

# Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом

М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева, А.О. Четкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** В последние годы особое внимание привлекают возрастные и гендерные аспекты патогенеза нарушений мозгового кровообращения.

**Цель исследования** – изучение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом.

**Материалы и методы.** В исследование включено 25 мужчин (средний возраст 53 [45; 57]) с атеротромботическим инсультом в бассейне артерий каротидной системы, поступивших в первые 48 ч с момента развития неврологической симптоматики. Лабораторное исследование наряду с общеклиническими анализами крови и мочи включало определение показателей липидного, углеводного обмена и андрогенного статуса. Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом с использованием номограммы по Vermeulen (норма 225 пмоль/л или более). Уровни лютеинизирующего гормона (норма 2,5–11,0 ЕД/л) (для исключения первичного гипогонадизма), тестостерона (норма 11,0–33,3 нмоль/л) и эстрадиола (норма 73–206 пмоль/л) определялись на автоматическом хемилуминесцентном анализаторе. Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л или свободного тестостерона менее 225 пмоль/л. Группу сравнения составили 14 пациентов (средний возраст Me 55 [49; 59]) с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью без лабораторных признаков нарушений липидного и углеводного обмена и возрастного гипогонадизма.

**Результаты.** Лабораторные признаки андрогенного дефицита выявлены у 72% пациентов с атеротромботическим инсультом. Установлена корреляционная связь андрогенного дефицита (общий тестостерон менее 12 нмоль/л) с сахарным диабетом 2-го типа ( $r=0,514$ ,  $p=0,008$ ) и злоупотреблением алкоголем ( $r=0,535$ ,  $p=0,033$ ). Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем свободного тестостерона и индексом массы тела ( $r=-0,442$ ,  $p=0,022$ ). Наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона, Me 7,2 [4,2; 9,8] нмоль/л и 135 [59; 181] пмоль/л соответственно, отмечались в группе больных с сочетанием атеротромботического инсульта и метаболического синдрома. Статистически значимой корреляции приобретенного гипогонадизма с уровнем липидов крови не выявлено.

**Заключение.** У мужчин (средний возраст Me 53,0 [45; 57]) с атеротромботическим инсультом лабораторные признаки приобретенного дефицита андрогенов выявлены в 72%, при этом наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона наблюдались при наличии у пациентов синдрома множественных метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** атеротромботический инсульт, общий и свободный тестостерон.

**Для цитирования:** Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Четкин А.О. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 29–35.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.4

## The change in androgenic status in men with atherothrombotic stroke

Marina Yu. Maksimova, Aleksandra S. Moskvicheva, Andrey O. Chechetkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Last years special attention is paid to the age-related and gender aspects of pathogenesis of cerebrovascular disease.

**Objective.** To investigate the androgenic status in men with atherothrombotic stroke.

**Materials and methods.** There were 25 men, involved in our study (mean age 53 [45; 57]) with atherothrombotic stroke in carotid system, who were observed for the initial 48 hours since the development of neurological symptoms. The laboratory study included the estimation of blood lipid profile, carbohydrate metabolism and androgenic status beside the general blood analysis and clinical urine examination. The level of free testosterone was determined by the calculation method using a nomogram according to Vermeulen (normal range 225 pmol/l or more). The levels of luteinizing hormone (normal range 2,5–11,0 U/l) (for exclusion primary hypogonadizme), the levels of testosterone (normal range 11,0–33,3 nM) and estradiol (normal range 73–206 pmol/l) were determined on an automatic chemiluminescent analyzer. Hypogonadizme was diagnosed by the level of total testosterone <12 nM or the level of free testosterone <225 pmol/l. The 14 patients (mean age 55 [49; 59]) with a chronic cerebrovascular insufficiency and without laboratory signs of lipid storage disease and carbohydrate metabolism disorder or age-related hypogonadizme composed a comparison group.

**Results.** The laboratory signs of androgen deficiency were detected by 72% patients with atherothrombotic stroke. Correlation link was established between androgenic deficit (total testosterone not less than 12 nM), diabetes mellitus type II ( $r=0,514$ ,  $p=0,008$ ) and alcohol overuse ( $r=0,535$ ,  $p=0,033$ ). A negative correlation relationship was established between the level of free testosterone and the body-weight index ( $r=-0,442$ ,  $p=0,022$ ). The lowest levels of total and free testosterone, Me 7.2 [4.2; 9.8] nM and 135 [59; 181] pmol/l respectively, were observed in a group of patients with a combination of atherothrombotic stroke and metabolic syndrome. There was no statistically significant correlation of acquired hypogonadism and blood lipid levels.

