

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ДЕФИЦИТА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Бейбалаева А.М., Кудяев М.Т., Гаджиева Т.А., Атаева З.Н., Гусейнова Р.К.

ФГБУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, e-mail: 89288350200@mail.ru

В работе проведено изучение взаимосвязи дефицита половых гормонов у мужчин и женщин с возникновением у них острого инфаркта миокарда (ОИМ). В исследование был включен 121 пациент: 65 мужчин и 56 женщин. Из обследованных мужчин выделили 2 группы: основная (45 мужчин, перенесших ОИМ, средний возраст $54,6 \pm 5,9$ года) и группа контроля – 20 здоровых мужчин (средний возраст $55,5 \pm 9,24$ года). Группа женщин также была подразделена на основную (36 женщин с ОИМ, средний возраст пациенток составил $59,2 \pm 0,7$ года) и группу контроля (20 здоровых женщин в постменопаузе, средний возраст которых составил $58,1 \pm 0,6$ года). Лабораторно-инструментальные методы обследования включали: общий и биохимический анализ крови, а именно определение параметров липидного обмена (общего холестерина (ОХ, ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП, ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), тропонина I (нг/мл), креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)). Всем обследованным пациентам методом иммуноферментного анализа проводилась оценка гормонального статуса: общего тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин. Уровень общего тестостерона крови у мужчин с ОИМ был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У мужчин данной группы в сравнении с группой контроля отмечаются более высокие значения концентраций ОХ ($p < 0,05$). При этом у мужчин и женщин 1-й группы показатели ТГ и ЛПНП возрастали, в отличие от аналогичных параметров во 2-й группе (на 26,7% и 50,0%; 36,0% и 47,8% соответственно; оба $p < 0,05$). Концентрация эстрадиола у женщин основной группы с ОИМ была статистически значимо ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольной группе. Значение ТГ в 1-й группе у женщин оказалось больше, чем у мужчин (на 26,3%; $p < 0,05$). У пациентов с ОИМ выявлены значимые изменения в гормональном профиле в сравнении со здоровыми лицами. У мужчин с ОИМ значения общего тестостерона были значимо ниже, чем у мужчин контрольной группы. У женщин с ОИМ в постменопаузе уровень эстрадиола был ниже в сравнении с группой контроля. У женщин с ОИМ установлено статистически значимое повышение уровня ТГ в сравнении с мужчинами 1-й группы.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, дефицит половых гормонов, анализ взаимосвязи/

STUDYING THE RELATIONSHIP OF SEX HORMONES DEFICIENCY AND THE APPEARANCE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN MEN AND WOMEN

Beybalaeva A.M., Kudaev M.T., Gadjeva T.A., Ataeva Z.N., Guseynova R.K.

Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Makhachkala, e-mail: 89288350200@mail.ru

The study of the relationship between deficiency of sex hormones in men and women with the occurrence of acute myocardial infarction (AMI) in them. The study included 121 patients: 65 men and 56 women. The examined men were divided into 2 groups: the main group (45 men who had AMI, mean age 54.6 ± 5.9 years) and the control group - 20 healthy men (mean age 55.5 ± 9.24 years). The group of women was also divided into the main group (36 women with AMI, the average age of the patients was 59.2 ± 0.7 years) and the control group (20 healthy postmenopausal women, the average age of which was 58.1 ± 0.6 years). Laboratory and instrumental examination methods included: general and biochemical blood tests, namely, parameters of lipid metabolism (total cholesterol (OH, mmol/l), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C, mmol/l), high-density lipoprotein cholesterol (CH - HDL, mmol/l), triglycerides (TG, mmol/l), troponin I (ng/ml), creatinine with calculation of glomerular filtration rate (GFR). and estradiol in women. The level of total blood testosterone in men with AMI was statistically significantly lower compared to the control group ($p < 0.05$). Men of this group, in comparison with the control group, have higher values of OX concentrations ($p < 0.05$). At the same time, in men and women of the 1st group, the indicators of TG and LDL increased in contrast to similar parameters in the 2nd group (by 26.7% and 50.0%; 36.0% and 47.8%; respectively; both $p < 0.05$). The concentration of estradiol in women of the main group with AMI was statistically significantly ($p < 0.05$) less than in the control group. The value of TG in the 1st group in women was higher than in men (by 26.3%; $p < 0.05$). In patients with AMI, significant changes in the hormonal profile were revealed in comparison with healthy individuals. In men with AMI, total testosterone values were significantly lower than in men in the control group. In postmenopausal women with AMI, the level of estradiol

was lower compared to the control group. In women with AMI, a statistically significant increase in the level of TG was found in comparison with men of the 1st group.

