

УДК 616–06:615.256.4

**Батушкин В. В.<sup>1, 2</sup>**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой, заведующий кардиологическим отделением для больных с инфарктом миокарда с блоком кардиореанимации

**Чичерова Т. С.<sup>1</sup>**, ассист. кафедры

<sup>1</sup>Кафедра внутренних и профессиональных болезней,

Киевский медицинский университет УАНМ, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Киевская городская клиническая больница № 5, г. Киев, Украина

## Тестостерон и кардиоваскулярный риск

**Резюме.** Сердечно-сосудистые заболевания признаны всемирной проблемой. Несмотря на достижения в лечении, пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют повышенную заболеваемость и смертность. Тестостерон – один из наиболее исследованных гормонов при различных формах ИБС. Из-за возрастающего интереса относительно эффектов тестостерона на разнообразные системы организма, увеличились знания и о его механизмах действия. Термины «центральные» и «периферические» эффекты используются для различия влияния тестостерона на кардиальные и экстракардиальные структуры. Центральные эффекты включают воздействие на кардиомиоциты и электрофизиологию. Периферические – воздействие на кровеносные сосуды, барорецепторную реактивность, скелетные мышцы и эритропоз. Нынешние знания о периферических эффектах тестостерона могут объяснить многое о его полезных свойствах при хронической ишемии. Хотя центральные, то есть кардиальные, эффекты тестостерона должны быть еще дополнительно исследованы.

**Ключевые слова:** центральные и периферические эффекты тестостерона, кардиомиоциты, электрофизиология, сердечная недостаточность, вазодилатация.

Несмотря на многочисленные достижения в медицине, сердечно-сосудистые заболевания остаются лидирующей причиной повышения смертности среди взрослого населения.

В последние годы наблюдается возрастание интереса к гормональным нарушениям, которые сопутствуют ишемической болезни сердца (ИБС). Совокупность доказательств предполагает, что несколько гормонов и множество метаболических сигналов могут в некоторой степени изменять развитие болезни. С этой точки зрения тестостерон притягивает живой исследовательский интерес.

В ряде эпидемиологических исследований последней декады XX века выявили высокую частоту сравнительно низкого уровня тестостерона у пациентов с коронарной болезнью сердца, причем вне зависимости от возраста пациентов [1, 2]. Более того, популяционные исследования выявили связь роста общей и кардиоваску-

---

лярной смертности при низком уровне тестостерона в общей популяции и также в субпопуляции у пациентов с ИБС [3].

Среди многочисленных научных трудов, посвященных лечению тестостероном, встречаются работы, где описаны механизмы увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний и даже смертности от ИБС вследствие лечения этим гормоном [4]. Озабоченность по поводу сердечно-сосудистых рисков, связанных с терапией тестостероном, увеличилась с публикацией нескольких сравнительно недавних резонансных исследований, в том числе одного ветеранского, опубликованного несколько лет назад в журнале Американской медицинской ассоциации [4]. Другое исследование, опубликованное в январе 2004 года, как и первое, показало повышенный риск инфаркта миокарда (ИМ) в первые 90 дней лечения тестостероном [5]. Опять же, риск был выше у пожилых мужчин. Эти результаты последовали за досрочной остановкой исследования TOMML (Testosterone in Older Men with Mobility Limitations), которое оценивало расширение физической подвижности у пожилых мужчин под влиянием терапии тестостероном. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, финансируемое Национальным институтом старения, было прекращено в 2010 году из-за более высокой частоты сердечно-сосудистых событий при лечении, чем у группы плацебо [6]. После этих двух опубликованных работ Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США объявило в январе 2014 года, что оно рассматривает ограничение на препараты тестостерона из-за их потенциала в увеличении риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [7]. В апреле того же года Европейское агентство по лекарственным средствам последовало этому примеру, начав собственное расследование вопроса о связи тестостеронсодержащих лекарств и сердечно-сосудистого риска.