**Conclusion.** The laboratory signs of acquired androgenic deficit were revealed in 72% of men (mean age 53.0 [45; 57]) with atherothrombotic stroke. The lowest values of total and free testosterone were observed in patients with the syndrome of multiple metabolic disorders.

**Keywords:** *atherothrombotic stroke, total and free testosterone.*

**For citation:** Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S., Chechetkin A.O. [The change in androgenic status in men with atherothrombotic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(3): 29–35.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.4

## Введение

В Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин составляет 430 899 случаев, у женщин – 509 590 [1], средняя продолжительность жизни мужчин – 67 лет, женщин – 77,3 лет [2].

В последние годы особое внимание привлекают возрастные и гендерные аспекты патогенеза нарушений мозгового кровообращения (НМК) [3, 4]. Большинство из общепризнанных факторов риска развития НМК (артериальная гипертензия – АГ, возраст, нарушения липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, курение) являются общими для мужчин и женщин [3]. Однако у женщин, учитывая их репродуктивный статус, отмечается иная, чем у мужчин, частота встречаемости и значимость факторов риска [5]. Результаты клинических исследований позволили установить, что позитивное влияние эстрогенов у женщин заключается в увеличении сердечного выброса, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), фибринолитического потенциала крови, снижении общего периферического сопротивления сосудов, уменьшении образования тромбосана А2, активности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы крови, окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [6,7].

Существует мнение, что беременность снижает риск развития атеросклероза (АС) [8]. По данным исследования NHANES III, частота АГ у женщин в возрасте 55–56 лет составляет 46–53%, в возрасте старше 65 лет – 68% [9]. Наступление ранней менопаузы, естественной или связанной с хирургическим вмешательством, прием оральных контрацептивов, метаболические нарушения при беременности и родах, позднее наступление беременности, ее искусственное прерывание значительно увеличивают риск развития НМК [10].

С одной стороны, в постменопаузе у женщин чаще развивается АС, АГ, нарушения липидного, углеводного и жирового обмена, нарушения гемостаза. С другой стороны, высокое содержание эстрогенов как у женщин, так и у мужчин приводит к повышению уровня триглицеридов (ТГ), высокочувствительного С-реактивного белка, протромбина и снижению уровня антипротромбина III [11,12].

Процесс возрастных изменений андрогенного статуса у мужчин сопровождается снижением уровня тестостерона. По данным Массачусетского исследования, проведенного у мужчин пожилого возраста, уровень общего тестостерона начинает снижаться с 50–55 лет на 0,8–1,6% в год. Известно, что физиологические эффекты тестостерона в значительной степени определяются его биологически активной свободной фракцией, и, следовательно, развитие клинических проявлений андрогенного дефицита связано со снижением именно свободного тестостерона. Существенный вклад в уменьшение уровня биологически активной фракции тестостерона вносит глобулин, связывающий половые стероиды, уровень которого увеличивается с возрастом [13].

В 2005 г. Международным обществом по изучению пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male – ISSAM) предложен термин «возрастной гипогонадизм» [14]. Частота гипогонадизма среди мужчин в возрасте 40–49 лет составляет 8%, 50–59 лет – 29%, 60–69 лет – 44% и старше 70 лет – 70% и более [15].

Была изучена взаимосвязь между уровнем половых гормонов и прогрессированием атеросклероза у 195 мужчин, которым проводились повторное, с интервалом в четыре года, дуплексное сканирование артерий головного мозга. Установлено, что при снижении уровня тестостерона и повышении уровня эстрадиола увеличивается толщина «интима-медиа» сонных артерий. Выявленные изменения не зависят от антропометрических показателей, АД, уровня холестерина, курения, наличия сахарного диабета [16].

Обнаружена взаимосвязь между АГ и низким уровнем тестостерона. У мужчин с уровнем систолического АД более 140 и диастолического АД – более 90 мм рт. ст. установлено уменьшение содержания как общего, так и свободного тестостерона [17]. Результаты некоторых работ свидетельствуют о наличии взаимосвязи между низким уровнем тестостерона и НМК [18,19].

