

Тестостерон и атеросклероз: есть ли связь?

Д.м.н. В.В. Кашталап^{1,2}, О.Н. Хрячкова¹, к.м.н. И.А. Шибанова¹,
член-корр. РАН О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

² ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

РЕЗЮМЕ

Атеросклероз — это распространенное и социально значимое заболевание, являющееся основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в индустриальном мире. Для мужчин роль основного полового гормона — тестостерона в патогенезе атеросклероза и его осложнений остается недостаточно изученной. Механизм атерогенеза — комплексный и включает множество сложно взаимодействующих факторов внутренней и внешней среды. Существует точка зрения о наличии гендерных различий в механизмах атерогенеза у мужчин и женщин, обусловленных биологическими эффектами соответствующих гормонов. В обзоре экспериментальных и клинических исследований освещены современные представления о связи уровня тестостерона с показателями сердечно-сосудистого здоровья, старением, формированием атеросклероза и об эффектах гормонозаместительной терапии у мужчин. Для написания обзорной статьи использованы доступные материалы из зарубежных библиотечных баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database).

Ключевые слова: тестостерон, атеросклероз, старение, гормонозаместительная терапия, инфаркт миокарда, ишемический инсульт.

Для цитирования: Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Тестостерон и атеросклероз: есть ли связь? // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 4–7.

ABSTRACT

Testosterone and atherosclerosis — is there any relationship?

Kashtalap V. V.^{1,2}, Khryachkova O. N.¹, Shibanova I. A.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University

Atherosclerosis is a common and socially significant disease, and the main cause of morbidity, disability and mortality in the industrialized world. For men, the role of the main sex hormone — testosterone in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications remains insufficiently studied. The mechanism of atherogenesis is complex and involves a lot of interacting complex factors, both internal and external. There is an opinion, that there are gender differences in the atherogenesis mechanisms in men and women, caused by the biological effects of the hormones. The review, based on the results of experimental and clinical studies, highlights current ideas about the relationship between testosterone levels and cardiovascular health, aging, the formation of atherosclerosis, and current ideas about the effects of hormone replacement therapy in men. To compile a review article, available materials from foreign library databases (Library's MEDLINE / PubMed database) were used.

Key words: testosterone, atherosclerosis, aging, hormone replacement therapy, myocardial infarction, ischemic stroke.

For citation: Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Shibanova I.A., Barbarash O.L. Testosterone and atherosclerosis — is there any relationship? // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 4–7.

Известно, что атеросклероз — это распространенное и социально значимое заболевание, являющееся основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в индустриальном мире [1].

В то же время атеросклероз — заболевание инволютивное, связанное со старением организма и популяции в целом. Пожилой возраст является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска [2]. При этом угнетение функций половых желез также ассоциируется с процессами старения независимо от пола.

Для женщин доказано, что пик заболеваемости атеросклерозом и развития его осложнений приходится на период их жизни, связанный с угнетением гормонопродуцирующей функции половых желез (в среднем старше 65 лет). Для мужчин такой закономерности не выявлено. По дан-

ым американских авторов, в любом возрасте атеросклероз у женщин развивается реже, чем у мужчин, а разница между возрастом развития атеросклероза у мужчин и женщин составляет 9–10 лет [3].

Тем не менее доказательств того, что назначение гормонозаместительной терапии (ГЗТ) экзогенными аналогами эстрадиола у женщин может повлиять на риск развития и прогрессирование атеросклероза, до настоящего времени не получено [4].

Для мужчин роль основного полового гормона — тестостерона в патогенезе атеросклероза и его осложнений остается недостаточно изученной [5]. Существует точка зрения о наличии гендерных различий в механизмах атерогенеза у мужчин и женщин, обусловленных биологическими эффектами соответствующих гормонов [6].

ПРОБЛЕМАТИКА

Целью настоящего обзора явилось описание имеющихся в настоящее время представлений о связи уровня мужского полового гормона тестостерона с факторами сердечно-сосудистого риска, развитием атеросклероза и его осложнений.

