

На правах рукописи

ХРИПУН Ирина Алексеевна

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ГИПОГОНАДИЗМОМ
И ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ростов-на-Дону
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Воробьев Сергей Владиславович**

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Роживанов Роман Викторович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, профессор кафедры эндокринологии – диабетологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» апреля 2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на активное изучение проблемы сахарного диабета (СД) в последние десятилетия, проведение широкомасштабных исследований и появление новых классов сахароснижающих препаратов, его распространенность имеет неуклонный рост, многократно опережая все прогнозы ВОЗ. При этом определено, что диагноз СД каждому второму взрослому не устанавливается [IDF, 2019; Шестакова М.В., 2016]. Пятое место в мире по распространенности диабета занимает Российская Федерация, имея численность больных 12,1 миллиона человек [Дедов И.И., 2016]. Наиболее распространенным по-прежнему остается сахарный диабет 2 типа (СД2Т), составляющий 90–95% от всех случаев диабета в мире [IDF, 2019]. Основной причиной смертности пациентов с СД в мире являются тяжелое течение и прогрессия сердечно-сосудистых заболеваний, приводящие к более чем половине всех смертей [Rowley W.R., 2017]. Доказано, что нарушения углеводного обмена увеличивают кардиоваскулярный риск в 2 раза, что позволило отнести СД к независимым факторам риска заболеваний сердечно-сосудистой системы [IDF, 2019; Einarson T.R., 2017]. С другой стороны, СД повышает опасность микрососудистых осложнений, увеличивая риски хронической почечной недостаточности, слепоты, гангрены нижних конечностей в десятки раз [Hippisley-Cox J., 2016].

Развитие диабетических осложнений является многофакторным процессом, обусловленным влиянием глюкозо- и липотоксичности, оксидативного стресса и многих других факторов [Аметов А.С., 2015]. Сталкиваясь первым с гипергликемией, эндотелий подвержен воздействию этих повреждающих факторов, что, в конечном итоге, приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД) [Dong Y., 2016; Godo S., 2017]. Именно поэтому в основе всех сосудистых осложнений СД лежит ЭД, являющаяся важнейшим универсальным патофизиологическим механизмом повреждения сосудистого русла [Shi Y., 2017; Gimbrone M.A., 2016; Dong Y., 2016]. Кроме того, СД2Т отягощает течение многих коморбидных состояний, причем наличие сопутствующей патологии ассоциировано с нарастанием тяжести как самого СД, так и диабетических осложнений [Petrie J.R., 2018; Cheng L., 2017]. Одним из наименее изученных состояний, на фоне которых протекает СД2Т или следующих за ним, является гипогонадизм.

Распространенность гипогонадизма у мужчин с СД2Т значительно выше, чем в популяции [Мельниченко Г.А., 2019; Raza M.N., 2019; Herrero A., 2018]. Очевидно, что гипогонадизм и СД2Т взаимно отягощают друг друга [Rastrelli G., 2018; Ebrahimi F., 2016], что требует изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи. Так, дефицит тестостерона (Т) ухудшает показатели углеводного и липидного обменов, являясь патофизиологической базой для развития декомпенсации СД и прогрессии его осложнений [Мкртумян А.М., 2017; Vlaya R., 2016; Cunningham G.R., 2015]. Исследования показали, что смертность мужчин с СД2Т и дефицитом Т более чем вдвое выше, чем у эугонадных пациентов с СД2Т [Jones T.H., 2018]. Многократное увеличение кардиоваскулярных рисков у мужчин с дефицитом Т вне зависимости от наличия СД позволяет

предполагать, что гипогонадизм является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [Corona G., 2018; Hackett G., 2018; Kelly D.M., 2014]. Таким образом, целесообразен поиск механизмов, определяющих синергизм СД2Т и гипогонадизма в развитии и прогрессии кардиоваскулярных заболеваний. Именно поэтому особую актуальность приобретает изучение состояния функции эндотелия у мужчин с СД2Т на фоне дефицита Т и поиск новых возможностей патогенетической коррекции ЭД.

Степень разработанности проблемы

На сегодняшний день установлено влияние дефицита Т на совокупность факторов кардиоваскулярных рисков – центральное ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемию, оксидативный стресс, хроническое воспаление, – сочетание которых синергично отягощает течение сердечно-сосудистых заболеваний [Maggio M., 2013]. Однако механизмы прямого действия Т на сосуды, в том числе при СД, гораздо менее изучены. Имеются единичные работы о негативном влиянии гипогонадизма на эндотелий, в частности ухудшении его регенерации при повреждении [Corotchi M.C., 2016]. Существуют доказательства экспрессии рецепторов андрогенов в эндотелиоцитах, в связи с чем обсуждается непосредственное влияние Т на эндотелий [Torres-Estay V., 2015; Chistiakov D.A., 2018]. Однако отсутствует четкое представление о механизмах действия андрогенов на эндотелий сосудов, генетические аспекты реализации эффектов Т практически не изучены, что требует проведения масштабных проспективных исследований.

Важная роль дефицита Т в развитии метаболических и кардиоваскулярных заболеваний определила новый тренд в исследованиях – изучение перспектив тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ). На сегодняшний день доказано положительное действие терапии Т на урогенитальный тракт и сексуальность мужчин, метаболический профиль – уменьшение выраженности висцерального ожирения [Corona G., 2017; Rastrelli G., 2019; Mangolim A.S., 2018], улучшение углеводного обмена [Haider K.S., 2020; Роживанов P.B., 2015; Cai X., 2014] и метаболизма липидов [Zhang J., 2018]. Доказаны антиоксидантные свойства терапии Т, которая способствует уменьшению оксидативного стресса и значимому снижению глюкозотоксичности у больных СД2Т [Аметов А.С., 2016]. Однако наиболее дискуссионным и противоречивым на сегодняшний день остается вопрос влияния терапии Т на сердечно-сосудистую систему. В современной литературе встречаются единичные работы об увеличении острых коронарных событий на фоне ТЗТ, однако существуют и доказательства ее положительного влияния на сердечно-сосудистую систему [Jones T.H., 2018; Kirby M., 2019; Salzano A., 2019].

Работы последних лет демонстрируют очевидный исследовательский интерес к изучению роли дефицита Т в контроле метаболизма и его влияния на сердечно-сосудистую систему. Отсутствие единого мнения и противоречивость концепций требуют продолжения хорошо спланированных исследований, поиска новых подходов к ведению пациентов, особенно в группе пациентов с СД2Т, имеющих экстремальные риски сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования

Разработка концепции комплексных подходов к ранней диагностике дисфункции эндотелия на основании лабораторных, ультразвуковых, генетических маркеров и создание лечебно-диагностического алгоритма, обеспечивающего персонализацию терапевтических решений, повышающих эффективность лечения мужчин с сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с гипогонадизмом.

Задачи исследования

1. Изучить структуру и особенности диабетических осложнений, а также сопутствующих заболеваний у мужчин с СД2Т, ассоциированным с дефицитом тестостерона.
2. Оценить влияние гипогонадизма на метаболический статус (углеводный, липидный обмены и секреторную активность жировой ткани) у мужчин с СД2Т.
3. Разработать ультразвуковую семиотику и провести поиск информативных лабораторных маркеров ранних стадий нарушений функции эндотелия у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом.
4. Представить сравнительный анализ функции эндотелия у мужчин с СД2Т, находящихся в гипогонадном и эугонадном состояниях, и определить прогностическую значимость вклада уровня тестостерона в развитие эндотелиальной дисфункции.
5. Исследовать взаимосвязи между секрецией гормонов жировой ткани (лептина, резистина, адипонектина) и функцией эндотелия у мужчин с СД2Т при дефиците тестостерона.
6. Оценить эффективность и безопасность тестостерон-заместительной терапии у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом, а также ее влияние на основные метаболические процессы и функцию эндотелия.
7. Определить роль генетически обусловленной чувствительности андрогеновых рецепторов, характеризуемой числом *CAG*-повторов гена *AR*, во влиянии на углеводный и липидный обмены, функцию жировой ткани и эндотелия, а также клиническую эффективность тестостерон-заместительной терапии у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом и разработать прогноз дисфункции эндотелия с учетом генетически индивидуализированных рисков.
8. Разработать пациент-ориентированный алгоритм диагностических и терапевтических подходов к ведению мужчин с СД2Т и гипогонадизмом с учетом уровня тестостерона крови и чувствительности андрогеновых рецепторов.

Научная новизна результатов исследования

Показано синергичное негативное влияние гипогонадизма на метаболические процессы и функцию эндотелия, лежащие в основе развития и прогрессии сосудистых осложнений СД2Т у мужчин.

Разработаны комплексные подходы к ранней диагностике дисфункции эндотелия на основании лабораторных, ультразвуковых и генетических маркеров.

Найден новый ультразвуковой признак ранних стадий эндотелиальной дисфункции, определяющий ее временные характеристики – время развития максимальной вазодилатации плечевой артерии в ходе теста реактивной гиперемии.

Доказана самостоятельная диагностическая значимость и определены точки разделения (*cut-off*) лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции, а

именно: оксида азота (NO), ICAM-1, С-реактивного белка (СРБ) и резистина, которые с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют выявить дисфункцию эндотелия.

Показано, что эндотелиальная дисфункция определяется у мужчин с СД2Т даже при значениях уровня общего Т выше общепринятого cut-off для гипогонадизма – 15,6 нмоль/л, что диктует необходимость более раннего проведения мониторинга функции эндотелия у данных пациентов.

Обоснована целесообразность определения чувствительности андрогеновых рецепторов путем оценки длины полиморфизма *CAG* гена *AR*, которая позволяет прогнозировать эффективность Т-заместительной терапии у мужчин.

Установлена самостоятельная прогностическая значимость уровня Т и генетически обусловленной чувствительности андрогеновых рецепторов, вне зависимости от уровня HbA1c, в развитии эндотелиальной дисфункции, одного из ключевых патогенетических механизмов сосудистых осложнений у мужчин с СД2Т. Результаты исследования интегрированы в математическую модель, позволяющую прогнозировать эндотелиальную дисфункцию с учетом генетически индивидуализированных рисков.

Показана высокая эффективность Т-заместительной терапии у лиц с гипогонадизмом с позиции не только улучшения метаболического статуса, но и уменьшения дисфункции жировой ткани и эндотелия.

Теоретическая и практическая значимость

Показана роль дефицита Т в формировании нарушений углеводного и липидного обменов, а также развитии и прогрессии двух параллельных процессов – дисфункции жировой ткани и эндотелия, отягощающих течение СД2Т и его осложнений.

Сформулирована концепция комплексных подходов к ранней диагностике ЭД, которая должна объединять как ультразвуковые, так и лабораторные маркеры. Ультразвуковая семиотика ранних стадий ЭД включает, помимо нарушения пространственных характеристик функции эндотелия (артериальная вазореактивность), замедление ее временных параметров (время развития максимальной вазодилатации). Лабораторными маркерами ранних стадий ЭД являются NO, ICAM-1, СРБ и резистин сыворотки крови, имеющие высокие значения чувствительности и специфичности.

Т-заместительная терапия является основным эффективным подходом к метаболической коррекции гипогонадизма у мужчин с СД2Т и показана не только для уменьшения эректильной дисфункции, симптомов андрогенного дефицита и качества жизни пациентов, но и в качестве терапии метаболических нарушений с целью улучшения течения СД при соблюдении всех условий для ее безопасности.

Применение Т-заместительной терапии у мужчин с гипогонадизмом и СД2Т приводит к значительному улучшению функции эндотелия и жировой ткани, чем открывает перспективы предотвращения прогрессии сосудистых осложнений диабета.

Оценка чувствительности андрогеновых рецепторов и уровня общего Т позволяет генетически индивидуализировать риски ЭД, а следовательно, и прогноз сосудистых осложнений СД2Т у мужчин.

Генетической детерминантой низкой эффективности заместительной терапии Т у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом является слабая чувствительность андрогеновых рецепторов, характерная для малого числа тринуклеотидных повторов гена *AR*.

Авторский алгоритм тактики ведения мужчин с СД2Т с учетом индивидуальных генетических факторов и уровней Т крови позволяет провести комплексную раннюю диагностику эндотелиальной дисфункции и персонализировать терапию больных с диабетом, тем самым замедлить прогрессию диабетических осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Дефицит тестостерона при СД2Т у мужчин характеризуется большей частотой и степенью тяжести висцерального ожирения, артериальной гипертензии и осложнений диабета, а именно диабетических ретинопатии, нефропатии и полинейропатии в сравнении с пациентами, имеющими нормальный уровень сывороточного тестостерона, что сопряжено с развитием нарушений метаболического статуса: углеводного и липидного обменов, дисфункцией жировой ткани.
2. Дефицит тестостерона у мужчин с СД2Т приводит к росту частоты и тяжести эндотелиальной дисфункции, комплексная диагностика которой должна включать ультразвуковые критерии: снижение артериальной вазореактивности, нарастание времени развития максимальной вазодилатации плечевой артерии в ходе теста реактивной гиперемии и лабораторные критерии: снижение уровня NO наряду с повышением концентраций ICAM-1, С-реактивного белка, резистина.
3. Тестостерон-заместительная терапия у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом способствует снижению тяжести клинических проявлений диабета и эректильной дисфункции, улучшению психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов, сопровождаясь значимым уменьшением висцерального ожирения, артериального давления, улучшением углеводного и липидного обменов. Восстановление уровня сывороточного тестостерона у мужчин с гипогонадизмом, достоверно уменьшая дисфункцию эндотелия и жировой ткани, приводит к стабилизации течения артериальной гипертензии, улучшению метаболического контроля, функции почек, тем самым способствуя снижению кардиоваскулярных рисков у мужчин с СД2Т.
4. Реализация действия тестостерона регулируется геномными механизмами, одним из которых является чувствительность андрогеновых рецепторов, определяемая числом *CAG*-повторов гена *AR*. Параметры, находящиеся под контролем чувствительности андрогеновых рецепторов, следующие: секреция маркеров эндотелиальной дисфункции (NO, р-селектина, резистина, молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, остеопротегерина), эндотелий зависимая вазодилатация и время ее развития, а также клиническая эффективность тестостерон-заместительной терапии. Прогностически неблагоприятными факторами высокого риска развития эндотелиальной дисфункции у мужчин с СД2Т являются снижение концентрации общего тестостерона наряду с увеличением числа *CAG*-повторов гена *AR*, отражающим ухудшение чувствительности андрогеновых рецепторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует формуле научной специальности 14.01.02 «Эндокринология»: п. 2 "Основные принципы функционирования эндокринной системы и действия гормонов в норме и при различных патологических состояниях" и п. 5 "Лечение эндокринных заболеваний методом гормонотерапии".

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, четких критериях включения и невключения в исследование, надежных и актуальных диагностических методиках, использованных в исследовании, широком спектре современных методов статистического анализа. Проведение диссертационного исследования одобрено ЛНЭК ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ (протокол № 20/16 от 24.11.2016).

В диссертационную работу вошли результаты гранта Российского научного фонда № 14-25-00052 на тему: «Роль и место возрастного гипогонадизма в формировании эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярным риском» (2014–2016) и Государственного задания № 14 на тему: «Функция печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (2018–2020).

Апробация диссертации была проведена на совместном заседании кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) и научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний внутренних органов» ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ России № 5 от 10.09.2020 г.

Основные положения диссертации были обсуждены на: Ежегодных конференциях Американского эндокринологического общества ENDO (Бостон 2016, Орlando 2017), Ежегодных конгрессах Европейского общества эндокринологов ESE (Дублин 2015, Мюнхен 2016, Лиссабон 2017, Барселона 2018, Лион 2019, 2020), Научных сессиях Американской ассоциации диабетологов ADA (Новый Орлеан 2016, Сан Диего 2017, Орlando 2018, Сан Франциско 2019, 2020), Ежегодных конгрессах общества диабетологов франкофонов SFD (Бордо 2015, Лион 2016), Международных конгрессах Международного общества по изучению мужского старения ISSAM (Прага, 2015), Международных конгрессах по мужскому здоровью PRISM-ICMH (Берлин 2016, Вена 2018), Международном конгрессе по внутренней медицине (Москва, 2015), Ежегодных конгрессах Европейского общества кардиологов ESC (Барселона 2017, Париж 2019, Амстердам 2020), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016), XII Всероссийском конгрессе с международным участием «Мужское здоровье» (Казань, 2016), XVI конгрессе Российского общества урологов (Уфа, 2016), II Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения» (Москва, 2017), XIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Мужское здоровье» (Кисловодск, 2017), XVII конгрессе Российского общества урологов с международным участием (Москва, 2017), XII Российской школе оперативной урологии (Ростов, 2017), VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием (Москва, 2018), Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярная диагностика в клинической и репродуктивной медицине: традиции и новации» (Уфа, 2020).

Личный вклад соискателя

Диссертационная работа выполнена автором самостоятельно. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы: разработка концепции и дизайна исследования, формулировка цели и задач исследования, сбор и анализ современной отечественной и зарубежной литературы, проведение ретроспективного анализа, набор пациентов в проспективное исследование, ведение первичной документации, анализ статистических данных. Лично автором проведена интерпретация полученных результатов, написан текст диссертационной работы, подготовлены иллюстрации, сформулированы цель, задачи, положения, выносимые на защиту, выводы, разработан пациент-ориентированный алгоритм диагностических и терапевтических подходов к ведению мужчин с СД2Т.

Внедрение

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс и используются в научно-исследовательской деятельности кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) и кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности отделения эндокринологии клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, эндокринологическом центре ГБУ РО «ОКБ №2», ГБУ РО «РОКБ», ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 64 научных работы, в том числе 28 – в центральных рецензируемых ВАК журналах и 16 – в журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 1 монография, 2 патента на изобретение, 2 учебно-методических пособия.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 272 страницах, содержит 54 таблицы и 67 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 4 глав результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии. Указатель литературы содержит 265 источников, в том числе 227 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Исследование включает в себя 3 этапа (рисунок 1):

1. Ретроспективное сравнительное исследование.
2. Проспективное сплошное одномоментное сравнительное исследование.
3. Проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование.

На **первом этапе** с целью оценки влияния дефицита Т на структуру и особенности диабетических осложнений, а также сопутствующих заболеваний у мужчин с СД2Т проведен ретроспективный анализ медицинской документации 487 больных (возраст 54,0 [49; 60] лет, длительность СД2Т – 6,0 [2,0; 10,0] лет).