**Цель** настоящего исследования – изучение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом.

## Материалы и методы

В исследование включено 25 мужчин с атеротромботическим инсультом в бассейне артерий каротидной системы, поступивших в первые 48 ч с момента развития неврологической симптоматики.

Основными критериями включения в исследование являлись: документированный атеротромботический инсульт в артериях каротидной системы, сроки поступления – первые 48 ч с момента развития неврологической симптоматики, мужской пол, возраст от 35 до 65 лет, письменное информированное согласие пациентов или их родственников на обследование. Критерии исключения: сахарный диабет 1 типа, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, постоянная электрокардиостимуляция, декомпенсированная почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность III–IV ФК, онкологические заболевания, врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом, приобретенный первичный гипогонадизм, заболевания, приводящие к снижению секреции тестостерона, операции на органах малого таза.

Группу сравнения составили 14 пациентов (средний возраст  $Me$  55 [49; 59]) с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью без лабораторных признаков нарушений липидного и углеводного обмена и возрастного гипогонадизма.

Выраженность неврологического дефицита у больных с инсультом оценивалась при помощи шкалы инсульта На-

циональных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS).

Характер и локализацию очаговых изменений мозга определяли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая режим диффузионно-взвешенных изображений (Magnetom Symphony и Magnetom Avanto, "Siemens AG", 1,5Т), или компьютерной томографии (КТ). Цветовое дуплексное исследование артерий головного мозга проводили по общепринятой методике на приборах Logiq 9 ("GE") и iU 33 ("Phillips"). Степень стеноза сонных артерий определяли по критериям ECST (European Carotid Surgery Trialists). Трансторакальную эхокардиографию выполняли на аппарате iU 22 ("Phillips").

Всем пациентам проводилось измерение антропометрических показателей. Определялись рост (м), масса тела (кг), длина окружности талии (см), индекс массы тела. Индекс массы тела рассчитывается по формуле: масса тела (в килограммах)/рост (в м)<sup>2</sup>.

Лабораторное исследование наряду с общеклиническими анализами крови и мочи включало определение показателей липидного, углеводного обмена и андрогенного статуса. Содержание липидов и глюкозы крови исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30. Состояние углеводного обмена оценивали в соответствии с критериями ВОЗ (2013). За норму принимали уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,6 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой – менее 7,8 ммоль/л. Диагноз сахарного диабета устанавливали при уровне глюкозы натощак 6,1 ммоль/л или более, через 2 ч после нагрузки глюкозой – 11,1 ммоль/л или более. Всем пациентам с уровнем глюкозы при поступлении менее 6,1 ммоль/л проводилось исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом с использованием номограммы по Vermeulen (норма 225 пмоль/л или более).

Уровни лютеинизирующего гормона (норма 2,5–11,0 ЕД./л) (для исключения первичного гипогонадизма), тестостерона (норма 11,0–33,3 нмоль/л) и эстрадиола (норма 73–206 пмоль/л) определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе "Vitros" ("Johnson and Johnson", Великобритания).

Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л или свободного тестостерона менее 225 пмоль/л.

Из числа мужчин с атеротромботическим инсультом и андрогенным дефицитом была выделена группа пациентов с синдромом множественных метаболических нарушений. Основным критерием синдрома считается ожирение (длина окружности талии более 94 см у мужчин). Дополнительными признаками являются артериальная гипертензия (АД 130/85 мм рт. ст. или выше; уровень глюкозы натощак 6,1 ммоль/л или более; содержание триглицеридов 1,7 ммоль/л или более; содержание ЛПВП менее 1,03 ммоль/л).

Статистическая обработка результатов проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с применением пакета компьютерных прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, 2004).

## Результаты

Все обследованные пациенты относились к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Среди 25 пациентов было 52% курильщиков (индекс курения более 140) и 24% злоупотребляющих алкоголем (употребление алкоголя более 60 г этанола в сутки). Среди фоновых и сопутствующих заболеваний АГ, преимущественно 2 и 3 степени, наблюдалась в 96% случаев. Длительность АГ составила 10 [3; 15] лет. Изолированный гемодинамически значимый атеростеноз внутренней сонной артерии (ВСА) (более 70%) на стороне ишемического инсульта выявлен в 32% случаев, в других случаях отмечались сочетанные атеросклеротические изменения артерий бассейна ВСА и вертебробазилярной системы. Тандемный атеростеноз артерий каротидной системы выявлен у 36% пациентов.