Известно, что тестостерон — ведущий половой гормон мужского организма (андроген), вырабатывается клетками Лейдига яичек (95–98% синтеза) и надпочечниками (3–5% синтеза). Являясь многоликим гормоном, он отвечает не только за сохранную репродуктивную функцию мужского организма, но и принимает участие в физиологических реакциях сердечно-сосудистой, нервной, выделительной, эндокринной и опорно-двигательной систем [7].

До 60–70% тестостерона в крови обратимо связывается с белками-альбуминами или необратимо — с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Тестостерон, связанный с ГСПС, в кровеносном русле не оказывает своих физиологических эффектов на клеточном уровне, поэтому получил название «бионедоступный тестостерон». Активным в отношении метаболических эффектов (андрогенного, анаболического, антигонадотропного, репродуктивного, гемопозитического и психофизиологического) является только свободный тестостерон. Он составляет около 2% от уровня общего тестостерона, циркулирующего в крови («биодоступный тестостерон») [8].

Андрогенный дефицит (мужской гипогонадизм) — это функциональная недостаточность яичек, сопровождающаяся лабораторными проявлениями в виде снижения уровня тестостерона в крови и характерными клиническими проявлениями [9]. Под гипогонадизмом следует понимать нарушения синтеза тестостерона в яичках независимо от их развития и размеров. Термин «андрогенный дефицит» чаще используется для обозначения всех нарушений синтеза, метаболизма и биологических эффектов тестостерона, а не только снижения его синтеза в яичках [10].

Оценка андрогенного дефицита основывается на определении иммуноферментным методом концентрации в крови общего тестостерона и радионуклидным методом — ГСПС с последующим расчетом индекса свободного тестостерона (ИСТ) по формуле:

$$\text{ИСТ} = \frac{\text{общий тестостерон (нмоль/л)}}{\text{ГСПС (нмоль/л)}} \times 100.$$

Границей нормы является уровень общего тестостерона 8–12 нмоль/л (231–346 нг/дл). Свободный тестостерон оценивается при пограничных значениях общего тестостерона и наличии лабораторных возможностей [11].

В последнее время отдельно выделяют возрастной гипогонадизм, когда прослеживается связь между угнетением функции мужских половых желез с пожилым возрастом пациента. Считается что начиная с 30 лет у мужчин концентрация эндогенного тестостерона снижается ежегодно на 3,1–3,5 нг/дл. Такой гипогонадизм относится к позднему приобретенному и носит сочетанный характер по охвату поражения [12]. Он как раз и является предметом активного научного интереса у практикующих врачей всех специальностей, поскольку это клиническое состояние осложняет течение сердечно-сосудистых и обменных заболеваний у пациентов мужского пола старшей возрастной группы [13]. Для таких больных обсуждается возможная польза от назначения терапии экзогенным тестостероном.

Физиологический процесс старения организма имеет много общего с развитием патологического процесса гипогонадизма: в обоих случаях снижается мышечная масса, увеличиваются жировые депо, снижается жизненная емкость легких, повышается уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижается чувствительность тканей к инсулину [14]. Однако до сих пор не ясно, насколько гипогонадизм у пожилого мужчины самостоятельно влияет на сердечно-сосудистый риск и можно ли активно вмешаться в этот процесс с целью оптимизации риска и замедления процессов старения.

В норме тестостерон оказывает непосредственное влияние на большинство тканей, действуя через специфические рецепторы андрогенов. Эффекты тестостерона в отношении сердечно-сосудистой системы обусловлены его влиянием на активизацию выработки эндогенного оксида азота, который обладает антигипертензивным и антиатерогенным эффектами [5]. В исследовании Vlachopoulos C. et al. [15] выявлены сильные обратные корреляционные связи уровня общего тестостерона с центральным артериальным давлением, скоростью пульсовой волны и массой миокарда левого желудочка у мужчин с артериальной гипертензией (АГ). Авторы делают вывод, что выявление низких уровней тестостерона у таких пациентов может быть использовано в качестве дополнительного критерия сердечно-сосудистого риска.