Обследуемые мужчины, которые получали терапию тестостероном, в среднем были под наблюдением 1495 дней; среднее наблюдение за теми, кто не принимал терапию, составляло 1193 дня. Причины назначения терапии тестостероном включали гипогонадизм, сексуальную дисфункцию, усталость и остеопороз [8].

Поскольку включение пациентов было проведено до 2005 года, тестостерон вводили в виде внутримышечных инъекций. Пациенты, получавшие терапию, имели в среднем 8,2 инъекции в течение периода исследования, включая 4,4 инъекции в первый год, и у них отмечали более высокую вероятность сопутствующих заболеваний по сравнению с другими пациентами. Мультивариантный анализ для оценки категории «доза – эффект» не показал никакой связи между увеличением случаев госпитализации при ИМ и увеличением совокупного количества инъекций тестостерона в течение первого года (относительный риск (ОР) 0,98; 95 % доверительный интервал (ДИ)

0,96–1,01). Фактично, тестостерон асоціювався з високим захисним ефектом – зниженням ризику серцевих атак у пацієнтів з самим високим показателем прогностического ризику розвитку ІМ (ОР 0,69; 95 % ДІ 0,53–0,92), і не було різниць в ризику, якщо пацієнт був в нижньому квартилі показателя прогноза ІМ [8, 9].

В останні роки участився коментарії до продовжуваних дискусій до безпеки лікування тестостероном. Ряд дослідників повідомляють про значне збільшення ризику серцевої атаки у похилих чоловіків, отримуваних внутрим'язову форму терапії. Дослідження, опубліковане в 2015 році в *Annals of Pharmacotherapy*, порівняло 6355 бенефіціарів Medicare, отримуваних тестостерон, з 19 065 пацієнтами, яких не було в період з січня 1997 року по грудень 2005 року, і не показав підвищеного ризику ІМ в групі лікування (ОР 0,84; 95 % ДІ 0,69–1,02) [10].

Серед різноманітних біологічних механізмів, де тестостерон може теоретично забезпечити захисний ефект, наприклад, як шляхом зменшення маси жиру, збільшення маси тіла і зниження чутливості до інсуліну, так і корекції ліпідного профілю, по думці Baillargeon J. з University of Texas Medical Branch (Galveston), тестостерон також може мати протизапальні та антикоагулянтні властивості [4, 6].

Тестостерон по-різному впливає на кардіальні та екстракардіальні структури як через геномний, так і негеномний механізм дії.

В нашому огляді ми підвели підсумок сучасних знань про участь тестостерону в розвитку ІБС, розглянули центральні та периферическі ефекти тестостерону у пацієнтів з ІБС, ускладнених серцевою недостатністю, визначили патофізіологічні точки раціонального використання.

Недостаток тестостерону напряму впливає на патофізіологію серцевої недостатності (СН), вносячи внесок в деякі характеристики цього синдрому, такі як зменшення маси скелетних м'язів, потреба в кислороді, зниження переносимості фізичної навантаження та кахексію. Зв'язок сировоточного тестостерону з клінічною тяжкістю СН відзначається тільки у пацієнтів з СН без ожиріння [2, 5, 11]. У пацієнтів з СН і ожирінням низькі рівні тестостерону і недостатня кореляція з тяжкістю хвороби можуть передбачити змінені гормональні та гемодинамічні механізми, які можуть сприяти кращому прогнозу і парадоксу ожиріння.

Для виявлення різноманітних кардіоваскулярних, гормональних, м'язових та інших механізмів дії на центральні (кардіальні) та периферическі (екстракардіальні) ефекти використовують різні класифікації. Найбільш успішною, на нашу думку, є представлена в таблиці 1, опублікована Wang C., Cunningham G., Dobs A. в 2015 році.

**Таблица 1**  
**Сердечно-сосудистые эффекты различных уровней тестостерона в организме [10]**

Точка приложения	Уровень гормона	
	высокий	низкий
Кардиомиоциты	гипертрофия	гипотрофия
Интервал Q–T	укорочение	удлинение
Сосудистая сеть	вазодилатация	не известно
Скелетные мышцы	гипертрофия	гипотрофия
Толерантность к физической нагрузке	увеличение	уменьшение
Барорецепторная чувствительность	увеличение	ослабление

Перечисленные выше эффекты особенно важны при условиях нефизиологических уровней тестостерона.

