

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-404-414

## Параметры липидного профиля у мужчин с ишемической болезнью сердца в различных возрастных категориях в связи с уровнем половых гормонов

О.В. Цыганкова<sup>1, 2</sup>, О.В. Тимошенко<sup>1</sup>, Л.Д. Латынцева<sup>1</sup>, В.В. Веретюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»  
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бариса Богаткова, 175/1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

### Аннотация

Цель исследования – изучить основные компоненты липидного спектра сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня эстрадиола (Е2), тестостерона (Т) и возраста. **Материал и методы.** Обследован 161 мужчина в возрасте 35–65 лет (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль] 53,1 [40,1; 59,4] года) с инфарктом миокарда, перенесенным не ранее чем за 30 дней до включения в исследование. Пациенты разделялись на группы по возрасту (35–55 и 56–65 лет), а также в соответствии с содержанием половых гормонов:  $T \geq 12$  нмоль/л и  $T < 12$  нмоль/л,  $E2 \geq 0,194$  нмоль/л и  $E2 < 0,194$  нмоль/л при двукратном определении. **Результаты.** Из изучаемых компонентов липидограммы наибольшее количество значимых изменений у мужчин с ИБС в различных группах в зависимости от возраста и уровня половых стероидов имело содержание триглицеридов (ТГ). У мужчин в возрасте 35–55 и 56–65 лет при наличии гипогонадизма концентрация ТГ была больше в сравнении со сверстниками с нормальным уровнем андрогена. В старшей возрастной группе, относительно более молодых пациентов мужского пола, как при сравнении когорты мужчин с низким Т, так и с его нормальными значениями содержание ТГ также было больше. В группах пациентов с уровнем  $T > 12$  нмоль/л и  $\leq 12$  нмоль при контроле роста и массы тела отмечается его статистически значимая прямая ассоциация в группе лиц 56–65 лет с концентрацией ТГ ( $r = 0,483$ ,  $p = 0,023$  и  $r = 0,549$ ,  $p = 0,008$  соответственно). Обнаружено, что у пациентов с ИБС в возрастных группах 35–55 лет и 56–65 лет при содержании  $E2 \geq 0,194$  нмоль/л уровень ТГ был выше, чем у мужчин с нормальной концентрацией эстрогена ( $p = 0,008$  и  $p = 0,033$  соответственно). При парциальном корреляционном анализе с контролем роста и массы тела у мужчин 35–55 лет с ИБС обнаружена статистически значимая связь уровня  $E2 \geq 0,194$  нмоль/л с содержанием ТГ ( $r = 0,566$ ,  $p = 0,009$ ), аналогичная, независимая от антропометрических показателей связь верифицирована и в более старшей возрастной группе ( $r = 0,316$ ,  $p = 0,011$ ). При многофакторном анализе уровень ТГ определялся концентрацией Е2, другие рассматриваемые переменные статистически значимо на него не влияли. **Заключение.** Гипогонадизм у мужчин в каждой изучаемой возрастной группе ассоциирован с повышенной концентрацией ТГ. Значимую роль в развитии гипертриглицеридемии у пациентов с ИБС играет гиперэстрогемия в обеих возрастных группах, являясь самостоятельным, независимым от андрогенного статуса, проатерогенным фактором.

**Ключевые слова:** эстрадиол, тестостерон, мужчины, ишемическая болезнь сердца, липиды, половые гормоны.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

**Вклад авторов.** Цыганкова О.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных материалов, написание текста, финальное редактирование рукописи; Тимошенко О.В. – анализ полученных материалов, написание текста; Латынцева Л.Д. – редактирование и финальное утверждение рукописи. Веретюк В.В. – анализ полученных материалов, написание текста.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Автор для переписки:** Цыганкова О.В., e-mail: oksana\_c.nsk@mail.ru

**Для цитирования:** Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Латынцева Л.Д., Веретюк В.В. Параметры липидного профиля у мужчин с ишемической болезнью сердца в различных возрастных категориях в связи с уровнем половых гормонов. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 404–414. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-404-414

## Lipid profile parameters in men with coronary heart disease in different age categories in connection with sex hormone level

O.V. Tsygankova<sup>1, 2</sup>, O.V. Timoshchenko<sup>1</sup>, L.D. Latyntseva<sup>1</sup>, V.V. Veretyuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

<sup>2</sup> *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education  
“Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation  
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia*

### Abstract

Aim of the study was to investigate the main components of the lipid spectrum of blood serum in patients with coronary artery disease, depending on the level of estradiol (E2), testosterone (T) and age. **Material and methods.** We examined 161 men aged 35–65 years (median [lower quartile; upper quartile] 53.1 [40.1; 59.4] years) with a history of myocardial infarction more than 30 days before inclusion in the study. Patients were divided into groups by age (35–55 and 56–65 years), as well as according to the content of sex hormones:  $T \geq 12$  nmol/l and  $T < 12$  nmol/l,  $E2 \geq 0.194$  nmol/l and  $E2 < 0.194$  nmol/l with double determination. **Results.** Of the studied components of the lipid profile, the greatest number of significant changes in men with coronary artery disease in different groups, depending on age and levels of sex steroids, had triglyceride (TG) level. In men aged 35–55 and 56–65 years with hypogonadism, TG concentration was higher compared to peers with normal androgen levels. In the older age group, relatively younger male patients, both when comparing a cohort of men with low T and with its normal values, TG content was also higher. In groups of patients with T level  $> 12$  nmol/l and  $\leq 12$  nmol, when controlling for height and body weight, there is a statistically significant direct association of age in men of 56–65 years with TG concentration ( $r = 0.483$ ,  $p = 0.023$  and  $r = 0.549$ ,  $p = 0.008$ , respectively). It was found that in patients with coronary artery disease in the age groups of 35–55 years and 56–65 years with  $E2$  content  $\geq 0.194$  nmol/l, the TG level was higher than in men with normal estrogen concentration ( $p = 0.008$  and  $p = 0.033$ , respectively). In a partial correlation analysis with control of height and body weight in men aged 35–55 years with coronary artery disease, a statistically significant relationship was found between the level of  $E2 \geq 0.194$  nmol/l and TG content ( $r = 0.566$ ,  $p = 0.009$ ), a similar relationship independent of anthropometric parameters was verified and in the older age group ( $r = 0.316$ ,  $p = 0.011$ ). In a multivariate analysis, the level of TG was determined by E2 concentration, the other variables under consideration did not statistically significantly affect it. **Conclusions.** Hypogonadism in men in each age group studied is associated with elevated TG content. A significant role in the development of hypertriglyceridemia in men is played by hyperestrogenemia in both age groups, being an independent, independent of androgenic status, proatherogenic factor.

