона роста [11]. У взрослых мужчин эстрогены являются стимуляторами либидо и сексуальной активности, важны для обеспечения мужской фертильности, влияют на когнитивную

функцию [66, 67]. Именно E2, а не тестостерон, как считалось ранее, определяет костный метаболизм в мужском организме [65, 68].

С другой стороны, эстрогены обеспечивают по механизму отрицательной обратной связи снижение секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а, значит, снижение выработки тестостерона в яичках. Ингибирующее влияние эстрогенов на секрецию лютеинизирующего гормона играет важную роль при ожирении, когда за счет повышения активности ароматазы в жировой ткани возрастает содержание E2 [69]. Эстрогены увеличивают содержание в плазме глобулина, связывающего половые стероиды, что уменьшает количество свободного, биологически активного тестостерона [70]. Метаболизм тестостерона во многом зависит от функции печени, поскольку активные метаболические превращения происходят в гепатоцитах. При печеночной дисфункции тестостерон не подвергается полному превращению в неактивные соединения, а преобразуется в эстрогены [71].

В настоящее время большой интерес исследователей вызывает влияние эстрогенов на липидный спектр крови и состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин. В работе Van Pottelbergh I. et al. у 715 мужчин среднего возраста E2 коррелировал с уровнем апоЕ, а тестостерона с апоВ и ХС ЛПНП [43]. Согласно с этими данными, в работе Zheng H. et al. у китайских мужчин среднего возраста, страдающих ИБС, уровни E2 были достоверно ниже, чем в контроле, и положительно коррелировали с ТГ, ХС ЛПВП, отрицательная связь регистрировалась с ХС ЛПНП, ОХС и D-димером [40].

Несмотря на сложившееся убеждение о кардиопротекции эстрогенов и, якобы, негативных эффектах тестостерона, такая дихотомия является условной. Связь именно E2, а не тестостерона у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца, подтвержденной коронароангиографией, была выявлена в 2011 г. Callou de Sá E.Q. et al. [72].

Аналогично, на выборке из 2078 мужчин пожилого возраста недавно было продемонстрировано, что более высокие уровни E2 ассоциированы с риском инсульта, периферической сосудистой болезни, стенозирующим каротидным атеросклерозом; у таких мужчин также чаще регистрируются случаи сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин [73].

Фрамингемское исследование продемонстрировало, что мужчины с низким уровнем тестостерона и высоким уровнем эстрогена имеют значительно более низкий лодыжечно-плечевой индекс, ассоциированный с периферическим атеросклерозом. У женщин достоверных взаимосвязей между уровнями андрогенов и эстрогенов и периферическим сосудистым статусом получено не было [74]. Наряду с этим, в исследовании Phillips G. B. et al. продемонстрировано, что риск инфар-

ктов миокарда выше у мужчин с более высоким уровнем E2 [75]. Известно, что риск тромбозов и кардиоваскулярных осложнений повышается на фоне эстрогенотерапии при лечении рака простаты [76, 77]. Неоднократно публиковались данные об увеличении кардиоваскулярных рисков у таких пациентов, которые особенно высоки у мужчин с предшествующими сердечно-сосудистыми событиями [78].

Взаимосвязь гиперэстрогемии у мужчин с ССЗ, возможно, является не причинно-следственной, а ассоциативной и опосредована отношением инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, ожирением, лептинорезистентностью. [79]. По мнению Barrick C.J. et al. эстрогены посредством активации рецептора RAMP3 в миокарде оказывают протективный эффект на сердце мужчин с неконтролируемой АГ, уменьшая риск формирования ХСН [80]. Возможно, эстрогены обладают антифибротическим эффектом в сердце и почках [81]. Также эстрогены, а не тестостерон, уменьшают накопление эфиров ХС в полиморфноядерных лейкоцитах [82].

Относительно недавно получены интересные данные о влиянии половых гормонов на функцию ССС посредством белков теплового шока. Белки теплового шока (HSPs – heat shock proteins) являются защитными белками организма, в частности, обладают протективной ролью в отношении кардиомиоцитов. Эстрогены и прогестерон у мужчин активируют фактор теплового шока, который вызывает увеличение синтеза HSP72 в кардиомиоцитах человека. Тестостерон не обладает таким действием, более того, рецепторы к андрогенам не были обнаружены на кардиомиоцитах [83].

