

Современные представления о роли возрастного гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Н.Б. Лебедева¹, В.В. Гофман²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Кемеровской области», Кемерово, Россия

Аннотация

Обзор литературы посвящен вопросам выявления возрастного гипогонадизма и его связи со старением, особенностям его влияния на систему кровообращения и течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В обзоре приводятся данные литературы о способах диагностики возрастного гипогонадизма, о наличии ассоциации его с такими традиционными факторами риска ССЗ, как дислипидемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия. Обсуждаются механизмы возможного непосредственного влияния тестостерона на эндотелий и сосудистый тонус, роль гормонозаместительной терапии как способа профилактики ССЗ.

Ключевые слова: возрастной гипогонадизм, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Гофман В.В. Современные представления о роли возрастного гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 79–83. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200597

Current understanding of the role of age-related hypogonadism in the development of cardiovascular diseases

N.B. Lebedeva¹, V.V. Hoffman²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Primary Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Kemerovo Region, Kemerovo, Russia

The literature review presents novel data on the prevalence of age-related hypogonadism and its relationship with aging, its impact on the circulatory system and cardiovascular diseases. This review summarizes the methods for diagnosing age-related hypogonadism, its association with traditional cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, insulin resistance and diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension. The mechanisms of the possible direct effect of testosterone on endothelium and vascular tone, the role of hormone replacement therapy as a way of preventing cardiovascular diseases are discussed.

Keywords: age-related hypogonadism, cardiovascular disease, risk factors

For citation: Lebedeva N.B., Hoffman V.V. Current understanding of the role of age-related hypogonadism in the development of cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020; 93 (1): 79–83. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200597

АГ – артериальная гипертензия
ВАД – вариабельность артериального давления
ВГ – возрастной гипогонадизм
ИБС – ишемическая болезнь сердца
СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССП – сердечно-сосудистая патология
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая система
ТС – тестостерон

По данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 2015 до 2050 г. численность населения в мире в возрасте 60 лет и старше увеличится более чем в 2 раза и составит около 2 млрд человек [1]. В России также отмечается тенденция к увеличению доли пожилых людей в возрасте 60 лет и старше [2]. Демографическое старение населения связано с улучшением качества жизни и медицинской помощи, кроме того, этому процессу способствует снижение рождаемости [2].

Со старением у мужчин связано возрастное снижение уровня полового гормона тестостерона (ТС) [3, 4]. ТС представляет собой мужской половой гормон, который секретируется преимущественно клетками Лейдига и обладает широким спектром физиологических функций [5]. ТС отвечает за развитие вторичных половых признаков у мужчин, поддерживает сперматогенез, регулирует метаболизм углеводов, липидов и белков, оказывает влияние на развитие костей, рост мышечной ткани, процессы адипогенеза, стимулирует эритропоэз [5]. Пик секреции ТС у мужчин приходится на пубертатный период, а с 30-летнего возраста постепенно снижается на 0,8–2% в год в связи с началом возрастной инволюции яичек [6, 7]. Снижение уровня ТС с возрастом у каждого мужчины про-

исходит индивидуально, под влиянием различных факторов и приводит к возрастному гипогонадизму (ВГ) [8, 9].

Понятие ВГ принято российским и зарубежным научными сообществами – Российской ассоциацией эндокринологов, Международным обществом андрологии, Международным обществом по изучению стареющих мужчин [4, 7]. В настоящее время ВГ выделяют в отдельную форму приобретенного гипогонадизма и диагностируют при выявлении стойкого снижения уровня ТС и наличии клинических симптомов, связанных с ним [4, 10].

Из-за своей многофакторной этиологии клинические симптомы андрогенодефицита низкоспецифичны и могут выявляться у мужчин с нормальными показателями ТС [7, 11]. Для выявления симптомов ВГ применяются различные опросники, такие как ADAM, AMS, MMAS и МИЭФ-5 [7, 11, 12]. Однако, несмотря на высокую чувствительность опросников, их специфичность невелика и составляет 30–60% [7, 11, 12]. Вместе с тем преимущество опросников заключается в простоте применения и легкости обработки результатов. Для верификации андрогенодефицита помимо выявленных клинических проявлений необходимо опираться на лаборатор-

ные показатели уровня ТС [4, 7]. Российской ассоциацией эндокринологов в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению дефицита ТС за нижнее пороговое значение для общего ТС было принято значение 12,1 нмоль/л [4].