**Keywords:** estradiol, testosterone, men, coronary artery disease, lipids, sex hormones.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The work was partially carried out according to the State assignment within the framework of budget theme No. 122031700094-5.

**Contribution of the authors.** Tsygankova O.V. – concept and design of the study, collection and analysis of materials obtained, writing the text, final editing of the manuscript; Timoshchenko O.V. – analysis of received materials, writing text; Latyntseva L.D. – editing and final approval of the manuscript. Veretyuk V.V. – analysis of received materials, writing text.

All authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate examination and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

**Correspondence:** Tsygankova O.V., e-mail: oksana\_c.nsk@mail.ru

**Citation:** Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Latyntseva L.D., Veretyuk V.V. Lipid profile parameters in men with coronary heart disease in different age categories in connection with sex hormone level. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 404–414. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-404-414

## Введение

Гендерспецифические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), давно привлекают внимание исследователей, поскольку данная патология продолжает оставаться основной причиной заболеваемости и смертности среди мужчин и женщин в РФ [1]. Особое внимание в этой связи обращено на уровень основных половых гормонов у лиц обоих полов при ССЗ, что находит отражение в рекомендациях, основанных на фактических данных и учитывающих гендерные аспекты (evidence-based gender-specific guidelines), выпущенных американской и европейской кардиологическими ассоциациями [2]. Долгое время общепринятой являлась позиция, согласно которой эстрогены у женщин обладают протективным действием в отношении ССЗ, а андрогены – негативным [3–6]. Действительно, в постменопаузе на фоне эстрогеновой недостаточности организм женщины особенно уязвим в отношении становления и прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертензии, нарушений липидного, углеводного и жирового обмена, коагуляционного гомеостаза [7, 8].

С другой стороны, накапливаются данные, свидетельствующие о негативном влиянии эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, как у женщин, так и у мужчин. Так, их действие приводит к возрастанию уровня триглицеридов (ТГ) и высокочувствительного С-реактивного белка, за счет различных механизмов они способствуют повышению свертываемости крови, увеличивая содержание протромбина и снижая концентрацию антитромбина III [9, 10]. В работе С.О. Mendivil et al. не обнаружено достоверных различий между уровнем атерогенных фракций липопротеинов в мужской и женской выборках, сопоставимых по возрасту [11].

В большинстве работ из числа 41 наиболее известного исследования взаимосвязи уровня тестостерона (Т) и ССЗ, проанализированных в обзоре F.C. Wu, A. Von Eckardstein, не обнаружено связей между уровнем эндогенных андрогенов и сердечно-сосудистыми событиями у

лиц обоих полов [12]. В то же время в мужском организме не только Т, но и эстрогены модулируют клиническое течение и патофизиологические механизмы развития ИБС [13]. Учитывая потенциальный противовоспалительный и антиоксидантный потенциал эстрогенов [7, 8, 14], можно предполагать их протективное действие в отношении развития дислипидемии, окислительного стресса, нарушений обмена нелипидных биомаркеров атерогенеза, лизосомальной цитотоксичности и, следовательно, атеросклероза коронарных артерий у мужчин. Липиды – стратегический фактор риска ССЗ, нуждающийся в оценке и модификации у пациентов с ИБС. Учитывая литературные данные о тесной взаимосвязи половых стероидов с ключевыми липидными показателями, цель проведенного нами исследования заключалась в изучении основных компонентов липидного спектра сыворотки крови у пациентов с ИБС в зависимости от уровня эстрадиола (Е2), Т и возраста.

## Материал и методы

В одномоментное наблюдательное сравнительное исследование включен 161 мужчина в возрасте 35–65 лет (53,1 [40,1; 59,4] года, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль] (Me [Q1; Q3])) с ИМ, перенесенным не ранее чем за 30 дней до включения в исследование, который подтвержден документально в соответствии с международными диагностическими критериями (Third Universal definition of myocardial infarction), ESC/ACCF/ANA/WHF Expert Consensus Document, 2012). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренном локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» г. Новосибирска (протокол № 4 от 06.03.2007). Пациенты разделялись на группы по возрасту, согласно дизайну протокола GENESIS-PRAXY, 2012 [15] (35–55 и 56–65 лет, первая и вторая возрастные группы соответственно), а также в соответствии с уровнем половых гормонов:  $T \geq 12$  нмоль/л и  $T < 12$  нмоль/л (согласно критериям Меж-

дународного общества по изучению вопросов старения мужчин (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM), 2014),  $E2 \geq 0,194$  нмоль/л и  $E2 < 0,194$  нмоль/л (референсные значения лаборатории) при двукратном определении.

Критерии исключения: некоронарогенные заболевания миокарда, перенесенный острый коронарный синдром или операции по реваскуляризации миокарда менее четырех недель до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), вторичная артериальная гипертензия, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, тяжелая печеночная или почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3Б-5 стадии), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, злокачественные новообразования, эндокринные заболевания (кроме сахарного диабета 2 типа), инсулинотерапия, алкогольная и наркотическая зависимость, прием препаратов, содержащих половые гормоны или влияющие на их обмен.