На фоне нормального содержания андрогенов возможен изолированный дефицит эстрогенов. Такое состояние обусловлено врожденным дефицитом ароматазы и является уникальной моделью для изучения роли эстрогенов у мужчин [84, 85]. У всех пациентов отмечается тяжелый остеопороз, выраженная дислипидемия с формированием стеатогепатоза. В этой связи высказываются предположения о необходимости лечения пожилых мужчин с вторичным дефицитом тестостерона на фоне андропазы («мужской климакс») эстрогенами, особенно тех, кто не может получать препараты тестостерона (рак простаты, в том числе в анамнезе, полицитемия), несмотря на потенциальный риск развития нарушений половой функции, гинекомастии, негативного влияния на сперматогенез [86].

Таким образом, до настоящего времени окончательно не выяснены роль и характер изменений синтеза E2 у мужчин различных возрастных групп, при наличии ССЗ, инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией, а также их причинно-следственные связи.

## Заключение

Изучение уровня андрогенов и эстрогенов на сегодняшний день вышло за рамки репродуктивной медицины как у мужчин, так и у женщин, страдающих ИБС, в свете тесной взаимосвязи половых стероидов с антропометрическими, метаболическими, гемодинамическими и клиническими характеристиками заболевания.

## Список литературы

1. Oganov RG, Maslennikova GY. Epidemic of cardiovascular disease can be stopped by strengthening of prevention. *Preventive medicine*. 2009;6:3-7. Russian (Оганов РГ, Масленикова ГЯ. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая медицина*. 2009;6:3-7).
2. Oshchepkova EV. Cardiovascular disease mortality of population in Russian Federation in 2001-2006 and ways of its lowering. *Kardiologiya*. 2009;49(2):67-72. Russian (Ощепкина ЕВ. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009;49(2):67-72).
3. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world. *Eur Heart J*. 2010;31:642-8.
4. Kang S, Cai J, Chambless L. Marginal additive hazards model for case-cohort studies with multiple disease outcomes: an application to the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Biostatistics*. 2013 Jan;14(1):28-41.
5. Gorokhovskaya GN, Sokolova ES, Petina MM. Gender aspects of coronary artery disease: a real clinical practice and perspectives. *Kardiosomatika*. 2011;4:54-60. Russian (Гороховская ГН, Соколова ЕС, Петина ММ. Гендерные аспекты ишемической болезни сердца: реальная клиническая практика и перспективы. *Кардиосоматика*. 2011;4:54-60).
6. Kuitov AD. Myocardial infarction in women. *Novosibirsk: Science*. 2006;132p. Russian (Куимов АД. Инфаркт миокарда у женщин. *Новосибирск: Наука*. 2006;132с).
7. Kannel WB. The Framingham Study: ITS 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb*. 2000;6(2):60-6.
8. Bondareva ZG, Fedorova EL. Coronary heart disease in women. Pathogenetic features of formation and clinical course. *Novosibirsk*. 2006;210p. Russian (Бондарева ЗГ, Федорова ЕЛ. Ишемическая болезнь сердца у женщин. Патогенетические особенности формирования и клинического течения. *Новосибирск*. 2006;210с).
9. Vasil'eva OA, Barbarash LS, Barbarash OL. Gender features of reperfusion therapy in myocardial infarction patients with ST-segment elevation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;8:12-6. Russian (Васильева