Взгляды на взаимосвязь старения мужчин и снижения уровня ТС в научном сообществе неоднозначны. Описана гормональная теория старения, согласно которой снижение уровня половых гормонов является частью физиологического процесса старения организма [6, 9]. И напротив, многие ученые сходятся во мнении, что возрастное снижение ТС не является физиологическим, а происходит под влиянием внешних факторов и различных заболеваний, которые нарушают функцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы [3, 7, 13, 14]. В пользу этой теории свидетельствует наличие большого количества мужчин старше 80 лет с нормальным уровнем ТС [8]. Кроме того, установлено, что стареющие мужчины с возрастассоциированными, а не общесоматическими заболеваниями имеют достоверно более низкие показатели общего ТС крови [15].

Высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии (ССП) и высокая смертность от нее обуславливают актуальность выявления и поиска новых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [16]. По данным доклада Всемирной организации здравоохранения World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs, в структуре смертности от неинфекционных заболеваний наибольшая доля приходится на ССЗ, ежегодная смертность от которых составляет 17,9 млн человек, 44% всех случаев смерти от неинфекционных заболеваний [17].

У мужчин, страдающих соматической патологией, гораздо чаще выявляется дефицит андрогенов, чем в общей популяции, – до 80% случаев [18, 19]. В настоящее время накоплено много данных, подтверждающих ассоциацию ВГ не только с нарушением в половой сфере, но и различными заболеваниями, такими как депрессия, остеопороз, анемия, хроническая обструктивная болезнь легких и др. [3, 20, 21]. Сердечно-сосудистая система (ССС) также находится под влиянием ТС, механизмы его воздействия в настоящее время активно изучаются [22–24]. Из-за менее продолжительной средней длительности жизни и более высокой заболеваемости ССП у мужчин ранее считалось, что ТС оказывает неблагоприятное воздействие на ССС [25, 26]. Однако на сегодняшний день накоплено немало достоверных данных о положительном воздействии референсных значений ТС и неблагоприятном влиянии андрогенного дефицита на такие факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), как сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемия, артериальная гипертония и метаболический синдром [3, 27–30].

Как уже отмечалось ранее, ТС оказывает непосредственное влияние на метаболизм и обладает анаболическим и липолитическим эффектами [5]. ТС стимулирует развитие миоцитов, тормозит развитие адипоцитов, снижает синтез свободных жирных кислот, ингибирует ферменты, отвечающие за накопление триглицеридов жировой ткани [27]. Андрогенный дефицит ослабляет данные эффекты ТС, что приводит к нарушению липидного профиля и способствует развитию ожирения [30]. Это подтверждается клиническими исследованиями, по результатам которых выявлена положительная корреляция между уровнем липопротеидов высокой плотности и уровнем ТС, а также отрицательная корреляция между уровнями об-

щего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и уровнем ТС [3, 6, 31]. Кроме того, под влиянием дефицита андрогенов также повышается интенсивность перекисного окисления липидов [27, 29]. Такие нарушения липидного профиля повышают ССР, способствуют развитию атеросклероза, отягощают течение имеющейся ССП [32]. Медикаментозная коррекция андрогенного дефицита, напротив, приводит к улучшению липидного профиля и, соответственно, может способствовать снижению ССР [30, 32–34].