Возраст первого ИМ для мужчин составил 46,1 [38,2; 52,4] года, повторный ИМ перенесли 43 пациента (26,7 %), острый коронарный синдром без подъема сегмента ST – 83 больных (51,6 %), частота хирургической реваскуляризации миокарда равнялась 47,8 % (77 человек). Длительность ИБС была представлена следующим образом: до 5 лет – 42,5 %, от 5 до 10 лет – 34,8 %, от 10 до 20 лет – 15,1 %, более 20 лет – 7,6 %, что отражает преобладание давности заболевания до 10 лет более чем у 70 % пациентов. В клинической структуре ИБС превалировала стабильная стенокардия напряжения I–II ФК (67 %), отсутствие ангинозных болей зарегистрировано в 28,5 % случаев, причем наиболее часто в первой возрастной группе. Хроническая сердечная недостаточность имела место у 120 (75 %) мужчин: I–II ФК – у 105 (87,2 %), III ФК – у 15 (12,8 %), III ФК регистрировался лишь во второй возрастной группе. Артериальная гипертензия встречалась у 117 человек (72,4 %), систолическое артериальное давление составило  $149,18 \pm 10,45$  мм рт. ст. (среднее  $\pm$  стандартное отклонение,  $M \pm SD$ ), диастолическое –  $80,77 \pm 5,85$  мм рт. ст. Сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 30 человек (18,6 %), начальные нарушения углеводного гомеостаза в виде изменения толерантности к глюкозе или гликемии натощак верифицированы у 14 мужчин (8,6 %). В качестве липидмодифицирующей терапии использовались статины: в первой возрастной группе – у 20,5 % человек, во второй – у 37,2 %.

Клиническое обследование включало в себя антропометрию: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер, артериальное давление, традиционное физикальное исследование. Для определения базальных биохимических характеристик и уровня гормонов кровь забирали в утреннее время натощак. Содержание гормонов измеряли иммуноферментным методом с применением тест-систем «Эстрадиол-ИФА» (ООО «Хема», Россия; норма для мужчин – 0,029–0,194 нмоль/л), «Тестостерон-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия; норма для мужчин – 4,5–35,4 нмоль/л), Insulin Elisa EIA-2935 (DRG Diagnostics, Германия; норма – 2–25 мкЕд/мл). Наличие инсулинорезистентности оценивали путем вычисления индекса НОМА-R:  $НОМА-R = \text{уровень глюкозы в крови натощак в плазме венозной крови (ммоль/л)} \times \text{базальный уровень инсулина (мкЕд/мл)} / 22,5$ . Параметры липидного спектра сыворотки крови (содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, ТГ), определяли энзиматическим колориметрическим методом (Vital Diagnostics, Россия).

Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью метода Колмогорова – Смирнова. Признаки, имеющие нормальное распределение, представлены как  $M \pm SD$ , переменные с отличным от нормального распределением – как  $Me [Q1; Q3]$ , для проверки различий между группами применяли соответственно  $t$ -тест Стьюдента и непараметрический тест Манна – Уитни. Ассоциации признаков оценивали с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена  $r$ ), многофакторного ковариационного анализа, с использованием парциального корреляционного анализа проводилась стандартизация по росту-весовым показателям. Во всех процедурах статистического анализа различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Оценены ведущие компоненты липидограммы у мужчин с имеющейся ИБС в зависимости от возраста и сывороточных уровней основного андрогена – Т (табл. 1).

У мужчин с ИБС в возрасте 35–55 лет при содержании  $T \leq 12$  нмоль/л концентрации ОХС, ХС ЛПНП и ТГ были значимо больше, чем у пациентов с нормальным уровнем андрогена ( $p < 0,05$ ). У пациентов старше 55 лет содержание ОХС и ТГ также было больше при низких концентрациях Т, чем при его уровне

Таблица 1

Липидные показатели у мужчин с ИБС в зависимости от возраста и уровня Т

Table 1

Lipid parameters in men with coronary artery disease, depending on age and testosterone level

Содержание липида, ммоль/л / Total lipid, mmol/l	35–55 лет / 35–55 years old		56–65 лет / 56–65 years old	
	1. Т > 12, n = 22	2. Т ≤ 12, n = 24	3. Т > 12, n = 64	4. Т ≤ 51, n = 24
ОХС / Total cholesterol	5,02 [3,84; 6,20]*	6,09 [4,60; 7,32] <b>p<sub>1-2</sub> = 0,018</b>	4,87 [4,40; 5,40] <b>p<sub>1-3</sub> = 0,418</b>	6,32 [4,63; 7,18] <b>p<sub>2-4</sub> = 0,815</b> <b>p<sub>3-4</sub> = 0,039</b>
ХС ЛПВП / HDL cholesterol	0,97 ± 0,48	0,82 ± 0,10 <b>p<sub>1-2</sub> = 0,819</b>	0,95 ± 0,32 <b>p<sub>1-3</sub> = 0,701</b>	0,86 ± 0,22 <b>p<sub>2-4</sub> = 0,601</b> <b>p<sub>3-4</sub> = 0,704</b>
ХС ЛПНП / LDL cholesterol	2,88 ± 0,70	4,06 ± 0,86 <b>p<sub>1-2</sub> = 0,027</b>	3,55 ± 0,79 <b>p<sub>1-3</sub> = 0,322</b>	4,54 ± 0,69 <b>p<sub>2-4</sub> = 0,480</b> <b>p<sub>3-4</sub> = 0,072</b>
ТГ / Triglycerides	1,08 [0,72; 1,43]*	2,60 [1,94; 4,62]* <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>	2,02 [1,33; 2,33]* <b>p<sub>1-3</sub> = 0,009</b>	3,26 [0,93; 3,81] <b>p<sub>2-4</sub> = 0,002</b> <b>p<sub>3-4</sub> = 0,037</b>

Примечание. Т > 12 – группа лиц с содержанием Т > 12 нмоль/л, Т ≤ 12 – группа лиц с содержанием Т ≤ 12 нмоль/л.