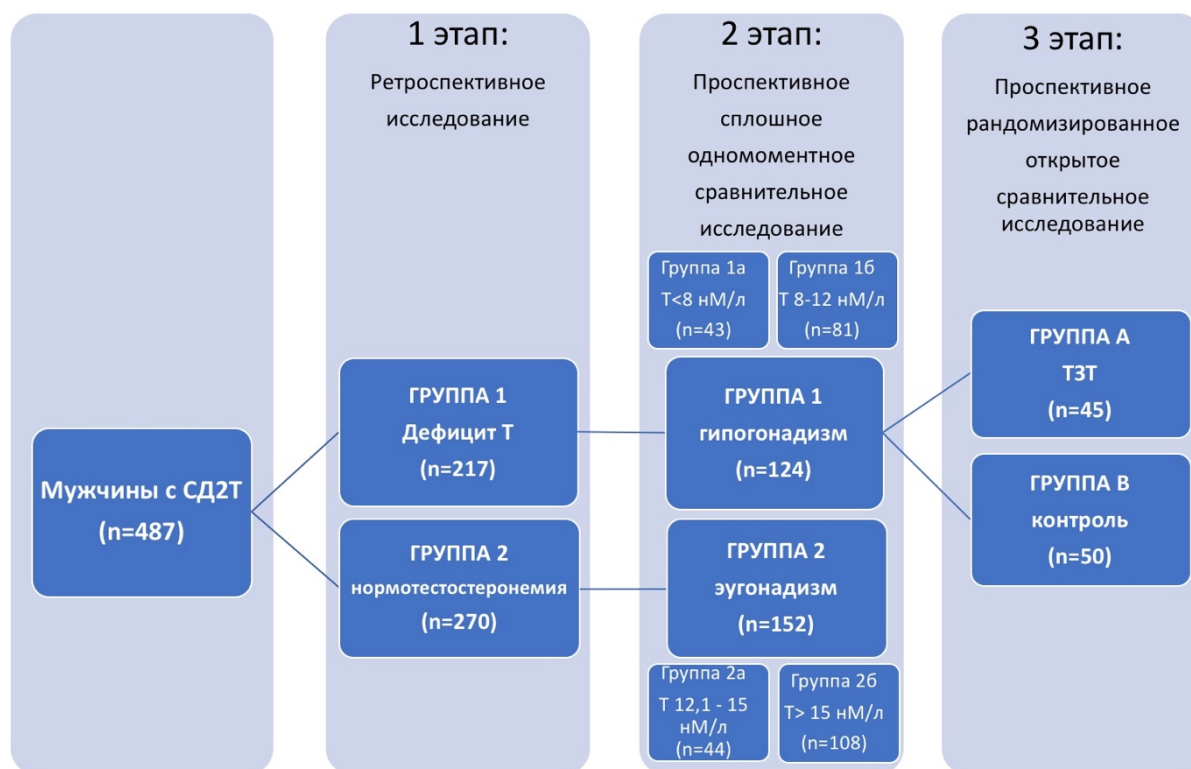


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критериями включения были: СД2Т, мужской пол, возраст 40 и более лет, наличие результата лабораторного исследования уровня общего сывороточного Т. Критериями исключения были: неполная анамнестическая информация, участие в клинических исследованиях, установленный диагноз онкологического заболевания.

Пациенты были разделены на 2 группы, которые были сопоставимы по возрасту и длительности СД2Т: группа 1 – 217 больных с дефицитом Т (общий Т < 12,1 нмоль/л) и группа 2 – 270 мужчин с нормальным уровнем общего сывороточного Т (общий Т ≥ 12,1 нмоль/л).

На **втором этапе** проведено проспективное одномоментное сплошное когортное сравнительное исследование. Из числа пациентов, карты которых были изучены ретроспективно, было отобрано 276 мужчин с СД2Т с целью изучения влияния уровня эндогенного Т на показатели углеводного, липидного обменов, функцию жировой ткани и эндотелия, а также для отбора больных в проспективное исследование. Критериями включения были: СД2Т, мужской пол, возраст 40–65 лет, информированное согласие на участие в исследовании, лечение СД2Т пероральными сахароснижающими препаратами. Критериями исключения были: участие на момент включения в других клинических исследованиях, установленный диагноз онкологического заболевания, инсулинотерапия СД2Т, классические формы гипогонадотропного или гипергонадотропного гипогонадизма, гиперпролактинемический синдром и нарушения функции щитовидной железы, острые или обострение хронических воспалительных заболеваний.

На 2 этапе пациенты были разделены на 2 группы, которые были сопоставимы по возрасту и длительности СД2Т, в соответствии с наличием или отсутствием симптомного гипогонадизма, диагностированного согласно критериям Российской ассоциации эндокринологов (2017) и Европейской ассоциации урологов (2015): 1 – 124 мужчины, страдающих СД2Т в сочетании с гипогонадизмом, 2 – 152 эугонадных пациента с СД2Т. В дальнейшем для детализации влияния концентрации сывороточного эндогенного Т на функцию жировой ткани и эндотелия был проведен субанализ, для которого пациенты были поквартильно разделены на 4 подгруппы по уровням общего Т: 1а (n=43) – общий Т <8 нмоль/л; 1б (n=81) – общий Т 8-12 нмоль/л; 2а (n=44) – общий Т 12,1-15 нмоль/л и 2б (n=108) – общий Т >15 нмоль/л.

Третий этап работы представлен проспективным исследованием мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом с целью изучения влияния ТЗТ на состояние углеводного, липидного обменов, функцию жировой ткани и эндотелия. Критериями включения были: СД2Т, мужской пол, возраст 40–65 лет, информированное согласие на участие в исследовании, впервые выявленный нормогонадотропный гипогонадизм без предшествующего лечения препаратами Т, терапия СД2Т пероральными сахароснижающими препаратами, стабильность терапии СД2Т в течение 3 месяцев. Критериями исключения были: классические формы гипогонадотропного или гипергонадотропного гипогонадизма, гиперпролактинемический синдром и нарушения функции щитовидной железы, противопоказания к проведению ТЗТ, психические заболевания, препятствующие соблюдению протокола исследования, участие на период наблюдения в любых клинических исследованиях, онкологические заболевания.

В исследование вошли 95 пациентов с СД2Т и гипогонадизмом, имевших показания для назначения ТЗТ. Методом случайного списка номеров, генерированного статистической программой, больные были рандомизированы в 2 группы. В группу А вошли 45 мужчин (возраст 55 [49; 58] лет), получавших терапию 1% трансдермальным гелем Т (Андрогель) в суточной дозе 50 мг, ежедневно на кожу наносившимся в утренние часы. Группа В являлась контрольной и была представлена 50 мужчинами (возраст 53 [50; 58] года), которым Т не назначали. Сахароснижающая терапия в обеих группах была сопоставима и представлена метформином, препаратами групп сульфонилмочевины и ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа. По условиям протокола исследования сопутствующая терапия была стабильной. Длительность наблюдения составила 9 месяцев. Пациенты проходили обследование исходно, через 3, 6 и 9 месяцев терапии.

Обследование включало:

- клинические исследования (изучение жалоб, анамнеза, физикальные исследования с оценкой оволосения, тестикулярного объема и состояния грудных желез, оценка антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ), измерение уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений);
- заполнение опросников: Aging Males Symptoms (AMS), краткой версии опросника Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), опросника по симптомам СД Diabetes Symptom Checklist – Revised version (DSC-R),

опросника для оценки качества жизни Short Form – 36 (SF-36), госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS;

- лабораторные исследования:
 - показатели углеводного обмена – уровни гликемии и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак, HbA1c, индекс инсулинорезистентности НОМА;
 - показатели липидного обмена – уровни ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и ИА;
 - показатели функции почек – креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитывавшаяся по формуле Кокрофта – Голта;
 - гормоны крови – общий Т, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), расчетный свободный Т, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), простатспецифический антиген (ПСА);
 - показатели секреторной функции жировой ткани – лептин, резистин, адипонектин;
 - показатели функции эндотелия – NO, eNOS3, эндотелин, ICAM-1, VCAM-1, p- и e-селектины, кадгерин, PAI-1, VEGF-1, гомоцистеин В, СРБ, остеопротегерин;
 - генетические исследования – чувствительность андрогенных рецепторов определяли путем оценки числа *CAG*-повторов в гене *AR*;
- инструментальные исследования:
 - ультразвуковое исследование артериальной вазореактивности плечевой артерии (ПА) по методике D. Celermajer (1992);
 - ультразвуковое исследование сонных артерий с оценкой толщины КИМ.

Забор крови всем пациентам осуществляли после 12-часового голодания, до 10 часов утра. Тем пациентам, которые получали ТЗТ, забор крови проводили утром через 3-4 часа после аппликации препарата Т. Исследование биохимических показателей производили из свежей сыворотки крови, иммуноферментных анализов – из замороженной при температуре -20°C .

Биохимические показатели сыворотки исследовали с использованием анализатора Bayer ADVIA 1650, иммуноферментные анализы – анализатора Zenyth 340, HbA1c – анализатора Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Для исследования уровней общего Т, ГСПГ, эстрадиола использовали тест системы «DRG Elisa» (Germany) с последующим расчетом содержания свободного Т по методу Вермюлена. Для анализа концентраций пролактина, ТТГ, ЛГ, ФСГ, ДГЭА, ПСА применяли наборы «Алкор-Био» (Россия), ИРИ – «Monobind Inc» (США), лептина – «Mediagnost» (Германия), резистина – «Биовендер Лабораторни» (Чешская республика), адипонектина – «eBioscience» (Австрия), ICAM-1, VCAM-1, VEGF-1, p- и e-селективов, кадгерина – «Бендер Медсистемс Гмбх» (Австрия); eNOS3 – «BCM Diagnostics» (США), гомоцистеина В – «Axis-shield diagnostics ltd» (Великобритания), эндотелина и остеопротегерина – «Биомедика Медицин продукте ГмбХ & Ко КГ» (Австрия), СРБ – «Биомерика Инк» (США). Содержание NO в сыворотке крови определяли расчетным методом путем вычисления разности

нитритов и нитратов как продуктов метаболизма NO, в соответствии с рекомендациями производителя «R&D» (США). Молекулярно-генетическое исследование числа тринуклеотидных повторов (CAG) гена *AR* проводили в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ "МГНЦ" (г. Москва) под руководством профессора Полякова А.В., методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин амплификационных фрагментов. Материалом исследования была геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit «Promega» (США).

Ультразвуковое исследование артериальной вазореактивности проводили с помощью теста реактивной гиперемии, с последующим проведением пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина согласно методике D. Celermajer. Изучение ЭЗВД проводили на ПА, для получения изображения и измерения диаметра которой использовали ультразвуковую систему Philips HD 11, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой (частота 7,0 МГц). Артериальную вазореактивность при проведении пробы с реактивной гиперемией, отражающую ЭЗВД, рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗВД ПА} = \frac{\text{максимальный диаметр ПА} - \text{исходный диаметр ПА}}{\text{исходный диаметр ПА}} \times 100\%.$$

Помимо общепринятой оценки прироста диаметра ПА, характеризующего пространственные характеристики ЭЗВД, в ходе теста с реактивной гиперемией производили измерение времени развития максимальной вазодилатации ПА, отражающего временные характеристики ЭЗВД. В ходе исследования диаметр ПА измеряли исходно, на первой минуте – каждые 15 секунд, затем каждые 30 секунд вплоть до 5 минут после декомпрессии. При проведении статистического анализа использовали показатель времени развития максимальной вазодилатации ПА, то есть значение секунды, на которой произошло наибольшее расширение ПА после декомпрессии манжеты. Помимо этого, всем пациентам проводили ультразвуковое исследование толщины КИМ задней стенки общих сонных артерий, согласно стандартизированной методике Pignoli P.

Первичный ввод данных и их редактирование производили в таблицах Excel. Статистический анализ данных проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 21.0, MedCalc (версия 9.3.5.0). Предварительно проводили статистический расчет объема выборки больных для всех этапов исследования. Распределение всех изучаемых показателей проверяли на нормальность методами Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде Me [LQ; UQ], где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. Сравнение групп осуществляли для качественных признаков – непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йетса, а для количественных признаков – U-тестом Манна–Уитни для двух независимых групп и ANOVA-тестом Крускала–Уоллиса для множества независимых групп. Оценку

показателей в динамике производили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых переменных. Анализ и оценку силы связей между количественными признаками проводили методом корреляции по Спирмену. Для оценки диагностической эффективности методов и определения диагностической точки разделения (cut-off) использовали ROC-анализ с расчетом диагностической чувствительности и специфичности, отношения шансов, а также построением ROC-кривых с оценкой площади под ROC-кривой. Для аппроксимации связи между количественными показателями и априорным рангом применяли метод логистической регрессии. Для исключения влияния сочетанных признаков на изучаемый показатель проводили ковариантный анализ. Для оценки эффектов влияния нескольких факторов на совокупность переменных осуществляли многомерный дисперсионный анализ MANOVA, результаты которого представлены в виде многомерного критерия «след Пиллая».

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторные различия сахарного диабета 2 типа, ассоциированного и неассоциированного с дефицитом тестостерона (ретроспективное исследование)

При проведении ретроспективного исследования дефицит Т был выявлен у 44,6% больных СД2Т, что гораздо чаще, чем в популяции. При этом диагноз гипогонадизма был зафиксирован ранее лишь у 21,2% пациентов, имевших лабораторное подтверждение дефицита Т и описание клинических симптомов андрогенной недостаточности. Это свидетельствует о недооценке в практическом здравоохранении проблемы дефицита Т у мужчин с СД2Т.

При анализе антропометрических показателей было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) различие по показателям массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ между группами: масса тела у мужчин с дефицитом Т была на 7,4%, а ИМТ – на 10,0% выше, медиана ОТ была больше на 5 см, а ОБ – на 4,5 см по сравнению с эугонадными пациентами. Медианы значений САД у мужчин с дефицитом Т были на 11 мм рт. ст. выше, а ДАД – на 6 мм рт. ст. выше, чем у пациентов без такового ($p < 0,001$). Результаты ковариантного анализа позволили сделать вывод, что влияние дефицита Т на САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p = 0,002$) статистически значимо с учетом коррекции по ИМТ, что свидетельствует о его самостоятельном значении во влиянии на уровни как САД, так и ДАД. Было установлено, что мужчины, страдающие СД2Т в сочетании с дефицитом Т, имеют более тяжелые степени выраженности артериальной гипертензии, чем у пациентов с нормотестостеронемией.

Статистически значимые различия в частоте ишемической болезни сердца среди пациентов не были выявлены, а большая частота хронической сердечной недостаточности в 1-й группе по сравнению со 2-й носила характер статистической тенденции ($p = 0,053$). Пациенты с дефицитом Т в 3,8 раз чаще имели хронический панкреатит ($p < 0,001$), в 2,2 раза – неалкогольную жировую болезнь печени ($p = 0,001$), в 2,8 раза – остеохондроз позвоночника ($p = 0,032$) по сравнению с эугонадными мужчинами. Также у больных 1-й группы была выявлена большая

распространенность хронического простатита и гиперплазии простаты по сравнению с пациентами 2-й группы. При этом, несмотря на наличие СД у всех больных, эректильная дисфункция нашла отражение в истории болезни лишь у 6 пациентов (2,8%) 1-й группы и у 1 больного (0,37%) 2-й группы. Очевидно, что данные показатели далеки от реальной картины и свидетельствуют о недостаточном внимании к вопросам сексуальности и качества жизни мужчин с СД2Т.

Представляет интерес сравнительная оценка частоты компонентов метаболического синдрома (МС), установленного согласно диагностическим критериям Международной диабетической федерации (2017), у мужчин в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Т. Наличие 2 компонентов МС встречалось в 8 раз чаще, а 3 компонентов МС – в 1,9 раз чаще у пациентов с нормотестостеронемией по сравнению с больными с дефицитом Т. При нарастании числа компонентов МС превалировали пациенты с дефицитом Т: 4 компонента МС у них было зарегистрировано в 1,8 раз чаще, чем у мужчин с нормотестостеронемией, а сочетание 5 компонентов МС было выявлено у 26,9% пациентов 1-й группы и лишь у 0,4% – 2-й. Таким образом, с высокой степенью достоверности показано увеличение доли пациентов с дефицитом Т при прогрессивном нарастании числа компонентов МС ($\chi^2 = 131,4$; $p < 0,001$).

При оценке показателей углеводного обмена значимые различия между группами не были выявлены для уровня HbA1c (7,8 [6,8; 9,5] % в 1 группе и 7,8 [6,6; 8,9] % во 2-й группе; $p = 0,122$), а для гликемии натощак носили характер статистической тенденции (8,2 [6,8; 10,0] ммоль/л и 7,7 [6,3; 10,1] ммоль/л соответственно; $p = 0,088$). Вместе с тем обращают внимание более высокие значения нижнего и верхнего квартилей уровня HbA1c и медиан гликемии натощак у больных с дефицитом Т.

В современной литературе критическое значение HbA1c, вызывающее снижение секреции Т клетками Лейдига вследствие глюкозотоксичности, не было определено. Проведенный нами ROC-анализ установил, что диагностической точкой разделения уровня HbA1c, при превышении которой у обследованных пациентов возникает дефицит Т, является его значение 10% (диагностическая чувствительность 70,2%, специфичность 55%, $p = 0,013$). Повышение уровня HbA1c > 10% увеличивает риск развития гипогонадизма у больных СД2Т в 1,56 раз (доверительный интервал 1,2–2,1). Методом логит-регрессии было получено математическое выражение, описывающее связь между риском развития гипогонадизма и уровнем HbA1c в крови:

$$K = \frac{\exp(-3,4 + 0,316 \cdot \text{HbA1c})}{1 + \exp(-3,4 + 0,316 \cdot \text{HbA1c})}, \text{ где}$$

K – коэффициент риска развития гипогонадизма.

Модель является статистически значимой ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,023$).

Таким образом, имея информацию об уровне HbA1c и используя данную математическую формулу, можно определить риск развития гипогонадизма у мужчины, страдающего СД2Т, что имеет важное прикладное значение, позволяющее прогнозировать особенности клинического течения заболевания, а соответ-

ственно, персонализировать подходы к ведению пациентов. Ковариантный анализ демонстрирует самостоятельное значимое влияние дефицита Т на уровень HbA1c с учетом коррекции по ИМТ ($p=0,019$).

Было установлено, что дефицит Т у мужчин с СД2Т сопровождается статистически значимым увеличением уровней ТГ ($p=0,007$), ЛПОНП ($p<0,001$), ИА ($p=0,013$) и статистической тенденцией в отношении ОХС ($p=0,074$), ЛПНП ($p=0,061$) по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень Т. При этом уровни ЛПВП в группах значимо не отличались. Это позволяет сделать вывод о негативном влиянии дефицита Т на обмен липидов у мужчин с СД2Т.

Исследование включало изучение структуры осложнений СД2Т у мужчин в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Т при сопоставимых длительности диабета и уровнях HbA1c. Не имели диабетической ретинопатии лишь 29% ($n=43$) мужчин 1-й группы и вдвое больше больных 2-й группы – 67,6% ($n=98$) ($p<0,001$). Причем среди пациентов 2-й группы отсутствовали лица с диабетической ретинопатией 3 степени, а также было выявлено меньшее количество пациентов с ретинопатией 2 степени (3,4% против 16,2%) по сравнению с 1-й группой ($p<0,001$). Следовательно, диабетическая ретинопатия у мужчин с СД2Т в сочетании с дефицитом Т развивается чаще и протекает в более тяжелых формах, чем у эугонадных пациентов.

