

## Показатели центральной гемодинамики и андрогенного статуса у мужчин с ишемической болезнью сердца и андрогенным дефицитом при его коррекции введением пролонгированного тестостерона

Л.М. Гайворонская<sup>1</sup>, Н.П. Гончаров<sup>2</sup>, Г.В. Кацыя<sup>2</sup>, В.И. Золоедов<sup>1</sup>, В.М. Усков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Контакты: Лидия Михайловна Гайворонская skumbrik@mail.ru

Целью работы является изучение динамики показателей центральной гемодинамики у мужчин с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения, ожирением и андрогенным дефицитом на фоне заместительной терапии тестостерона ундеcanoатом (ТУ). Проведена сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики (ударный объем (УО), фракция выброса, конечно-систолический объем (КСО) и размер и конечно-диастолический объем (КДО) и размер) и андрогенного статуса у 2 групп мужчин: получавших (основная группа) и не получавших (контрольная группа) заместительную терапию ТУ. По итогам работы в основной группе, в отличие от контрольной группы, выявлена положительная тенденция в динамике ряда вышеперечисленных показателей (УО, КСО, КДО). Положительная динамика отдельных параметров центральной гемодинамики даже при кратковременной заместительной терапии ТУ указывает на терапевтический потенциал тестостерона при сердечно-сосудистой патологии, для полной реализации которого требуется, по-видимому, более продолжительная терапия.

**Ключевые слова:** Небидо, андрогенный дефицит, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения

### Central hemodynamics and androgen status in men with coronary heart disease, and androgen deficiency in its correction of prolonged administration of testosterone

L.M. Gaivoronskaya<sup>1</sup>, N.P. Goncharov<sup>2</sup>, G.V. Katsya<sup>2</sup>, V.I. Zolodov<sup>1</sup>, V.M. Uskov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

This work was designed to study the dynamic of the central hemodynamic disorders symptoms at men with coronary heart disease, stable angina, obesity and androgen deficiency under replacement short-term therapy by Testosterone undecanoate (TU). The comparative assessment of central hemodynamic indicators and total and sub-scale AMS score at two groups of men who receiving (the main group) and not receiving (control group) replacement therapy of TU is carried out. Results showed that in the main group, unlike control group the positive tendency in a number of indicators (stroke volume, left ventricular end- diastolic volume, left ventricular end- systolic volume) of the central hemodynamic and indicators of the androgenic status is observed. Positive dynamics of some parameters of the central hemodynamic even at short-term replacement therapy of TU indicates the therapeutic potential of testosterone at cardiovascular pathology which full realization may require longer period of testosterone administration.

**Key words:** Nebido, androgen deficiency, coronary heart disease, stable angina pectoris

#### Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему остаются актуальной проблемой медицины. Высокая смертность, распространенность и «омоложение» ишемической болезни сердца (ИБС) указывают на необходимость более детального изучения данного заболевания [1].

ИБС отмечается у мужчин в 3 раза чаще, чем у женщин, что, как предполагается, связано с антиатеросклеротическим действием эстрогенов [2]. Эпидемиологические исследования показали, что сниженный

уровень тестостерона является информативным предиктором смертности у пожилых мужчин [3–5]. На протяжении ряда лет широкое распространение получила точка зрения, что высокая распространенность патологии сердечно-сосудистой системы у мужчин связана с проатерогенным действием тестостерона, так как с наступлением менопаузы у женщин гендерные различия исчезали [6]. В то же время экспериментальные исследования продемонстрировали уменьшение размеров атеросклеротических бляшек у самцов кроликов под действием экзогенно вводимого тестостерона [7].

Кроме того, есть данные о том, что тестостерон уменьшает сывороточные уровни провоспалительных цитокинов и липопротеинов низкой плотности, которые, как предполагается, способствуют атерогенезу [8, 9].