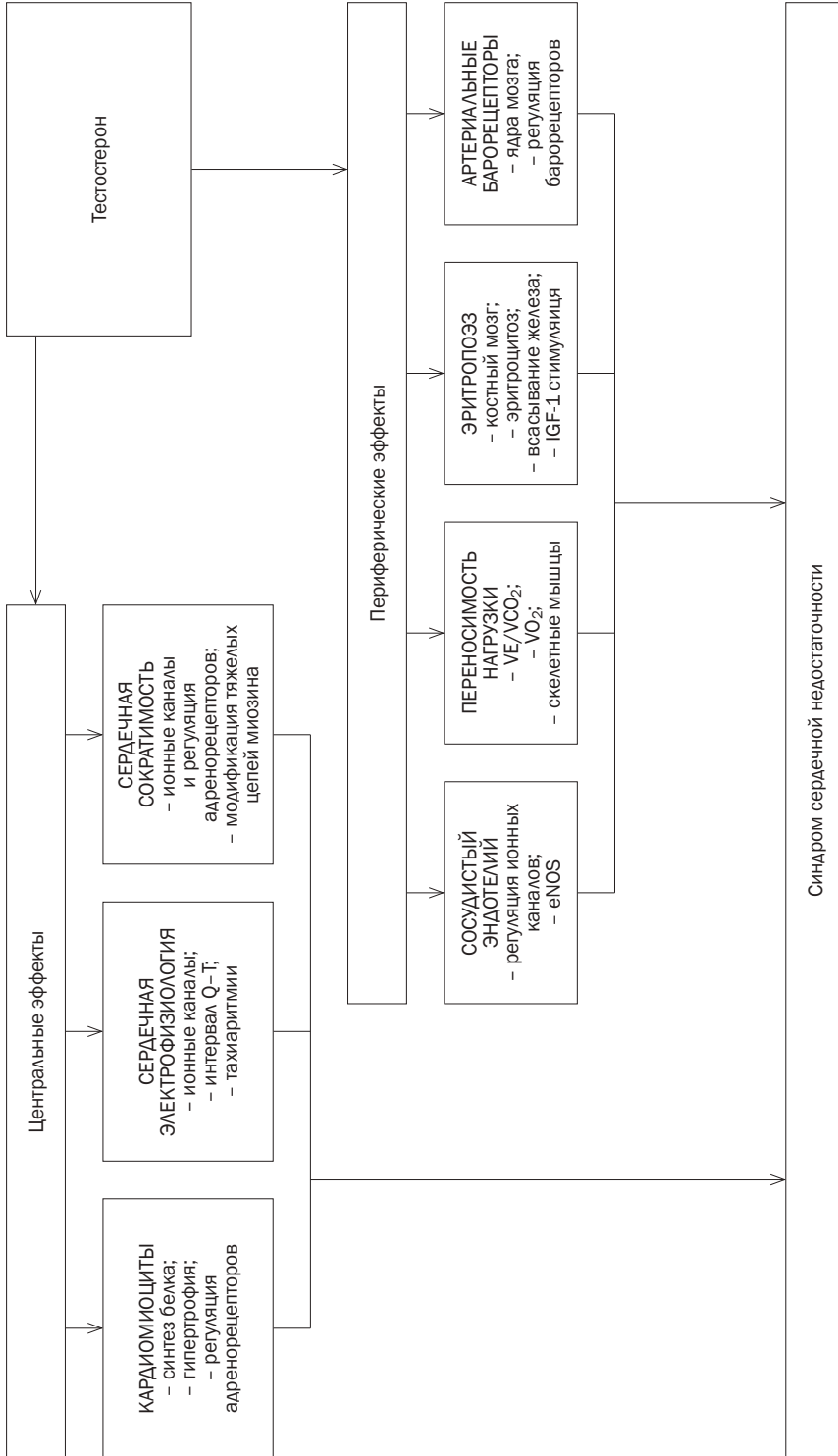
### **Центральные эффекты тестостерона**

#### **Кардиомиоциты**

Тестостерон отвечает за синтез белка и гипертрофию сердечной мышцы у нескольких исследованных видов, включая человека, через специфическое взаимодействие с рецепторами, что проявляется в увеличении объединения аминокислот в протеины (рисунок 1).