- ОА, Барбараш ЛС, Барбараш ОЛ. Гендерные особенности применения реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;8:12-6).
10. Vasil'eva OA, Barbarash OL, Azarov AA. Gender features of coronary lesions with objectification by SYNTAX score in patients with myocardial infarction and ST-segment elevation. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2011;1:59-63. Russian (Васильева ОА, Барбараш ОЛ, Азаров АА. Гендерные особенности поражения коронарного русла с объективизацией по шкале SYNTAX у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011;1:59-63).
  11. Dedov II, Semicheva TV, Peterkova VA. *Sexual development in children: norm and pathology*. Moscow: 2002. Russian (Дедов ИИ, Семичева ТВ, Петеркова ВА. Половое развитие детей: норма и патология. Москва: 2002).
  12. Mirskii VE, Risbuk SV. *Guide to child and adolescent andrology (organizational and clinical aspects)*. 2008;319p. Russian (Мирский ВЕ, Ришук СВ. Руководство по детской и подростковой андрологии (организационно-клинические аспекты). Спб.: СпецЛит. 2008;319с).
  13. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male - a critical evaluation. *J Clin Endocrinol. Metab*. 2001 Jun;86(6):2380-90.
  14. Dedov II, Kalinchenko SY. *Age androgen deficiency in men*. Moscow: Practical medicine. 2006;240p. Russian (Дедов ИИ, Калинин СЮ. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. Москва: Практическая медицина. 2006;240с).
  15. Walker TC. Use of testosterone propionate and estrogenic substance in treatment of essential hypertension, angina pectoris and peripheral vascular disease *J Clin Endocrinol*. 1942;2:560-8.
  16. Vartapetov BA. *Genital experimental hypertension*. *Vrach Delo*. 1946;11-12:847-50. Russian (Вартапетов БА. Экспериментальная генитальная гипертензия. Врачебное дело. 1946;11-12:847-50).
  17. Kalinchenko SY, Tiuzikov IA. *Practical andrology*. Moscow: Practical medicine. 2009;399p. Russian (Калинченко СЮ, Тюзиков ИА. Практическая андрология. Москва: Практическая медицина. 2009;399с).
  18. Byrne M, Nieschlag E. Testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(5):481-9.
  19. Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. Hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):327-38.
  20. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Molecular screening for Yg microdeletion in men with idiopathic oligospermia and azoospermia. *J Biosci*. 2003;28:163-168.
  21. Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev*. 2003 Apr;24(2):183-217.
  22. Barud W, Palusi ski R, Be towski J, et al. Inverse relationship between total testosterone and anti-oxidized low density lipoprotein antibody levels in ageing males. *Atherosclerosis*. 2002 Oct;164(2):283-8.
  23. Lu YL, Kuang L, Zhu H, et al. Changes in aortic endothelium ultrastructure in male rats following castration, replacement with testosterone and administration of 5alpha-reductase inhibitor. *Asian J Androl*. 2007 Nov;9(6):843-7.
  24. Chao JK, Kuo WH, Chiang HS, et al. Association of metabolic syndrome, atherosclerosis risk factors, sex hormones in ED in aboriginal Taiwanese. *Int J Impot Res*. 2012 Jul;24(4):141-6.
  25. Makinen J. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle aged men. Makinen J, Jarvisalo MJ, Pollanen P. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1603-8.
  26. Van der Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol*. 2003 Jan 1;157(1):25-31.
  27. Gamidov SI. *Erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, diagnostics, treatment and prevention: thesis*. Moscow: Russian State Medical University. 2007. Russian (Гамидов СИ. Эректильная дисфункция у больных с метаболическим синдромом: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Дисс. на соиск. уч. степени доктора мед. наук. Москва: Российский государственный медицинский университет. 2007).
  28. Svartberg J, von Mublen D, Schirmer H, et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. *The Tromso Study*. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:65-71.
  29. Jones RD, Nettleship JE, Kapoor D, et al. Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implication. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005; 5:141-54.
  30. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2006;27:57-64.
  31. Foresta C, Zuccarello D, De Toni L. Androgens stimulate endothelial progenitor cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Feb;68(2):284-9.
  32. Liu D, Si H, Reynolds KA, et al. Dehydroepiandrosterone protects vascular endothelial cells against apoptosis through a Galphai protein-dependent activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and regulation of antiapoptotic Bcl-2 expression. *Endocrinology*. 2007 Jul;148(7):3068-76.
  33. Herman SM, Robinson JT, McCredie RJ. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Oct;17(10):2004-9.
  34. Kalinchenko SY, Tiuzikov IA. *Practical andrology*. Moscow: Practical medicine. 2009;399p. (Калинченко СЮ, Тюзиков ИА. Практическая андрология. Москва: Практическая медицина. 2009;399с).