Острое НМК ранее перенесли 60% пациентов, в том числе повторное 28%. В 48% случаев была выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС), в половине из которых – ранее перенесенный инфаркт миокарда с развитием постинфарктного кардиосклероза, аневризмы левого желудочка. При ЭХО-КГ гипертрофия левого желудочка выявлена у 56% пациентов, нарушение его сократительной функции в виде областей гипокинеза – у 24%, нарушение диастолической функции – у 52% пациентов. Хроническая сердечная недостаточность I–II стадий диагностирована у 56% пациентов.

При дуплексном сканировании у 20% пациентов выявлен гемодинамически значимый атеростеноз артерий нижних конечностей.

Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован впервые в 32% случаев. HbA1c составлял 6,8 % [6,4; 7,7].

Несмотря на мультисистемный атеросклероз, НМК и инфаркт миокарда в анамнезе только 60% пациентов получали антиагрегантную терапию и 20% получали статины.

Суммарный балл по шкале инсульта NIHSS при поступлении в стационар составлял от 2 до 20 баллов, Me 9 [7; 13].

Причиной возникновения обширных инфарктов мозга являлся атеротромбоз ВСА в области ее синуса, реже сифона или интракраниальной части. Преимущественной локализацией больших инфарктов был бассейн СМА, причем инфаркты локализовались в бассейне корковых ветвей СМА или захватывали весь бассейн СМА. Большие и средние инфаркты возникали в результате артерио-артериальной атеро- или тромбоемболии ВСА и ее ветвей. Обширные, большие и средние инфаркты были одиночными. Малые поверхностные инфаркты наблюдались при тандемном атеростенозе артерий каротидной системы.

Анализ структурных особенностей выявленных атеросклеротических бляшек в ВСА показал, что неоднородные по структуре АСБ выявлялись чаще, чем однородные (64% и 36% соответственно, (p<0,05)). Все неоднородные АСБ имели неровную поверхность, в 76% из них преобладал гипозохогенный компонент.

При атеротромботическом инсульте, обусловленном тандемным атеростенозом, выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между атеростенозом правой ВСА и атеростенозом СМА и передней мозговой артерии (ПМА) (r=0,610, p=0,014).

Таблица 1. Характеристика пациентов с атеротромботическим инсультом в артериях каротидной системы

	Атеротромботический инсульт (n=25)	Группа сравнения (n=14)	Целевые значения
Возраст (лет)	53 [45; 57]	55 [49; 59]	
Масса тела (кг)	100 [95; 115]*	89 [81; 95]	
Длина окружности талии (см)	116 [109; 123]*	93 [87; 98]	менее 94
Индекс массы тела	32,6 [31,4; 38,6]*	26,0 [24,4; 27,6]	18,5–24,9
Общий холестерин, ммоль/л	6,4 [5,1; 7,3]*	4,8 [4,1; 5,0]	менее 4,5
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,4; 2,7]*	1,5 [1,1; 1,7]	менее 1,7
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	более 1,0
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	4,2 [3,3; 5,3]*	2,1 [1,6; 2,4]	менее 2,0
Глюкоза (ммоль/л)	6,0 [5,1; 6,5]	5,4 [5,1; 5,6]	натощак менее 5,6
HbA1c, %	6,8 [6,4; 7,7]*	4,5 [4,2; 4,9]	
Тестостерон общий, нмоль/л	7,4 [5,0; 9,8]*	14,8 [11,8; 16,7]	11,0–33,3
Тестостерон свободный, пмоль/л	134,8 [83; 183]*	363,0 [234,0; 468,0]	225 или более
Лютеинизирующий гормон, ЕД/л	5,9 [3,4; 8,9]	5,4 [3,2; 7,1]	2,5–11,0
Эстрадиол, пмоль/л	156 [93,5; 233,5]		73–206

Примечание: \* – p<0,05

Table 1. Characteristics of patients with anterior circulation atherothrombotic stroke