В постинфарктной модели СН добавление тестостерона приводило к особому типу гипертрофии миокарда со значительным увеличением массы левого желудочка, но без увеличения маркеров гипертрофии или накопления коллагена [11–14]. Считается, что тестостерон стимулирует экспрессию тяжелых цепей альфа-миозина в отличие от тяжелых цепей бета-миозина, которые обычно видны при патологической сердечной гипертрофии, таким образом указывая на «физиологический» тип кардиальной гипертрофии с потенциальным долгосрочным улучшением сердечной функции [14]. В исследовании на животных повреждение «ишемия – реперфузия» показало, что тестостерон уменьшал повреждение путем регуляции кардиальных  $\alpha_1$ -адренорецепторов и, возможно, путем активации кардиальных АТР-чувствительных К-каналов [15].

Было предположено, что тестостерон также влияет на сердечную сократимость [10, 12]. Кастрация мужских особей крыс изменяла транскрипционный и трансляционный контроль генов, кодирующих L-тип Са-каналов, Na-Ca обмен,  $\beta_1$ -адренорецепторы, и субъединицы тяжелых цепей миозина, которые уменьшают контрактильную способность кардиомиоцитов.



**Рисунок 1. Основные патофизиологические точки приложения тестостерона в развитии сердечной недостаточности**  
 Примечание: eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, VE/VCO<sub>2</sub> – соотношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа, VO<sub>2</sub> – потребление кислорода, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1.

### Желудочковая функция

Среди других клинических параметров несколько исследований оценивали левожелудочковую фракцию выброса у пациентов с СН, которые получали дополнительно тестостерон. В то время как некоторые исследования на животных показали, что андрогены важны для сердечной сократимости, такие данные касательно людей не подтверждались. Несмотря на увеличение толерантности к физической нагрузке и эффективности вентиляции у пациентов, получавших дополнительно тестостерон, не было улучшения во фракции выброса левого желудочка [16]. Более высокие уровни тестостерона в плазме, наиболее часто выявляемые у атлетов, использующих запрещенные анаболические андрогенные стероиды, вызывали гипертрофию миокарда. Однако в исследовании Haddad R. M., Kennedy C. C., Caples S. M. (2007) у пациентов с СН, которые получали дополнительно тестостерон, не было увеличения ни массы миокарда, ни толщины стенок, тем самым дополнительный тестостерон безопасен, если принимается в физиологических дозах [15].

### Сердечная электрофизиология

Было показано, что оба (экзогенный и эндогенный) половых гормонов влияют на сердечную электрофизиологию. Изменения интервала Q–T связаны с увеличением риска предсердных и желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти. Проведено несколько исследований для того, чтобы изучить влияние тестостерона на продолжительность интервала Q–T [17]. Было сообщено, что желудочковая реполяризация удлиняется у кастрированных самцов в сравнении с некастрированными. Вместе с тем женщины с гиперандрогенией имеют короче продолжительность интервала Q–T, чем в контрольной группе соответственно. Более того, негативная линейная корреляция была обнаружена между интервалом Q–T и уровнями сывороточного тестостерона у мужчин с гипогонадией после однократного получения внутримышечно тестостерона [17, 18].

Низкие уровни тестостерона также связаны с фибрилляцией предсердий, особенно у мужчин старше 80 лет [19]. Следовательно, дополнительный тестостерон может быть полезным для первичной профилактики этого заболевания. Однако исследование на животных 2014 года показало, что дополнительный тестостерон у стареющих кроликов увеличивал аритмогенез путем повышения адренергической активности, что ставит под вопрос предыдущую гипотезу [20].