Согласно результатам известного Массачусетского исследования, у здоровых мужчин в возрасте 40–79 лет, не злоупотребляющих алкоголем, с индексом массы тела (ИМТ), не превышающим 29 кг/м<sup>2</sup>, концентрация циркулирующих в крови гормонов выше, чем у мужчин этой же возрастной группы, но имеющих какую-либо патологию. В исследуемой популяции, по данным авторов, 2,5 % мужчин имеют сниженный уровень тестостерона в крови. Необходимо отметить, что тестостерон не является величиной стабильной и колеблется в достаточно большом диапазоне [10]. Это связано, видимо, с тем, что тестостерон относится к гормонам, чувствительным к стрессорным состояниям, поэтому любые заболевания, особенно хронические, или вредные факторы внешней среды ингибируют его синтез и секрецию клетками Лейдига. Этот феномен ингибирования тестостерона регистрируется современными высокочувствительными методами определения уровня тестостерона в крови общей циркуляции [11–14].

В ряде исследований показано, что тестостерон, как анаболик, является детерминантом массы миокарда и поэтому может влиять на функции сердечной мышцы. Известно, что мужчины имеют массу миокарда левого желудочка больше, чем женщины, во все периоды — от пубертата до конца жизни. В то же время уровень циркулирующего тестостерона снижен у больных с патологией сердца [15]. Также было отмечено, что на фоне сниженного уровня тестостерона возникают симптомы дисфункции вегетативной нервной системы. В частности, у таких пациентов регистрируется ассоциация между сниженным уровнем тестостерона и нарастанием симптомов variability сердечного ритма с участием парасимпатической системы. Заместительная терапия тестостероном улучшает ситуацию [16].

Приведенные данные формируют логический вопрос: является ли андрогенный дефицит у мужчин следствием сердечно-сосудистой патологии или, наоборот, патология способствует формированию андрогенной недостаточности? Мужчины с хронической патологией сердца и нормальным уровнем анаболических гормонов, включая панель андрогенов, имеют более высокий шанс на выживаемость по сравнению с группой мужчин с аналогичной сердечной патологией, но низким уровнем тестостерона или других анаболических стероидов. По мнению авторов, приведенные данные свидетельствуют о благоприятном действии эндогенных половых стероидов в нормализации работы сердца у мужчин [17]. Атерогенный профиль липидов коррелирует с низким уровнем в крови мужчин секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ), тестостерона и повышенным индексом андрогенов. Авторы данной работы отводят ведущую роль СССГ в обеспечении ассоциации между половыми гормонами и липидами плазмы у мужчин [18].

Кроме того, на сегодняшний момент наблюдаются эпидемические масштабы распространения ожирения и формирования ассоциированного с ним метаболического синдрома со всем кластером симптомов, включая инсулиновую резистентность, гипертензию, дислипидемию с повышением уровня триглицеридов и доминированием висцерального ожирения. В подавляющем большинстве случаев к названному кластеру присоединяется андрогенный дефицит [19]. Можно полагать, что низкий уровень общего тестостерона предшествует нарастанию ожирения и его осложнениям [20]. А при отсутствии компенсации дефицит тестостерона не только формирует состояние вторичного гипогонадизма с нарушением сексуальной функции и психосоматического статуса пациента, но и усугубляет течение метаболического синдрома [21].

На протяжении последних 50 лет была синтезирована группа эфиров тестостерона. Препараты с пероральным методом введения имеют ряд недостатков в связи с необходимостью ежедневного их приема, что весьма неудобно для пациентов. Препараты с внутримышечным способом введения решают эту проблему, но, в свою очередь, обладают неудовлетворительной фармакокинетикой. Последняя характеризуется тем, что резкое повышение уровня тестостерона сменяется его падением, что также создает проблемы для пациентов. Но в последнее десятилетие в андрологической практике стал доступен пролонгированный препарат тестостерона ундеканат (ТУ) для внутримышечного введения, который не создает пиков выброса тестостерона, а поддерживает его физиологический уровень. Фармацевтическое название препарата — Небидо, производство компании «Байер» (Германия); одной инъекции достаточно для поддержания физиологического уровня тестостерона в крови в течение 3 мес. В настоящее время он достаточно широко используется для лечения первичного и вторичного гипогонадизма.

Экзогенно вводимый тестостерон в любой форме обладает широким спектром биологического действия, вследствие этого нельзя не учитывать его влияние на другие процессы, в частности на гемопоэз и сперматогенез [22, 23]. Результаты исследований противоречивы, что диктует необходимость продолжения исследований в этой области.