Note. Т > 12 is a group of people with testosterone content > 12 nmol/l, Т ≤ 12 is a group of people with testosterone content Т ≤ 12 nmol/l.

>12 нмоль/л ( $p = 0,039$  и  $p = 0,037$  соответственно). Кроме этого выявлено, что у больных ИБС мужчин как с достаточным уровнем андрогена, так и при его дефиците концентрация ТГ была выше в старшей возрастной группе относительно более молодых людей ( $p = 0,009$  и  $p = 0,002$  соответственно).

Использование парциального корреляционного анализа с контролем роста и массы тела продемонстрировало, что у больных ИБС мужчин 35–55 лет содержание Т ≤ 12 нмоль/л статистически значимо прямо ассоциировано с уровнем ХС ЛПНП ( $r = 0,348$ ,  $p = 0,027$ ), ТГ ( $r = 0,470$ ,  $p = 0,002$ ) и не связано с концентрацией ОХС ( $r = 0,194$ ,  $p = 0,478$ ). У мужчин в возрастной декаде 56–65 лет оказалась независимой от роста и массы тела связь уровня Т ≤ 12 нмоль/л с содержанием ТГ ( $r = 0,487$ ,  $p = 0,001$ ), а связь с содержанием ОХС зависела от антропометрических показателей ( $r = 0,227$ ,  $p = 0,105$ ). В группах пациентов с уровнем Т > 12 нмоль/л и ≤12 нмоль при контроле роста и массы тела отмечается ее статистически значимая прямая ассоциация у лиц 56–65 лет с концентрацией ТГ ( $r = 0,483$ ,  $p = 0,023$  и  $r = 0,549$ ,  $p = 0,008$  соответственно).

Далее нами были изучены показатели липидного обмена у мужчин, больных ИБС, в зависимости от возраста и уровня Е2 (табл. 2).

Обнаружено, что у пациентов с ИБС первой и второй возрастных групп при содержании Е2 ≥ 0,194 нмоль/л уровень ТГ был выше, чем у мужчин с нормальным уровнем эстрогена ( $p = 0,008$  и  $p = 0,033$  соответственно). При парциальном корреляционном анализе с контролем роста и массы тела у мужчин 35–55 лет с ИБС обнаружена статистически значимая связь уровня Е2 ≥ 0,194 нмоль/л с концентрацией ТГ ( $r = 0,566$ ,  $p = 0,009$ ), аналогичная, независимая от антропометрических показателей связь верифицирована и в более старшей возрастной группе ( $r = 0,316$ ,  $p = 0,011$ ). Другие показатели липидограммы в различных возрастных группах, а также при различной эстрогенной насыщенности в рамках одной возрастной категории не различались.

Корреляционный анализ показал, что концентрация антиатерогенного ХС ЛПВП обратно ассоциирована с величиной ОТ ( $r = -0,573$ ,  $p < 0,001$ ), уровнем Е2 ( $r = -0,576$ ,  $p < 0,001$ ), индексом НОМА-Р ( $r = -0,575$ ,  $p = 0,003$ ) и гликемией ( $r = -0,350$ ,  $p = 0,023$ ). Обнаружены прямые связи содержания ТГ с ОТ ( $r = 0,533$ ,  $p < 0,001$ ), Е2 ( $r = 0,547$ ,  $p < 0,001$ ), индексом НОМА-Р ( $r = 0,455$ ,  $p = 0,017$ ), концентрацией глюкозы плазмы крови натощак ( $r = 0,382$ ,  $p = 0,005$ ) и обратная ассоциация с уровнем Е2

Таблица 2

Липидные показатели у мужчин с ИБС в зависимости от возраста и уровня E2

Table 2

Lipid parameters in men with coronary artery disease, depending on age and estradiol level

Содержание липида, ммоль/л / Total lipid, mmol/l	35–55 лет / 35–55 years old		56–65 лет / 56–65 years old	
	1. E2 ≥ 0,194, n = 12	2. E2 < 0,194, n = 34	3. E2 ≥ 0,194, n = 37	4. E2 < 0,194, n = 78
ОХС / Total cholesterol	5,03 [3,80; 6,20]	4,93 [4,65; 6,25] p <sub>1-2</sub> = 0,467	5,72 [4,60; 6,44] p <sub>1-3</sub> = 0,208	5,53 [4,85; 6,51] p <sub>2-4</sub> = 0,138 p <sub>3-4</sub> = 0,380
ХС ЛПВП / HDL cholesterol	0,80 ± 0,12	0,93 ± 0,45 p <sub>1-2</sub> = 0,503	0,86 ± 0,21 p <sub>1-3</sub> = 0,247	0,95 ± 0,42 p <sub>2-4</sub> = 0,867 p <sub>3-4</sub> = 0,774
ХС ЛПНП / LDL cholesterol	3,53 ± 1,22	3,47 ± 1,19 p <sub>1-2</sub> = 0,583	3,62 ± 0,84 p <sub>1-3</sub> = 0,596	4,23 ± 1,02 p <sub>2-4</sub> = 0,704 p <sub>3-4</sub> = 0,603
ТГ / Triglycerides	3,61 [1,31; 4,27]	1,14 [0,85; 1,45] p <sub>1-2</sub> = <b>0,008</b>	3,31 [1,17; 3,79] p <sub>1-3</sub> = 0,265	1,73 [1,00; 2,39] p <sub>2-4</sub> = 0,058 p <sub>3-4</sub> = <b>0,033</b>

Примечание. E2 ≥ 0,194 – группа лиц с содержанием E2 ≥ 0,194 нмоль/л, E2 < 0,194 – группа лиц с содержанием E2 < 0,194 нмоль/л.