	Atherothrombotic stroke (n=25)	Control group (n=14)	Target values
Age (years)	53 [45; 57]	55 [49; 59]	
Weight (kg)	100 [95; 115]*	89 [81; 95]	
Waist perimeter (cm)	116 [109; 123]*	93 [87; 98]	< 94
Body mass index	32,6 [31,4; 38,6]*	26,0 [24,4; 27,6]	18,5–24,9
Total cholesterol, mmol/l	6,4 [5,1; 7,3]*	4,8 [4,1; 5,0]	< 4,5
Triglycerides, mmol/l	2,1 [1,4; 2,7]*	1,5 [1,1; 1,7]	< 1,7
High density lipoprotein, mmol/l	1,1 [0,9; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	> 1,0
Low density lipoprotein, mmol/l	4,2 [3,3; 5,3]*	2,1 [1,6; 2,4]	< 2,0
Glucose, mmol/l	6,0 [5,1; 6,5]	5,4 [5,1; 5,6]	fasting level <5.6
HbA1c, %	6,8 [6,4; 7,7]*	4,5 [4,2; 4,9]	
Total testosterone, nmol/l	7,4 [5,0; 9,8]*	14,8 [11,8; 16,7]	11,0–33,3
Free testosterone, pmol/l	134,8 [83; 183]*	363,0 [234,0; 468,0]	≥ 225
Luteinizing hormone, U/l	5,9 [3,4; 8,9]	5,4 [3,2; 7,1]	2,5–11,0
Estradiol, pmol/l	156 [93,5; 233,5]		73–206

Note: \* – p<0,05

Установлена корреляционная взаимосвязь между высокой степенью атеросклероза ВСА и низким уровнем свободного тестостерона ( $r=-0,460$ ,  $p=0,011$ ).

Характеристика пациентов с атеротромботическим инсультом в артериях каротидной системы представлена в табл. 1.

Согласно полученным данным, лабораторные признаки андрогенного дефицита выявлены у 18 пациентов (72%) с атеротромботическим инсультом. Установлена корреляционная связь андрогенного дефицита (общий тестостерон менее 12 нмоль/л) с сахарным диабетом 2-го типа ( $r=0,514$ ,  $p=0,008$ ) и злоупотреблением алкоголем ( $r=0,535$ ,  $p=0,033$ ). Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем свободного тестостерона и индексом массы тела ( $r=-0,442$ ,  $p=0,022$ ).

Наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона, Me 7,2 [4,2; 9,8] нмоль/л и 135 [59; 181] пмоль/л

соответственно, отмечались в группе больных с сочетанием атеротромботического инсульта и метаболического синдрома. Минимальные уровни общего и свободного тестостерона были в 10 раз ниже нормальных значений и составили 1,1 нмоль/л и 25,0 пмоль/л соответственно.

Статистически значимой корреляции приобретенного гипогонадизма с уровнем липидов крови не выявлено.

## Обсуждение

Частота развития инсульта в 1,25 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами. Эти различия чаще связывают с поведенческими факторами – мужчины чаще и интенсивнее курят, хуже контролируют АД. Имеют значение и различия гормонального статуса.

Несколько ретроспективных исследований, изучающих гендерные различия в заболеваемости инсультом, продемонстрировали, что у мужчин по сравнению с женщи-

нами отмечается более высокий риск развития инсульта на протяжении большей части жизни [20, 21]. У мужчин молодого и среднего возраста наблюдается более высокая (58,5%) частота инсульта. В последующем, в возрасте более 54 лет, частота инсульта у мужчин и женщин является сходной [22]. Гендерные различия, которые наблюдаются в молодом возрасте, объясняются защитной ролью эстрогенов у женщин, уровень которых резко снижается после менопаузы.

Причина увеличения заболеваемости инсультом у мужчин среднего и пожилого возраста остается не вполне ясной. Полученные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень тестостерона у мужчин связан с повышенным уровнем глюкозы в крови и метаболическим синдромом, что может предрасполагать мужчин к более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [23, 24]. Имеются данные о том, что терапия тестостероном у молодых мужчин (моложе 50 лет) с низким уровнем тестостерона улучшает качество жизни и снижает смертность [25, 26]. Поддержание уровня андрогенов в «нормальном физиологическом диапазоне» является оптимальным условием для минимизации риска развития инсульта у мужчин [27].

Одни авторы находили линейную или U-образную зависимость риска развития ишемического инсульта от уровня андрогенов, другие не обнаружили взаимосвязи между уровнем общего тестостерона с заболеваемостью инсультом [28–31]. В 29-летнем проспективном Copenhagen City Heart Study наблюдении получены данные, что в группе мужчин с низким уровнем тестостерона (менее 10 нмоль/л) относительный риск развития ишемического инсульта составляет 1,34, который в 21% случаев ассоциируется с повышенным индексом массы тела и в 14% – с АГ [10].