Keywords: acute myocardial infarction, sex hormone deficiency, relationship analysis.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ), продолжают оставаться основной причиной заболеваемости и смертности среди мужчин и женщин [1].

Гендерные особенности при ИМ давно привлекают внимание исследователей. Принято считать, что дефицит половых гормонов у мужчин и женщин – один из факторов риска ОИМ [2, 3, 4].

Предполагается, что низкие уровни тестостерона у мужчин также связаны не только с ССЗ, но и с другими хроническими заболеваниями, такими как метаболический синдром, диабет, дислипидемия, артериальная гипертония, почечная недостаточность, злокачественные новообразования. Несколько метаанализов и систематических обзоров четко связывают дефицит тестостерона с увеличением ССЗ и смертности. Так, Ruige и соавт. (2011) обнаружили, что более высокие уровни тестостерона были связаны со снижением риска сердечно-сосудистых событий у мужчин старше 70 лет (отношение рисков (ОР) 0,84; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,92), но не у молодых мужчин (ОР 1,01; 95% ДИ 0,95–1,08) [5]. В своем обзоре 2013 г. Oskui и иные сообщили о доказательствах, свидетельствующих о том, что мужчины с более низким уровнем эндогенного тестостерона более склонны к развитию ИБС в течение жизни [6]. Тяжесть ИБС также изучалась в зависимости от концентрации тестостерона в сыворотке крови. Существуют исследования, в которых была отмечена обратная зависимость между уровнем тестостерона в сыворотке и тяжестью ИБС, а именно: чем ниже уровень тестостерона в сыворотке, тем тяжелее степень ИБС [7], соответственно более высокий уровень тестостерона в сыворотке связан с меньшей тяжестью [6]. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за относительно небольшого размера выборки, включенной в каждое исследование. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшей оценки связи между низким уровнем тестостерона и тяжестью ИБС и ИМ в связи с тем, что механизм, с помощью которого дефицит тестостерона может усугубить течение ИБС, неизвестен.

Несмотря на то что женщины и мужчины разделяют большинство классических факторов риска, значимость и относительный вес этих факторов различны. У женщин существуют уникальные факторы риска, такие как репродуктивный статус, менопауза, прием оральных контрацептивов, гестационный диабет, позднее наступление беременности, ее искусственное прерывание, преэклампсия и др. [8, 9, 10]. Женщины, как правило, подвержены более низкому риску ИБС, чем мужчины того же возраста в репродуктивном возрасте, но это

преимущество исчезает после наступления менопаузы [11]. Риск ССЗ выше в постменопаузальном периоде. С возрастом благотворное влияние эстрогенов на сосудистую систему ослабевает [12, 13]. Считается, что более низкие уровни эстрогена и прогестерона после менопаузы частично объясняют повышенную заболеваемость ИБС у женщин после менопаузы, и переход в менопаузу у них связан с развитием центрального ожирения, инсулинорезистентности и проатерогенного влияния на липидный профиль [14, 15, 16]. Очевидно, что вопрос изучения гормонального фона у мужчин и женщин с ИБС представляется весьма актуальным [17, 18, 19].

Цели исследования. Изучить взаимосвязь дефицита половых гормонов у мужчин и женщин с возникновением у них ОИМ. Выполнить сравнительный анализ гормонального статуса больных ИБС с учетом пола и оценить связь уровня половых гормонов у мужчин и женщин с возникновением ОИМ.