Note. E2 ≥ 0,194 is a group of people with estradiol content ≥ 0,194 nmol/l, E2 < 0,194 is a group of people with estradiol content E2 < 0,194 nmol/l.

( $r = -0,547$ ,  $p < 0,001$ ). Представляется значимой в свете возможностей синтеза эстрогенов из андрогенов зарегистрированная нами обратная связь между содержанием Т и E2 ( $r = -0,612$ ,  $p = 0,013$ ). Также с помощью многофакторного анализа оценены ассоциации уровня ТГ с концентрацией E2, Т и инсулин-глюкозными показателями у мужчин, больных ИБС, первой возрастной группы (табл. 3). В данной категории пациентов определяющими факторами в отношении уровня ТГ явились содержание глюкозы и E2.

Далее нами выполнена оценка ассоциаций липидных показателей с половыми гормонами и метаболическими характеристиками у мужчин с имеющейся ИБС в возрасте старше 55 лет. Зафиксировано, что уровень ХС ЛПВП обратно ассоциирован с концентрацией глюкозы крови натощак ( $r = -0,392$ ,  $p < 0,001$ ), ОТ ( $r = -0,478$ ,  $p < 0,001$ ) и индексом НОМА-R ( $r = -0,306$ ,  $p = 0,004$ ), связи между содержанием ТГ и этими переменными были прямыми. Уровень ТГ также отрицательно коррелирует с содержанием Т ( $r = -0,513$ ,  $p < 0,001$ ) и положительно – с кон-

Таблица 3

Многофакторный анализ ассоциаций содержания ТГ с ОТ, уровнем Т, E2, глюкозы крови и индексом НОМА-R у пациентов с ИБС 35–55 лет

Table 3

Multivariate analysis of associations of triglyceride content with waist circumference, testosterone, estradiol, blood glucose concentration and HOMA-R index in patients with coronary artery disease aged 35–55 years

Характеристика модели / Model characteristics	Сумма квадратов III типа / Type III sum of squares	F	p
Скорректированная модель / Adjusted Model	41,2	15,3	<b>&lt;0,001</b>
Содержание глюкозы крови / Blood glucose content	17,0	25,2	<b>&lt;0,001</b>
Содержание E2 / Estradiol content	8,9	12,8	<b>0,008</b>
Индекс НОМА-R / HOMA-R index	0,2	0,3	0,621
ОТ / Waist circumference	0,03	0,04	0,841
Содержание Т / Testosterone content	0,02	0,03	0,703

Таблица 4

Многофакторный анализ ассоциаций содержания ТГ с уровнем глюкозы крови, ОТ, индексом НОМА-R, концентрацией Т  $\leq 12$  нмоль/л и Е2 у пациентов с ИБС старше 55 лет

Table 4

Multivariate analysis of associations of triglyceride content with blood glucose level, waist circumference, HOMA-R index, testosterone concentration  $\leq 12$  nmol/l and E2 content in patients with coronary artery disease older than 55 years

Характеристика модели / Model characteristics	Сумма квадратов III типа / Type III sum of squares	F	p
Скорректированная модель / Adjusted Model	15,9	4,7	<b>0,004</b>
Содержание Е2 / Estradiol content	7,8	6,3	<b>0,001</b>
Содержание Т $\leq 12$ нмоль/л / T content $\leq 12$ nmol/l	3,2	5,8	0,059
Индекс НОМА-R / HOMA-R index	2,9	2,6	0,111
Содержание глюкозы крови / Blood glucose content	0,6	0,5	0,479
ОТ / Waist circumference	0,08	0,08	0,784

центрацией Е2 ( $r = 0,429$ ,  $p = 0,008$ ). Уровень ХС ЛПНП обратно коррелировал с содержанием Т  $\leq 12$  нмоль/л ( $r = -0,345$ ,  $p = 0,009$ ) и прямо – с концентрацией инсулина ( $r = 0,257$ ,  $p = 0,016$ ). Во второй возрастной группе мужчин с ИБС также сохраняется обнаруженная ранее у пациентов 35–55 лет отрицательная корреляция средней силы между уровнем Т и Е2 ( $r = -0,517$ ,  $p = 0,006$ ).

Изучено влияние показателей инсулин-глюкозного гомеостаза, содержания Т  $\leq 12$  нмоль/л и Е2 на уровень ТГ у пациентов с ИБС возрастной декады 56–65 лет с помощью ковариационного анализа (табл. 4). В данной категории пациентов уровень ТГ определялся содержанием Е2, другие рассматриваемые переменные статистически значимо на него не влияли.

### Обсуждение

Многоцентровое наблюдательное исследование, проведенное в 11 городах России, ЭССЕ-РФ, с количеством участников 18305 оценивало распространенность ведущих сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе гиперхолестеринемии, которая встречалась с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин: в 58,4 и 56,3 % случаев соответственно, гипертриглицеридемия, напротив, была свойственна мужчинам чаще (30,8 %), чем лицам женского пола (22,8 %) [16]. Данные особенности дислипидемии у мужчин согласуются с результатами нашего исследования. Из изучаемых компонентов липидограммы наибольшее количество значимых изменений у мужчин с ИБС в различных группах в зависимости от возраста и уровня половых стероидов имел уровень ТГ.

По данным нашего исследования, у мужчин в возрасте 35–55 и 56–65 лет при уровне

Т  $\leq 12$  нмоль/л концентрация ТГ была больше ( $p < 0,001$  и  $p = 0,037$  соответственно) в сравнении со сверстниками с нормальным уровнем андрогена. В старшей возрастной группе, относительно более молодых пациентов мужского пола, как при сравнении когорты мужчин с низкой концентрацией Т, так и с его нормальными значениями уровень ТГ также был выше ( $p = 0,002$  и  $p = 0,009$  соответственно), акцентируя роль возраста в формировании гипертриглицеридемии у мужчин с ИБС, независимо от андрогенного статуса. Т.Н. Chung et al. в перекрестном исследовании, включающем 1055 мужчин старше 45 лет, которые прошли ежегодное медицинское обследование, определили, что соотношение ТГ/ХС ЛПВП обратно связано с уровнем Т у корейских мужчин среднего и пожилого возраста [17].