Было предложено несколько механизмов, посредством которых тестостерон воздействует на сердечную электрофизиологию. В исследовании на животных 2005 года выявили, что тестостерон вызывает дозозависимое укорочение продолжительности потенциала действия через негеномный феномен усиления медленно активирующегося тока каналов K задержанного выпрямления (slowly activating delayed

rectifier K) и подавление L-типа Ca ионного потока [21]. В другом исследовании на животных дигидротестостерон, метаболит тестостерона, вызывал укорочение интервала Q–T путем увеличения плотности тока внутренней реполяризации тока выпрямления K (inward repolarizing rectifier K current) и быстро активирующегося тока каналов K задержанного выпрямления (rapidly activating delayed rectifier K) [22]. В конечном счете, в другом исследовании на животных реполяризация миокарда желудочка собак была значительно изменена тестостероном, скорее всего из-за увеличения экспрессии ионных каналов протеинов [23]. Однако эти механизмы еще будут изучаться, и сейчас нет достаточно информации об эффектах тестостерона на сердечную физиологию.

### **Периферические эффекты тестостерона**

#### **Сосудистые эффекты**

Основные клеточные и молекулярные механизмы, через которые тестостерон регулирует сосудистую чувствительность, не полностью понятны. Исследования на животных предполагают, что влияние тестостерона на сосудистую реактивность реализуются обоими эндотелий-зависимым и эндотелий-независимым действиями на разнообразные сосудистые русла [24–26]. При СН периферическая вазодилатация приводит к снижению постнагрузки и увеличению минутного объема сердца. Коронарная вазодилатация улучшает оксигенацию миокарда, из-за чего возникает положительный эффект у пациентов с СН [26].

Эндотелий-зависимое воздействие тестостерона включает долгосрочный геномный и быстрый негеномный эффекты. Оксид азота (NO) является мощным вазодилататором, синтезируемым эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) и высвобождаемым сосудистым эндотелием. Тестостерон модулирует выделение NO, который дополнительно путем затрагивает вазореактивность [27]. Не полностью понятно, является ли эффект тестостерона геномным или негеномным. Предложено несколько механизмов, через которые тестостерон может влиять на синтез и высвобождение NO. Исследование 1971 года показало, что тестостерон с помощью негеномной активации внутриклеточных сигнальных путей и притока Ca увеличивает синтез эндотелиального NO и дополнительно ингибирует агрегацию тромбоцитов. Более того, в другом исследовании, где изучали сосудистое старение, тестостерон увеличивал экспрессию генов, которые управляют репликационным интервалом, что впоследствии ингибируется эндотелиальным физиологическим старением с помощью eNOS активности [28].

Несколько исследований изучали эндотелий-независимые эффекты тестостерона [29]. Ключевой эндотелий-независимый механизм, который может лежать в основе вазодилатационного эффекта тестостерона,

---

стерона, включает в себя функцию ионных каналов гладкомышечных клеток, влияя на открытие К-каналов и/или инактивацию Са-каналов. В электрофизиологическом patch-clamp (фиксация потенциала) исследовании тестостерон инактивировал L-тип потенциал-зависимых (VOC) Са-каналов и, вследствие этого, ограниченный приток Са вызывал вазодилатацию. Тестостерон и нифедипин совместно используют один и тот же молекулярный участок связывания на субъединице L-типа Са-каналов, которые вызывают блокаду каналов и могут вызывать вазодилатацию [27, 30]. Более того, тестостерон блокирует приток Са через Са-каналы, регулируемые высвобождением Са из депо (SOC), путем блокирования их ответа на простагландин F2a. Кроме этого, исследование 2005 года показало, что тестостерон активирует потенциал-управляемые К-каналы и/или кальций-активированный калиевый канал большой проводимости, таким образом увеличивая отток внутриклеточного К и вызывая вазодилатацию [31].