Материал и методы исследования. Всего в период с 01.01.2018 г. по 31.12.2018 г. на базе инфарктного отделения Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Махачкалы был обследован 121 пациент (65 мужчин и 56 женщин; средний возраст $54,6 \pm 5,9$ года). Мужчин разделили на 2 группы: 1-я (основная) – 45 больных, перенесших ОИМ (средний возраст $51,2 \pm 4,6$ года); 2-я (контроля) – 20 здоровых мужчин (средний возраст $55,5 \pm 9,24$ года). Из женщин также были сформированы 2 группы: 1-я (основная) – 36 женщин с ОИМ (средний возраст $59,2 \pm 0,7$ года), 2-я (контроля) – 20 здоровых женщин в постменопаузе (средний возраст $58,1 \pm 0,6$ года). Возраст наступления менопаузы в 1-й и 2-й группах составил в среднем $53,9 \pm 4,1$ года.

Всем пациентам основной группы проводилось антропометрическое исследование с оценкой индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемого по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Нормальные показатели ИМТ находятся в диапазоне 18,5–24,9 кг/м². Избыточную массу тела диагностировали при ИМТ, равном 25,0–29,9 кг/м², ожирение – при ИМТ ≥ 30 кг/м². Проводились лабораторно-инструментальные исследования общего (гемоглобина в г/л) и биохимического анализа крови – глюкозы (в ммоль/л), параметров липидного обмена ОХ (ммоль/л), ХС-ЛПНП (ммоль/л), ХС-ЛПВП (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), тропонина I (нг/мл), креатинина с расчетом СКФ (мл/мин на 1,73 м²), которые оценивались в соответствии с клиническими рекомендациями. Методом иммуноферментного анализа в нг/мл оценили уровень половых гормонов (общего тестостерона – у мужчин, эстрадиола – у женщин). Измерение артериального давления (АД) проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества по диагностике и лечению артериальной гипертензии [20]. Методом трансторакальной эхокардиографии оценивали

стандартные общепринятые показатели, в том числе фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) в (%).

Критерии включения пациентов исследование:

- достоверный диагноз инфаркта миокарда (ИМ);
- отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, способной повлиять на течение заболевания: любые инфекционные и онкологические заболевания, тяжелая хроническая печеночная и почечная недостаточность.

Критерии исключения больных из исследования:

- невозможность или нежелание больного дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или нарушение его протокола;
- решение пациента прекратить участие в исследовании.

Всем пациентам основной группы согласно клиническим рекомендациям при отсутствии противопоказаний проводили реваскуляризацию миокарда, а также в стандарт лечения входили антиагреганты, антикоагулянты, статины, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [21, 22, 23].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Были рассчитаны описательные статистики: средняя величина (M) и стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ непрерывных показателей при нормальном распределении выполнили с помощью t-критерия Стьюдента. Связь между показателями половых гормонов и липидного спектра (ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) была оценена с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Корреляция при значениях r менее 0,3, от 0,3 до 0,69, более 0,7 признавалась как слабая, средняя и сильная соответственно. Достоверными считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты сравнительного анализа данных клинико-инструментального и лабораторного обследования мужчин и женщин основной группы представлены таблице 1.

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа данных клинико-инструментального и лабораторного обследования мужчин и женщин основной группы (M±SD)

Показатель	Мужчины (n=45)	Женщины (n=36)
ИМТ	29,4±2,9	30,9±3,8*
Глюкоза крови, ммоль/л	5,8±2,1	6,8±2,2*
Гемоглобин, г/л	136,2±4,7	122,0±6,4*
Тропонин I, нг/мл	1,78±3,7	1,21±1,8

Креатинин, мкмоль/л	91,3±4,1	89,0±3,8
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81,0±3,1	72,0±4,5
Среднее систолическое АД, мм рт. ст.	132,0±4,3	135,0±7,2
Фракция выброса ЛЖ, %	50,1±1,3	52,0±4,4

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

* – достоверность различий между показателями мужчин и женщин основной группы на уровне $p < 0,05$.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, показатели ИМТ и глюкозы крови у женщин были выше, а уровень гемоглобина, напротив, ниже, чем у мужчин (на 4,8%; 14,7% и 11,4% соответственно; все $p < 0,05$). Получили, что у мужчин 1-й группы показатель общего тестостерона оказался ниже, чем во 2-й группе (на 46,3%; $p < 0,05$). Помимо этого, у мужчин и женщин 1-й и 2-й групп нашли отличия значений липидного спектра. Результаты указанного исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты сравнения липидов крови у мужчин и женщин 1-й и 2-й групп

Показатели	Пол	1-я группа	2-я группа
ОХ	м	6,2±1,1	5,2±1,1**
	ж	5,8 ±0,1	5,7 ± 0,3
ТГ	м	1,9±0,2	1,5±1,9**
	ж	2,4 ± 0,3*	1,6± 0,1**
ЛПНП	м	3,4±2,2	2,5±1,6**
	ж	3,4 ± 0,2	2,3± 0,3**
ЛПВП	м	1,1±1,1	1,3±2,1
	ж	1,0 ±0,1	1,1 ± 0,1

Примечание: ** – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп на уровне $p < 0,05$.