Схожие результаты получены I. Agledahl et al., которые сообщают об обратной связи концентрации Т с уровнем ТГ ( $p < 0,001$ ) и прямой – с уровнем ХС ЛПВП ( $p = 0,005$ ). Мужчины с неблагоприятным липидным профилем (содержание ХС ЛПВП  $< 0,90$  и ТГ  $> 1,8$  ммоль/л) имели значительно более низкий уровень общего Т ( $p = 0,004$ ) в анализах с поправкой на возраст и массу тела по сравнению с мужчинами с нормальным липидным профилем [18]. По данным литературы, мужчины с низкой концентрацией Т могут иметь высокий уровень ХС ЛПНП и ТГ и сниженное содержание ХС ЛПВП, хотя эта взаимосвязь осложнялась наличием ожирения и метаболическим синдромом, которые являются как причиной, так и следствием мужского гипогонадизма [19].

В эпидемиологическом исследовании R. Srinath et al., включающем более 1500 мужчин, изучались ассоциации уровня Т с развитием ишемического инсульта и других ишемических

поражений головного мозга атеросклеротического генеза. Авторы сообщают о связи уменьшения содержания Т с высокими показателями индекса массы тела (ИМТ), ОТ, частоты сахарного диабета, артериальной гипертензии, низким уровнем ХС ЛПВП. Не установлено связи между уровнем Т и концентрацией ХС ЛПВП, что авторы относят к ограничениям исследования, однако указывают, что в ранее проведенных работах связь между содержанием Т и параметрами липидограммы также была противоречивой и не всегда полностью объяснимой [20]. Таким образом, на основании наших и литературных данных складывается впечатление о наличии ассоциаций гипогонадного статуса у мужчин с «метаболическим» типом дислипидемии. По данным когортного исследования Н. Pospíšilová et al., среди мужчин от 20 до 78 лет низкий уровень Т коррелировал с более высоким ИМТ, ОТ, содержанием жира, ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ, глюкозы натощак, резистентностью к инсулину [21]. Представляется вполне вероятным, что андрогены и липиды связаны между собой не столько напрямую, но и через такие факторы, как ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

Классическое представление о Т как ключевом инструменте метаболического контроля [22], возможно, опосредовано его тесными взаимодействиями с инсулин-глюкозными, антропометрическими характеристиками и Е2, в который он активно метаболизируется у мужчин с абдоминальным ожирением [19, 23, 24]. В нашем исследовании верифицирован широкий спектр корреляционных связей липидных характеристик с содержанием половых гормонов (прямые корреляции уровня атерогенных компонентов липидограммы с концентрацией Е2 и обратные – с уровнем Т) и метаболическими показателями (ОТ, гликемия, инсулинемия, индекс НОМА-R). Отдельного внимания заслуживает отрицательная ассоциация между содержанием Т и Е2, выявленная у пациентов как 35–55 лет ( $r = -0,612$ ;  $p = 0,013$ ), так и 56–65 лет ( $r = -0,517$ ;  $p = 0,006$ ).

У пациентов с ИБС в 35–55 и 56–65 лет более высокий уровень ТГ регистрировался при содержании Е2  $\geq 0,194$  нмоль/л в сравнении с мужчинами с нормальным уровнем эстрогена ( $p = 0,008$  и  $p = 0,033$  соответственно). При проведении парциального корреляционного анализа с контролем роста и массы тела установлено, что полученные ассоциации статистически значимы. Как указано выше, у мужчин связь гиперэстрогемии с липидными нарушениями, возможно, является не причинно-следственной, а ассоциативной и может быть опосредована ги-

поандрогенией, инсулинорезистентностью, ожирением, нарушением углеводного обмена [24, 25]. В то же время в нашем исследовании с помощью ковариационного анализа определено, что у мужчин с ИБС в обеих изучаемых возрастных группах имеет место самостоятельная роль высокого уровня Е2 как проатерогенного фактора, который, наряду с индексом НОМА-R, гликемией и ОТ, прямо влиял на содержание ХС ЛПВП и ТГ ( $p < 0,01$ ).

Влияние эстрогенов на липидный спектр крови и состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин привлекает внимание исследователей. По данным одних авторов, высокий уровень Т в сыворотке связан со сниженным риском ССЗ у пожилых мужчин, в то время как другие исследователи сообщают о наибольшем риске смертности у пожилых мужчин с низким содержанием как Т, так и Е2 [26, 27]. D. Aripah et al. в своем исследовании с участием 954 мужчин молодого и среднего возраста показали, что уменьшение концентрации общего и свободного эндогенного Е2 связано с увеличением риска смертности от ССЗ [28]. Эти результаты не согласуются с данными исследования, проведенного на 3650 мужчинах в возрасте  $\geq 65$  лет, с оценкой смертности в течение 12 лет, которое отразило нелинейную связь содержания общего и свободного Е2 со смертностью от всех причин, в том числе от ССЗ [29]. Несмотря на некоторые все еще открытые вопросы, наши данные согласуются с преобладающей в литературе концепцией о том, что как низкий, так и высокий уровень эндогенных эстрогенов связан с увеличением риска атеросклероза и, впоследствии, с заболеваемостью и смертностью от ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом у мужчин [28, 30].