Число пациентов, не имевших диабетической периферической полинейропатии, в группе больных с нормотестостеронемией было вдвое больше (36,3% против 16,7%), а ее тяжесть была достоверно меньше ($p<0,001$), чем у мужчин с дефицитом Т. А именно: во 2-й группе не было пациентов с 3 степенью тяжести и было значимо меньше больных со 2 степенью диабетической полинейропатии (34% в 1-й группе против 4,4% во 2-й) по сравнению с 1-й группой. Следовательно, диабетическая периферическая полинейропатия более распространена и протекает тяжелее у лиц с СД2Т и дефицитом Т по сравнению с пациентами без такового.

Пациентов, имеющих диабетическую нефропатию 4 и 5 степени, в исследовании не было. Отсутствие диагноза диабетической нефропатии было зарегистрировано в 5,9 раз чаще у пациентов 2-й группы, а ее тяжесть была значимо меньше по сравнению с больными 1-й группы. Так, нефропатия 3 степени была диагностирована у 7,4% больных 2-й группы в сравнении с 9,2% в 1-й группе, а нефропатия 2 степени – в 31,1% и 47% случаев соответственно ($p<0,001$). То есть диабетическая нефропатия при равной длительности и компенсации СД2Т чаще развивается и протекает тяжелее в условиях дефицита Т по сравнению с пациентами с нормотестостеронемией. При анализе степени выраженности ангиопатии нижних конечностей статистически значимых различий между группами получено не было.

Таким образом, дефицит Т ассоциирован с большей частотой ряда диабетических осложнений: диабетической ретинопатией – вдвое чаще, диабетической полинейропатией – в 1,3 раза чаще, диабетической нефропатией – в 1,6 раз чаще в сравнении с эугонадными пациентами. Более того, осложнения СД2Т у больных с дефицитом Т протекают в более тяжелой форме, чем у пациентов с нормальным уровнем сывороточного Т.

**Анализ особенностей метаболизма и эндотелиальной функции
при сахарном диабете 2 типа, сочетающемся с гипогонадизмом
(проспективное исследование)**

На 2 этапе исследования для исключения влияния висцерального ожирения, более выраженного у больных гипогонадизмом, при формировании групп был соблюден принцип их сопоставимости по всем антропометрическим показателям. Но, несмотря на это, у пациентов с гипогонадизмом значения САД и ДАД были выше на 4 мм рт. ст. по сравнению с эугонадными мужчинами ($p=0,01$), тогда как ЧСС была сопоставима в обеих группах. Согласно принципу деления пациентов на группы, они значимо отличались по уровням общего и свободного Т ($p<0,001$), были выявлены отличия в содержании ГСПГ, который был выше во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p=0,002$) (таблица 1).

Таблица 1. Содержание гормонов в сыворотке крови

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Общий тестостерон, нмоль/л	10,1 [7,7; 11,4]	17,3 [14,6; 20,4]	<0,001
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	26,1 [17,9; 37,6]	31,0 [23,7; 48,2]	0,002
Свободный тестостерон, пмоль/мл	212 [146; 236]	362 [292; 448]	<0,001
ЛГ, мМЕ/мл	3,8 [2,3; 5,3]	4,4 [2,7; 5,9]	0,072
ФСГ, мМЕ/мл	5,0 [3,3; 7,2]	5,9 [3,8; 7,6]	0,138
Эстрадиол, пг/мл	42,2 [26,2; 51,8]	39,8 [25,2; 60,4]	0,762
ДГЭА, мкг/мл	2,0 [1,2; 3,9]	2,0 [1,4; 3,2]	0,523
Пролактин, мМЕ/мл	167 [123; 223]	177 [119; 246]	0,680
ТТГ, мкМЕ/мл	1,8 [1,3; 2,7]	1,8 [1,5; 2,5]	0,932

Значения ЛГ свидетельствуют о нормогонадотропном гипогонадизме в обеих группах. Содержание ЛГ, ФСГ, эстрадиола, ДГЭА, пролактина, ТТГ значимо между группами не отличались. Значения ПСА также находились в пределах нормальных значений и были сопоставимы – 0,9 [0,4; 1,6] нг/мл в 1-й группе и 0,9 [0,5; 1,6] нг/мл во 2-й ($p=0,766$). При анализе показателей углеводного обмена (таблица 2) было установлено, что группы значимо не отличались по уровню гликемии натощак и HbA1c. В то же время выраженность гиперинсулинемии в 1-й группе была на 27,6% выше ($p=0,002$), а индекс инсулинорезистентности НОМА – в 1,3 раза выше ($p<0,001$), чем во 2-й.

При изучении липидного спектра крови было выявлено статистически значимое увеличение уровней ОХС на 11,3% ($p=0,048$), ТГ на 28% ($p<0,001$), ЛПНП на 9,5% ($p=0,02$), а ЛПОНП в 1,4 раза ($p<0,001$) у больных с гипогонадизмом по сравнению с эугонадными пациентами. Уровни ЛПВП были сопоставимы в обеих группах ($p=0,743$). Это сопровождалось увеличением ИА на 9,5% в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p=0,007$).

Таблица 2. Показатели углеводного и липидного обменов

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,8 [6,5; 10,7]	7,9 [6,4; 9,6]	0,661
HbA1c, %	7,9 [6,8; 10,3]	7,7 [6,6; 9,1]	0,198
ИРИ, мкМЕ/мл	16,2 [10,5; 30,2]	12,7 [8,4; 21,0]	0,002
Индекс НОМА, ед	6,2 [3,8; 11,0]	4,6 [2,8; 7,0]	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,7 [4,8; 6,6]	5,1 [4,6; 6,1]	0,048
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,9]	1,6 [1,3; 2,0]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [1,3; 1,6]	0,743
ЛПОНП, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,6]	0,8 [0,6; 0,9]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,5; 4,2]	2,9 [2,4; 3,6]	0,020
ИА, ед.	2,9 [2,6; 3,3]	2,6 [2,5; 3,0]	0,007

Состояние углеводного и липидного обменов неразрывно связано с функцией жировой ткани, которая вносит существенный вклад в формирование инсулинорезистентности, продукцию половых гормонов, функционирование эндотелия. Нами было выявлено увеличение концентрации лептина на 18,4% ($p=0,03$), резистина в 2 раза ($p<0,001$) и, напротив, уменьшение уровня адипонектина в 1,7 раз ($p=0,006$) у пациентов с гипогонадизмом по сравнению с лицами без такового (рисунок 2).

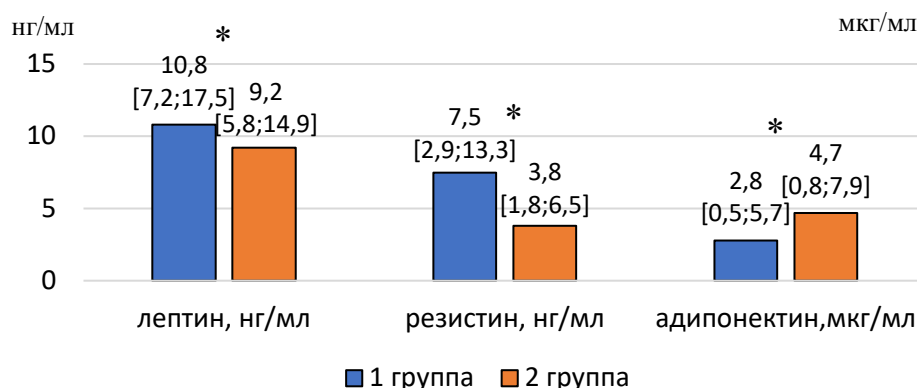
* - $p<0,05$

Рисунок 2. Показатели секреторной активности жировой ткани

При проведении теста реактивной гиперемии значения исходного и максимального диаметров ПА между группами значимо не отличались (таблица 3). Однако было выявлено снижение ЭЗВД ПА на 29,8% ($p<0,001$) и увеличение линейной скорости кровотока (ЛСК) в ПА на 8,1% ($p=0,045$) у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й, тогда как максимальная ЛСК в ПА и ее изменение в ходе проведения теста значимо не отличались. Традиционно в тесте реактивной гиперемии ПА изучаются пространственные характеристики, представленные выше. В проведенном нами исследовании впервые было определено влияние дефицита Т не только на пространственные, но и на временные характеристики вазодилатации, то есть на то, как быстро развивается максимальная ЭЗВД ПА после деком-

прессии. Статистический анализ показал, что время развития максимальной вазодилатации ПА было больше на 30 секунд у больных 1-й группы по сравнению со 2-й ($p < 0,001$). То есть дефицит Т у мужчин с СД2Т приводит не только к снижению артериальной вазореактивности почти на треть, но и к удлинению интервала времени развития ЭЗВД ПА.

Таблица 3. Показатели эндотелий зависимой вазодилатации в ходе теста реактивной гиперемии

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Исходный диаметр ПА при ЭЗВД, мм	4,8 [4,3; 5,0]	4,6 [4,2; 5,0]	0,215
Максимальный диаметр ПА при ЭЗВД, мм	5,3 [4,7; 5,6]	5,2 [4,9; 5,5]	0,864
ЭЗВД, %	9,4 [6,9; 13,0]	12,2 [10,0; 16,7]	<0,001
Исходная ЛСК, см/сек	80 [72; 89]	74 [69; 85]	0,045
Максимальная ЛСК, см/сек	180 [128; 198]	174 [140; 190]	0,709
Изменение ЛСК, %	193,8 [150; 228,3]	183,1 [152,9; 214,3]	0,537
Время развития максимальной вазодилатации ПА, сек	120 [90; 180]	90 [60; 90]	<0,001

Важным прогностическим показателем атеросклеротического процесса является толщина КИМ сонных артерий, увеличение которой расценивается как неблагоприятный фактор прогрессии ЭД и отражает структурные изменения средней оболочки сонной артерии, что по данным многочисленных исследований ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что увеличение данного показателя всего на 0,1 мм повышает риск развития инфаркта миокарда на 11%, причем значение толщины КИМ более 0,9 мм как медиана показателя в группе гипогонадных пациентов свидетельствует о наличии доклинического атеросклероза [Nambi V., 2012]. Толщина КИМ сонных артерий в нашей выборке больных была статистически значимо ($p=0,03$) больше на 10% у лиц с гипогонадизмом по сравнению с эугонадными пациентами (1 [0,9; 1,2] мм против 0,9 [0,7; 1,1] мм).

Интерес представляет анализ секреторной активности эндотелия, являющейся важнейшей составляющей его нормального функционирования. Содержание NO в 1-й группе было снижено в 1,6 раз ($p=0,001$), что сопровождалось уменьшением концентрации eNOS3 в 1,5 раза ($p=0,038$) по сравнению со 2-й группой (рисунок 3). Поскольку известно, что NO является мощнейшим вазодилататором, столь значимый дефект его синтеза в условиях дефицита Т может являться основной причиной замедления и снижения ЭЗВД, показанных ранее. Содержание эндотелина, физиологического антагониста NO в регуляции тонуса сосудов, в группах статистически значимо не различалось – его уровень в 1-й группе составил 1,1 [0,7; 1,9] фмоль/мл, во 2-й – 1,0 [0,6; 1,8] фмоль/мл ($p=0,446$). Таким образом,

можно утверждать, что дефицит Т приводит к значимому ослаблению вазодилататорных механизмов ЭД, существенно не влияя на вазоконстрикторные.

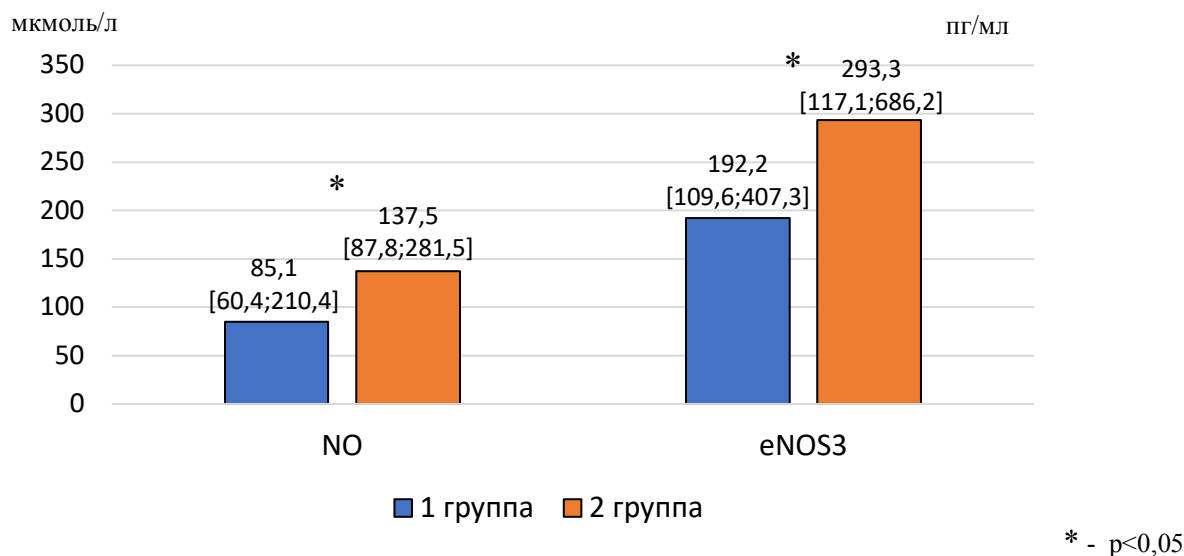


Рисунок 3. Сравнительный анализ содержания оксида азота и эндотелиальной синтазы 3 типа у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия гипогонадизма

Одним из пусковых механизмов формирования ЭД является активация молекул адгезии. Было установлено, что концентрации VCAM-1 были выше на 32,5% ($p<0,001$), ICAM-1 – на 43,5% ($p<0,001$), p-селектин – на 19,3% ($p=0,004$), а кадгерина – в 6 раз выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (1,3 [0,1; 2,3] нг/мл против 0,2 [0,1; 0,4] нг/мл, $p<0,001$). Уровни e-селектин значимо между группами не отличались ($p=0,259$) (рисунок 4).

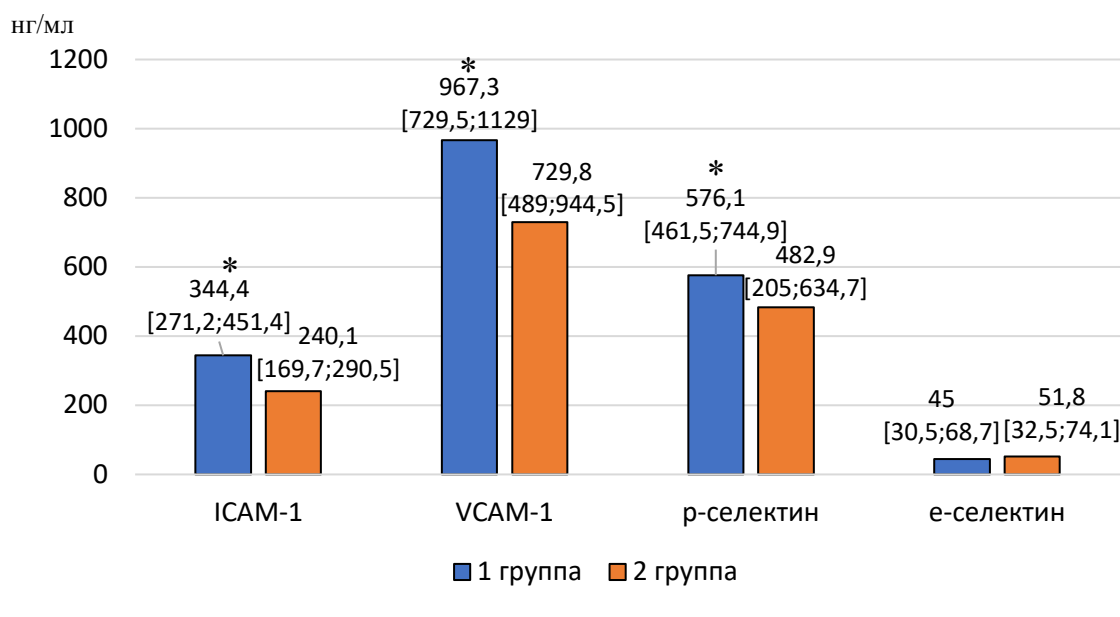


Рисунок 4. Содержание молекул адгезии у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия гипогонадизма

Известно, что молекулы адгезии VCAM-1, ICAM-1 и кадгерин в норме в эндотелии не синтезируются, а их продукция происходит только при его активации. То есть у мужчин с СД2Т гипергликемия создает условия для активации эндотелия, тогда как наличие дефицита Т значимо ее усиливает, способствуя прогрессии микро- и макрососудистых осложнений диабета.

Наше исследование не выявило статистически значимых различий в уровнях PAI-1 между группами (102,8 [43,3; 135,6] нг/мл у 1-й группы против 88,6 [58,7; 125,2] нг/мл у 2-й группы, $p=0,883$). Поэтому у мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом можно считать превалирующим механизмом с точки зрения тромбообразования ослабление защитного антитромбогенного действия NO. Содержание эндотелиального фактора роста сосудов – VEGF – было выше в 2,8 раза у мужчин с гипогонадизмом по сравнению с гипогонадными пациентами (175,9 [42,4; 409,2] пг/мл против 63,2 [23,7; 316,3] пг/мл ($p=0,009$)), что является отражением альтерации интимы сосуда. При оценке дополнительных маркеров ЭД содержание гомоцистеина В и остеопротегерина в обеих группах были сопоставимы, тогда как концентрация СРБ в 1-й группе была в 1,9 раз выше по сравнению со 2-й (9,0 [4,4; 14,0] против 4,7 [2,2; 8,2], $p<0,001$). Многочисленными исследованиями СРБ относится к независимым факторам сердечно-сосудистого риска, вызывающим апоптоз эндотелиоцитов и блокирующим дифференцировку эндотелиальных прогениторных клеток, создавая условия для развития и усугубления ЭД. Можно утверждать, что дефицит Т увеличивает сердечно-сосудистый риск у мужчин с СД2Т, усиливая тяжесть дисфункции эндотелия.

Таким образом, учитывая сопоставимость антропометрических данных и компенсацию углеводного обмена в группах, дефицит Т у мужчин можно считать самостоятельным и центральным звеном в патогенезе ЭД, аккумулирующим сочетанное нарушение сосудодвигательной, секреторной и адгезивной функций эндотелия.

Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между уровнем общего Т и толщиной КИМ сонных артерий ($r=-0,25$; $p=0,03$), временем развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста реактивной гиперемии ($r=-0,38$; $p<0,001$), а также положительную связь с ЭЗВД ($r=0,27$; $p=0,003$) и исходной ЛСК в ПА ($r=0,21$; $p=0,04$). Уровень свободного Т имел связь не только с толщиной КИМ сонных артерий ($r=-0,26$; $p=0,009$), временем развития максимальной вазодилатации ПА ($r=-0,41$; $p<0,001$), ЭЗВД ($r=0,28$; $p=0,004$) и исходной ЛСК в ПА ($r=0,2$; $p=0,045$), но и с наличием бляшек в сонных артериях ($r=-0,22$; $p=0,003$) и исходным диаметром ПА ($r=-0,28$; $p=0,003$). В целом, сила связей ультразвуковых показателей ЭД была больше у свободного, чем у общего Т. При рассмотрении зависимости секреторной активности жировой ткани от содержания эндогенного Т было выявлено, что уровни общего Т имели отрицательную корреляционную связь с концентрацией лептина ($r=-0,26$; $p=0,01$), резистина ($r=-0,22$; $p<0,001$) и положительную – с содержанием адипонектина ($r=0,28$; $p=0,007$). Среди маркеров ЭД наиболее сильными были связи содержания общего Т и ICAM-1 ($r=-0,37$; $p<0,001$), NO ($r=0,32$; $p=0,002$), СРБ ($r=-0,29$; $p<0,001$) и несколько слабее – с VCAM-1 ($r=-0,28$; $p<0,001$), кадгеринном ($r=-0,26$; $p<0,001$), VEGF ($r=-0,21$;

$p=0,003$). Свободный Т коррелировал с концентрацией меньшего числа лабораторных маркеров ЭД, а именно: молекул адгезии VCAM-1 ($r=-0,29$; $p<0,001$), ICAM-1 ($r=-0,45$; $p<0,001$), кадгерина ($r=-0,36$; $p<0,001$), а также СРБ ($r=-0,29$; $p=0,007$), VEGF ($r=-0,23$; $p=0,001$), тогда как его связи с адипогормонами были представлены резистином ($r=-0,24$; $p<0,001$) и адипонектином ($r=0,28$; $p=0,004$). Таким образом, несмотря на более тесную связь инструментальных параметров ЭД с уровнем свободного Т, учитывая широкий спектр корреляций лабораторных маркеров дисфункции жировой ткани и эндотелия с уровнем общего Т, в лабораторной диагностике гипогонадизма сопоставима клиническая значимость определения как свободного, так и общего Т.

Субанализ, проведенный в подгруппах, выделенных в зависимости от уровня общего Т, определил, что содержание адипокинов и концентраций лабораторных маркеров ЭД зависят не только от факта наличия или отсутствия гипогонадизма, но и тесно связаны с содержанием эндогенного Т. Уровни лептина и резистина нарастают, а адипонектина – падает по мере снижения концентрации Т. Продемонстрирована линейная зависимость по нарастанию уровней факторов адгезивности сосудистой стенки и роста эндотелия сосудов синхронно с падением уровня NO по мере снижения содержания общего Т у мужчин. Параллельное повышение концентрации СРБ наглядно иллюстрирует увеличение кардиоваскулярных рисков у мужчин при падении уровня Т.

Учитывая высокую достоверность межгрупповых отличий маркеров ЭД, нами был проведен ROC-анализ, выявивший наиболее важные лабораторные маркеры, имеющие самостоятельную высокую диагностическую значимость для верификации ЭД (таблица 4).

Нами были определены диагностические точки разделения для четырех лабораторных маркеров ЭД, соответствовавшие нарушению ЭЗВД ПА в ходе теста реактивной гиперемии:

- NO – 97,3 мкмоль/л (отношение шансов риска ЭД составило 3,72);
- ICAM-1 – 309,4 нг/мл (отношение шансов риска ЭД 3,76);
- СРБ – 6,25 мг/л (отношение шансов риска ЭД составило 1,87);
- резистин – 6,32 нг/мл (отношение шансов риска ЭД 6,97).

Таблица 4. Диагностическая значимость биохимических показателей для верификации и определения отношения шансов риска эндотелиальной дисфункции

	Cut-off	ДЧ	ДС	ОШ	ДИ ОШ	AUC	p
NO	<97,28 *	73,21	80,30	3,72	3,0–4,5	0,735±0,048	<0,001
ICAM-1	>309,4 *	72,58	80,68	3,76	3,1–4,5	0,762±0,041	<0,001
СРБ	>6,25 *	69,39	62,90	1,87	1,4–2,4	0,647±0,053	0,006
Резистин	>6,317 *	72,90	89,53	6,97	6,1–8,0	0,808±0,032	<0,001

Примечание. Cut-off – разделительная точка. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под ROC-кривой, p – уровень значимости.

Таким образом, лабораторная оценка любого из данных лабораторных маркеров ЭД может быть использована в клинической практике как альтернатива

традиционному ультразвуковому исследованию с проведением пробы реактивной гиперемии.

Далее был проведен ROC-анализ для определения точки разделения по уровню Т, которая показывает, начиная с какой концентрации эндогенного Т у мужчины с СД2Т увеличивается риск ЭД. Обращает на себя внимание, что диагностическая точка разделения по уровню общего Т определена как 15,6 нмоль/л, что несколько выше cut-off для диагностики гипогонадизма – 12,1 нмоль/л. Отношение шансов риска ЭД было 1,62 при доверительном интервале 1,2–2,2 ($p=0,01$). Это означает, что у мужчин с СД2Т при уровне общего Т ниже 15,6 нмоль/л риск ЭД увеличивается в 1,62 раза с чувствительностью 74,4% и специфичностью 54,1%. То есть дисфункция эндотелия у мужчин с СД2Т начинает прогрессировать уже при низконормальном уровне общего Т – 15,6 нмоль/л, что обуславливает целесообразность лабораторной и инструментальной диагностики ЭД при достижении данного порогового значения с целью профилактики развития сосудистых осложнений диабета даже при отсутствии клинической симптоматики сердечно-сосудистых заболеваний.

Эффективность и безопасность тестостерон-заместительной терапии при сахарном диабете и ее влияние на основные метаболические процессы и эндотелиальную функцию

На третьем этапе, при проведении проспективного рандомизированного контролируемого исследования, исходно группы были сопоставимы по всем клиническим и антропометрическим показателям, параметрам углеводного и липидного обменов, содержанию маркеров ЭД, чувствительности рецепторов к андрогенам ($p \geq 0,05$). ТЗТ приводила к статистически значимой потере массы тела на 4 [-5; -2] кг, тогда как в группе контроля имелась тенденция к увеличению массы тела на 1 [0; 1] кг, что сопровождалось соответствующими изменениями ИМТ, давая к концу наблюдения значимые межгрупповые различия дельт массы тела ($p < 0,001$) и ИМТ ($p = 0,02$). Аналогичной была динамика ОТ и ОБ в группах (рисунок 5), продемонстрировавшая высоко достоверное межгрупповое различие в обоих показателях ($p < 0,001$).

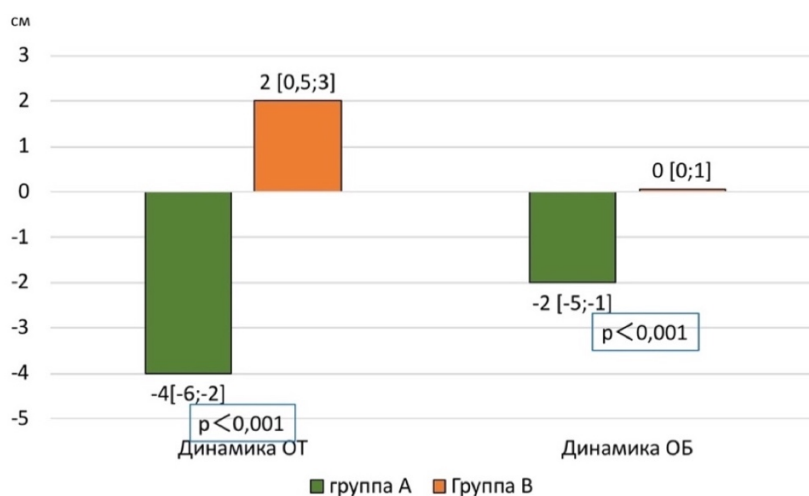


Рисунок 5. Влияние тестостерон-заместительной терапии на динамику окружности талии и бедер

Более выраженная динамика со стороны ОТ, нежели ОБ, свидетельствует о большем влиянии терапии Т именно на висцеральный жир, являющийся наиболее метаболически опасным.

Дельта САД в группе терапии Т составила -2 [-15; 2] мм рт. ст., а ДАД – -3 [-10; 1] мм рт. ст., тогда как медиана дельт САД и ДАД в группе контроля была +1 см ($p=0,01$ и $p=0,001$ соответственно).

Важнейшей составляющей эффективности терапии является ее влияние на клинические симптомы СД, психоэмоциональное состояние и качество жизни. Анализ данных опросника DSC в группе терапии Т показал статистически значимое уменьшение выраженности симптомов СД по следующим шкалам: «неврология, чувствительность» ($p=0,027$) и «гипергликемия» ($p=0,047$), тогда как изменения по шкале «психология, утомленность» носили характер статистической тенденции ($p=0,053$). Изменения по шкалам «психология, когнитивные симптомы», «неврология, боль», «кардиологические и офтальмологические симптомы», «гипогликемия» в группе А были статистически не значимы. В то же время в группе контроля статистически значимых изменений не было. При межгрупповом анализе показателей в конечной точке были получены статистически значимые отличия по всем шкалам ($p<0,05$).

Сравнительный анализ данных опросника HADS выявил у больных группы А достоверное снижение выраженности тревожности в 1,8 раз ($p<0,001$) и депрессии вдвое ($p=0,001$) по сравнению с исходным значением, тогда как изменения в группе В не были статистически значимыми ($p=0,657$), что привело к достоверному межгрупповому различию показателя в конце наблюдения ($p=0,002$ и $p=0,01$ соответственно). Вместе с тем терапия Т способствовала статистически значимому снижению общего оценочного балла опросника AMS на -8 [-10; -5] баллов по сравнению с исходным ($p=0,003$), тогда как отсутствие коррекции дефицита Т приводило к тенденции нарастания симптомов андрогенного дефицита ($p=0,059$). В итоге, в конце наблюдения общий балл по опроснику AMS в группе В был в 1,4 раза больше, чем в группе А ($p<0,001$). Причем после лечения абсолютные величины баллов по психологической шкале в группе А были в 1,8 раз ниже, по сексуальной шкале – в 1,6 раз, а по соматической шкале – в 1,2 раза ниже по сравнению с группой В, что отражает уменьшение выраженности симптомов андрогенного дефицита у пациентов, получавших ТЗТ.

Важным аспектом качества жизни, сексуальности и здоровья мужчины является эректильная функция. Терапия Т приводила к полному исчезновению у больных тяжелой формы эректильной дисфункции, уменьшению доли пациентов со значительной и умеренной эректильной дисфункцией, наряду с увеличением числа мужчин, не имеющих нарушений эрекции ($\chi^2=14,18$; $p<0,001$), в то время как в группе контроля за время наблюдения нарастало число больных с тяжелой и значительной формой эректильной дисфункции, наряду с сокращением доли пациентов с умеренной, незначительной и отсутствием эректильной дисфункции (межгрупповые различия $\chi^2=28,33$; $p<0,001$). Анализ динамики симптомов эректильной дисфункции по данным опросника МИЭФ-5 на фоне ТЗТ показал, что эректильная функция у пациентов группы А статистически значимо улучшалась,

в отличие от группы В, где изменения не были достоверными, достигая межгруппового различия в конце периода наблюдения $p < 0,001$.

При анализе опросников по качеству жизни SF-36 у пациентов, получавших ТЗТ, было установлено статистически значимое улучшение показателей по следующим шкалам: «физическое функционирование» ($p=0,003$), «общее состояние здоровья», «жизненная активность» и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ($p < 0,001$), «социальное функционирование» ($p=0,001$), «психическое здоровье» ($p=0,01$), тогда как увеличение баллов по шкале «интенсивность боли» носило характер статистической тенденции ($p=0,057$). Отсутствовали достоверные изменения в ходе проводимой ТЗТ лишь по одной шкале – «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» ($p=0,154$). Тогда как в группе контроля ни по одной шкале достоверных изменений за 9 месяцев наблюдения не было. Межгрупповые различия показателей после лечения были статистически значимы по шести шкалам из восьми: «физическое функционирование», «общее состояние здоровья» и «жизненная активность» ($p < 0,001$), «социальное функционирование» ($p=0,01$), «интенсивность боли» и «ролевое функционирование» ($p=0,03$). Итак, ТЗТ у мужчин с СД2Т и симптомным гипогонадизмом является клинически эффективной, приводя к значительному уменьшению выраженности симптомов диабета, андрогенного дефицита, эректильной дисфункции, тревожности и депрессии, а также улучшению качества жизни пациентов.

Рассматривая изменение уровней половых гормонов на фоне терапии Т, нужно отметить значимые ($p < 0,001$) увеличения концентраций общего и свободного Т в группе А в динамике и между группами А и В. Уровни ГСПГ в обеих группах при этом значимо не изменились. В то же время ТЗТ приводила к некоторому подавлению секреции гонадотропинов, что является закономерным отражением отрицательной обратной связи их секреции.

Серьезные нежелательные явления за период наблюдения не были зарегистрированы. Содержание ПСА значимо не изменилось ни в одной группе, и ни у одного пациента в группе лечения его концентрация не достигла критических значений, требующих отмены терапии Т. Уровень гематокрита незначительно повысился в группе А (с 43 [40; 46] % до 47 [44; 50] %, $p=0,218$), но оставался на безопасном уровне у всех пациентов на всем протяжении лечения. Таким образом, ТЗТ не изменяла профиль безопасности проводимого лечения.

Особую важность представляют результаты оценки динамики параметров углеводного обмена на фоне терапии Т (таблица 5). Уровень гликемии натощак в группе А на фоне терапии Т значимо снизился ($p=0,003$), демонстрируя с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$), что ТЗТ уменьшает тощачковую гликемию. Уровень HbA1c снизился на -0,6 [-1,2; -0,1] % в группе А ($p=0,014$) при некотором увеличении данного показателя в группе В ($p < 0,001$). Это способствовало достижению индивидуальных целевых уровней HbA1c у 82,2% пациентов без интенсификации гипогликемической терапии. Еще более выраженная динамика была показана в отношении гиперинсулинемии, которая снизилась в группе терапии Т на 40% ($p=0,038$), что привело к двукратному уменьшению выраженности инсули-

норезистентности, согласно индексу НОМА ($p=0,003$). Изменения в группе контроля ни по одному из вышеперечисленных показателей не имели статистической значимости, тогда как различия между группами были достоверны ($p<0,01$).

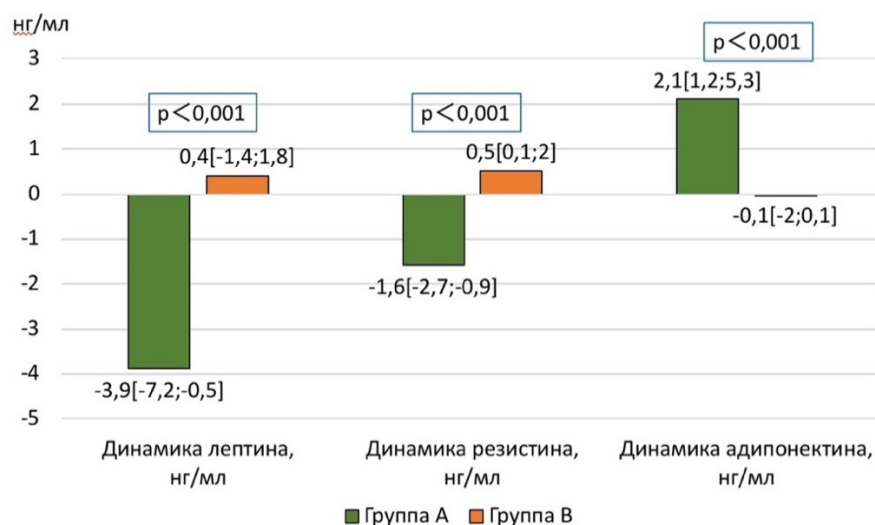
Таблица 5. Результаты влияния тестостерон-заместительной терапии на показатели углеводного обмена

Параметр	Группа А (ТЗТ) до лечения	Группа А (ТЗТ) после лечения	Группа В (Контроль) до лечения	Группа В (Контроль) после лечения	Группа А/В, р, после лечения
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,17 [6,3; 9,1]	6,2 [5,8; 7,4]*	7,4 [6,4; 8,1]	7,8 [7,1; 8,5]*	<0,001
HbA1c, %	7,2 [6,4; 8,7]	6,6 [6,1; 7,4]*	7,5 [7; 8,9]	7,7 [7; 9,1]*	<0,001
ИРИ, мкМЕ/мл	20,0 [10,7; 32,4]	12,2 [7,3; 25,8]*	18,8 [12,7; 29,3]	21,1 [15,1; 33,2]*	0,005
Индекс НОМА, ед	8,1 [4,2; 10,6]	4,1 [2,1; 7,8]*	7,1 [4,1; 12,7]	7,6 [5,3; 11,9]*	<0,001

Примечание. Исходные значения всех показателей значимо не отличались ($p\geq 0,05$); * - $p<0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Анализ влияния ТЗТ на показатели липидограммы показал, что у пациентов группы А произошло значимое снижение уровней ОХС ($p=0,006$), ЛПОНП ($p=0,017$), ЛПНП ($p=0,0016$) и ИА ($p=0,03$). В группе В за период наблюдения статистически значимо ($p=0,026$) изменился лишь ИА, который увеличился на 14,3%. Оценку функции почек проводили с целью контроля безопасности терапии. Нужно отметить, что в группе терапии Т произошло достоверное ($p=0,02$) снижение концентрации креатинина с 94 [81; 105] до 86 [73; 96] мкмоль/л, тогда как в группе контроля статистически значимых изменений не было.

Снижение массы тела и висцеральной жировой ткани у пациентов в группе терапии Т сопровождалось изменением концентраций адипогормонов, оказывающих важное влияние на функцию эндотелия (рисунок 6).

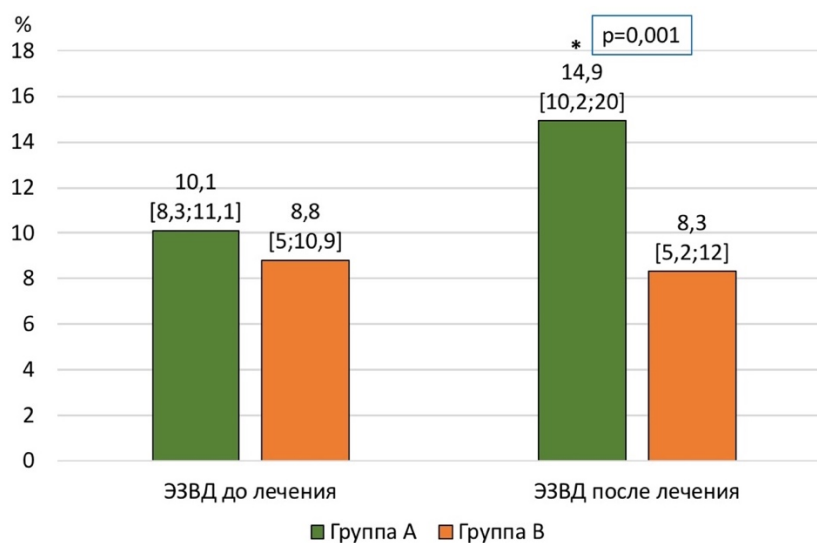


Примечание. Динамика адипогормонов рассчитана как дельта показателей после и до лечения.