Как видно из данных таблицы 2, значение ОХ у мужчин 1-й группы было выше, чем во 2-й (на 19,2%; $p < 0,05$). При этом у мужчин и женщин 1-й группы показатели ТГ и ЛПНП возрастали, в отличие от аналогичных параметров во 2-й группе (на 26,7% и 50,0%; 36,0% и 47,8% соответственно; оба $p < 0,05$). Вместе с тем выявили гендерные особенности изученных данных. Так, значение ТГ в 1-й группе у женщин оказалось больше, чем у мужчин (на 26,3%; $p < 0,05$). Полученные результаты не противоречат данным литературы, в которых подчеркивается роль повышения уровня ТГ в патогенезе женской «ИБС» [24]. В нашем исследовании был выполнен корреляционный анализ между значениями тестостерона и показателями липидного обмена у мужчин. Результаты указанного анализа представлены в таблице 3.

Результаты анализа корреляций между значениями тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин с показателями липидного спектра ($p < 0,05$)

Показатели липидного спектра	Значения тестостерона	Значения эстрадиола
ОХ	-0,53	-0,24
ТГ	-0,42	-0,47
ЛПНП	-0,61	-0,26
ЛПВП	0,96	0,25

Как видно из данных, представленных в таблице 3, у мужчин обратную связь нашли между ОХ, ТГ, ЛПНП и показателями тестостерона в крови, а у женщин – между ОХ, ТГ, ЛПНП и показателями эстрадиола в крови. Вместе с тем у мужчин и женщин была обнаружена прямая корреляция между значениями ЛПВП и тестостерона у мужчин, а также между параметрами ЛПВП и эстрадиола у женщин. По данным литературы, изменения гормонального профиля у мужчин и женщин с ИБС не всегда однозначны. В ряде публикаций подтвержден негативный вклад андрогенного дефицита у мужчин в развитие и прогрессирование ИБС [2, 3, 4]. Однако имеется и иная точка зрения. Так, согласно метаанализу обзоров F.C. Wu (2003) и T. Zeller с соавторами (2019), уровень андрогенов у пациентов с ИБС не отличался от аналогичных показателей у здоровых мужчин [25, 26]. Показано, что у женщин в постменопаузе дефицит половых гормонов ассоциирован с возрастанием риска развития ССЗ [27]. При этом отмечено кардиопротективное действие эстрогенов. В связи с этим риск развития ССЗ среди женщин в возрасте до 50 лет ниже, чем у мужчин. Однако он резко увеличивается после наступления менопаузы [28, 29]. В ряде работ приводится и другая точка зрения. Так, обсервационные исследования показали, что уровень эстрадиола у женщин не связан с возникновением ССЗ [30, 31, 32]. Можно заключить, что вопрос связи половых гормонов с возникновением ССЗ у женщин в постменопаузе до конца не изучен. Наряду с этим большинство работ отражают результаты изучения гормонального статуса у больных со стабильным течением ИБС [33], а публикации анализа связи половых гормонов с возникновением ОИМ носят единичный характер. Вместе с тем учеными описаны защитное действие тестостерона на сердечно-сосудистую систему, а также значение его дефицита в развитии ИБС, АГ, ожирения, дислипидемии и сахарного диабета [2]. Изучение гормонального профиля, проведенное в нашем исследовании, показало, что у мужчин с ОИМ, в отличие от пациентов без ИМ, имелось снижение уровня тестостерона. Полученные результаты не противоречат данным литературы [34]. В работе Rallidis и соавт. представлена