Многочисленные исследования показывают взаимосвязь андрогенного дефицита и ожирения и выявляют отрицательную корреляцию между уровнем ТС и такими значимыми критериями ожирения, как окружность талии и индекс массы тела [3, 27–30]. Некоторые авторы считают андрогенный дефицит предиктором развития ожирения [30, 35]. Показано, что низкий уровень ТС сопровождается увеличением количества адипоцитов и избыточным отложением жира [30]. В рамках «парадокса ожирения» выделяют так называемое метаболически здоровое и метаболически нездоровое ожирение; последнее характеризуется снижением подкожного жирового слоя и увеличением количества висцерального жира [36, 37]. Адипоциты висцеральной жировой ткани отличаются от адипоцитов подкожной жировой ткани интенсивностью метаболических процессов, разным набором рецепторов и спектром секретируемых адипокинов, что обуславливает разные риски развития метаболических нарушений при разных типах ожирения [36, 38]. Андрогенный дефицит как раз приводит к развитию метаболически нездорового ожирения, которое является самостоятельным значимым фактором ССР и способствует развитию инсулинорезистентности и СД 2-го типа [27, 29, 30, 32].

С другой стороны, ожирение может способствовать развитию гипогонадизма или отягощать имеющийся за счет эндокринной активности жировой ткани [29, 30, 35]. Ароматизация избыточной жировой ткани превращает андрогены в эстрогены, которые за счет отрицательной обратной связи подавляют активность гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы, и происходит снижение секреции гонадотропин-релизинг-гормона и лютеинизирующего гормона, что приводит к снижению секреции ТС [30, 35].

Дефицит андрогенов вне зависимости от ожирения способствует развитию инсулинорезистентности и СД 2-го типа, что подтверждается снижением чувствительности к инсулину после двухнедельного острого дефицита ТС [3, 29, 35]. Проведено достаточно много исследований, подтверждающих взаимосвязь СД 2-го типа и андрогенного дефицита, по результатам которых авторы пришли к выводу, что снижение уровня ТС может выступать в роли предиктора СД 2-го типа или усугублять течение заболевания [4, 27–29, 39]. Также существуют исследования, которые демонстрируют, что у мужчин с СД 2-го типа уровень ТС ниже, чем в общей популяции, а длительно текущий СД 2-го типа без должного контроля уровня глюкозы крови может провоцировать и усугублять андрогенный дефицит [27, 29].

В настоящее время активно обсуждается место ВГ в метаболических заболеваниях у мужчин. Большинство исследователей относит дефицит андрогенов к основным патогенетическим факторам, способствующим развитию более

Контактная информация:

Лебедева Наталья Борисовна – д.м.н., доц., ст. науч. сотр. лаб. реабилитации ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Тел.: +7(903)993-10-26; e-mail: lebenb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2769-3807

Сведения об авторах:

Гофман Владимир Викторович – зам. нач. поликлиники ФКУЗ «МСЧ МВД России по Кемеровской области». ORCID: 0000-0003-3680-7415

тяжелых метаболических нарушений [29, 39]. Некоторые авторы рассматривают низкий уровень ТС как один из компонентов метаболического синдрома [3], а некоторые – как предиктор развития метаболического синдрома, не зависящий от возраста и наличия ожирения [35]. Исследования подтверждают, что у мужчин с низким ТС отмечаются более выраженные составляющие метаболического синдрома [31, 35, 40]. В свою очередь, метаболический синдром может являться причиной ВГ или усугублять течение уже имеющегося [4]. Результаты многих исследований говорят о положительном влиянии заместительной гормональной терапии препаратами ТС на метаболические нарушения и метаболический синдром в частности [4, 28, 33, 34, 40].

Артериальная гипертензия (АГ) – один из наиболее значимых факторов ССР, который также усугубляется при наличии вариабельности артериального давления (ВАД), о чем свидетельствуют повышенная частота встречаемости АГ у мужчин с дефицитом андрогенов по сравнению с общей популяцией [3], ассоциация дефицита ТС с неконтролируемой АГ [41], выявляемая в исследованиях отрицательная корреляция между уровнем ТС и показателями АД [6], а также нормализация показателей АД при гормональной заместительной терапии ВГ препаратами ТС [6, 25]. Механизм взаимосвязи ВГ и АГ до конца не изучен, но предположительно одним из связующих патогенетических факторов является эндотелиальная дисфункция [25].