**Цель исследования** — выяснить, какое влияние оказывает заместительная терапия пролонгированным препаратом ТУ на показатели центральной гемодинамики и андрогенный статус у мужчин с метаболическим синдромом, инсулиновой резистентностью, ИБС, гипертензией и андрогенным дефицитом.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены мужчины ( $n = 62$ ) с ИБС и стенокардией напряжения в возрасте 45–60 лет и ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>. У всех мужчин был определен уровень общего тестостерона в сыворотке крови методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Vitros Eci (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, USA) Аналитическая чувствительность метода 0,03 нмоль/л. Свободный тестостерон рассчитывали по формуле, предложенной A. Vermeulen et al. [24]. В соответствии с полученными результатами для дальнейшего исследования были отобраны мужчины ( $n = 42$ ) с андрогенным дефицитом (тестостерон  $< 12$  нмоль/л). Из исследования исключены также мужчины с показателем простатического специфического антигена, превышающим 4 нг/мл. Отобранная группа пациентов прошла эхокардиографическое обследование с целью выяснения показателей центральной гемодинамики (фракция выброса (ФВ), ударный объем (УО), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический объем (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО)). Диагностику проводили цифровым ультразвуковым доплеровским комплексом ULTIMA SE (Украина). Андрогенный статус оценивали по баллам опросника AMS.

Пациенты были разделены на основную ( $n = 26$ ) и контрольную ( $n = 16$ ) группы. Мужчины из основной группы получали заместительную терапию на протяжении 24 нед (2 внутримышечные инъекции ТУ с интервалом в 3 мес). Обследование проводили непосредственно перед первой инъекцией препарата, через 3 мес после первой инъекции и через 3 мес после 2-й инъекции препарата.

Пациентам контрольной группы были проведены те же исследования исходно и спустя 3 мес.

### Результаты и обсуждение

Все эффекты заместительной терапии тестостероном у мужчин, особенно при длительном его использовании, изучены недостаточно. Нет определенного ответа о его влиянии на сердечно-сосудистую систему, а возрастной гипогонадизм, как правило, ассоциирован с кардиопатологией. Хотя в большинстве источников зафиксировано положительное или «нейтральное» влияние заместительной терапии тестостероном на сердце, в недавно опубликованной работе группа авторов получила иные результаты [25]. Так, при трансдермальном введении сравнительно больших доз тестостерона мужчинам старше 65 лет с андрогенным дефицитом был зафиксирован кардиопатогенный эффект тестостерона у 10 из 100 пациентов. Возможно, этот результат был обусловлен большой дозой препарата. Также необходимо иметь в виду индивидуальную чувствительность к тестостерону, определяемую поли-

морфизмом рецепторов андрогенов в тканях-мишенях. Приведенные данные противоречат большому количеству опубликованных работ, в которых не было обнаружено усугубления кардиопатологии при проведении заместительной терапии тестостероном [26]. Исключением не стало и наше исследование.

В данной работе еще на этапе отбора больных было выявлено, что у большинства (74 %) мужчин в возрасте 45–60 лет с ИБС, ИМТ которых превышает 30 кг/м<sup>2</sup>, наблюдается дефицит андрогенов. Это подтверждает выявленные ранее факты широкого распространения андрогенного дефицита у больных с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистой патологией, включая ИБС, который, по данным различных авторов, колеблется от 23 до 74 % [27, 28]. Кроме того, этот факт лишний раз указывает на взаимосвязь уровня циркулирующего тестостерона и течения сердечно-сосудистой патологии. Это отражает выводы авторов исследований, свидетельствующих о сопровождении нарастания сердечной патологии хроническим дефицитом андрогенов. Необходимо отметить, что в указанной работе указанная взаимосвязь четко была опосредована ожирением [29].

В нашем исследовании при заместительной терапии средние показатели общего, свободного и биологически активного тестостерона достигали физиологического уровня (табл. 1).

Результаты оценки андрогенного статуса по опроснику AMS показали, что уже через 3 мес после первой инъекции наблюдается улучшение показателей с наиболее выраженным эффектом (25–29 %) в динамике показателей подгруппы сексуальных симптомов/жалоб (табл. 2). В течение 3 последующих месяцев после 2-й инъекции дальнейших значимых изменений не наблюдалось.