35. Makhsida N, Sbab J, Yan G, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol.* 2005;147(3):827-34.
36. Brodin E, Vikan T, Hansen JB, et al. Testosterone, hemostasis, and cardiovascular diseases in men. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Feb;37(1):87-94.
37. Li S, Li X, Li Y. Regulation of atherosclerotic plaque growth and stability by testosterone and its receptor via influence of inflammatory reaction. *Vascul Pharmacol.* 2008 Jul;49(1):14-8. Epub 2008 Apr 3.
38. Campelo AE, Cutini PH, Massheimer VL. Testosterone modulates platelet aggregation and endothelial cell growth through nitric oxide pathway. *J Endocrinol.* 2012 Apr;213(1):77-87.
39. Ilhan E, Demirci D, Gwenz TS, et al. Acute myocardial infarction and renal infarction in a bodybuilder using anabolic steroids. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010 Jun;38(4):275-8.
40. Zheng H, Li Y, Dai W, et al. Role of Endogenous Estrogen on the Incidence of Coronary Heart Disease in Men. *Angiology.* 2012 Nov;63(8):591-6.
41. Langer C, Gansz B, Goepfert C, et al. Testosterone up-regulates scavenger receptor B1 and stimulates cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Sep 6; 296(5):1051-7.
42. Norata GD, Tibolla G, Seccomandi PM. Dihydrotestosterone decreases tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):546-54.
43. Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis.* 2003 Jan;166(1):95-102
44. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al. Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am J Med.* 2001 Sep; 111(4):255-60.
45. Gamidov SI, Iremasvili VV. Metabolic syndrome in urology. Moscow: Insight Poligrafik. 2010;200p. Russian (Гамидов СИ, Иремасвили ВВ. Метаболический синдром в урологии. Москва: Инсайт Полиграфик. 2010;200с).
46. Tavlueva EV, Barbarash OL. Gender features of myocardial infarction with ST-segment elevation formation and prognosis. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat. 2013;155p. Russian (Тавлueva EB, Барбараш ОЛ. Гендерные особенности формирования и прогноз инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Кемерово: Кузбассвузиздат. 2013;155с).
47. Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, et al. Relation between plasma high-density lipoprotein cholesterol and sex hormone concentrations in men. *Am J Cardiol.* 1984 May;53(9):1259-63.
48. Barret-Connor EL. Testosterone and risk factors for cardiovascular disease in men. *Diabete Metab.* 1995 Jun;21(3):156-61.
49. Tumulovich LG, Gevorkian MA. Handbook of gynecologist-endocrinologist. Moscow: Practical Medicine. 2009;202p. Russian (Тумлович ЛГ, Геворкян МА. Справочник гинеколога-эндокринолога. Москва: Практическая медицина. 2009;202с).
50. Pappa T, Alevizaki M. Mechanisms in endocrinology: Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. *Eur J Endocrinol.* 2012 Aug;167(2):145-56.
51. Zmuda JM, Fabrenbach MC, Younkin BT, et al. The effect of testosterone aromatization on high-density lipoprotein cholesterol level and postheparin lipolytic activity. *Metabolism.* 1993 Apr;42(4):446-50.
52. Simon D, Charles MA, Naboul K, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):682-5.
53. Freedman DS, O'Brien TR, Flander WD, et al. Relation of serum testosterone levels to high density lipoprotein cholesterol and other characteristics in men. *Arterioscler Thromb.* Mar-Apr 1991;11(2):307-15.
54. Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, et al. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation.* 2005 Jul 19;112(3):332-40.
55. Obwaki K, Endo F, Yani E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia.* 2009;41:100-4.
56. Kogan MI, Kalinchenko SY. Sexual dysfunction in men with diabetes mellitus. Moscow: OAO YPK. 2005;220p. Russian (Коган МИ, Калининко СЮ. Нарушения половой функции у мужчин при сахарным диабетом. Москва: ОАО ЯПК. 2005;220с).
57. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care.* 2000 Apr;23(4):490-4.
58. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol.* 2002 Aug;87(8):3632-9.
59. Clerico A, Passino C, Emdin M. When gonads talk to the heart sex hormones and cardiac endocrine function. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 2;58(6):627-8.
60. Meyer DM, Eastwood JA, Compton MP. Sex differences in antiplatelet response in ischemic stroke. *Womens Health (Lond Engl).* 2011 Jul;7(4):465-74.
61. Pierdominici M, Ortona E, Franconi F. Gender specific aspects of cell death in the cardiovascular system. *Curr Pharm Des.* 2011;17(11):1046-55.