#### Барорецепторная чувствительность

Было установлено, что артериальная барорецепторная чувствительность ослабляется при СН, что является важным неблагоприятным прогностическим индикатором. В свете этого, Quan A., Chakravarty S., Chen J. K. (2004) пытались исследовать эффекты добавления тестостерона на барорецепторную чувствительность у пациентов с СН [32]. Их результаты показали увеличение барорецепторной чувствительности в группе пациентов, которых лечили тестостероном. Несмотря на то что они не смогли выявить механизм, через который тестостерон повышает барорецепторную чувствительность, некоторые исследования на животных показали, что применение тестостерона улучшает барорецепторный контроль частоты сердечбиения через усиление сердечной эфферентной вагальной активности. Возможно, что этот эффект имеет место на уровне центральной нервной системы, поскольку рецепторы андрогена были обнаружены в ядрах ствола мозга, которые участвуют в барорефлекторной сердечной регуляции.

#### Физическая нагрузка

Пациенты с СН имеют низкую переносимость физической нагрузки по результатам тестов. Это следствие сниженной левожелудочковой функции, низкой эффективности дыхания и мышечной атрофии, которые усугубляют синдром СН, приводя к ранней утомляемости и ограничению толерантности к физической нагрузке. Также пик потребления кислорода ( $VO_2$ ) и соотношение вентилиции к продукции углекислого газа (соотношение  $VE/VCO_2$ ) выражают разные патофизиологические сегменты кардиореспираторного ответа на нагрузку при СН, и они оба являются аспектами этого ответа. Дыхательная эффективность, обычно определяемая соотношением  $VE/VCO_2$  и  $VO_2$ , – мощный прогностический маркер у пациентов с СН.



Другой важной частью способности к физической нагрузке являются скелетные мышцы. Несколько морфологических и функциональных нарушений, относительно независимых от уменьшенного кровотока, присутствуют в скелетной мышце у пациентов с СН и способствуют раннему лактатацидозу и утомляемости при физической нагрузке. Эти изменения вовлечены в патофизиологию СН и объединены под термином «мышечная гипотрофия» [33]. В соответствии с гипотезой, чрезмерная активизация эргорефлекса возникает в работающих мышцах пациентов с СН, которая приводит через активацию симпатической системы к утомляемости и чрезмерному респираторному ответу в форме диспноэ.

Недавние исследования показали, что дополнительный тестостерон улучшает переносимость физической нагрузки, пик  $VO_2$  и соотношение  $VE/VCO_2$  [34]. Механизм, через который тестостерон влияет на кардиореспираторные параметры у пациентов с СН, могут быть частично объяснены комбинацией гиперактивации мышечного эргорефлекса вместе с соотношением  $VE/VCO_2$ . Исследования на животных показали, что анаболические андрогены уменьшают мышечную слабость в ответ на физическую нагрузку, хотя точный механизм этого эффекта не выявлен. Сочетание физической тренировки и поддержки тестостероном может улучшить мышечную структуру и функцию [35]. Это уменьшает активность эргорефлекса и вентиляторного ответа на нагрузку у пациентов с СН и, следовательно, улучшает результаты нагрузочных тестов.

### Эритропоэз

Отдаленные эффекты тестостерона, которые могут объяснить увеличение переносимости физической нагрузки и вентиляторного ответа, лежат в увеличении уровня гемоглобина и доставке кислорода. Совокупность доказательств предполагает связь пониженного уровня гемоглобина с увеличением риска госпитализации, более низким клиническим статусом и смертностью, связанной с СН.

Тестостерон оказывает сильное стимулирующее действие на эритропоэз [36]. Предполагаемые механизмы этого действия в стимуляции всасывания железа в кишечнике, включении железа в эритроцит и синтезе гемоглобина. Также обнаружено, что тестостерон не влияет на эритропоэтин или растворимые уровни рецепторов трансферрина, возможно, что тестостерон оказывает прямое влияние на гемопозитические клетки костного мозга через индукцию инсулиноподобного фактора роста 1 через андрогенные рецептор-опосредованные механизмы.