Рисунок 6. Влияние тестостерон-заместительной терапии на динамику секреции гормонов жировой ткани

Так, уровень лептина в группе А уменьшился на 37,2% ($p=0,001$), резистина – в 1,4 раза ($p=0,009$), а адипонектина – напротив, увеличился в 1,5 раза ($p<0,001$), что делает очевидным ослабление дисфункции жировой ткани у пациентов, получавших лечение Т. Для оценки вклада ТЗТ наряду с изменением ИМТ и ОТ в динамику адипогормонов был проведен многомерный дисперсионный анализ MANOVA, который показал, что применение ТЗТ оказывало статистически значимый эффект ($p<0,001$) с поправкой на изменение ИМТ и ОТ. Таким образом, можно утверждать, что терапия Т самостоятельно ослабляет дисфункцию жировой ткани независимо от уменьшения степени выраженности висцерального ожирения.

При анализе данных инструментального исследования установлено, что снижение толщины КИМ в группе А составило $-0,2 [-0,3; -0,1]$ мм ($p=0,002$), тогда как в группе В ее величина не изменилась, давая достоверные межгрупповые различия ($p<0,001$). В ходе теста реактивной гиперемии в группе А было выявлено достоверное увеличение максимального диаметра ПА ($p=0,02$), показателя ЭЗВД ($p<0,001$) и уменьшение ЛСК ($p<0,001$). Ключевой показатель сосудодвигательной функции эндотелия, артериальная вазореактивность, увеличился на фоне ТЗТ на 47,5%, приводя к межгрупповому различию показателя в 1,8 раз ($p=0,001$) (рисунок 7).



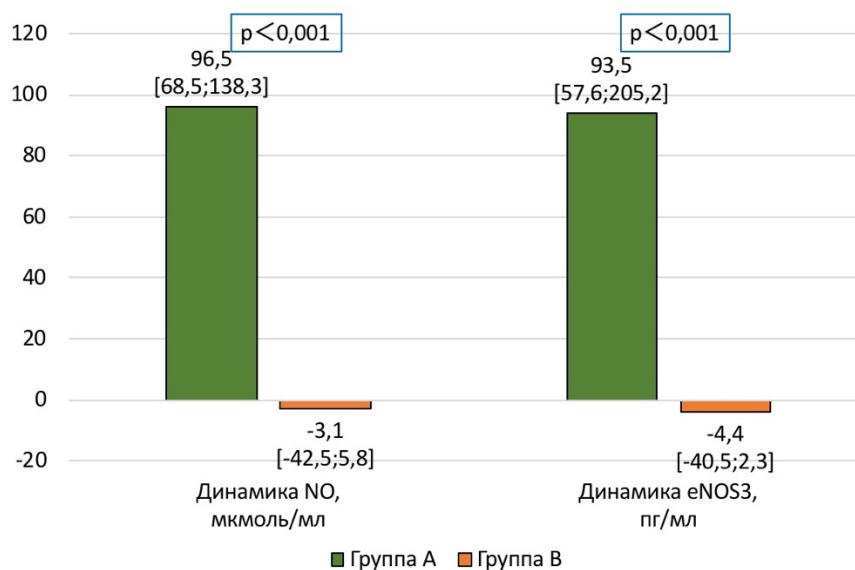
Примечание. * - $p<0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Рисунок 7. Влияние тестостерон-заместительной терапии на эндотелий зависимую вазодилатацию в ходе теста реактивной гиперемии

При этом время развития максимальной вазодилатации ПА сократилось на фоне ТЗТ вдвое, со 120 [90; 120] до 60 [60; 90] секунд, продемонстрировав статистически значимое ($p<0,001$) межгрупповое различие в динамике. То есть терапия Т у мужчин с гипогонадизмом и СД2Т улучшает не только пространственные, но и временные характеристики ЭЗВД, делая вазодилатацию более выраженной и наступающей в кратчайшие сроки.

Улучшение ЭЗВД на фоне терапии Т было связано с изменением секреции факторов, обеспечивающих управление тонусом сосудов. Содержание NO и eNOS3 в группе А увеличилось в 2,3 и 1,9 раза соответственно ($p<0,001$), тогда

как в группе В отмечалось значимое снижение уровня NO. Дельты концентраций и NO, и eNOS3 в группе А многократно превышают таковые в группе В, делая межгрупповые различия высоко достоверными ($p < 0,001$) (рисунок 8).



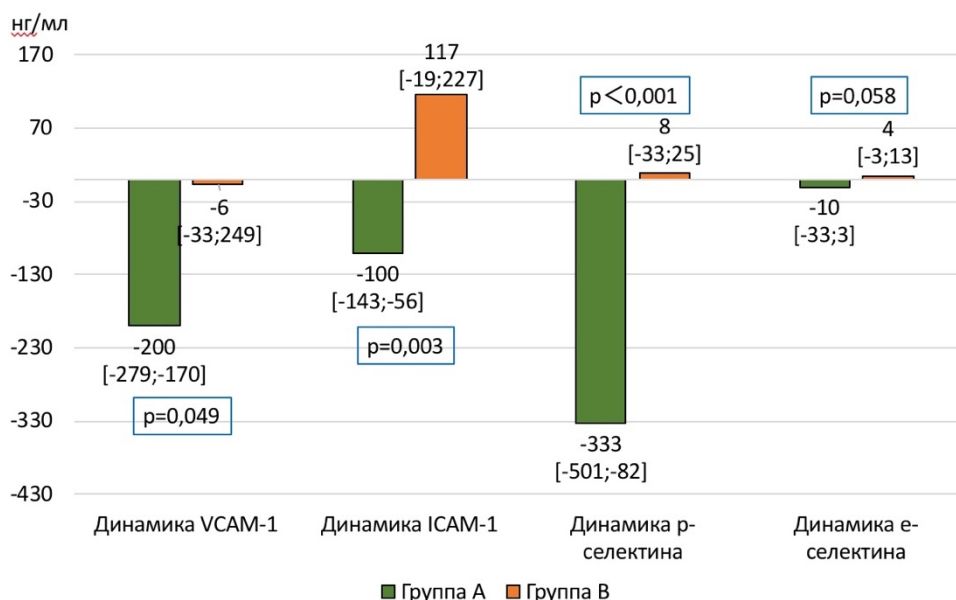
Примечание. Динамика NO и eNOS3 рассчитана как дельта показателей после и до лечения.

Рисунок 8. Влияние тестостерон-заместительной терапии на динамику NO и eNOS3

В то же время терапия Т способствовала снижению концентрации эндотелина в 2,6 раза ($p=0,001$), в отличие от его неизменного уровня в группе контроля.

Среди молекул, контролирующей адгезивность эндотелия, наибольшие изменения секреции на фоне ТЗТ были зарегистрированы для ICAM-1, содержание которой уменьшилось на треть ($p < 0,001$), кадгерина и р-селектина, концентрации которых уменьшились в 2,4 ($p=0,01$) и 4,7 раза ($p < 0,001$) соответственно. Однако межгрупповое различие дельт обсуждаемых показателей было достоверным для всех молекул адгезии, кроме е-селектина ($p=0,058$) (рисунок 9), что свидетельствует об ослаблении адгезивности эндотелия сосудистой стенки на фоне терапии Т и, напротив, ее нарастании у пациентов с гипогонадизмом без коррекции дефицита Т.

Концентрация остеопротегерина в группе А достоверно снизилась на 17,4% ($p=0,002$), а СРБ – в 3,6 раза в группе А ($p=0,001$), тогда как в группе контроля несколько увеличилась. Многофакторный дисперсионный анализ MANOVA доказал самостоятельное влияние ТЗТ на сосудодвигательную и секреторную функции эндотелия.



Примечание. Динамика молекул адгезии рассчитана как дельта показателей после и до лечения.

Рисунок 9. Влияние тестостерон-заместительной терапии на динамику секреции эндотелиальных молекул адгезии

Особый интерес представляет повизитная динамика изменения показателей. Установлено, что статистически значимое уменьшение выраженности висцерального ожирения вместе с положительными изменениями в метаболическом статусе – улучшением контроля углеводного и липидного обменов – на фоне ТЗТ происходит через 6 месяцев терапии. Тогда как изменения секреторной активности жировой ткани и эндотелия реагируют на терапию Т гораздо раньше – уже с третьего месяца терапии, являясь патогенетической основой для клинических и гемодинамических проявлений. То есть уменьшение нарушений биохимизма жировой ткани и эндотелия на фоне ТЗТ происходит ранее, чем динамика показателей, которые возможно оценить клинически, – снижение массы тела, ИМТ и ОТ.

Влияние чувствительности андрогеновых рецепторов на показатели углеводного и липидного обменов, функцию жировой ткани и эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом

Одним из важнейших и наименее изученных аспектов реализации эффектов Т является понимание роли чувствительности андрогенового рецептора к Т, определяемой числом тринуклеотидных повторов *CAG* гена *AR*. В зависимости от числа *CAG*-повторов гена *AR* были выделены 3 ранга: 1 – пациенты с короткой цепью (*CAG* менее 19, n=15), 2 – с цепью средней длины (*CAG* в диапазоне 19–24, n=142) и 3 – с длинной цепью *CAG*-повторов гена *AR* (более 24, n=47), с последующим проведением однофакторного дисперсионного анализа. Важно подчеркнуть, что и уровни половых гормонов, включая общий и свободный Т, и доля пациентов с гипогонадизмом в каждой подгруппе были сопоставимы.

Корреляционный анализ длины *CAG*-повторов гена *AR* с показателями липидного обмена выявил статистически значимые положительные связи с концентрацией ОХС ($r=0,15$; $p=0,04$), ЛПОНП ($r=0,16$; $p=0,03$) и ИА ($r=0,15$; $p=0,04$). Корреляции длины *CAG*-повторов гена *AR* с показателями углеводного обмена не

были статистически значимыми. Сравнительный анализ показателей углеводного обмена у мужчин с СД2Т в зависимости от числа *CAG*-повторов гена *AR* также не выявил отличий в уровнях гликемии натощак, HbA1c, ИРИ, индекса инсулинорезистентности. При проведении рангового корреляционного анализа были получены связи числа *CAG*-повторов гена *AR* с толщиной КИМ сонных артерий ($r=0,39$; $p<0,001$), со временем развития максимальной вазодилатации ПА ($r=0,22$; $p=0,01$), артериальной вазореактивностью ПА ($r=-0,34$; $p<0,001$), ЛСК ($r=-0,21$; $p=0,02$) и лабораторными маркерами дисфункции эндотелия и жировой ткани: концентрациями NO ($r=-0,25$; $p=0,001$), VCAM-1 и p-селектина ($r=0,27$; $p=0,01$), ICAM-1 ($r=0,42$; $p<0,001$), гомоцистеина В ($r=0,29$; $p=0,02$), остеопротегерина ($r=0,25$; $p=0,03$), резистина ($r=0,39$; $p<0,001$). Таким образом, снижение чувствительности *AR* к действию Т сопровождается увеличением секреции лабораторных маркеров ЭД и ослаблением сосудодвигательной функции эндотелия.

Анализ сопряжения длины *CAG*-повторов гена *AR* с наличием ЭД представлен на рисунке 10.

Среди пациентов с короткой длиной цепи *CAG*-повторов гена *AR* дисфункция эндотелия встречалась лишь у каждого седьмого пациента, со средней длиной – у 36,5%, а с длинной цепью – у трех четвертей больных ($\chi^2=13,5$; $p=0,001$). То есть увеличение числа *CAG*-повторов гена *AR* и связанное с этим ослабление чувствительности андрогеновых рецепторов сопровождается нарастанием частоты ЭД у мужчин.

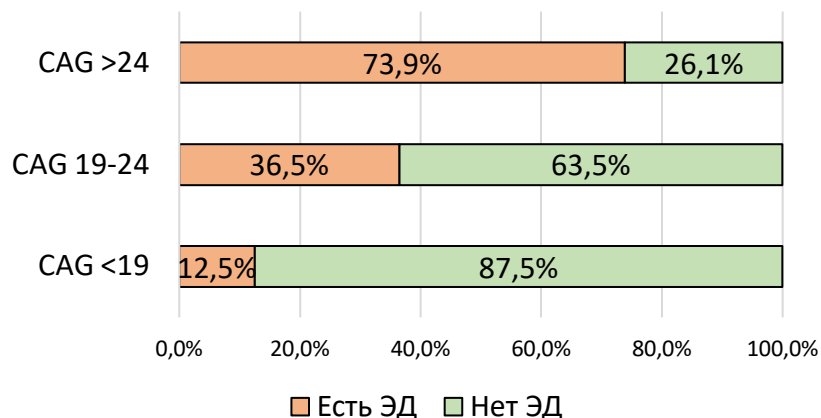


Рисунок 10. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и частоты эндотелиальной дисфункции

Толщина КИМ сонных артерий монотонно увеличивалась с нарастанием числа *CAG*-повторов гена *AR*: при числе *CAG*-повторов гена *AR* более 24 была в 1,7 раза выше, чем у лиц с малым числом тринуклеотидных повторов ($p<0,001$). Следовательно, снижение чувствительности андрогеновых рецепторов сопровождается нарастанием риска сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная вазореактивность ПА при проведении пробы с реактивной гиперемией у лиц со средней длиной *CAG*-повторов гена *AR* была на треть больше, а у лиц с короткой длиной – на две трети больше, чем у пациентов с числом *CAG*-повторов гена *AR* более 24. Как было показано выше, ЭЗВД ПА у лиц с дефицитом Т значительно меньше, чем у эугонадных пациентов. Но при условии равнозначности уровней

T, артериальная вазореактивность адекватнее у мужчин с высокой чувствительностью к андрогенам. Более того, у пациентов с короткой длиной цепи *CAG* гена *AR* ЭЗВД наступала вдвое быстрее, чем у мужчин со средней длиной, и почти втрое быстрее по сравнению с лицами, имеющими длинную цепь *CAG*-повторов гена *AR* (рисунок 11).

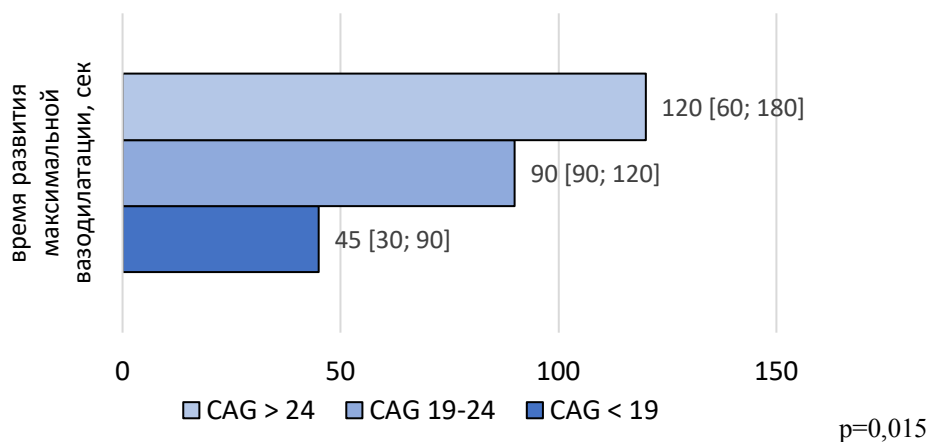


Рисунок 11. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и времени развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста реактивной гиперемии

Таким образом, помимо пространственных характеристик, чувствительность андрогенового рецептора обуславливает и временные характеристики – время достижения ЭЗВД. Уровень NO у пациентов с короткой цепью *CAG*-повторов гена *AR* был в 1,6 раза выше, чем у больных со средней длиной, и в 1,8 раза выше, чем у таковых с короткой длиной тринуклеотидных повторов ($p=0,004$). То есть при равных уровнях общего и свободного T продукция NO эндотелием значительно выше у мужчин, имеющих большую чувствительность рецепторов к андрогенам.

Противоположную направленность имели закономерности связей уровней молекул адгезии и полиморфизма гена *AR* – у мужчин с длинной цепью *CAG*-повторов гена *AR* концентрация VCAM-1 была в 1,4 раза ($p=0,048$), ICAM-1 – в 2,5 раза выше ($p<0,001$), а p-селектина – в 1,9 выше ($p=0,023$), чем у лиц с короткой цепью тринуклеотидных повторов. Таким образом, независимо от уровня андрогенного T, снижение чувствительности андрогенных рецепторов способствует более выраженной секреторной активности эндотелия в выработке молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и p-селектина. Среди изученных молекул, ассоциированных с увеличением риска ЭД, не было найдено статистически значимых зависимостей длины полиморфизма гена *AR* с уровнями СРБ и гомоцистеина В, а концентрация остеопротегерина у лиц с большим числом *CAG*-повторов гена *AR* была в 2,9 раза выше, а со средним числом – в 2,4 раза выше, чем у лиц с числом тринуклеотидных повторов более 24 ($p=0,026$). Выявленные закономерности свидетельствуют о важной роли чувствительности рецепторного аппарата к андрогенам в реализации вазомоторной и секреторной функций эндотелия.

Среди изучавшихся адипокинов была найдена связь длины полиморфизма гена *AR* лишь с концентрацией резистина, которая была максимальной у лиц с числом *CAG*-повторов гена *AR* более 24, причем она была в 5 раз выше, чем у лиц с высокой чувствительностью к андрогенам и числом тринуклеотидных повторов

менее 19 ($p < 0,001$). Столь яркое различие наглядно демонстрирует важность чувствительности рецепторного аппарата к действию андрогенов в продукции жировой тканью резистина, способствующего повреждению эндотелия.