Помимо хорошо изученного вазодилатирующего эффекта тестостерона [16–18], этот гормон также обладает протективным действием в отношении развития сосудистого воспаления и инсулинорезистентности — ключевых факторов атерогенеза [19].

В большинстве клинических исследований выявлена обратная корреляционная связь уровня эндогенного тестостерона у мужчин с рядом факторов сердечно-сосудистого риска, такими как АГ [20, 21], сахарный диабет (СД) 2-го типа [22], ожирение и метаболический синдром [23], а также дислипидемия [24].

Помимо влияния на сердечно-сосудистую систему, тестостерон обладает и другими эффектами. Выявлены ассоциации уровня эндогенного тестостерона с различными параметрами метаболизма костной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Так, низкий уровень тестостерона может ассоциироваться с развитием остеопенического синдрома, остеопороза, а также кальциноза коронарных артерий [25, 26], что повышает у таких пациентов риск развития неблагоприятных событий из-за ограничений для выполнения открытой реваскуляризации миокарда.

Еще один возможный механизм проатерогенного действия низкого уровня тестостерона — его продепрессивный эффект, описанный ранее исследователями [27]. В свою очередь, наличие тревоги и депрессии — это известные факторы, повышающие риск раннего и агрессивного течения мультифокального атеросклероза [28].

Несмотря на несомненный антиатерогенный эффект тестостерона, результаты исследований связи уровня тестостерона у пациентов-мужчин с «жесткими» конечными точками в виде клинических проявлений атеросклероза, инфаркта миокарда и ишемического инсульта крайне противоречивы.

В недавнем эпидемиологическом исследовании Srinath R. et al. [29], которое включало более 1500 пациентов мужского пола, изучались ассоциации уровня

тестостерона с развитием ишемического инсульта и других ишемических поражений головного мозга атеросклеротического генеза. В этой работе были выявлены связи низкого уровня тестостерона с высокими показателями индекса массы тела, окружности талии, высокой частотой СД, АГ, низкими значениями холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Однако не было выявлено связи с ишемическим инсультом и изменениями головного мозга ишемического характера, выявляемыми с помощью лучевых методов диагностики. Также парадоксально не было установлено связи низкого уровня тестостерона с пожилым возрастом пациентов-мужчин, что авторы объясняют небольшим разбросом возраста обследуемых пациентов ($63,1 \pm 5,6$ года). Не было установлено и связи между уровнем тестостерона и уровнем холестерина ЛПНП, что авторы относят к ограничениям исследования, однако указывают, что в ранее проведенных работах связь уровня тестостерона с параметрами липидограммы также была противоречивой и не всегда полностью объяснимой [30]. Однозначно можно лишь говорить о том, что низкие значения эндогенного тестостерона могут ассоциироваться с такими проявлениями дислипидемии, как пониженный уровень холестерина ЛПВП и высокие значения триглицеридов. В отношении связи уровней тестостерона у мужчин и холестерина ЛПВП однозначных результатов в настоящее время нет [30].

В более ранних исследованиях у пожилых мужчин также не было выявлено ассоциаций эндогенного тестостерона с развитием ишемического инсульта [31] или комбинированной конечной точкой, которая включала ИБС, ишемический инсульт и периферический атеросклероз [32].

В североамериканском исследовании Cardiovascular Health Study не было обнаружено связи низкого уровня тестостерона у пациентов мужского пола старше 65 лет с развитием ишемического инсульта в течение почти 10 лет наблюдения [33].

С другой стороны, в австралийском эпидемиологическом исследовании, продолжавшемся почти 7 лет, с участием мужчин в возрасте от 70 до 89 лет было выявлено, что высокий уровень тестостерона ассоциировался с меньшей частотой развития ишемического инсульта даже после коррекции влияния других факторов сердечно-сосудистого риска. При этом не было установлено значимого влияния уровня женского полового гормона эстрогена на это ишемическое событие [34]. В датском популяционном исследовании пациентов обоего пола с периодом наблюдения более 20 лет была выявлена связь низкого уровня тестостерона (менее 10-го перцентиля) с высокой частотой развития ишемического инсульта до и после уравнивания по сопутствующим факторам сердечно-сосудистого риска у пациентов-мужчин [35].