Таблица 1. Динамика показателей (Ме; 5-й/95-й процентиля) тестостерона до и через 3 мес после 2-й инъекции ТУ

Показатели	Основная группа, до введения ТУ	Основная группа, через 3 мес после 2-й инъекции ТУ	Достоверность, <i>p</i>	Контрольная группа, исходные показатели
Общий тестостерон (нмоль/л)	7,6; 3,3/11,3	11,1; 5,3/18,2	0,004	7,3; 2,7/12
Свободный тестостерон (пмоль/л)	134; 66/225	176; 86/224	0,02	121; 28/193
Биодоступный тестостерон (нмоль/л)	3,6; 1,6/5,3	4,1; 2,6/5,7	0,048	2,8; 0,6/4,5

В контрольной группе спустя 3 мес показатели опросника AMS либо не изменялись, либо выявляли тенденцию к усилению симптомов/жалоб, особенно в соматической и психологической сфере.

**Таблица 2.** Динамика показателей (Ме; 5-й/95-й процентиля) андрогенного статуса по шкале AMS у мужчин на заместительной терапии ТУ

AMS, баллы	Исходный уровень	Спустя 3 мес после 1-й инъекции	Спустя 3 мес после 2-й инъекции	Достоверность различий
Общая сумма баллов	41; 29/63	34; 25/53	36; 25/48	$p_1 = 0,014$ $p_2 = 0,028$ $p_3 > 0,05$
% улучшения		17,5; 0/28	20; 2/32	$p_3 = 0,044$
Соматическая сфера	19; 14/30	15,5; 13/25	15,5; -11/23	$p_1 = 0,05$ $p_2 = 0,014$ $p_3 > 0,05$
% улучшения		16,5; -10/25	17,5; -7/36	$p_3 > 0,05$
Психологическая сфера	11,5; 7/22	10,0; 7/17	11,0; 6/17	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
% улучшения		14,5; -14/32	9,5; -16/30	$p_3 > 0,05$
Сексуальная сфера	1,0; 8/17	9,0; 5/13	9,0; 5/13	$p_1 = 0,004$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,05$
% улучшения		25; 0/40	29; 13/40	$p_3 > 0,05$

**Примечание.**  $p_1$  – достоверность различий между исходными показателями и через 3 мес после первой инъекции;  $p_2$  – достоверность различий между исходными показателями и через 3 мес после 2-й инъекции;  $p_3$  – достоверность различий между первой и 2-й инъекциями.

Наши результаты подтверждают многочисленные данные относительно положительной динамики показателей AMS на фоне заместительной терапии у мужчин с андрогенным дефицитом [30–32]. Степень улучшения соматических, психологических и сексуальных симптомов/жалоб варьирует в зависимости от вида терапии, ее длительности, возраста пациента, сопутствующих заболеваний и выраженности андрогенного дефицита. Чем ниже исходные показатели тестостерона, тем значительнее прирост положительной динамики показателей AMS.

Результаты анализа показателей эхокардиограммы сердца у пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 3. У всех обследованных мужчин основной и контрольной групп показатели УО сердца до терапии тестостероном находились в пределах границ референсных значений (60–100 мл). В результате 6-месячной терапии тестостероном проявилась устойчивая тенденция к увеличению показателей УО, но различия не достигали статистической значимости. В контрольной группе наблюдалась незначительная отрицательная динамика показателей УО.

Динамика показателей ФВ в основной группе характеризуется слабой тенденцией к снижению. В контрольной группе также наблюдалась отрицательная динамика показателей – более выраженная, чем в основной группе.