Для оценки эффектов межгрупповых факторов на показатели ЭЗВД был проведен ковариантный анализ, доказавший, что влияние длины *CAG*-повторов гена *AR* на артериальную вазореактивность было статистически значимо с учетом коррекции как по общему Т ($p=0,013$), так и по HbA1c ($p=0,009$), ИМТ ($p=0,008$), уровням САД и ДАД ($p=0,006$). Возраст имел статистически значимое влияние на ЭЗВД ПА ($p=0,015$), но это лишь незначительно снизило уровень значимости эффекта числа тринуклеотидных повторов на артериальную вазореактивность ($p=0,014$), сохраняя его высокую достоверность. Аналогичные данные получены при ковариантном анализе влияния группы факторов на время развития максимальной вазодилатации ПА. Влияние длины *CAG*-повторов гена *AR* было значимым при коррекции по уровням общего Т, HbA1c, САД и ДАД ($p=0,002$), а также по ИМТ и возрасту ($p=0,001$). Единственной из ковариант, имевших статистически значимое влияние на зависимую переменную, был уровень ЛПНП ($p=0,013$), что не повлияло на высокую достоверность ($p=0,008$) эффекта длины полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* на время развития максимальной вазодилатации ПА. Это свидетельствует о самостоятельном влиянии чувствительности андрогеновых рецепторов на показатели сосудодвигательной функции эндотелия. Далее был проведен ковариантный анализ влияния длины *CAG*-повторов гена *AR* на толщину КИМ сонных артерий. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* было значимо ($p < 0,001$) с поправкой на все вышеперечисленные коварианты. Вместе с тем возраст ($p=0,001$) и уровень ЛПНП ($p=0,043$) имели самостоятельное влияние на толщину КИМ, что не отражалось на высокой степени достоверности эффекта длины тринуклеотидных повторов на зависимую переменную. Ковариантный анализ выявил высокую степень значимости эффекта длины полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* на уровни NO ($p=0,019$), ICAM-1, резистина и СРБ ($p < 0,001$). Также была установлена статистическая значимость влияния числа тринуклеотидных повторов гена *AR* на концентрацию NO с поправкой на уровень HbA1c ($p=0,033$), общего Т ($p=0,024$), возраст ($p=0,023$) и содержание ЛПНП ($p=0,02$). Уровень значимости эффекта длины полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* на молекулу адгезии ICAM-1 остался чрезвычайно высоким ($p < 0,001$) с учетом коррекции по возрасту, ИМТ, уровням общего Т, САД, ДАД, ЛПНП, несмотря на то что некоторые коварианты имели достоверное влияние на ICAM-1 (общий Т – $p = 0,01$; ИМТ – $p=0,027$; ДАД – $p = 0,028$; ЛПНП – $p=0,039$). Проведение оценки межгрупповых эффектов на концентрацию резистина показало незначительное снижение значимости влияния длины полиморфизма тринуклеотидных повторов до уровня $p=0,001$ после коррекции по вышеописанным ковариантам. При этом самостоятельное влияние на уровень резистина имели значения общего Т ($p < 0,001$) и САД ($p=0,003$). Оценка эффектов межгрупповых факторов на уровень СРБ показала статистически значимое ($p=0,039$) влияние длины *CAG*-повторов гена *AR* после коррекции по вышеописанным ковариантам, однако обращает на себя внимание значимое влияние на уровень СРБ таких ковариант, как ИМТ и HbA1c ($p < 0,001$), уровень ДАД ($p=0,001$) и общего Т ($p=0,01$).

На основании вышеизложенного стало очевидным самостоятельное влияние чувствительности рецепторов к андрогенам на формирование дисфункции эндотелия. В связи с этим представляется важным и необходимым использование данного показателя в прогнозировании риска развития ЭД у мужчин с СД2Т.

Исходя из этого была создана модель логистической регрессии, позволяющая прогнозировать риск развития ЭД в зависимости от уровня общего Т и числа *CAG*-повторов гена *AR*. Выявленную закономерность можно выразить математической формулой, при помощи которой, используя значения уровня общего Т и числа *CAG*-повторов гена *AR*, можно рассчитать риск развития ЭД у мужчины с СД2Т.

$$z = \exp(-4,8 + (-0,03) * T + (0,22) * nCAG) / (1 + \exp(-4,8 + (-0,03) * T + (0,22) * nCAG)), \text{ где}$$

z – риск эндотелиальной дисфункции;
 T – уровень общего тестостерона;
 $nCAG$ – число *CAG*-повторов гена *AR*.

Данная модель была статистически значимой ($\chi^2=11,89$; $p=0,003$). Применение данной формулы имеет важное практическое значение, позволяя рассчитывать риск дисфункции эндотелия у мужчин. Графическая иллюстрация модели зависимости между риском ЭД, концентрацией общего Т и числом *CAG*-повторов гена *AR* представлена на рисунке 12.

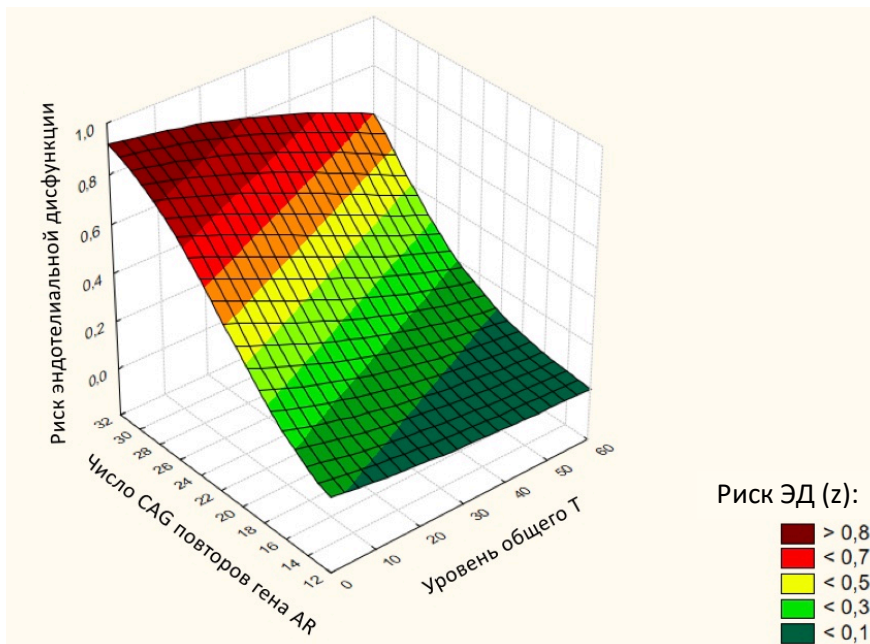


Рисунок 12. Графическая иллюстрация модели зависимости между риском эндотелиальной дисфункции, концентрацией общего тестостерона и числом *CAG*-повторов гена *AR*

Как видно, наибольшему риску ЭД подвержены мужчины, имеющие низкий уровень общего Т и большое число *CAG*-повторов гена *AR*, тогда как высокий уровень Т при малом числе тринуклеотидных повторов гена *AR* можно рассматривать как благоприятные факторы при прогнозировании риска дисфункции эн-

дотелия. Полученное значение риска развития ЭД (z) имеет прикладное практическое значение. ROC-анализ установил, что при значении z более 0,445 риск ЭД характеризуется как высокий, возрастая в 2,3 раза (доверительный интервал 1,8–3,0), с диагностической чувствительностью 63,27% и специфичностью 72,46% ($p < 0,0001$). Площадь под ROC-кривой составила $0,696 \pm 0,048$, различие от диагональной кривой сравнения было статистически значимым с высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$).

Влияние чувствительности андрогеновых рецепторов на эффективность терапии тестостероном у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом

Важно подчеркнуть, что при проведении ТЗТ прирост концентрации сывороточного Т в зависимости от числа *CAG*-повторов гена *AR* значимо не отличался. Следовательно, различия, которые будут описаны ниже, обусловлены именно чувствительностью рецепторов к андрогенам. Масса тела у мужчин с малым числом *CAG*-повторов гена *AR* снизилась в 1,4 раза выраженнее, чем у лиц со средней длиной, и в 2,5 раза сильнее, чем у лиц с большим числом *CAG*-повторов гена *AR* ($p = 0,004$) (рисунок 13). Аналогичные данные получены в отношении ОТ, которая у мужчин с длинной цепью *CAG*-повторов гена *AR* снизилась на фоне ТЗТ в 5 раз меньше, чем у таковых с короткой цепью тринуклеотидных повторов, причем у ряда пациентов ОТ даже увеличилась до 3 см ($p = 0,04$). То есть наиболее важные антропометрические показатели, масса тела и ОТ, на фоне ТЗТ у мужчин снижаются более значимо у лиц с высокой чувствительностью андрогеновых рецепторов. Среди показателей углеводного и липидного обмена статистически значимые различия получены лишь в отношении *HbA1c*. В группе пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR* динамика *HbA1c* была наибольшей и составила 1,2 [-1,8; -0,6] %, у лиц со средней длиной аллелей – -0,5 [-1,6; -0,1] %, тогда как у больных с числом тринуклеотидных повторов более 24 данный показатель на фоне ТЗТ не изменился ($p = 0,03$).

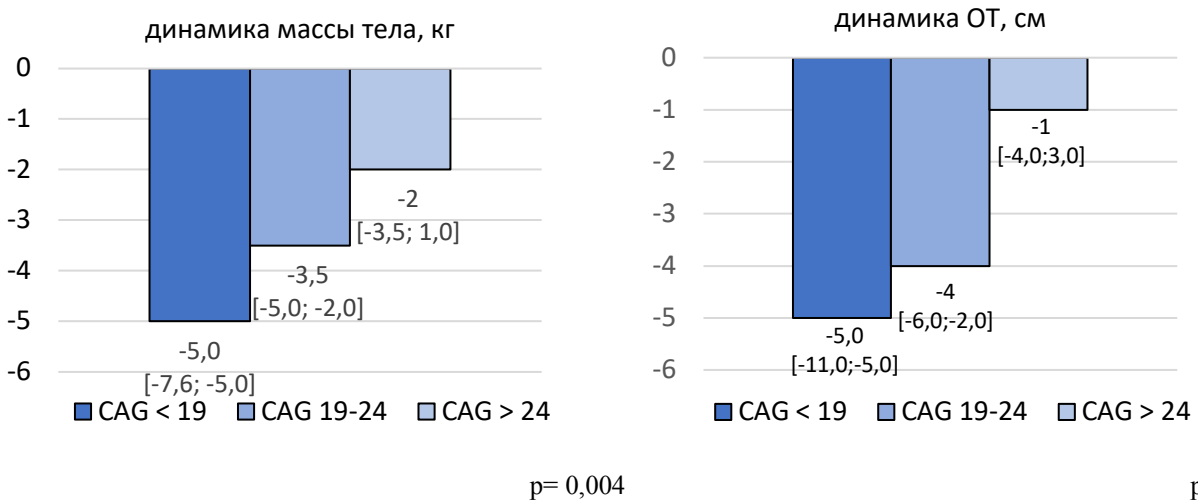


Рисунок 13. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику массы тела и окружность талии на фоне тестостерон-заместительной терапии у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Выявлена зависимость влияния чувствительности андрогеновых рецепторов на динамику гормонов жировой ткани при проведении ТЗТ (рисунок 14).

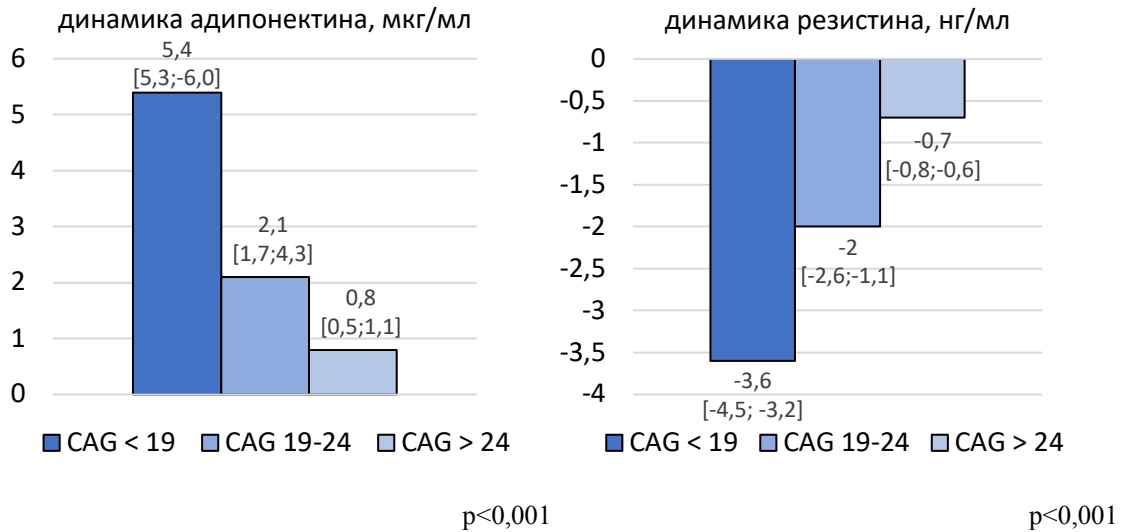
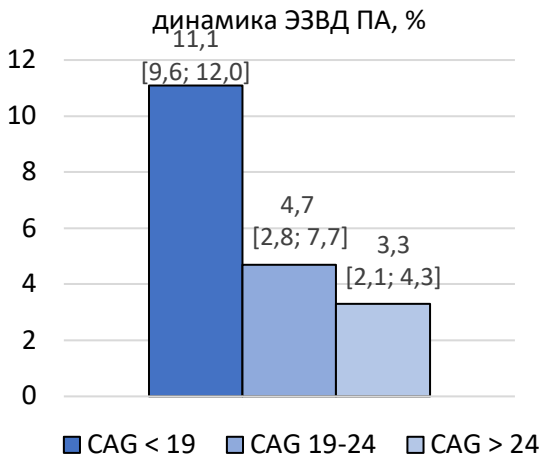


Рисунок 14. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику уровня адипонектина и резистина на фоне тестостерон-заместительной терапии у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

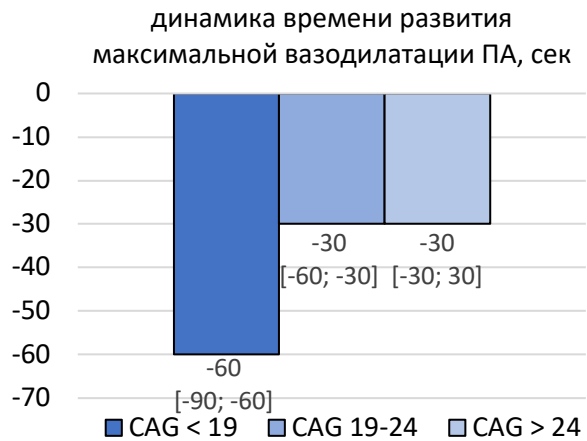
На фоне терапии Т динамика концентрации адипонектина во всех подгруппах носила характер прироста, но различие между группой пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR*, где динамика была наиболее выражена, и группой с большим числом тринуклеотидных повторов и, соответственно, низкой чувствительностью к андрогенам составило 6,8 раз ($p < 0,001$). Противоположностью направленными были изменения со стороны резистина, наиболее значимое снижение концентрации которого было достигнуто у пациентов, имевших малую длину цепи *CAG*-повторов гена *AR*, тогда как большая длина повторов была ассоциирована с самым минимальным снижением показателя на фоне терапии Т ($p < 0,001$). Таким образом, наилучший прогноз устранения дисфункции жировой ткани на фоне ТЗТ имеют пациенты с высокой чувствительностью андрогенных рецепторов, для которых характерно число тринуклеотидных повторов гена *AR* менее 19.

При анализе результатов инструментального исследования сосудодвигательной функции эндотелия наибольшую связь с длиной полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* показали динамика ЭЗВД ПА и времени развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста с реактивной гиперемией (рисунок 15).

ЭЗВД ПА на фоне терапии Т у пациентов с высокой чувствительностью рецепторов к андрогенам был вдвое больше, чем у лиц со средней, и втрое больше, чем у пациентов с низкой чувствительностью к андрогенам. У пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR* и высокой чувствительностью рецепторов к андрогенам вазодилатация ПА наступала вдвое быстрее, чем у остальных больных.



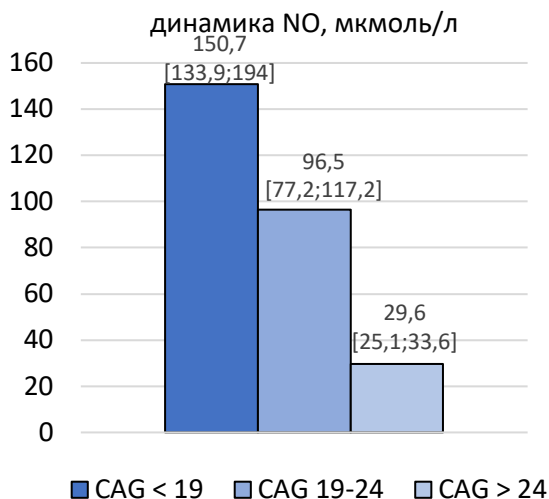
p=0,001



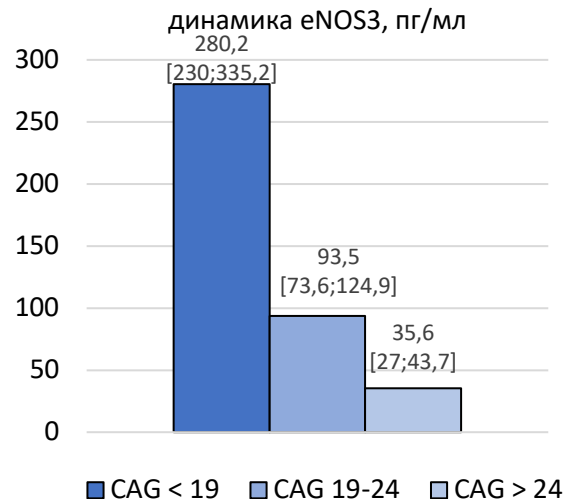
p=0,002

Рисунок 15. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику эндотелий зависимой вазодилатации и времени развития максимальной вазодилатации плечевой артерии на фоне тестостерон-заместительной терапии у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Анализ изменений секреторной функции эндотелия на фоне ТЗТ показал, что концентрация NO максимально выросла в группе с наибольшей чувствительностью к андрогенам – в 1,6 раза по сравнению со средним числом и в 5,1 раза по сравнению с пациентами, имевшими число *CAG*-повторов гена *AR* более 24 ($p<0,001$) (рисунок 16). А содержание eNOS3 в группе с высокой чувствительностью к андрогенам изменилось втрое больше по сравнению со средней и в 8 раз больше по сравнению с низкой чувствительностью рецепторов к андрогенам ($p<0,001$).



p<0,001



p<0,001

Рисунок 16. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику уровня NO и eNOS3 на фоне тестостерон-заместительной терапии у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Среди молекул адгезии выявлена зависимость длины аллелей гена *AR* с динамикой концентрации VCAM-1 и р-селектина (рисунок 17).