Кроме того, ВГ оказывает отрицательное влияние на общее состояние здоровья и качество жизни, что в значительной степени обусловлено клиническими проявлениями в виде эректильной дисфункции, сопровождающейся депрессивными состояниями [39, 41]. По данным Массачусетского исследования старения, мужчины старше 40 лет в 35% случаев страдают эректильной дисфункцией, которая сопровождается психологическим дискомфортом [35]. Также существуют подтвержденные исследованиями данные об отрицательной корреляции между уровнем ТС и выраженностью депрессии и о положительной динамике при назначении ТС-заместительной терапии в виде уменьшения выраженности симптомов депрессии и улучшения когнитивных функций [3]. Как известно, депрессия оказывает существенное неблагоприятное влияние на развитие и течение ССЗ [32, 42].

Таким образом, снижение ТС опосредованно, через факторы ССР, влияет на ССС, способствуя развитию и отягощению течения ССП, повышая риск развития инфаркта миокарда и инсульта [7, 9, 41].

Кроме того, в настоящее время активно изучается непосредственное влияние снижения ТС на ССС *in vivo*, и результаты экспериментов свидетельствуют о пагубном влиянии андрогенного дефицита на сердце и сосуды [27, 43–45]. Так, эксперимент на крысах показал, что искусственно вызванный гипогонадизм приводит к выраженным изменениям в эндотелии, а введение ТС способствует частичному обратному развитию этих изменений [25]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, вносит вклад в патогенез ССЗ, приводя к нарушениям регуляции гемостаза, сосудистого тонуса, проницаемости сосудов [25, 32, 46]. Таким образом, дисфункция эндотелия является начальным этапом развития атеросклероза и других ССЗ [32]. Такая патогенетическая цепочка может быть одним из механизмов влияния дефицита ТС на развитие атеросклероза, что подтверждается многими авторами и исследованиями с более частым выявлением атеросклеротических бляшек у мужчин с ВГ по сравнению с мужчинами общей популяции [6, 23, 39, 47]. Некоторые исследования показывают наличие корреляции между уровнем ТС, толщиной ком-

плекса интима–медиа сонных артерий и степенью окклюзии коронарных артерий [6, 47].

Помимо опосредованного влияния через эндотелий ТС обладает прямым вазодилатирующим действием на коронарные артерии [25, 46]. Механизм данного эффекта до конца не изучен, предполагают возможную связь с активацией калиевых каналов [25]. В подтверждение вазодилатирующего действия ТС описывается ряд исследований, в которых отмечается повышение переносимой нагрузки у мужчин со стабильной стенокардией напряжения при приеме препаратов ТС [7, 23, 25]. При этом у пациентов с более выраженным ВГ был отмечен и более выраженный положительный ответ на заместительную терапию препаратами ТС. Положительный эффект гормонозаместительной терапии ВГ на течение ишемической болезни сердца (ИБС) описывается и другими авторами [6, 33, 48]. В целом ВГ отягощает течение ИБС. Так, при сочетании ИБС и ВАД отмечается увеличение частоты выявления и выраженности снижения фракции выброса левого желудочка, ангинозные боли чаще носят атипичный характер, что затрудняет диагностику, а безболевая депрессия сегмента *ST* встречается чаще и является более продолжительной, чем при ИБС без ВГ [48].

Еще один из механизмов влияния ТС на ССС – это его антиоксидантные свойства и влияние на окислительно-восстановительный баланс миокарда, вследствие чего андрогенный дефицит вызывает развитие окислительного стресса в кардиомиоцитах [27]. На фоне снижения ТС уменьшается устойчивость миокарда к гипоксии и воздействию свободных радикалов [7]. Заместительная терапия ТС пациентов с ВАД, напротив, снижает интенсивность окислительного стресса в кардиомиоцитах за счет повышения активности антиоксидантных ферментов [27].

Доказано, что уровень ТС оказывает влияние на вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти. По результатам публикуемых исследований, более низкие показатели уровня ТС ассоциируются с более высокой частотой жестких конечных точек – сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта [9, 41]. Массачусетское исследование старения мужчин, в котором участвовали 3500 мужчин в течение 17 лет, показало, что при уровне ТС ниже 7 нмоль/л наблюдалось повышение смертности от ССЗ по сравнению с мужчинами с уровнем ТС 14,2–17,5 нмоль/л [9]. В другом исследовании у мужчин с искусственно вызванным андрогенным дефицитом посредством агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона при лечении рака предстательной железы также выявлено повышение риска развития инфаркта миокарда и внезапной смерти [9]. Кроме того, ВГ способствует развитию гипертрофии миокарда [6, 7, 9, 49], что также увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6, 32, 49].