В исследовании Zhao J.V. et al. выявлено, что высокие уровни эндогенного тестостерона, обусловленные повышенной активностью фолликулостимулирующего гормона вследствие генетического заболевания, ассоциируются у пациентов с более высокой частотой ИБС и инфарктов миокарда, чем у больных без такого дефекта. Авторы исследования, однако, подчеркивают, что такие результаты могут быть обусловлены не эффектом самого тестостерона, а другими, пока неизвестными взаимодействиями [36].

В другом проспективном исследовании, проведенном по принципу «случай-контроль», определялись ассоциации между уровнем эндогенного тестостерона и сердеч-

но-сосудистыми событиями атеротромботического генеза (инфарктами миокарда и инсультами) у пациентов-мужчин из Франции старше 65 лет (French 3 C cohort) [37]. Была выявлена J-образная кривая такой ассоциации (типичная для влияния многих факторов на ишемические сосудистые события, например артериальное давление). По мнению авторов исследования, существует оптимум уровня тестостерона, не сопровождающийся повышением риска ишемических событий, тогда как отклонения от оптимума сопровождаются повышением риска развития таких событий.

Такие противоречивые результаты подтверждают, что механизм атерогенеза — комплексный и включает множество сложно взаимодействующих факторов внутренней и внешней среды, тестостерон в данном случае — один из них.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Тем не менее до последнего времени считалось, что благоприятные биологические эффекты нормального уровня эндогенного тестостерона в отношении формирования атеросклероза очевидны, и назначение заместительной терапии тестостероном у пациентов с гипогонадизмом может оптимизировать риск развития сердечно-сосудистых событий [38, 39]. Результаты экспериментальных исследований подтверждали такую точку зрения, позиционируя многообещающую перспективу ингибирования начальных этапов атерогенеза с помощью применения экзогенных половых гормонов [40].

Однако реальные эффекты ГЗТ тестостероном в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий остаются до сих пор предметом многочисленных дискуссий в научном медицинском сообществе [41].

Если говорить обобщенно, то, с одной стороны, по результатам клинических исследований не удалось выявить несомненной пользы ГЗТ для профилактики атеросклероза, с другой стороны, не исключаются серьезные побочные эффекты такой медикаментозной интервенции [42].

Так, в исследовании Alexander G.C. et al. не выявлено связи между назначением экзогенного тестостерона и развитием сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и ишемического инсульта) [43]. В исследовании Ramasamy R. et al. также не выявлено, что экзогенный тестостерон влияет на риск развития острых сосудистых событий — не уменьшает и не увеличивает таковых [44]. Аналогичные результаты получены и в клиническом исследовании Shores M.M. et al. [45]. Однако в известном исследовании Vigen R. et al. было показано, что ГЗТ тестостероном увеличивает число сердечно-сосудистых событий в группе активной терапии [46]. Абсолютно аналогичные результаты получены в исследовании Finkle W.D. et al., что не прибавило среди практикующих врачей сторонников активного применения тестостерона у пожилых пациентов [47].

Однако в нерандомизированном когортном исследовании, где пациентам-мужчинам старше 40 лет с клиническими признаками гипогонадизма и значениями эндогенного тестостерона менее 300 нг/дл назначалась ($n=8808$) либо не назначалась ($n=35527$) ГЗТ в течение почти 3,5 лет и ретроспективно оценивалась частота развития комбинированной конечной точки (внезапной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации, ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки). Частота комбинированной конечной точки в группе паци-

ентов с назначением экзогенного тестостерона составила 16,9 на 1000 человеко-лет, а в группе без назначения тестостерона — 23,9 на 1000. Скорректированный относительный риск при этом составил 0,67 (95% доверительный интервал 0,62–0,73). Такие же достоверные результаты были получены отдельно для ишемических кардиальных и церебральных событий. Авторы сделали вывод о несомненной пользе назначения экзогенного тестостерона у мужчин с признаками гипогонадизма как профилактики сердечно-сосудистых событий [48].