оценка уровня свободного тестостерона у 612 мужчин с ИБС. Показано, что 5-летний риск смертности от ССЗ среди пациентов с низким уровнем свободного тестостерона в 2,8 раза, чем у мужчин с его нормальным уровнем [35]. Результаты нашего исследования подтверждают значение снижения уровня тестостерона у обследованных пациентов мужского пола с возникновением ОИМ. Существуют клинические работы, исследовательские усилия в которых были направлены на лучшее понимание механизмов, с помощью которых тестостерон может влиять на здоровье сердечно-сосудистой системы. В частности, внимание было уделено влиянию тестостерона на липиды плазмы. Более низкие уровни эндогенного тестостерона связаны с проатерогенным липидным профилем. Существует положительная корреляция между холестерином ЛПВП и концентрацией циркулирующего тестостерона, которая продемонстрирована в настоящем исследовании. У женщин, госпитализированных с ОИМ, выявлено статистически значимое снижение уровня эстрадиола в сравнении с группой контроля, что позволяет подтвердить его протективную роль в развитии ИМ.

Липиды, несомненно, играют значимую роль в патогенезе ИБС и ОИМ [36]. В рамках настоящего исследования у больных с ОИМ выявлены значимые гендерные особенности липидного спектра. У женщин установлено статистически значимое повышение уровня ТГ. Выявленные особенности согласуются с данными других исследователей о важной роли ТГ в развитии ИБС у женщин [11]. По нашим данным, у женщин с ОИМ получена обратная связь средней силы между уровнем эстрадиола и концентрацией ТГ ($r_s = -0,47$). Указанные результаты позволяют предположить значимую роль снижения уровня эстрогенов в развитии ИБС и ИМ у женщин. Возможно, в первую очередь это связано с их влиянием на обмен липидов.

Выводы

1. У мужчин с ОИМ показатель общего тестостерона оказался ниже, чем у пациентов без ИБС.
2. У женщин с ОИМ в постменопаузе значения эстрадиола снижались, в отличие от обследованных без ИБС.
3. У больных с ОИМ независимо от пола параметры ТГ и ЛПНП были выше, чем у мужчин и женщин без ССЗ.
4. У мужчин с ОИМ найдена обратная связь между показателями общего тестостерона и ХС.
5. У женщин с ОИМ в постменопаузе получена отрицательная корреляция между значениями эстрадиола и ТГ.

Список литературы

1. 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 // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27. № 6. С. 9-19. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4952.
2. Kloner R.A., Carson C., Dobs A., Kopecky S., Mohler E. R. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J. Am Coll of Cardiol.* 2016. vol. 67. no 5. P. 545-557. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.005.
3. Mali S., Kurosh I., Mohammadi S.M., Sarebanhassanbadi 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. vol. 19. no 3. P. 293-302. DOI: 10.18502/ijrm.v19i3.8577.
4. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014. vol. 18 no. 2. P. 89-103. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048.
5. Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D., Kaufman J.M. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011. vol. 97. no 11. P. 870-875. DOI: 10.1136/hrt.2010.210757.
6. Oskui P.M., French W.J., Herring M.J., Mayeda G.S., Burstein S., Kloner R.A.. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J. Am Heart Assoc.* 2013. vol. 2. no 6. P. e000272. DOI: 10.1161/JAHA.113.000272.
7. Morgentaler A., Miner M.M., Caliber M., Guay A.T., Khera M., Traish A.M. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc.* 2015. vol. 90. no 2. P. 224-251. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.10.011.
8. Kramer C.K., Campbell S., Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2019. vol. 62. no 6. P. 905-914. DOI: 10.1007/s00125-019-4840-2.
9. Wu P., Haththotuwa R., Kwok C.S., Babu A., Kotronias R.A., Rushton C., Zaman A., Fryer A.A., Kadam U., Chew-Graham C.A., Mamas M.A. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017. vol. 10. no 2. P. e003497. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
10. Shah B.R., Retnakaran R., Booth G.L. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008. vol. 31. no 8. P. 1668-1669. DOI: 10.2337/dc08-0706.