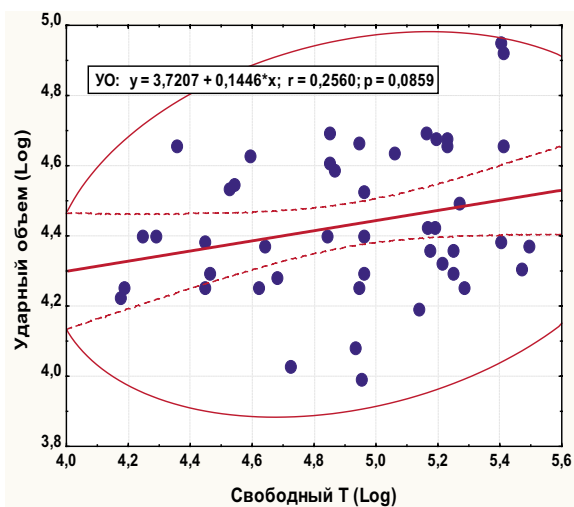
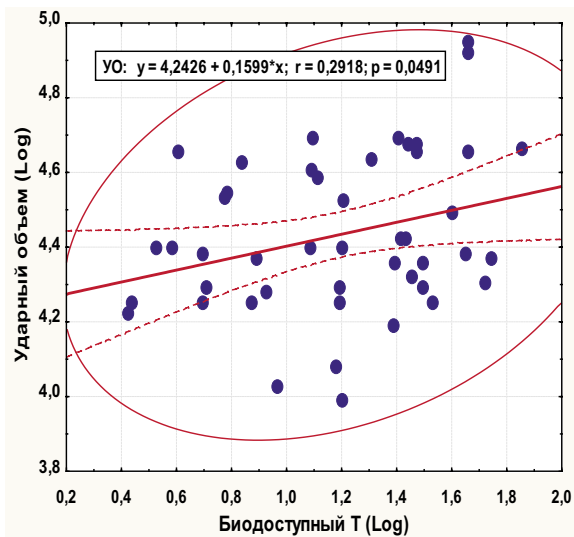
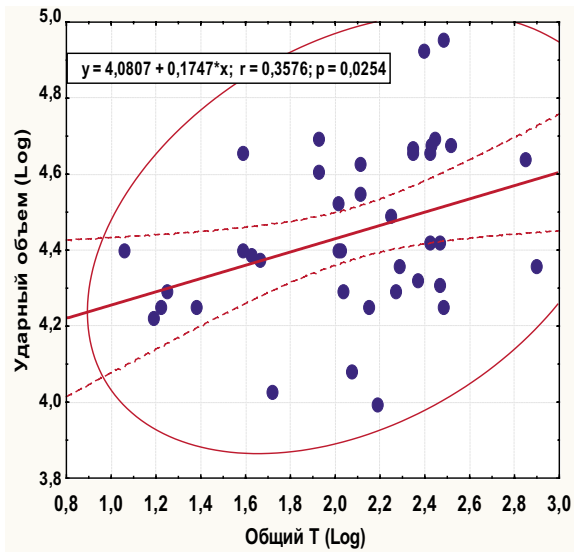
КСО и КДО сердца у мужчин в основной группе через 6 мес заместительной терапии ТУ уменьшались, в то время как в контрольной группе эти показатели увеличивались или не претерпевали существенных изменений. КСР и КДР сердца в основной группе существенно не изменялись. В контрольной группе показатели КСР не изменялись, а показатели КДР демонстрировали тенденцию к увеличению.

Таким образом, по ряду исследованных параметров эхокардиографии сердца в основной группе наблюдалась четкая тенденция изменений в положительную сторону (УО, КДО, КСО), у другой части изменения практически отсутствовали (КДР, КСР), у третьей отмечалась отрицательная динамика (ФВ). Но с учетом более выраженной отрицательной динамики в контрольной группе речь может идти о замедлении развития патологического процесса на фоне компенсации андрогенного статуса у мужчин на заместительной терапии ТУ.

Как показали наши результаты, динамика показателей УО у мужчин на заместительной терапии ТУ положительно зависит от динамики уровней общего и биодоступного тестостерона. Корреляция показате-

**Таблица 3.** Динамика показателей эхокардиограммы сердца у мужчин на фоне заместительной терапии ТУ и у мужчин контрольной группы

Показатели эхокардиографии	Основная группа (n = 26)			Контрольная группа (n = 16)	
	до введения ТУ	через 3 мес после первой инъекции	через 3 мес после 2-й инъекции	исходные показатели	спустя 3 мес
УО, мл	88,6 ± 18,1	90,2 ± 19,9	90,2 ± 19,5	95,8 ± 19,5	94,6 ± 17,9
ФВ, %	55,2 ± 11,9	54,9 ± 11,5	54,1 ± 11,3	60,2 ± 11,6	57,5 ± 11,0
КСР, см	4,04 ± 0,97	4,04 ± 0,95	4,06 ± 0,98	3,72 ± 0,75	3,78 ± 0,68
КДР, см	5,62 ± 0,78	5,61 ± 0,66	5,69 ± 0,67	5,72 ± 0,64	5,99 ± 0,58
КСО, мл	51,4 ± 10,1	51,4 ± 9,2	45,3 ± 20,8	46,7 ± 12,8	47,6 ± 14,6
КДО, мл	172,3 ± 66,1	171,5 ± 62,1	167,2 ± 70,9	158,3 ± 37,3	157,2 ± 37,1