Существенным недостатком всех перечисленных исследований является малое количество наблюдений в каждом из них и нерандомизированный характер. Делать выводы, основываясь на результатах, полученных в таких исследованиях, проблематично. Это понимают регулирующие структуры в Европе, США и Японии и декларируют необходимость инициации многоцентровых рандомизированных проспективных исследований для получения доказательных результатов [49]. Таковых, однако, в настоящее время нет, поэтому сделать однозначные выводы о пользе и рисках ГЗТ тестостероном не представляется возможным.

Однако с учетом того, что число пациентов и спортсменов, получающих по показаниям тестостерон, велико, особенно в США, на основании данных, уже полученных в клинических исследованиях, изучавших эффекты ГЗТ тестостероном, американская административная и надзорная структура, регулирующая фармацевтический рынок (Food and Drug Administration), 25 октября 2016 г. выпустили релиз, обращающий внимание практикующих врачей на необходимость активно оценивать и сообщать все подозрения на возможную связь между назначением ГЗТ тестостероном и развитием у пациентов неблагоприятных событий: тромбоза, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, ишемического инсульта, депрессии, агрессивности, гепатита и бесплодия.

Таким образом, нормальное функционирование половых желез и одного из продуцируемых ими гормонов — тестостерона является критически важным для мужского организма в отношении поддержания сосудистого здоровья. Перспективы более широкого назначения заместительной терапии экзогенным тестостероном у пациентов-мужчин с выявленными признаками гипогонадизма для профилактики прогрессирования атеросклероза и его осложнений остаются спорными до проведения многоцентровых рандомизированных проспективных исследований.

Литература

1. Барбараш Л. С., Кашталап В. В., Зыков М. В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. № 3 (5). С.31–36 [Barbarash L.S., Kashtalap V.V., Zykov M.V. et al. Rasprostranennost i klinicheskaya znachimost multifokalnogo ateroskleroza u pacientov s infarktomi miokarda i podemom segmenta ST // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2010. № 3 (5). С.31–36 (in Russian)].
2. Lopez A. D., Murray C. C. The global burden of disease, 1990–2020 // Nat Med. 1998. Vol. 4. P.1241–1243.
3. Rosengren A., Wallentin L., Gitt K. A. Sex, age and clinical presentation of acute coronary syndromes // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25. P.663–667.
4. Mikkola T. S., Tuomikoski P., Lyytinen H. et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality // Menopause. 2015. Vol. 22 (9). P.976–983. doi: 10.1097/GME.0000000000000450
5. Jones T. H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? // Trends Endocrinol Metab. 2010. Vol. 21. P.496–503.
6. Mendelsohn M. E., Karas R. H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences // Science. 2005. Vol. 308 (5728). P.158–1587.