Вместе с тем при взгляде на проблему ВГ глазами кардиолога не все однозначно, возникают определенные противоречия. Так, Массачусетское исследование показало, что ВГ можно использовать как маркер повышенного риска ССЗ [50]. С другой стороны, в настоящее время накоплено много данных о непосредственном влиянии андрогенного дефицита на развитие факторов ССР [3, 27–30] и отягощение течения ССЗ [6, 9, 48], что позволяет считать снижение ТС отдельным независимым фактором ССР. Таким образом, ВГ и факторы ССР формируют порочный круг, в котором дефицит ТС может выступать в роли как маркера, так и самостоятельного фактора риска ССЗ, что требует дальнейшего изучения.

С этих позиций ВГ можно рассматривать в качестве модифицируемого фактора риска ССЗ и мишени для первичной профилактики.

Заключение

Взаимосвязь между ВГ и ССП подтверждается большинством современных исследований, поэтому раннее выявление и своевременное начало лечения ВГ необходимо

рассматривать как часть лечебно-профилактических мероприятий не только андрологических, но и сердечно-сосудистых.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. World Health Organization, 2016.
- Кузин С.И. Старение населения: социально-экономический аспект. *Вестник университета (государственный университет управления)*. 2018;3:137-43 [Kuzin SI. Population aging: socio-economic aspect. *Vestnik universiteta (gosudarstvennyj universitet upravleniya)*. 2018;3:137-43 (In Russ.)]. doi: 10.26425/1816-4277-2018-3-137-143
- Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Галкин И.В. Андрогенная недостаточность: нужна ли мужчинам заместительная гормональная терапия? *Фарматека*. 2008;16:11-7 [Vertkin AL, Morgunov LYu, Galkin IV. Androgen deficiency: do men need hormone replacement therapy? *Pharmateca*. 2008;16:11-7 (In Russ.)].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(4):83-92 [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men with diabetes. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(4):83-92 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2017483-92
- Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Бутов А.О., и др. Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин. *Эксперим. и клин. урология*. 2017;3:64-9 [Efremov EA, Shekhovcov SYu, Butov AO, et al. The modern view of the physiological effects of testosterone in men. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;3:64-9 (In Russ.)].
- Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Дзантиева Е.О., Коган М.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: лечить. Не лечить, кому лечить? *Вестн. урологии*. 2016;1:72-85 [Gusova ZR, Ibishev HS, Dzantieva EO, Kogan MI. Age-related androgen deficiency in men: treat. Do not treat someone to treat? *Bulletin of Urology*. 2016;1:72-85 (In Russ.)]. doi: 10.21886/2308-6424-2016-0-1-72-85
- Кучмин А.Н., Евсюков К.Б., Казаченко А.А., и др. Возрастной андрогенный дефицит в практике кардиолога. *Вестн. рос. военно-медицинской академии*. 2017;3:218-22 [Kuchmin AN, Evsyukov KB, Kazachenko AA, et al. Age-related androgen deficiency in the practice of a cardiologist. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;3:218-22 (In Russ.)].
- Древал А.В., Редкин Ю.А. Возрастной гипогонадизм: основные принципы диагностики и лечения. *РМЖ*. 2016;24(1):29-31 [Drevall AV, Red'kin YuA. Age-related hypogonadism: basic principles of diagnosis and treatment. *RMZh*. 2016;24(1):29-31 (In Russ.)].
- Зайцев Д.Н., Говорин А.В. Возрастной андрогенодефицит: патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение. *Забайкальский мед. вестн.* 2016;3:113-8 [Zajcev D.N., Govorin A.V. Age-related androgen deficiency pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2016;3:113-8 (In Russ.)].
- Киселев Е.А., Старцев В.Ю. Возможности и проблемы ранней диагностики возрастного гипогонадизма у мужчин. *Успехи современной науки и образования*. 2016;1:51-7 [Kiselev EA, Starcev VYu. Opportunities and problems of early diagnosis of age-related hypogonadism in men. *Uspekhi sovremennoj nauki i obrazovaniya*. 2016;1:51-7 (In Russ.)].
- Шестаев А.Ю., Протошак В.В., Ашанина Е.Н., и др. Современное представление о возрастном андрогенном дефиците. *Эксперим. клин. урология*. 2016;4:80-5 [Shestaeв AYu, Protoshchak VV, Ashanina EN, et al. Modern understanding of age-related androgen deficiency. *Experimental Clinical Urology*. 2016;4:80-5 (In Russ.)].