Корреляция уровней общего, биодоступного и свободного тестостерона с динамикой показателей УО на фоне терапии ТУ

лей УО и свободного тестостерона не достигает статистической значимости (рисунок). В отличие от УО корреляционные связи тестостерона с ФВ, КДО, КСО, КДР и КСР отсутствовали.

То, что именно фракция биодоступного тестостерона наиболее тесно связана с динамикой показателей УО, согласуется с современными представлениями о том, что фракция биодоступного тестостерона является информативным маркером степени андрогенизации у мужчин [33]. Показано также, что у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью наиболее резко выражено снижение именно этой фракции тестостерона [34] и под действием тестостерона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью повышаются показатели сердечного индекса, положительно коррелирующие с динамикой биодоступного тестостерона [35].

Следует обратить внимание на то, что во многих работах отмечается отсутствие значительных изменений в показателях сердечной функции [36–38]. Однако во многом это обусловлено частым отсутствием в протоколах клинических испытаний целевых разработок оценки эффектов заместительной терапии тестостероном на сердечно-сосудистую систему [37, 38]. Но в противовес выводам указанных работ нужно отметить, что введение физиологических доз тестостерона усиливает коронарный кровоток у пациентов с коронарной патологией [39]. Также обнаружены положительные эффекты тестостерона на эндотелиальную функцию и ишемию миокарда [40–42]. Но в то же время нельзя исключить возможности развития таких побочных эффектов заместительной терапии тестостероном, как увеличение гематокрита, учащение случаев апноэ во сне, влияние на предстательную железу, токсическое поражение печени и др. Об этих эффектах необходимо своевременно информировать пациентов [43].

В одном из последних обзоров представлен подробный анализ данных относительно эффектов заместительной терапии тестостероном при сердечно-сосудистых заболеваниях у мужчин с андрогенной недостаточностью [44]. Показано, что отдельные положительные эффекты терапии тестостероном начинают проявляться уже после 3 мес терапии. Однако для реализации значимых улучшений необходима более длительная терапия, в частности, улучшения кровяного давления зарегистрированы через 9 мес, улучшения гликемического контроля – через 12 мес и улучшения липидного профиля – до 2 лет [45].