### Заключение

Из изучаемых компонентов липидограммы наибольшее количество значимых изменений у мужчин с ИБС в различных группах в зависимости от возраста и уровня половых стероидов имело содержание ТГ. У мужчин в возрасте 35–55 и 56–65 лет при наличии гипогонадизма концентрация ТГ как ключевого компонента «метаболической дислипидемии» была больше в сравнении со сверстниками с нормальным уровнем андрогена. В старшей возрастной группе относительно более молодых пациентов мужского пола у лиц как с низким, так и с нормальным уровнем Т содержание ТГ также было больше, акцентируя роль возраста в формировании гипертриглицеридемии у мужчин с ИБС, независимо от андрогенного статуса. Значимую

роль в развитии гипертриглицеридемии у мужчин играет гиперэстрогения в обеих возрастных группах, являясь самостоятельным, независимым от андрогенного статуса проатерогенным фактором. Данные особенности гормонального профиля мужчин можно учитывать при комплексной оценке индивидуального профиля сердечно-сосудистого риска.

### Список сокращений

Е2	— эстрадиол
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
ОТ	— окружность талии
ОХС	— общий холестерин
СД	— сахарный диабет
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
Т	— тестостерон
ТГ	— триглицериды
ФК	— функциональный класс
ХС ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности

### Список литературы / References

- Shal'nova S.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Jarovaja E.B., Balanova Ju.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.Je., Shljakh-to E.V., Bojcov S.A., Astakhova Z.T., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshtejn Ju.I., Efanov A.Ju., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Nedogoda S.V., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Chernyh T.M. ot imeni uchastnikov issledovaniya JeSSE-RF. Infarkt miokarda v populjacii nekotoryh regionov Rossii i ego prognosticheskoe znachenie. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*, 2022; 27 (6): 9–19. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952 (in Russ). [Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Астахова З.Т., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Недогода С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Черных Т.М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (6): 9–19. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952].
- Oertelt-Prigione S., Dalibert L., Verdonk P., Stutz E.Z., Klinge I. Implementation Strategies for Gender-Sensitive Public Health Practice: A European Workshop. *J. Womens Health (Larchmt)*, 2017 Nov; 26 (11): 1255–1261. doi: 10.1089/jwh.2017.6592
- Mali S., Kurosh I., Mohammadi S.M., Sarebanhasanbadi M. Serum free testosterone level in coronary artery disease in candidates for coronary artery bypass graft surgery: A cross-sectional study. *Int. J. Reprod Biomed.*, 2021; 19 (3): 293–302. doi: 10.18502/ijrm.v19i3.8577
- Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G., Ragino Yu.I., Platonov D.Yu., Pustovetova M.G. Faktory riska serdechno-sosudistyh zabolevanij. Vzgljad na zhenshinu. *Ateroskleroz*, 2014; 10 (1): 44–55 (in Russ). [Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г., Рагино Ю.И., Платонов Д.Ю., Пустоветова М.Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину. *Атеросклероз*, 2014; 10 (1): 44–55].
- Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G. Obmen polovyh gormonov v organizme muzhchiny cherez prizmu kardiovaskuljarnogo riska. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2014; 1 (14): 17–24 (in Russ). [Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2014; 1 (14): 17–24].
- Kaur H., Werstuck G.H. The Effect of Testosterone on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in Men: A Review of Clinical and Preclinical Data. *CJC Open*, 2021 May 17; 3 (10): 1238–1248. doi: 10.1016/j.cjco.2021.05.007
- Fortini F., Viecei Dalla Sega F., Caliceti C., Lambertini E., Pannuti A., Peiffer D.S., Balla C., Rizzo P. Estrogen-mediated protection against coronary heart disease: The role of the Notch pathway. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2019 May; 189: 87–100. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.02.008
- El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., Hodis H.N., Johnson A.E., Langer R.D., Limacher M.C., Manson J.E., Stefanick M.L., Allison M.A.; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2020 Dec 22; 142 (25): e506–e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912
- Aljenedil S., Hegele R.A., Genest J., Awan Z. Estrogen-associated severe hypertriglyceridemia with pancreatitis. *J. Clin. Lipidol.*, 2017 Jan-Feb; 11 (1): 297–300. doi: 10.1016/j.jacl.2016.12.006
- Ueda, Kazutaka & Fukuma, Nobuaki & Adachi, Yusuke & Numata, Genri & Tokiwa, Hiroyuki & Toyoda, Masayuki & Otani, Akira & Hashimoto, Masaki & Liu, Pang-Yen & Takimoto, Eiki. Sex Differences and Regulatory Actions of Estrogen in Cardiovascular System. *Frontiers in Physiology*, 2021; 12: 738218. doi: 10.3389/fphys.2021.738218
- Amaya-Montoya M., Pinzón-Cortés J.A., Silva-Bermúdez L.S., Ruiz-Manco D., Pérez-Matos M.C., Jiménez-Mora M.A., Mendivil C.O. ApoE and apoC-III-defined HDL subtypes: a descriptive study of their lecithin cholesterol acyl transferase and cholesteryl ester transfer protein content and activity. *Lipids Health Dis.*, 2020 May 25; 19 (1): 106. doi: 10.1186/s12944-020-01291-x