7. Daniel K. M., Jones T. H. Testosterone and Cardiovascular Risk in Men. Granata R, Isgaard J (eds). Cardiovascular Issues in Endocrinology // Front Horm Res. Basel, Karger. 2014. Vol. 43. P.1–20. doi: 10.1159/000360553
8. Fahed A. C., Gholmieh J. M., Azar S. T. Connecting the Lines between Hypogonadism and Atherosclerosis. International Journal of Endocrinology. 2012. Article ID 793953. 12 p. doi:10.1155/2012/793953
9. Jackenhovel F. Male Hypogonadism. Auflage-Bremen: Uni-Med. 2004. 185 p.
10. Yeap B. B. Androgens and cardiovascular disease // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010. Vol. 17. P.269–276.
11. Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases // Rev Urol. 2010. Vol. 12 (4). P.157–180.
12. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю. Андрогенный дефицит в общей врачебной практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические маски // Медицинский алфавит. Больница — вся для ЛПУ. 2012. № 1. С.13–19 [Tyuzikov I. A., Kalinchenko S. Yu. Androgenny deficit v obschey vrachebnoy praktike: endokrinologiya, racionalnaya diagnostika i klinicheskije maski // Medicinskiy alfavit. Bolnica — vsya dlya LPU. 2012. № 1. S.13–19 (in Russian)].
13. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // Aging Male. 2015. Vol. 18 (1). P.5–15.
14. Liverman C. T., Blazers D. G. Testosterone and aging: clinical research directions. The National academies of press. Washington, D.C. 2004. 219 p.
15. Vlachopoulos C., Pietri P., Ioakeimidis N. et al. Inverse association of total testosterone with central haemodynamics and left ventricular mass in hypertensive men // Atherosclerosis. 2016. Vol. 250. P.57–62 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.018
16. Webb C. M., McNeill J. G., Hayward C. S. et al. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease // Circulation. 1999. Vol. 100. P.1690–1696.
17. Deenadayalu V. P., White R. E., Stallone J. N. et al. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001. Vol. 281. P.1720–H1727.
18. English K. M., Jones R. D., Jones T. H. et al. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium channel antagonist action // J. Endocrinol. Invest. 2002. Vol. 25. P.455–458.
19. Yeap B. B., Chubb S. A., Hyde Z. et al. Low serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health in Men Study // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161. P.591–598.
20. Barrett-Connor E., Khaw K. T. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study // Circulation. 1988. Vol. 78. P.539–545.
21. Torkler S., Wallaschofski H., Baumeister S. et al. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure // Aging Male. 2011. Vol. 14. P.176–182.
22. Schipf S., Haring R., Friedrich N. et al. Low total testosterone is associated with increased risk of incident type 2 diabetes mellitus in men: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP) // Aging Male. 2011. Vol. 14. P.168–175.
23. Kalyani R. R., Dobs A. S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007. Vol. 14. P.226–234. doi: 10.1097/MED.0b013e32814db856
24. Firtser R., Juonala M., Magnussen C. G. et al. Relation of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin with cardiovascular risk factors in men aged 24–45 years. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study // Atherosclerosis. 2012. Vol. 222. P.257–262.
25. Golovkin A. S., Kokov A. N., Masenko V. et al. Markers of calcium and phosphate metabolism and osteopenic syndrome in patients with coronary artery disease // Panminerva Med. 2016. Vol. 58 (4). P.253–262.
26. Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования // Атеросклероз. 2016. Т.12. № 4. С.68–78 [Kashtalap V.V., Hryachkova O.N., Barbarash O.L. «Novyy» patologicheskij kontinuum: gipogonadizm, osteoporoz i kalciniruyuschij ateroskleroz. Obschie faktory formirovaniya i progressirovaniya // Ateroskleroz. 2016. T.12. № 4. S.68–78 (in Russian)].
27. Rabkin G. G., Wagner G. J., Rabkin R. A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms // Archives of General Psychiatry. 2000. Vol. 57 (2). P.141–147.
28. Сумин А. Н. Поведенческий тип личности Д (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. 2010. № 50 (10). С.66–73 [Sumin A. N. Povedencheskiy tip lichnosti D (distressornyy) pri serdechno-sosudistyyh zabolovaniyah // Kardiologiya. 2010. № 50 (10). S.66–73 (in Russian)].
29. Srinath R., Gottesman R. F., Golden H. S. et al. Association Between Endogenous Testosterone and Cerebrovascular Disease in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). // Stroke. 2016. Vol. 47 (11). P.2682–2688.
30. Wang X., Magkos F., Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones // J Clin Endocrinol Metab. 2011. Vol. 96. P.885–893. doi: 10.1210/jc.2010–2061
31. Abbott R. D., Launer J. J., Rodriguez B. L. et al. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men // Neurology. 2007. Vol. 68. P.563–568. doi: 10.1212/01.wnl.0000254473.88647.ca
32. Arnlov J., Pencina M. J., Amin S. et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men // Ann Intern Med. 2006. Vol. 145. P.176–184.
33. Shores M. M., Biggs M. L., Arnold A. M. et al. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99. P.2061–2068. doi: 10.1210/jc.2013–3576

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>