Таким образом, выявленная нами положительная динамика отдельных параметров центральной гемодинамики даже при кратковременной заместительной терапии ТУ указывает на терапевтический потенциал тестостерона при сердечно-сосудистой патологии, для полной реализации которого требуется, возможно, более продолжительная терапия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Проф мед* 2009;6:3–7.
2. Barrett-Connor E., Khaw K.T. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988;78(3):539–45.
3. Vikan T., Schirmer H., Njølstad I., Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2009;161(3):435–42.
4. Shabsigh R., Katz M., Yan G., Makhida N. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol* 2006;96(12):67–72.
5. Corona G., Forti G., Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male* 2008;11(4):193–9.
6. Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм. Особенности диагностики, клиники и лечения. *Фарматека* 2007;11:38–43.
7. Shabsigh R., Rajfer J., Aversa A. et al. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2006;60(9):1087–92.
8. Alexandersen P., Haarbo J., Byrjalsen I. et al. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1999;84(7):813–9.
9. Jones R.D. Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(3):141–54.
10. Mohr B.A., Guay A.T., O'Donnell A.B., McKinlay J.B. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(1):64–73.
11. Гончаров Н.П. Современные методы гормонального анализа. *Пробл эндокринологии* 2011;57(1):86–91.
12. Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Диагностическая значимость определения общего тестостерона в сыворотке и свободного биологически активного тестостерона в слюне у мужчин. *Пробл эндокринологии* 2007;53(3):30–5.
13. Гончаров Н.П. Значение и роль методов определения гормонов в развитии эндокринологии как общебиологической науки. *Вестн РАМН* 2012;3:42–9.
14. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Колесникова Г.С., Добрачева А.Д. Гормональный анализ в диагностике болезней эндокринных желез. М.: АдамантЪ, 2009. С. 328.
15. Traish A.M., Kyriakos K.E. Testosterone and cardiovascular disease: an old idea with modern clinical implications. *Atherosclerosis* 2011;214(2):244–8.
16. Wrancicz J.K., Rosiak M., Cygankiewicz I. et al. Sex steroids and heart rate variability in patients after myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9(2):156–61.
17. Jankowska E.A., Biel B., Majda J. et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2006;114(17):1829–37.
18. Gyllenberg J., Rasmussen S.L., Borch-Johnsen K. et al. Cardiovascular risk factors in men: The role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Metabolism* 2001;50(8):882–8.
19. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Чагина Н.А. Ожирение и формирование метаболического синдрома у молодых мужчин с развитием андрогенного дефицита. *Вестн РАМН* 2009;7:20–6.
20. Tsai E.C. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:485–91.
21. Malkin C.J. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart* 2010;96(22):1821–5.
22. Morales A., Lunenfeld B. Androgen replacement therapy in aging men with secondary hypogonadism. Draft recommendations for endorsement by ISSAM. *Aging Male* 2001;4:151–62.
23. Дедов И.И. Применение Небидо при синдроме гипогонадизма и его осложнениях у мужчин. *Урология* 2011;6:59–67.
24. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666–72.
25. Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363(2):109–22.
26. Rosano G.M., Leonardo F., Pagnotta P. et al. Acute anti-ischaemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:1666–70.
27. Кравченко А.Я., Провоторов В.М. Клинический эффект тестостерона при стабильной стенокардии у мужчин. *Рац фармакогер в кардиол* 2009;1:37–41.
28. Pugh P.J. The prevalence of hypogonadism in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:344–5.
29. Svartberg J., von Mühlen D., Schirmer H. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2004;150(1):65–71.
30. Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010;7(7):2572–82.
31. Moon du G., Park M.G., Lee S.W. et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido®) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *J Sex Med* 2010;7(6):2253–60.
32. Legros J.J., Meuleman E.J., Elbers J.M. et al. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):821–31.
33. Morris P.D., Channer K.S. Testosterone and cardiovascular disease in men. *Asian J Androl* 2012;14(3):428–35.
34. Malkin C.J., Pugh P.J., Morris P.D. et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart* 2010;96:1821–5.
35. Pugh P.J., Jones T.H., Channer K.S. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:909–15.
36. Кравченко А.Я. Исследование влияния возрастного приобретенного андрогенодефицита на течение и особенности терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж, 2010. С. 30
37. Gruenewald D.A., Matsumoto A.M. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:101–5.
38. Allan C.A., McLachlan R.I. Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol* 2004;60:653–70.
39. Haffner J.E., Moss S.E., Klein B.E.K., Klein R. Sex hormones and DHEASO4 in relation to ischemic heart disease in diabetic subjects. The WESDR Study. *Diabetes Care* 1996;19:1045–50.
40. Liverman C.T., Blazer D.G. (eds.). Testosterone and aging: clinical research directions. Washington, DC: Institute of Medicine. The National Academies Press, 2004.
41. Phillips G., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association between hypotestosteronemia and coronary heart



disease in men. Arterioscler Thromb  
1994;14:701–6.

42. Cauley J.A., Gutai J.P., Kuller L.H.,  
Dai W.S. Usefulness of sex steroid hormone  
levels in predicting coronary artery  
disease in men. Am J Cardiol  
1987;60:771–7.

43. Goldberg R.B., Rabin A.N., Alexander A.N.  
et al. Suppression of plasma testosterone leads  
to an increase in serum total and high density  
lipoprotein cholesterol and Apo A and B. J  
Clin Endocrinol Metab 1985;60:203–7.

44. Simon H.B. Testosterone –  
The 'Heart' of the Matter Last. Reviewed by

Faculty of Harvard Medical School on  
January 2013;24.

45. Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al.  
Onset of effects of testosterone treatment  
and time span until maximum  
effects are achieved. Eur J Endocrinol  
2011;165:675–85.