- Корнеев И.А., Глазнева С.Ю., Зассеев Р.Д., Люблинская А.А. Алгоритм диагностики возрастного андрогенного дефицита у мужчин с расстройствами мочеиспускания. *Нефрология*. 2011;15(2):65-9 [Korneev IA, Glazneva SYu, Zasseev RD, Lyublinskaya AA. Algorithm for the diagnosis of age-related androgen deficiency in men with urinary disorders. *Nephrology*. 2011;15(2):65-9 (In Russ.)].
- Халимов Ю.Ш., Зайцев В.А., Матвеев С.Ю. Состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза у военнослужащих, принимающих участие в работах по уничтожению химического оружия. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016;2:74-9 [Halimov YuSh, Zajcev VA, Matveev SYu. The state of the pituitary-gonadal system and spermatogenesis in military personnel taking part in the destruction of chemical weapons. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2016;2:74-9 (In Russ.)].
- Camacho E, Huhtaniemi I, O'Neill T, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):445-55. doi: 10.1530/eje-12-0890
- Один В.И., Диденко В.И., Кочанова Е.А., и др. Типы старения и вегетативный статус у больных с эректильной дисфункцией в позднем онтогенезе. *Вестн. рос. военно-медицинской академии*. 2017;3:105-8 [Odin VI, Didenko VI, Kochanova EA, et al. Types of aging and vegetative status in patients with erectile dysfunction in late ontogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;3:105-8 (In Russ.)].
- Маринина Е.С., Нагибин О.А. Научное обоснование основных путей профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Universum: Медицина и фармакология*. 2018;2(47):4-9 [Marinina ES, Nagibin OA. Scientific substantiation of the main ways of preventing cardiovascular diseases. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2018;2(47):4-9 (In Russ.)].
- World Health Organization. World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs. World Health Organization, 2018.
- Orshal J, Khalil R. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(2):R233-49. doi: 10.1152/ajpregu.00338.2003
- Tivesten A, Mellström D, Jutberger H, et al. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(11):1070-6. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.088
- Верткин А.Л., Шахманаев Х.А. Оптимизация лечения хронической обструктивной болезни легких у мужчин с андрогенным дефицитом. *Клин. медицина*. 2014;11:38-42 [Vertkin AL, Shahmanaev HA. Optimization of treatment of chronic obstructive pulmonary disease in men with androgen deficiency. *Klinicheskaya medicina*. 2014;11:38-42 (In Russ.)].
- Кожевникова С.А., Будневский А.В., Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С. Влияние эндогенных гормонов с анаболическими свойствами на течение и исход хронической обструктивной болезни легких. *Клин. медицина*. 2017;95(6):519-23 [Kozhevnikova SA, Budnevskij AV, Malyshev EYu, Ovsyannikov ES. Influence of endogenous hormones with anabolic properties on the course and outcome of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya medicina*. 2017;95(6):519-23 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-519-523
- Ибрагимова Х.И., Маммаев С.Н., Омарова Д.А. Половые особенности регуляции артериального давления и лечения артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3):303-8 [Ibragimova HI, Mammaev SN, Omarova DA. Sexual characteristics of blood pressure regulation and treatment of arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2018;24(3):303-8 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-303-308
- Наумов А.С., Карпунина Н.С., Наумов С.А. Андрогенный статус и клинические особенности стенокардии у мужчин. *Вестн. современной клинической медицины*. 2017;10(5):35-9 [Naumov AS, Karpunina NS, Naumov SA. Androgenic status and clinical features of angina pectoris in men. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2017;10(5):35-9 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).35-40
- Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Фролов Д.С. Возрастной андрогенный дефицит как фактор риска кардиоваскулярной патологии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013;1:67-74 [Halimov YuSh, Shustov SB, Frolov DS. Age-related androgen deficiency as a risk factor for cardiovascular pathology. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2013;1:67-74 (In Russ.)].
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Влияние тестостерона на соматическое здоровье мужчин. *РМЖ*. 2015;23(11):606-9 [Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AYu. The influence of testosterone on the somatic health of men. *RMZH*. 2015;23(11):606-9 (In Russ.)]

26. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology*. 2013;217:25-45. doi: 10.1530/JOE-12-0455
27. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Рождественская О.А., Пашкова Е.Ю. Мужское здоровье при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на метаболические и антиоксидантные свойства тестостерона. *Медицинский совет*. 2016;3:66-71 [Ametov AS, Kamynina LL, Rozhdstvenskaya OA, Pashkova EYu. Men's health in type 2 diabetes. Focus on the metabolic and antioxidant properties of testosterone. *Medical Advice*. 2016;(3):66-71 (In Russ.)]. doi: 10.21518 / 2079-701x-2016-3-66-71
28. Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Хрипун И.А., Воробьев С.В. Особенности патогенетического влияния андрогенного дефицита на формирование нарушений углеводного обмена у мужчин с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;4:84-94 [Dzantieva EO, Gusova ZR, Hripun IA, Vorob'ev SV. Features of the pathogenetic effect of androgen deficiency on the formation of disorders of carbohydrate metabolism in obese men. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2017;4:84-94 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2017-00057
29. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(3):19-24 [Mkrtyunyan AM, Egshatyan LV. Effect of androgen deficiency in the state of carbohydrate metabolism in men. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3):19-24 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2017319-24
30. Фадеева М.И., Савельева Л.В. Вторичное ожирение. Ожирение и метаболизм. 2014;1:42-7 [Fadееva MI, Savel'eva LV. Secondary obesity. *Obesity and Metabolism*. 2014;1:42-7 (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2014142-47
31. Кузнецова Е.А., Адамчик А.С., Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(1):26-31 [Kuznetsova EA, Adamchik AS, Goncharov NP, Kaciya GV. Diagnostic value of daily fluctuations in free forms of testosterone and cortisol in obesity and metabolic syndrome in men under 50. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(1):26-31 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-28-33
32. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122 [Bojcov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
33. Каприн А.Д., Костин А.А., Иваненко К.В., и др. Современные подходы к диагностике и лечению возрастного андрогенного дефицита у мужчин. *Лечеб. дело*. 2017;3:6-10 [Kaprin AD, Kostin AA, Ivanenko KV, et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of age-related androgen deficiency in men. *General Medicine*. 2017;3:6-10 (In Russ.)].
34. Тишова Ю.А., Калинин С.Ю. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин и аспекты безопасности терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия (результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). *Ожирение и метаболизм*. 2010;2:36-43 [Tishova YuA, Kalinchenko SYu. The role of hypogonadism correction in the treatment of metabolic syndrome in men and safety aspects of long-acting testosterone therapy (results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study). *Obesity and Metabolism*. 2010;2:36-43 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5207
35. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы – новые возможности. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;2:55-65 [Ametov AS, Pashkova EYu. Evolution of testosterone replacement therapy. New forms – new possibilities. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;2:55-65 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2017-00006
36. Филатова Г.А., Дэпши Т.И., Гришина Т.И. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(1):58-67 [Filatova GA, Depyui TI, Grishina TI. Obesity: Controversial Issues Determining Metabolic Health. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):58-67 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2018-00006
37. Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):21-28 [Ott AV, Chumakova GA. Epicardial obesity as one of the main criteria for the metabolic obese phenotype of obesity and predictors of subclinical atherosclerosis. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):21-28 (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28