### Клинические значения

Недостаток тестостерона является независимым фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов обоих полов с СН. Тестостеро-

---

новая поддержка проявляется в положительных физиологических и биохимических изменениях у пациентов с СН. Введение тестостерона значительно увеличивает сердечный выброс и уменьшает периферическое сосудистое сопротивление. Кроме того, трансдермальное введение тестостерона вызывает коронарную вазодилатацию, увеличивает коронарный кровоток и порог стенокардии у пациентов с коронарной болезнью сердца.

Интересный вопрос – будет ли тестостерон полезен женщинам, если он оказался полезен мужчинам? В отличие от мужчин считается, что тестостерон не является значимым фактором внезапной остановки сердца у женщин. Единственное исследование с тестостероном, которое включало пациентов-женщин с СН, не показало разницы в эффекте на функциональную способность и мышечную силу, следовательно, не показало разницы в возможных механизмах действия у мужчин и у женщин с СН [8, 17].

Другой интересный вопрос заключается в возможности взаимодействия терапии тестостероном и другими эндогенными анаболическими гормонами. Уровни гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 важны для сохранения сердечной морфологии и функционирования во взрослой жизни. Индивидуумы с низким уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 подвергаются кардиоваскулярным перестройкам, которые напоминают те, что наблюдаются у пациентов с СН и корректируются заместительной терапией [28]. Взаимодействие также существует между тестостероном и инсулиноподобным фактором роста 1 через андрогенные рецептор-опосредованные механизмы. Действует ли тестостерон прямо на инсулиноподобный фактор роста 1 или опосредованно, влияя на гормон роста, предстоит исследовать.

### **Заключение**

Тестостерон в настоящее время – один из наиболее перспективных исследованных гормонов, влияющих на течение и прогноз ИБС. За прошедшую декаду результаты научных работ расширили наше представление о возможном положительном терапевтическом лечении этим препаратом основных заболеваний сердца, сопровождаемых его патологическим ремоделированием и развитием СН. Важным было признание препаратов тестостерона безопасными с точки зрения развития инфаркта миокарда и внезапной смерти. С этих позиций представляется интересным включение препарата в стандартную терапию пациентов с низким уровнем тестостерона, а также с симптомами хронической сердечной недостаточности ишемического генеза.

Напоминание о потенциальном риске терапии тестостероном, по крайней мере, полезно для практиков, которые пытаются ответственно ограничивать назначение тестостерона пациентам, у которых диагностируется гипогонадия, а не просто ищут «источник молодости».

**Batushkin V. V.**<sup>1, 2</sup>, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department, Head of the Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarction with a Cardiac Recovery Unit

**Chicherova T. S.**<sup>1</sup>, Teaching Assistant

<sup>1</sup>Internal and Professional Health Department, Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital no. 5, Kyiv, Ukraine

## Testosterone and cardiovascular risk

**SUMMARY.** Cardiovascular diseases are considered to be a world-wide problem. Regardless all up-to-date treatment goals, patients with ischaemic heart disease (IHD) still have a high morbidity and mortality rate. Testosterone is one of the best-studied hormones within the different IHD forms. The effect of testosterone on various human body systems has become interesting to scientists, therefore, the action mechanisms of the hormone have been studied. “Central” and “peripheral” effects terms are used for different testosterone effects characterizing the action of the hormone on cardiac and extracardiac structures. The central effects include the influence on cardiomyocytes and electrophysiology. The peripheral effects include the action on blood vessels, baroreceptor reactivity, skeleton muscles, and erythropoiesis. The modern knowledge about testosterone peripheral effects is able to explain the useful effects of the hormone during the chronic form of IHD. Although, the central cardiac testosterone effects are still studying.