12. Wu F.C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocrinol. Rev.*, 2003; 99 (3): 183–217.
13. Aryan L., Younessi D., Zargari M., Banerjee S., Agopian J., Rahman S., Borna R., Ruffenach G., Umar S., Eghbali M. The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (12): 4314. doi: 10.3390/ijms21124314
14. Platonov D.Yu., Kostjuk T.A., Brandt A.I. et al. Kompleksnaja otsenka profilakticheskogo povedeniya v otnoshenii serdechno-sosudistyx zabolevanij i faktorov riska ikh razvitiya u bol'nykh gipertonicheskoy bolezni i hronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca. *Profilakticheskaya meditsina*, 2012; 15 (1): 26–31 (in Russ). [Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И. и др. Комплексная оценка профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Профилактика. медицина*, 2012; 15 (1): 26–31].
15. Pilote L., Karp I. GENESIS-PRAXY (GENdEr and Sex determinantS of cardiovascular disease: From bench to beyond-Premature Acute Coronary SYndrome). *Am. Heart J.*, 2012; 163 (5): 741–746.
16. Muromceva G.A., Koncevaja A.V., Konstantinov V.V. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnyh zabolevanij v rossijskoj populjacii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovanija JeSSE-RF. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*, 2014; 6: 4–11. (in Russ). [Муromцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2014; 6: 4–11].
17. Chung T.H., Kwon Y.J., Lee Y.J. High triglyceride to HDL cholesterol ratio is associated with low testosterone and sex hormone-binding globulin levels in Middle-aged and elderly men. *Aging Male*, 2020 Jun; 23 (2): 93–97. doi: 10.1080/13685538.2018.1501015
18. Agledahl I., Skjaerpe P.A., Hansen J.B., Svartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides: the Tromsø study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2008 May; 18 (4): 256–262. doi: 10.1016/j.numecd.2007.01.014
19. Feingold K.R. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins. 2023 Apr 6. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., Boyce A., Chrousos G., Corpas E., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K., Hofland J., Kalra S., Kaltsas G., Kapoor N., Koch C., Kopp P., Korbonsits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferrriere B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., New M., Purnell J., Sahay R., Shah A.S., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trencle D.L., Wilson D.P. (eds.) *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
20. Srinath R., Gottesman R.F., Golden H.S. et al. Association Between Endogenous Testosterone and Cerebrovascular Disease in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Stroke*, 2016; 47 (11): 2682–2688.
21. Pospíšilová H., Vaňková M., Hill M., Meloun M., Bendlová B., Dušková M., Stárka L. The differences between aromatizable and non-aromatizable androgens in relation to body composition and metabolic syndrome risk factors in men. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2012 Oct; 132 (1-2): 105–111. doi: 10.1016/j.jsmb.2012.02.005
22. Samaras N., Papadopoulou M.A., Samaras D., Ongaro F. Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review. *Clin. Interv. Aging.*, 2014 Jul 23; 9: 1175–1186. doi: 10.2147/CIA.S48918
23. Kurniawan L.B., Adnan E., Windarwati; Mulyono B. Insulin resistance and testosterone level in Indonesian young adult males. *Rom. J. Intern. Med.*, 2020 Jun 1; 58 (2): 93–98. doi: 10.2478/rjim-2020-0004
24. Dai W., Ming W., Li Y., Zheng H.Y., Wei C.D., Rui Z., Yan C. Synergistic Effect of a Physiological Ratio of Estradiol and Testosterone in the Treatment of Early-stage Atherosclerosis. *Arch. Med. Res.*, 2015 Nov; 46 (8): 619–629. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.11.003
25. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- $\alpha$  and GPER signalling. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2012 Apr 4; 351 (2): 269–278. doi: 10.1016/j.mce.2011.12.017
26. Ohlsson C. Barrett-Connor E. Bhasin S. et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MROS (osteoporotic fractures in men) study in Sweden. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011; 58: 1674–1681.
27. Kusters C.D., Paul K.C., Lu A.T., Ferruci L., Ritz B.R., Binder A.M., Horvath S. Higher testosterone and testosterone/estradiol ratio in men are associated with better epigenetic estimators of mortality risk. medRxiv [Preprint]. 2023 Feb 23; 2023.02.16.23285997. doi: 10.1101/2023.02.16.23285997
28. Apiah D., Luitel S., Nwabuo C.C. et al. Low Endogenous Estradiol Levels Are Associated with Elevated Risk of Cardiovascular Disease Mortality in Young and Middle-Aged Men in the United States. *Atherosclerosis*, 2022.
29. Laouali N., Brailly-Tabard S., Helmer C. et al. Oestradiol level, oestrogen receptors, and mortality in elderly men: the three-city cohort study. *Clin. Endocrinol.*, 2018; 89: 514–525.
30. Reiner Ž. Are endogenous sex hormones important for atherosclerotic cardiovascular disease risk in men? *Atherosclerosis*, 2022 Nov; 361: 32–33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.10.011

**Информация об авторах:**

**Оксана Васильевна Цыганкова**, д-р мед. наук, проф., Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, eLibrary SPIN: 1817-4484, e-mail: [oksana\\_c.nsk@mail.ru](mailto:oksana_c.nsk@mail.ru)

**Ольга Владимировна Тимошенко**, канд. мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, eLibrary SPIN: 2202-3800, e-mail: [lentis@yandex.ru](mailto:lentis@yandex.ru)

**Людмила Дмитриевна Латынцева**, канд. мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>, eLibrary SPIN: 8647-6536, e-mail: [ludmilanov2010@mail.ru](mailto:ludmilanov2010@mail.ru)

**Варвара Васильевна Веретюк**, ассистент кафедры, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>, eLibrary SPIN: 1718-1649, e-mail: [varmedic@gmail.com](mailto:varmedic@gmail.com)

**Information about the authors:**

**Oksana V. Tsygankova**, doctor of medical sciences, professor, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, eLibrary SPIN: 1817-4484, e-mail: [oksana\\_c.nsk@mail.ru](mailto:oksana_c.nsk@mail.ru)

**Olga V. Timoshchenko**, candidate of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, eLibrary SPIN: 2202-3800, e-mail: [lentis@yandex.ru](mailto:lentis@yandex.ru)

**Lydmila D. Latyntseva**, candidate of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>, eLibrary SPIN: 8647-6536, e-mail: [ludmilanov2010@mail.ru](mailto:ludmilanov2010@mail.ru)

**Varvara V. Veretyuk**, assistant of the department, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>, eLibrary SPIN: 1718-1649, e-mail: [varmedic@gmail.com](mailto:varmedic@gmail.com)

*Статья поступила* 02.08.2023

*После доработки* 11.08.2023

*Принята к печати* 27.09.2023

*Received*

02.08.2023

*Revision received*

11.08.2023

*Accepted*

27.09.2023