38. Сулаева О.Н., Белемец Н.И. Половые особенности регуляции жировой ткани. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017;4:11-20 [Sulaeva ON, Belemec NI. Sexual characteristics of adipose tissue regulation. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2017;4:11-20 (In Russ.)]. doi: 10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729
39. Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Пчелин И.Ю., и др. Комплексная оценка обоснования организационных технологий оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа и возрастным андрогенным дефицитом. *Juvenis scientia*. 2017;8:12-5 [Vasil'kova ON, Mohort TV, Pchelin IYu, et al. Comprehensive assessment of the substantiation of organizational technologies for the provision of medical care to patients with type 2 diabetes mellitus and age-related androgen deficiency. *Juvenis scientia*. 2017;8:12-5 (In Russ.)].
40. Haider A, Saad F, Doros G, Gooren L. Hypogonadal obese men with and without diabetes mellitus type 2 lose weight and show improvement in cardiovascular risk factors when treated with testosterone: an observational study. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(4):e339-49. doi: 10.1016/j.orcp.2013.10.005
41. Петрова Е.В., Шутов А.М. Эректильная дисфункция и тревожно-депрессивное расстройство при артериальной гипертензии: патогенетические связи и подходы к лечению. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2017;5(14):11-8 [Petrova EV, Shutov AM. Erectile dysfunction and anxiety-depressive disorder in hypertension: pathogenetic relationships and treatment approaches. *Mezhdunarodny zhurnal serdca i sosudistyh zabolovaniy*. 2017;5(14):11-8 (In Russ.)].
42. Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2012;27(2):22-9 [Gromova EA. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease (literature review). *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2012;27(2):22-9 (In Russ.)].
43. Li G, Feng J, Wang Z, et al. Adrenergic Modulation of Ultrarapid Delayed Rectifier K + Current in Human Atrial Myocytes. *Circ Res*. 1996;78(5):903-15. doi: 10.1161/01.res.78.5.903
44. Liu A, Gao L, Kang S, et al. Testosterone enhances estradiol's cardioprotection in ovariectomized rats. *J Endocrinol*. 2011;212(1):61-9. doi: 10.1530/joe-11-0181
45. Liu J, Tsang S, Wong T. Testosterone Is Required for Delayed Cardioprotection and Enhanced Heat Shock Protein 70 Expression Induced by Preconditioning. *Endocrinology*. 2006;147(10):4569-77. doi: 10.1210/en.2006-0297
46. Дорюфенко Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2018;68:7-116 [Dorofienko NN. The role of vascular endothelium in the body and the universal mechanisms of changes in its activity (literature review). *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2018;68:107-16 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210
47. Моргенталер А., Цицман М., Трейш А.М., и др. Фундаментальные концепции, относящиеся к вопросам дефицита тестостерона и его лечения: консенсусные рекомендации группы международных экспертов. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(3):15-31 [Morgentaler A, Cicman M, Trejsh AM, et al. Fundamental Concepts Relating to Testosterone Deficiency and Treatment: Consensus Recommendations from a Panel of International Experts. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(3):15-31 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2016315-31
48. Шустов С.Б., Кицышин В.П., Фролов Д.С., Макарова А.В. Влияние возрастного андрогенного дефицита на течение ишемической болезни сердца. *Вестн. Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017;9(1):28-33 [Shustov SB, Kicyshin VP, Frolov DS, Makarova AV. Influence of age-related androgen deficiency on the course of coronary heart disease. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(1):28-33 (In Russ.)].
49. Федорова Н.Н., Хабибулина М.М. Структурные изменения миокарда левого желудочка у мужчин с артериальной гипертензией и андрогенным дефицитом. *Междунар. журн. экспериментального образования*. 2015;11:690-2 [Fedorova NN, Habibulina MM. Structural changes in the left ventricular myocardium in men with arterial hypertension and androgen deficiency. *International Journal of Experimental Education*. 2015;11:690-2 (In Russ.)].
50. Kupelian V, Shabsigh R, Araujo A, et al. Erectile Dysfunction as a Predictor of the Metabolic Syndrome in Aging Men: Results From the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 2006;176(1):222-6. doi: 10.1016/s0022-5347(06)00503-9

Поступила 12.06.2019