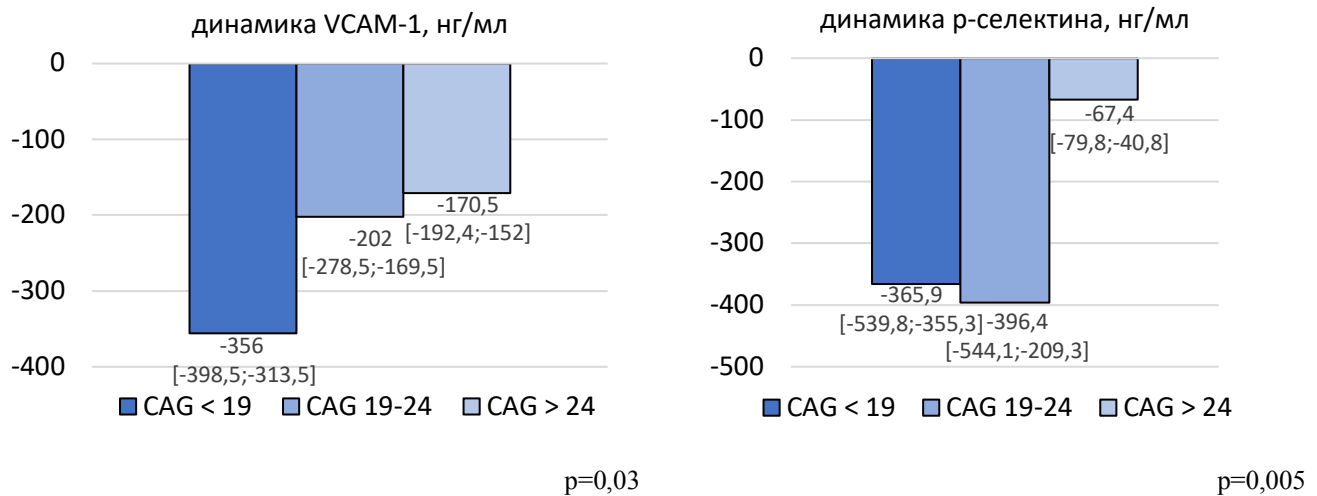


Рисунок 17. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику концентрации VCAM-1 и р-селектина на фоне тестостерон-заместительной терапии у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Динамическое изменение концентрации VCAM-1 в ходе терапии Т у пациентов с короткой цепью *CAG*-повторов гена *AR* было вдвое больше, чем у больных с длинной цепью *CAG*-повторов ($p=0,03$). Динамика содержания р-селектина у пациентов с короткой и средней длиной цепи *CAG*-повторов гена *AR* между собой отличалась незначительно, но в то же время она была в 5,3 и в 5,9 раз выраженнее, чем у мужчин с короткой цепью тринуклеотидных повторов ($p=0,005$). Изменения концентраций эндотелина, е-селектина, кадгерина, VEGF-A, PAI-1, СРБ не имели статистически значимой связи с полиморфизмом гена *AR*, а следовательно, и с чувствительностью тканевых рецепторов к действию андрогенов.

Итак, несмотря на то что в целом все пациенты, получавшие ТЗТ, показали статистически значимое уменьшение признаков ЭД, было выявлено существенное влияние длины полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* на выраженность динамики показателей как сосудодвигательной, так и секреторной функций эндотелия, которая была максимальной у пациентов, имевших меньшее число *CAG*-повторов гена *AR*, а соответственно, и более высокую чувствительность к андрогенам.

Кроме того, установлена зависимость длины полиморфизма гена *AR* и динамики симптомов по данным опросников AMS, МИЭФ, HADS. Более выраженная динамика психологического и сексуального компонентов опросника AMS имеет место у пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR*. Наибольшее снижение тревожности и депрессии на фоне терапии Т отмечается у пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR*, тогда как минимальная динамика – у больных с числом тринуклеотидных повторов более 24. Таким образом, уменьшение клинических симптомов андрогенного дефицита, эректильной дисфункции, а также тревожности и депрессии на фоне терапии Т у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом опосредовано через чувствительность тканевых рецепторов к действию андрогенов, определяемую длиной полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR*.

Заключение

На основании результатов проведенного исследования нами был разработан алгоритм оптимизации ведения мужчин с СД2Т с персонализацией диагностических и терапевтических подходов (рисунок 18).

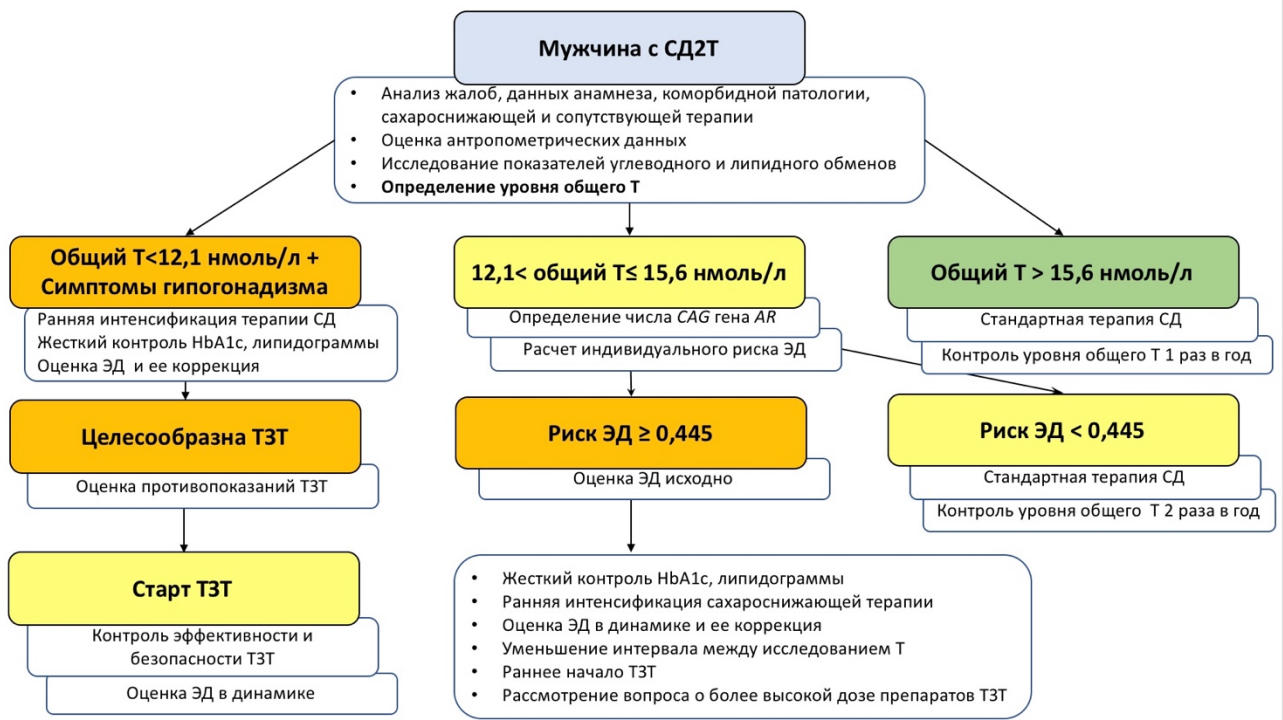


Рисунок 18. Алгоритм персонализированных диагностических и терапевтических подходов к ведению мужчин с СД2Т

Помимо стандартного обследования больных СД2Т мужского пола, учитывая высокую частоту распространенности гипогонадизма у пациентов с СД2Т, негативное влияние дефицита Т на метаболизм и ЭД, чрезвычайно высокие сердечно-сосудистые риски, целесообразно всех мужчин с СД2Т рассматривать как потенциально имеющих гипотестостеронемию, а следовательно, проводить скрининг на общий Т. На основании уровня общего Т предлагается дифференцировать тактику ведения пациентов. При сочетании лабораторно установленного дефицита Т (уровень общего Т < 12,1 нмоль/л) с клиническими симптомами гипогонадизма и при отсутствии противопоказаний целесообразно проведение ТЗТ с оценкой функции эндотелия до ее старта и в динамике.

Наше исследование доказало, что риски повреждения эндотелия у мужчин с СД2Т значительно повышаются уже при низконормальном значении общего Т, пороговым значением которого является 15,6 нмоль/л. Именно поэтому категория пациентов с формально нормальным уровнем Т, остающаяся вне поля зрения и динамического наблюдения специалистов, нуждается в персонализированном подходе и расчете индивидуальных рисков ЭД для выбора оптимальной терапевтической тактики, направленной на минимизацию сердечно-сосудистых рисков.

Наше исследование показало, что чувствительность рецепторов к действию Т, определяемая числом САG-повторов гена AR, тесно сопряжена с показателями

функции эндотелия. Поэтому целесообразно проведение исследования полиморфизма гена *AR* пациентам с высоким риском развития ЭД. На основании данных уровня сывороточного Т и числа *CAG*-повторов гена *AR* при помощи разработанной нами математической модели возможно рассчитать генетически индивидуализированный риск ЭД, cut-off для которого является 0,445.

Расчетный риск ЭД $< 0,445$ свидетельствует о низком риске нарушения функции эндотелия и не требует дополнительного обследования и интенсификации терапии при условии проведения мониторинга уровня общего Т по меньшей мере дважды в год. Расчетный риск ЭД $\geq 0,445$ свидетельствует о высокой вероятности повреждения эндотелия, что требует проведения диагностических мероприятий по оценке эндотелиальной функции.

Результаты нашего исследования продемонстрировали самостоятельную значимость определения четырех лабораторных маркеров ЭД в диагностике дисфункции эндотелия: NO, ICAM-1, СРБ и резистина, что позволяет расширить диагностическую платформу ЭД и использовать их как альтернативу стандартному ультразвуковому тесту с реактивной гиперемией. Выявление содержания данных лабораторных маркеров ЭД выше установленных нами пороговых значений для ICAM-1, СРБ, резистина и ниже cut-off для NO, наряду с ЭЗВД ПА $< 10\%$ в тесте с реактивной гиперемией, свидетельствует о наличии у пациента ЭД и требует немедленного пересмотра терапевтической тактики.

В первую очередь, целесообразно осуществление более жесткого гликемического контроля и достижения целевых уровней HbA1c и липидного спектра крови, что может потребовать ранней интенсификации гипогликемической терапии; оценка ЭД в динамике и ее коррекция при помощи гиполипидемических и некоторых гипотензивных препаратов, доказавших свою эффективность в положительном влиянии на эндотелий.

Для своевременного начала ТЗТ этим пациентам важно осуществлять более частый мониторинг уровня общего Т в сочетании с оценкой клинического профиля больного, а лицам с большим числом *CAG*-повторов гена *AR* целесообразно рассмотрение вопроса о повышении дозы препаратов Т в случае низкой эффективности стартовых стандартных доз ТЗТ.

Наконец, пациенты с уровнем общего Т сыворотки более 15,6 нмоль/л имеют низкий риск ЭД, что позволяет не проводить дополнительного обследования и придерживаться стандартных рекомендаций по ведению больных СД2Т с мониторингом уровня общего Т ежегодно, для своевременного выявления дефицита Т.

Персонализация подходов к ведению пациентов с высоким риском ЭД, добавление в концепцию многофакторного управления СД обязательной коррекции дефицита Т, лежащего в основе метаболического и эндотелиального нездоровья, позволит уменьшить кардиоваскулярные риски и остановить развитие и прогрессию микро- и макрососудистых осложнений диабета.

Выводы

1. Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа встречается чаще (44,6%), чем в популяции, и ассоциирован с более выраженной степенью висцерального ожирения, артериальной гипертензии, а также увеличением частоты диабетических осложнений и их тяжести: диабетической ретинопатии – в 2 раза, диабетической нефропатии – в 1,6 раза, диабетической полинейропатии – в 1,3 раза чаще по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень сывороточного тестостерона.
2. Гипогонадизм у мужчин с сахарным диабетом 2 типа сопряжен с ухудшением метаболического контроля – повышением гиперинсулинемии на 27,6%, индекса инсулинорезистентности НОМА – в 1,3 раза, увеличением уровней общего холестерина на 11,3%, триглицеридов на 28%, липопротеидов очень низкой плотности в 1,4 раза, а липопротеидов низкой плотности и индекса атерогенности на 9,5% и дисфункцией жировой ткани: увеличением концентрации лептина на 18,4%, резистина в 2 раза, и напротив, уменьшением уровня адипонектина в 1,7 раз у пациентов с гипогонадизмом по сравнению с мужчинами без такового.
3. Ультразвуковая семиотика нарушений сосудодвигательной функции эндотелия характеризуется не только снижением амплитуды артериальной вазореактивности в пробе реактивной гиперемии, но и удлинением времени ее развития, что повышает точность диагностики ранних стадий эндотелиальной дисфункции. Наиболее информативными ранними лабораторными маркерами эндотелиальной дисфункции являются NO, ICAM-1, резистин и С-реактивный белок. Диагностическими точками разделения (cut-off) для установления эндотелиальной дисфункции являются: NO – 97,3 мкмоль/л, ICAM-1 – 309,4 нг/мл, резистин – 6,32 нг/мл, С-реактивный белок – 6,25 мг/л.
4. Частота эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа с гипогонадизмом в 1,7 раза выше, чем среди эугонадных пациентов. Мужчины с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом имеют повышение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия: снижение эндотелий зависимой вазодилатации, наряду с увеличением времени ее развития, а также нарушение секреторной функции эндотелия: нарастание уровней факторов адгезивности сосудистой стенки (VCAM-1, ICAM-1, р-селектина, кадгерина) и фактора роста эндотелия сосудов VEGF, концентрации С-реактивного белка, синхронно с падением уровней NO и эндотелиальной синтетазы NO 3 типа по сравнению с эугонадными пациентами. Дисфункция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа обнаруживается даже при уровне общего тестостерона выше общепринятой диагностической точки разделения для гипогонадизма – 15,6 нмоль/л, что диктует необходимость более ранней комплексной диагностики эндотелиальной дисфункции при достижении данного критического значения.
5. Дефицит тестостерона способствует развитию и прогрессии двух параллельных процессов – дисфункции жировой ткани и эндотелия, связующим патогене-

нетическим звеном между которыми можно считать резистин, продуцируемый адипоцитами, но при этом, как установлено, являющийся самостоятельным независимым маркером эндотелиальной дисфункции.

6. Тестостерон-заместительная терапия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом является клинически эффективной, приводя к значительному снижению тяжести симптомов диабета, андрогенного дефицита, эректильной дисфункции, тревожности и депрессии, улучшению качества жизни, а также уменьшению висцерального ожирения, уровней систолического и диастолического артериального давления. Назначение терапии тестостероном мужчинам с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом приводит к существенному улучшению метаболического статуса: в частности, показателей углеводного и липидного обменов и уменьшению дисфункции жировой ткани – падению концентраций лептина и резистина, наряду с увеличением содержания адипонектина, а также значимому улучшению сосудодвигательной и секреторной функций эндотелия. При этом статистически значимое улучшение клинических и метаболических показателей на фоне тестостерон-заместительной терапии происходит к 6-му месяцу терапии, тогда как достоверные положительные изменения в секреторной активности жировой ткани и эндотелия определяются уже через 3 месяца лечения.
7. Чувствительность андрогеновых рецепторов в большей степени связана с регуляцией функции эндотелия, и в меньшей – с контролем углеводного и липидного обменов. Так, уменьшение чувствительности рецепторов к андрогенам, ассоциированное с увеличением длины цепи *CAG*-повторов гена *AR*, сопровождается нарастанием частоты эндотелиальной дисфункции у мужчин, что связано с увеличением секреции лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции и ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия. Тестостерон-заместительная терапия наиболее эффективна в отношении уменьшения висцерального ожирения, уровня гликированного гемоглобина, нарастания концентраций NO, эндотелиальной NO-синтазы 3 типа, адипонектина, ослабления продукции маркеров эндотелиальной дисфункции – резистина, VCAM-1, p-селектина, а также увеличения эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии и укорочения времени ее развития у мужчин с высокой чувствительностью андрогеновых рецепторов и числом тринуклеотидных повторов менее 19. Математическое моделирование, на основании уровня общего тестостерона и числа *CAG*-повторов гена *AR*, позволяет прогнозировать генетически индивидуализированные риски эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа.
8. Лечебно-диагностический алгоритм ведения мужчин с сахарным диабетом 2 типа с учетом уровня тестостерона крови и чувствительности андрогеновых рецепторов обеспечивает персонификацию генетически индивидуализированных рисков, которая выражается в выделении 3 направлений в ведении больных, обеспечивающих дифференциацию терапевтической тактики и мониторинга, направленных на повышение эффективности лечения и уменьшение прогрессии сосудистых осложнений диабета.

Практические рекомендации

1. Каждый мужчина, страдающий СД2Т, должен рассматриваться как потенциальный пациент с дефицитом Т, в связи с чем абсолютно всем больным СД2Т без исключения необходима оценка уровня общего Т в качестве скринингового теста для определения прогноза метаболического здоровья и риска ЭД с последующим динамическим мониторингом данного показателя.
2. Определение чувствительности андрогеновых рецепторов путем оценки числа *SAG*-повторов гена *AR* целесообразно проводить всем мужчинам с СД2Т при снижении концентрации сывороточного общего Т ниже 15,6 нмоль/л с целью расчета индивидуального риска ЭД и персонификации тактики ведения данных пациентов.
3. На основании информации об уровне общего сывороточного Т и числа *SAG*-повторов гена *AR* мужчинам с СД2Т рекомендована оценка индивидуального риска ЭД с использованием авторской модели логит-регрессии.
4. С целью ранней диагностики ЭД обосновано проведение иммуноферментных исследований любого из лабораторных маркеров: ICAM-1, NO, СРБ или резистина, определяя достижение точки отсечения (cut-off NO – 97,3 мкмоль/л, ICAM-1 – 309,4 нг/мл, резистина – 6,32 нг/мл, СРБ – 6,25 мг/л). Уровни маркеров ниже точки отсечения для NO и выше точки отсечения для ICAM-1, резистина и СРБ можно считать эквивалентом выявления дисфункции эндотелия, устанавливаемой при проведении ультразвукового теста реактивной гиперемии.
5. Для раннего выявления ЭД целесообразно при проведении ультразвукового теста реактивной гиперемии дать оценку временных характеристик ЭЗВД ПА, а именно времени развития максимальной вазодилатации, увеличение которого более 90 секунд следует рассматривать, наряду со снижением ЭЗВД менее 10%, как диагностический критерий нарушения функции эндотелия.
6. Выявление у мужчин с СД2Т уровня общего Т ниже 15,6 нмоль/л, числа *SAG*-повторов гена *AR* более 19, высокого индивидуального риска ЭД, наличия ультразвуковых (времени развития максимальной вазодилатации более 90 секунд, ЭЗВД менее 10%) или лабораторных критериев ЭД (NO < 97,3 мкмоль/л, ICAM-1 > 309,4 нг/мл, резистин > 6,32 нг/мл, СРБ > 6,25 мг/л) диктует необходимость усиления мер по достижению целевых уровней показателей углеводного и липидного обменов с целью уменьшения сердечно-сосудистых рисков.