62. Kettayl VM, Arky RA. *Pathophysiology of endocrine system. Translated from English. Moscow: BINOM Publishing. 2007;336p. Russian (Кеттайл ВМ, Арки РА. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. – Москва: Издательство БИНОМ. 2007;336с).*
63. Jockenbovel F. *Male hypogonadism. F. Jockenbovel – Auflage – Bremen: Une-Med. 2004;185.*
64. Ruige JB, Rietzschel ER, De Buyzere ML. *Modest opposite associations of endogenous testosterone and oestradiol with left ventricular remodelling and function in healthy middle-aged men. Int J Androl. 2011 Dec;34(6 Pt 2):e587-93.*
65. Van del Bend A. *Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density and body composition in elderly men / A. Van del Bend, F.H. De Jong, D.E. Grobbee. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3276-82.*
66. O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER. *Estrogen and spermatogenesis. Endocrin Rev. 2001;22:289-318.*
67. Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, et al. *Sex hormones and cognitive function in older men. J. Am. Geriatr. Soc. 2003 Apr;50(4):707-12.*
68. Chen JP, Kousteni S, Bellido T, et al. *Gender-independent induction of murine osteoclast apoptosis in vitro by either estrogens or non-aromatizable androgens. J Bone Miner Res. 2001;16(1):159.*
69. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. *Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. Aging male. Mar2003;6(1):1-7.*
70. Goncharov NP, Katsiia GV, Nzhnik AN. *Formula of life. Dehydroepiandrosterone: properties, metabolism, biological significance. Moscow: Medicine. 1990;374-90p. Russian (Гончаров НП, Кацья ГВ, Нжик АН. Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. Москва: Медицина. 1990;374-90с).*
71. Feldman HR. *Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87-92.*
72. Callou de S6 EQ, Feijy de S6 FC, e Silva Rde S, et al. *Endogenous oestradiol but not testosterone is related to coronary artery disease in men. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Aug;75(2):177-83.*
73. Lerchbaum E, Pilz S, Grammer TB. *High estradiol levels are associated with increased mortality in older men referred to coronary angiography. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011 Sep;119(8):490-6.*
74. Haring R, Travison TG, Bhasin S. *Relation between sex hormone concentrations, peripheral arterial disease, and change in ankle-brachial index: findings from the Framingham Heart Study. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Dec;96(12):3724-32.*
75. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. *The association of hyperestrogenemia with coronary thrombosis in men. G.B. Arterioscler Thromb. 1996;16:1383-7.*
76. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. *Phase II multicentre study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2010;28:1496-501.*
77. Abdulla A, Kapoor A. *Emerging novel therapies in the treatment of castrate-resistant prostate cancer. Can Urol Assoc J. 2011;5(2):120-33.*
78. Hedlund PO, Johansson R, Damber JE. *Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial. Scand J Urol Nephrol. 2011 Nov;45(5):346-53.*
79. Williams G. *Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- and GPER signaling. Mol Cell Endocrinol. 2012 Apr 4;351(2):269-78.*
80. Barrick CJ, Lenhart PM, Dackor RT. *Loss of receptor activity-modifying protein 3 exacerbates cardiac hypertrophy and transition to heart failure in a sex-dependent manner. J Mol Cell Cardiol. 2012 Jan;52(1):165-74.*
81. Hewitson TD, Zhao C, Wigg B. *Relaxin and castration in male mice protect from, but testosterone exacerbates, age-related cardiac and renal fibrosis, whereas estrogens are an independent determinant of organ size. Endocrinology. 2012 Jan;153(1):188-99.*
82. Corcoran MP, Lichtenstein AH, Meydani M. *The effect of 17β-estradiol on cholesterol content in human macrophages is influenced by the lipoprotein milieu. J Mol Endocrinol. 2011 Aug;47(1):109-17.*
83. Knowlton AA, Sun L. *Heat-shock factor-1, steroid hormones and regulation of heat-shock protein expression in the heart. Am J Physiol. Heart Circ Physiol. 2001 Jan;280(1):455-64.*
84. Deladoły J, Flyck C, Bex M, et al. *Aromatase deficiency caused by a novel P450arom gene mutation: impact of absent estrogen production on serum gonadotropin concentration in a boy. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4050-4.*
85. Vincenzo R, Carani C. *Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. Nat Rev Endocrinol. 2009 Oct;5(10):559-68.*
86. Mickle T. *McDermott. Secrets of endocrinology. Translated from English. Moscow: BINOM Publishing. 2010;548p. Russian (Майкл Т. МакДермотт. Секреты эндокринологии. Пер. с англ. Москва: Издательство БИНОМ. 2010;548с).*