11. Williams M.C., Kwiecinski J., Doris M., McElhinney P., D'Souza M.S., Cadet S., Adamson P.D., Moss A.J., Alam S., Hunter A., et al. Sex-Specific Computed Tomography Coronary Plaque Characterization and Risk of Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2021. vol. 14. no 9. P. 1804-1814. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.03.004.
12. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2004. vol. 286. no 2. P. R233–R249. DOI: 10.1152/ajpregu.00338.2003.
13. Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A., Finkel T. Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Function, and Cardiovascular Risk. *N. Engl. J. Med.* 2003. vol. 348. no 7. P. 593-600. DOI: 10.1056/NEJMoa022287.
14. Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R., Chieffo A., van Dijken D., Hamoda H., Kunadian V., Laan E., Lambrinouadaki I., Maclaran K., et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: A consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur. Heart J.* 2021. vol. 42. no 10. P. 967–984. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
15. Leeners B., Geary N., Tobler P., Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum. Reprod. Update.* 2017. vol. 23. no 3. P. 300-321. DOI: 10.1093/humupd/dmw045.
16. Choi Y., Chang Y., Kim B.-K., Kang D., Kwon M.-J., Kim C.-W., Jeong C., Ahn Y., Park H.-Y., Ryu S., Juhee C. Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. *Maturitas.* 2015. vol. 80. no 4. P. 399–405. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.12.016
17. Shufelt C.L., Pacheco C., Tweet M.S., Miller V.M. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018. vol. 1065. P. 433-454. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_27.
18. Dasinger J.H., Alexander B.T. Gender differences in developmental programming of cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond).* 2016. vol. 130. no 5. P. 337-348. DOI: 10.1042/CS20150611.
19. Глезер М.Г. Половая и возрастная характеристики смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года // *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 1. С. 49-56. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10215.
20. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 3. С. 149-218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
21. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24. № 8. С. 151-226. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-22.

22. Клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18. № 1. С. 5-66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
23. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алекян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 4. С. 4449. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449.
24. Vaccarino V., Badimon L., Corti R., deWit C., Dorobantu M., Hall A. et al. Ischaemic heartdisease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2011. vol. 90. no 1. P. 9–17. DOI: 10.1093/cvr/cvq394.
25. Wu F.C.W., Eckardstein von A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev.* 2003. vol. 24 no 2. P. 183-917. DOI: 10.1210/er.2001-0025.
26. Zeller T., Appelbaum S., Kuulasmaa K., Palosaari T., Blankenberg S., Jousilahti P. et al. Predictive value of low testosterone concentrations regarding coronary heart disease and mortality in men and women – evidence from the FINRISK97 study. *J. Intern Med.* 2019. vol. 286 no 3. P. 317-325. DOI: 10.1111/joim.12943.
27. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S., Laven J.S., Fauser B.C., Chowdhury R. et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016. vol. 1. no 7. P. 767-776. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
28. Crandall C.J., Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013. vol. 42. P. 227-253. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.02.003.
29. Karvonen-Gutierrez C.A., Park S.K, Kim C. Diabetes and Menopause. *Curr Diabet Rep.* 2016. vol. 16. P. 20. DOI: 10.1007/s11892-016-0714-x.
30. Rexrode K.M., Manson J.E., Lee I.M., Ridker P.M., Sluss P.M., Cook N.R. et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation.* 2003. vol. 108. no 14. P. 1688-1693. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091114.36254.F3.

31. Zhao D., Guallar E., Ouyang P., Subramanya V., Vaidya D., Ndumele C.E. et al. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. *J. Am Coll Cardiol.* 2018. vol. 71. no 22. P. 2555-2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.08.
32. Benn M., Voss S.S., Holmegard H.N., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015. vol. 35. P. 471-477. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304821.
33. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 11. С. 4076. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
34. Wang A., Arver S., Flanagan J., Gyberg V., Nasman P., Ritsinger V. et al. Dynamics of testosterone levels in patients with newly detected glucose abnormalities and acute myocardial infarction. *Diab Vasc Dis Re.* 2018. vol. 15. no 6. P. 511-518. DOI: 10.1177/1479164118802543.
35. Rallidis L.S., Kotakos C., Tsalavoutas S., Katsimardos A., Drosatos A., Rallidi M et al. Low Serum Free Testosterone Association With Cardiovascular Mortality in Men With Stable CAD. *J. Am Coll Cardiol.* 2018. vol. 72. no 21. P. 2674-2675. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2189.
36. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 5. С. 3826. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826.