Перспективы дальнейших исследований

Продолжение исследований планируется в следующих направлениях:

1. Изучение сравнительной эффективности различных доз ТЗТ в зависимости от чувствительности *AR*.
2. Оценка эффектов длительной терапии Т с определением отдаленных результатов лечения и оценкой конечных точек.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хрипун И.А., Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Султанмурадова А.С., Воробьев С.В., Коган М.И. Эндотелиальная дисфункция у мужчин: взгляд клинициста // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С.169-178. 9/7 с. ИФ – 0,643.
2. Хрипун И.А., Гусова З.Р., Дзантиева Е.О., Пузырева В.П., Белоусов И.И., Воробьев С.В. Тестостерон как инструмент метаболического контроля мужского здоровья (обзор литературы) // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 4. – С.19-22. 4/3 с. ИФ – 0,354.
3. Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Пузырева В.П., Коган М.И., Ибишев Х.С., Черный А.А., Белоусов И.И. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 1227-1233. 0,319 /0,1 Мб. ИФ – 0,443. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36021>
4. Ибишев Х.С., Хрипун И.А., Гусова З.Р., Белоусов И.И., Черный А.А., Дзантиева Е.О., Коган М.И. Проблема дефицита тестостерона и эректильной дисфункции у мужчин (обзор литературы) // Урология. – 2014. – № 6. – С.104-107. 4/1 с. ИФ – 0,604.
5. Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Сизякина Л.П., Воробьев С.В., Хрипун И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы, метаболических процессов и уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с андрогенным дефицитом на фоне избыточной массы тела и ожирения // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13, № 3. – С.87-88. 2/0,5 с. ИФ – 0,380.
6. Гусова З.Р., Сизякина Л.П., Алексеева Н.А., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Исследование роли TNF α в патогенезе нарушения углеводного обмена у пациентов с различной степенью ожирения // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13, № 3. – С.85-86. 2/0,5 с. ИФ – 0,380.
7. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2015. – № 4. – С.28-33. 6/5 с. ИФ – 2,424.
8. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Пузырева В.П., Харитоновна М.В., Белоусов И.И., Коган М.И. Дисфункция эндотелия как следствие андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. 0,208/0,1 Мб. ИФ – 0,333. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23612>
9. Дзантиева Е.О., Хрипун И.А., Воробьев С.В., Гусова З.Р., Пузырева В.П., Ибишев Х.С., Белоусов И.И., Черный А.А., Коган М.И. Влияние половых гормонов на формирование эндотелиальной дисфункции и дисбаланс цитокинов у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. 0,243/0,1 Мб. ИФ – 0,333. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23526>
10. Хрипун И.А. Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Белоусов И.И., Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Коган М.И. Генетические аспекты формирования нарушений функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т.10, № 4. – С.339-343. 5/4 с. ИФ – 0,761.
11. Коган М.И., Белоусов И.И., Ибишев Х.С., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Сизякин Д.В., Черный А.А., Моргунов М.Н., Паленый А.В. Особенности эректильной дисфункции при сахарном диабете 2 типа и дефиците сывороточного тестостерона // Урология. – 2015. – № 6.– С. 87-92. 6/1 с. ИФ – 0,604.
12. Белоусов И.И., Коган М.И., Ибишев Х.С., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Гусова З.Р. Размеры полового члена при сахарном диабете 2 типа // Урология. – 2015. – № 6. – С. 82-86. 5/1 с. ИФ – 0,604.
13. Гусова З.Р., Дзантиева Е.О. Хрипун И.А. Иммунологические аспекты ожирения // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 30-35. 6/1 с. ИФ – 0,598.
14. Khripun I., Gusova Z, Vorobiev S., Dzantieva E., Elenga-Bongo C.L. Effet du déficit en testostérone sur le profil métabolique et le taux de cytokines pro-inflammatoires chez les patients obèses et

- diabétiques de type 2 // *Diabetes & Metabolism. Resume des communications du Congrès annuel de la Société Francophone du Diabète.* – Bordeaux, 2015. – Vol. 41. – A 33-A124. – P.45. 1/0,6 c.
15. Dzantieva E.O., Khripun I.A., Vorobiev S.V., Belousov I.I., Ibishev H.S., Gusova Z.R., Haritonova M.I., Sultanmuradova A.S., Kogan M.I., Zitzmann M. Influence of endogenous testosterone on markers of endothelial dysfunction in men with type 2 diabetes // *Abstract book for IX International Congress ISSAM.* – Prague, 2015. – P.10. 1/0,6 c.
 16. Dzantieva E.O., Khripun I.A., Gusova Z.R., Vorobiev S.V., Belousov I.I., Ibishev H.S., Puzireva V.P., Cherniy A.A., Kogan M.I., M. Zitzmann. The role of the late onset hypogonadism in the formation of endothelial biochemical disturbances and cytokine imbalance in men with type 2 diabetes // *Abstract book for IX International Congress ISSAM.* – Prague, 2015. – P.11. 1/0,6 c.
 17. Khripun I., Belousov I., Vorobiev S., Dzantieva E., Gusova Z., Puzireva V., Sultanmuradova A., Haritonova M. Relationship between androgen levels and markers of endothelial dysfunction in men with type 2 diabetes // *Endocrine abstracts. 17th European Congress of Endocrinology 2015.* – Dublin, 2015. – Vol.37. – EP 216. 1/0,5 c.
 18. Khripun I., Gusova Z., Dzantieva E., Puzireva V., Sultanmuradova A., Vorobiev S. The influence of late onset hypogonadism on the formation of proinflammatory cytokines imbalance in patients with obesity and type 2 diabetes // *Endocrine abstracts. 17th European Congress of Endocrinology 2015.* – Dublin, 2015. – Vol.37. – EP 166. 1/0,5 c.
 19. Khripun I.A., Vorobiev S.V., Morgunov M.N., Belousov I.I., Ibishev H.S., Cherniy A.A., Kogan M.I. Relationship between biochemical markers of endothelial dysfunction, clinical and metabolic parameters in men with type 2 diabetes // *14th European Congress of Internal Medicine.* – Abstracts. – M., 2015.– P.99-100. 2/1 c.
 20. Khripun I.A., Vorobiev S.V., Morgunov M.N., Belousov I.I., Kogan M.I. Genetic determinants of endothelial dysfunction in men with type 2 diabetes // *14th European Congress of Internal Medicine.* – Abstracts. – M., 2015.– P.100. 1/0,5 c.
 21. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Нагорная Г.Ю., Бова Е.В. Новые возможности диагностики метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сборник статей X Юбилейной конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России.* – Ростов-на-Дону. – 2015. – С.316-319. 4/3 с.
 22. Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Воробьев С.В., Гусова З.Р., Моргунов М.Н., Белоусов И.И., Коган М.И. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2016. – Т.11, № 3. – С. 470-472. 3/2 с. ИФ – 0,761
 23. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Новый маркер метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Медицинский вестник Юга России.* – 2016. – № 1. – С. 84-86. 3/2 с. ИФ – 0,354.
 24. Хрипун И.А., Белоусов И.И., Воробьев С.В., Пузырева В.П., Аллахвердиева Я.С., Ибишев Х.С., Коган М.И. Существует ли взаимосвязь инсулинорезистентности с эректильной дисфункцией и уровнем сывороточного общего тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2016. – Т.11., № 4. – С. 582-584. 7/3 с. ИФ – 0,761.
 25. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Коган М.И. Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19. – № 5. – С. 383-387. 5/4 с. ИФ – 2,424.
 26. Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., Терентьев В.П., Коган М.И. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – Т.15, № 5. – С. 59-63. 5/4 с. ИФ – 1,336.
 27. Коган М.И., Белоусов И.И., Ибишев Х.С., Черный А.А., Хрипун И.А., Воробьев С.В., Сизякин Д.В. Ассоциация симптомов нижних мочевыводящих путей с дефицитом тестостерона при сахарном диабете 2 типа у мужчин // *Урология.* – 2016. – № 6. – С. 22-27. 7/1 с. ИФ – 0,604.

28. Коган М.И., Белоусов И.И., Хрипун И.А., Воробьев С.В., Ибишев Х.С., Дзантиева Е.О., Черный А.А. Может ли эректильная дисфункция у больных с сахарным диабетом 2 типа изменить представление о нормативном уровне общего тестостерона сыворотки крови? // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2016. – Т.11, № 2. – С. 155-159. 5/1 с. ИФ – 0,761.
29. Дзантиева Е.О., Хрипун И.А., Черный А.А., Гусова З.Р., Воробьев С.В., Коган М.И. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена, маркеры эндотелиальной дисфункции и уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с ожирением // *Аллергология и иммунология. Материалы Всемирного конгресса по клинической патологии и реабилитации в медицине*. Дубай, 2016. – Т. 17, № 1.– С. 52. 1/0,5 с.
30. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Кузьменко Н.А. Преимущества использования индекса Іар в комплексной оценке метаболического статуса у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и ожирением // *Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра»*. – М., 2016. – С.387. 1/0,6 с.
31. Khripun I., Vorobyev S., Gusova Z., Dzantieva E., Belousov I., Ibishev H., Kogan M., Zitzmann M. The role of the late onset hypogonadism in the formation of endothelial biochemical disturbances and cytokine imbalance in men with type 2 diabetes // *Aging Male. Prague Congress Abstracts*. – Prague, 2016. – Т.19. – № 1. – С.8-9. 2/1 с.
32. Khripun I., Vorobyev S., Dzantieva E., Gusova Z., Belousov I., Ibishev H., Kogan M., Zitzmann M. Influence of endogenous testosterone on markers of endothelial dysfunction in men with type 2 diabetes // *Aging Male. Prague Congress Abstracts*. – Prague, 2016. – Т.19. – № 1. – С.8. 1/0,7 с.
33. Dzantieva E., Khripun I., Vorobiev S., Gusova Z., Bova E., Kogan M. Role of additional risk factors of cardiovascular disease in men with type 2 diabetes and obesity // *Endocrine Abstracts 18th European Congress of Endocrinology*. – Munich, 2016. – EP229. 1/0,6 с.
34. Khripun I., Vorobyev S., Kogan M., Zitzmann M. Polymorphism in the androgen receptor gene and function of endothelium in men with type 2 diabetes // *Endocrine Reviews. The Endocrine Society's 98th Annual Meetings&Expo*. – Boston, 2016. – Vol. 37. – Supplement, 1. – P. SAT-147. 1/0,6 с.
35. Khripun I.A., Bova E.V., Vorobyev S.V. The Sequence of Formation of Endothelial Dysfunction in Men with Type 2 Diabetes // *Diabetes. ADA 76th scientific sessions, 2016*. – New Orleans, 2016. – 65. – Supplement 1. – LB 48. 1/0,7 с.
36. Khripun I., Vorobyev S., Kogan M. Influence de l'obésité sur le profil métabolique et le taux de testostérone chez les hommes diabétiques de type 2 // *Diabetes & Metabolism. Resume des communications du Congrès annuel de la Société Francophone du Diabète*. – Lyon, 2016. – Т. 42. – P. A63-A64. 2/1 с.
37. Nelassov N., Morgunov M., Hripun I., Dombrovsky V., Vorobiev S., Eroshenko O., Karkoshka T. Sonographic assessment of brachial artery reactive hyperemia in patients with diabetes and polymorphism in the gene of nitric oxide endothelial synthase using time interval method // *Insights Into Imaging. ECR 2016 Book of Abstracts*. – В - Scientific Sessions and Clinical Trials in Radiology. – Vienna, 2016. – Vol.7. – Supplement 1. – В-0063. 1/0,4 с.
38. Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., Белоусов И.И., Коган М.И. Новый критерий ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у мужчин // *Клиническая медицина*. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 642-647. 6/4 с. ИФ – 0,478.
39. Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Хрипун И.А., Воробьев С.В. Особенности патогенетического влияния андрогенного дефицита на формирование нарушений углеводного обмена у мужчин с ожирением // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2017. – № 4. – С. 84-94. 11/6 с. ИФ – 0,265.
40. Коган М.И., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Белоусов И.И., Ибишев Х.С. Тестостерон: от сексуальности к метаболическому контролю // *Ростов-на-Дону: Феникс*. – 2017. – 239 с. 239/169с.

41. Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., Коган М.И., Неласов Н.Ю., Белоусов И.И., Дзантиева Е.О., Ибишев Х.С., Ярошенко О.Л. Способ отбора пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группу риска по развитию эндотелиальной дисфункции // Патент № 2607187 Российская Федерация, № 2015140824. Оpubл. 10.01.2017, Бюл. №1. –11 с. 11/5 с.
42. Khripun I., Vorobyev S., Bova E., Kogan M., Zitzmann M. The earliest signs of endothelial dysfunction in men with type 2 diabetes, without clinical symptoms of cardiovascular disease // Endocrine Reviews. The Endocrine Society's 99th Annual Meetings&Expo. – Orlando, 2017. – Vol. 38. – Issue 3. – Supplement 1. – SAT.517. 1/0,6 с.
43. Khripun I.A., Vorobyev S.V., Kogan M.I., Khripun AV. Which signs of endothelial dysfunction in men with type 2 diabetes appear before the clinical symptoms of cardiovascular disease? // European Heart Journal. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2017. – Barcelona, 2017. – № 38. – Supplement – P.731-732. 2/1 с.
44. Khripun I.A., Bova E.V., Vorobyev S.V., Dzanieva E.O., Belousov I.I., Kogan M.I. Is it enough glucose-lowering therapy for men with type 2 diabetes mellitus and testosterone deficiency? // Diabetes. ADA 77th Scientific Sessions 2017. – San Diego, 2017. – № 66. – Supplement 11. – P1491. 1/0,7 с.
45. Khripun I., Vorobyev S., Dzantieva E., Belousov I., Kogan M., Zitzmann M. Improved conception of the normative values of testosterone in men with type 2 diabetes // Endocrine Abstracts. 18th European Congress of Endocrinology. – Lisbon, 2017. – №49. – EP1164. 1/0,5 с. 1/0,7 с.
46. Dzantieva E., Khripun I., Gusova Z., Vorobiev S., Allakhverdieva Y., Kuzmenko N., Petrovskaya E. Characteristics of cellular immunity in men with obesity and hypogonadism // Endocrine Abstracts. 18th European Congress of Endocrinology. – Lisbon, 2017. – № 49. – EP. 695. 1/0,4 с.
47. Хрипун И.А., Воробьев С.В. Чувствительность к андрогенам: за пределами общеизвестного // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т.64, № 5. – С. 315-320. 6/4 с. ИФ – 0,865.
48. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Галкина Г.А., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А. Гипогонадизм у мужчин (Учебно-методическое пособие) // Ростов-на-Дону, 2018. – 52 с. 52/45 с.
49. Аллахвердиева Я.С., Хрипун И.А., Дзантиева Е.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и андрогенным дефицитом // Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием "Репродуктивное здоровье женщин и мужчин". – Москва, 2018. – С. 17-18. 2/1 с.
50. Аллахвердиева Я.С., Хрипун И.А., Воробьев С.В. Есть ли связь между андрогенным дефицитом и неалкогольной жировой болезнью печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа? // Сборник материалов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI». – М., 2018. – С. 258. 1/0,5 с.
51. Khripun I.A., Bova E.V., Vorobyev S.V. Effect of testosterone therapy on renal and endothelial functions in men with type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 78th Scientific Sessions of ADA, 2018. – Orlando, 2018. – № 67. – Supplement 1. – P.1242. 1/0,5 с.
52. Allakhverdieva Y., Khripun I., Vorobyev S., Mineev N. Nonalcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency // Endocrine Abstracts. 20th European Congress of Endocrinology. – Barcelona, 2018. – № 56. – P.462. 1/0,5 с.
53. Dzantieva E., Streltsova E., Khripun I., Vorobyev S. The influence of testosterone replacement therapy on metabolic status in men with type 2 diabetes mellitus // V EASD Postgraduate Course on Clinical Diabetes. – Program & Abstracts Book. – Saint Petersburg, 2018. – P.42. 1/0,5 с.
54. Khripun I., Vorobyev S., Belousov I., Kogan M., Zitzmann M. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // Aging Male. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 241-249. 9/7 с.
55. Хрипун И.А., Аллахвердиева Я.С., Воробьев С.В., Дзантиева Е.О. Влияние дефицита тестостерона на состояние печени у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. 0,185/0,1 Мб. ИФ – 0,333. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28502>

56. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Аллахвердиева Я.С. Дефицит тестостерона и неалкогольная жировая болезнь печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 542-549. 8/6 с. ИФ – 2,424.
57. Аллахвердиева Я.С., Хрипун И.А., Воробьев С.В., Дзантиева Е.О. Влияние гипогонадизма на течение неалкогольной жировой болезни печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сборник тезисов VIII (XXVI) национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – М., 2019. – С. 84. 1/0,5 с.
58. Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Павличенко Н.И. Способ отбора мужчин в группу риска по преддиабету и сахарному диабету 2 типа // Патент № 2695322 Российская Федерация, № 2017136521. Заявл. 16.10.2017; Оpubл.23.07.2019. – Бюл. №21. – 10 с. 10/4 с.
59. Khripun I., Vorobyev S., Petrovskaya E., Kuzmenko N. Are all hypoglycemic drugs similar for men with type 2 diabetes and testosterone deficiency? // Endocrine abstracts. 21th European Congress of Endocrinology. – Lyon, 2019. – P. 590. 1/0,6 с.
60. Khripun I., Bova E., Vorobyev S. Effect of testosterone deficiency on lipid metabolism and the severity of type 2 diabetes mellitus complications in men // Diabetes. 79th Scientific Sessions of ADA. – San Francisco, 2019. – Vol. 68. – Supplement 1. – LB.202. 1/0,7 с.
61. Khripun I., Vorobyev S., Khripun A., Kogan M., Belousov I. Endothelial function and testosterone deficiency in men with type 2 diabetes mellitus // European Heart Journal. European Society of Cardiology Congress, 2019. – Paris, 2019. –Vol. 40. – P.707. 1/0,5 с.
62. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Галкина Г.А., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А. Дефицит тестостерона у мужчин (Учебно-методическое пособие) // Ростов-на-Дону, 2019. – 56 с. 56/42с.
63. Khripun I., Vorobyev S., Bova E. Dysfunction of Adipose Tissue and Testosterone Deficiency in Men with Type 2 Diabetes Mellitus // Diabetes. 80th Scientific Sessions of ADA. – 2020. – Vol. 69. – Supplement 1. – P.1411. 1/0,5 с.
64. Khripun I., Vorobyev S., Petrovskaya E., Kuzmenko N. Psychological status and quality of life in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus, receiving testosterone replacement therapy // Endocrine abstracts. 22th European Congress of Endocrinology. – 2020. – № 70. – P. 847. 1/0,5с.

Список сокращений:

ГСПГ	–	Глобулин, связывающий половые гормоны
ДАД	–	Диастолическое артериальное давление
ДГЭА	–	Дегидроэпиандростерон
ТЗТ	–	Тестостерон-заместительная терапия
ИА	–	Индекс атерогенности
ИМТ	–	Индекс массы тела
ИРИ	–	Иммунореактивный инсулин
КИМ	–	Комплекс интима медиа
ЛГ	–	Лютеинизирующий гормон
ЛПВП	–	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	–	Липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	–	Липопротеиды очень низкой плотности
ЛСК	–	Линейная скорость кровотока
МС	–	Метаболический синдром
ОБ	–	Окружность бедер
ОТ	–	Окружность талии
ОХС	–	Общий холестерин
ПА	–	Плечевая артерия
ПСА	–	Простат специфический антиген
САД	–	Систолическое артериальное давление
СД2Т	–	Сахарный диабет 2 типа
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации
СРБ	–	С-реактивный белок
Т	–	Тестостерон
ТГ	–	Триглицериды
ТТГ	–	Тиреотропный гормон
ФСГ	–	Фолликулостимулирующий гормон
ЭД	–	Эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД	–	Эндотелий зависимая вазодилатация
AR	–	Андрогеновый рецептор
CAG	–	Цитозин-аденин-гуанин
eNOS3	–	Эндотелиальная синтетаза оксида азота 3 типа
HbA1c	–	Гликированный гемоглобин
NO	–	Оксид азота