**KEYWORDS:** central and peripheral testosterone effects, cardiomyocytes, electrophysiology, heart failure, vasodilatation.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

#### REFERENCES

1. Klein JP, Moeschberger ML. Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data. New York, NY: Springer-Verlag; 1997.
2. Allison PD. Survival Analysis Using the SAS System: A Practical Guide. Cary, NC: SAS Institute; 1995.
3. Harman S, Metter E, Tobin J, Pearson J. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone in healthy men: Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:724–31.
4. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, Lin YL, Goodwin JS. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother.* 2014;23:123–40.
5. Liverman C, Blazer D. Testosterone and Aging: Clinical Research Directions. Washington, DC: Institution of Medicine; 2004.
6. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001–2011. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1465–6.
7. US Food and Drug Administration [Internet]. Topical testosterone gel products (marketed as AndroGel 1 % and Testim 1 %): secondary exposure of children to topical testosterone products. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm189806.htm>.
8. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, Wu FC. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:639–50.
9. Caminiti G, Volterrani M, Illamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle

- 
- performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:914–27.
10. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, Hull L, Swerdloff RS. Long-term testosterone gel treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;89:2085–98.
11. Malkin CJ, Jones TH, Channer KS. The effect of testosterone on insulin sensitivity in men with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:44–50.
12. Layton JB, Meier CR, Sharpless J, Sturmer T, Jick SS, Brookhart MA. Testosterone lab testing and initiation in the United Kingdom and the United States, 2000–2011. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:835–42.
13. Kettmann S. Are we not man enough? *The New York Times*. 2011 Dec 17;page SR1.
14. Swerdloff RS, Wang C. Androgens and the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:349–62.
15. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Boloña ER, Sideras K, Uruga MV, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:29–39.
16. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(11):1451–7.
17. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT, Erwin PJ, Bhasin S, Montori VM. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2560–75.
18. Xu L, Freemam G, Cowling BJ, Schooling M. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*. 2013;11:1–12.
19. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109–22.
20. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, Barqawi A, Woning G, Wierman ME, Plomondon ME, Rumsfeld JS, Ho PM. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310:1829–36.
21. Seftel AD, Morgentaler A. Does testosterone increase the risk of cardiovascular event? *J Urol*. 2014;192:1–3.
22. Morgentaler A, Kacker R. Andrology: testosterone and cardiovascular disease risk-deciphering the statistics. *Nat Rev Urol*. 2014;11:131–2.
23. Jones TH, Channer KS. Deaths and cardiovascular events in men receiving testosterone. *JAMA*. 2014;311:962–3.
24. Basaria S. Need for standardising adverse event reporting in testosterone trials. *Evid Based Med*. 2014;19:32–3.
25. Traish AM, Kypreos KE. Testosterone and cardiovascular disease: an old idea with modern clinical implications. *Atherosclerosis*. 2010;214:244–8.
26. Saad F. Androgen therapy in men with testosterone deficiency: can testosterone reduce the risk of cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:52–9.
27. Channer KS. Endogenous testosterone levels and cardiovascular disease in healthy men. *Heart*. 2011;97:867–9.
28. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and abnormal plasma testosterone. *J Androl*. 2009;30:726–33.

29. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl.* 2009;30:477–81.
30. Lundh B, Gardner FH. The effect of testosterone in pharmacological doses on plasma volume and on some serum proteins in patients with sickle cell anemia and in sexually impotent men. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971;28:72–8.
31. Johannson G, Gibney J, Wolthers T, Leung KC, Ho KK. Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3989–94.
32. Quan A, Chakravarty S, Chen JK, Chen JC, Loleh S, Saini N, Harris RC, Capdevila J, Quigley R. Androgens augment proximal tubule transport. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287:F452–F459.
33. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation.* 1995;91:2742–7.
34. D'Andrea A, Caso P, Salerno G, Scarafilo R, De Corato G, Mita C, Di Salvo G, Severino S, Cuomo S, Liccardo B, Esposito N, Calabrò R. Left ventricular early myocardial dysfunction after chronic misuse of anabolic androgenic steroids: a Doppler myocardial and strain imaging analysis. *Br J Sports Med.* 2007;41:149–55.
35. Karila TA, Karjalainen JE, Mantysaari MJ, Viitasalo MT, Seppala TA. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependent increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med.* 2003;24:337–43.
36. Klabunde CN, Warren JL, Legler JM. Assessing comorbidity using claims data: an overview. *Med Care.* 2002;40:IV-26–IV-35.

Стаття надійшла в редакцію 14.12.2017 р.