## Список литературы

1. Демографический ежегодник России. М.: 2015.
2. Скворцова В.И. Российская медицина – пример для ВОЗ. Интервью «Независимой газете» 17.05.2017.
3. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю. и др. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
4. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E. et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016; 37 (1): 24–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv598. PMID: 26530104.
5. Yamatani H., Takahashi K., Nagase S. Sex hormones and physiological function. *Nihon Rinsho.* 2015; 73(4): 565–70. PMID: 25936142.
6. Pappa T., Vemmos K., Mantzou E. et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women. *Eur J Neurol.* 2012; 19(10): 1300–4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03714.x. PMID: 22509950.
7. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr. et al. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014; 18(2): 89–103. doi: 10.1515/hmbci-2013-0048.
8. Ranthe M.F., Andersen E.A., Wohlfahrt J. et al. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. *Circulation.* 2013; 127(17): 1775–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000285. PMID: 23536362.
9. Ostchega Y., Dillon C.F., Hughes J.P. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(7): 1056–65. PMID: 17608879.
10. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex Hormones and ischemic stroke: A prospective cohort study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(1): 69–78. doi: 10.1210/jc.2015-2687. PMID: 26509870.
11. Dehrendorff C., Andersen K.K., Olsen T.S. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(7): e001967. doi: 10.1161/JAHA.115.001967. PMID: 26150479.

В проведенном нами исследовании большая распространенность у мужчин (средний возраст Me 53,0 [45; 57]) таких факторов риска, как курение, злоупотребление алкоголем, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, сахарный диабет сопровождалась развитием атеротромботического инсульта.

При проведении лабораторных исследований нами показано, что у мужчин с атеротромботическим инсультом распространенность приобретенного дефицита андрогенов составила 72%. Установлена корреляционная взаимосвязь между высокой степенью атеростеноза ВСА и низким уровнем свободного тестостерона ( $r=-0,460$ ,  $p=0,011$ ). Отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем свободного тестостерона и индексом массы тела ( $r=-0,442$ ,  $p=0,022$ ) свидетельствует о связи андрогенного дефицита с развитием ожирения. Установлена корреляционная связь андрогенного дефицита (общий тестостерон менее 12 нмоль/л) с сахарным диабетом 2-го типа ( $r=0,514$ ,  $p=0,008$ ). Наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона, Me 7,2 [4,2; 9,8] нмоль/л и 135 [59; 181] пмоль/л соответственно, отмечались в группе больных с сочетанием атеротромботического инсульта и синдрома множественных метаболических нарушений.

## Заключение

У 25 мужчин с атеротромботическим инсультом (средний возраст Me 53,0 [45; 57]) лабораторные признаки приобретенного дефицита андрогенов выявлены в 72%, при этом наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона наблюдались при наличии у пациентов синдрома множественных метаболических нарушений.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

## References

1. Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. [Demographic Yearbook of Russia]. Moscow: 2015. (In Russ.)
2. Skvortsova V.I. Rossiyskaya meditsina – primer dlya VOZ. [Russian medicine is an example for WHO]. Interview in «Nezavisimaya gazeta» 17.05.2017. (In Russ.)
3. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu. et al. Narusheniya mozgovogokrovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika. [Cerebrovascular disorders: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2016. (In Russ.)
4. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E. et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016; 37 (1): 24–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv598. PMID: 26530104.
5. Yamatani H., Takahashi K., Nagase S. Sex hormones and physiological function. *Nihon Rinsho.* 2015; 73(4): 565–70. PMID: 25936142.
6. Pappa T., Vemmos K., Mantzou E. et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women. *Eur J Neurol.* 2012; 19(10): 1300–4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03714.x. PMID: 22509950.
7. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr. et al. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014; 18(2): 89–103. doi: 10.1515/hmbci-2013-0048.
8. Ranthe M.F., Andersen E.A., Wohlfahrt J. et al. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. *Circulation.* 2013; 127(17): 1775–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000285. PMID: 23536362.
9. Ostchega Y., Dillon C.F., Hughes J.P. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(7): 1056–65. PMID: 17608879.
10. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex Hormones and ischemic stroke: A prospective cohort study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(1): 69–78. doi: 10.1210/jc.2015-2687. PMID: 26509870.
11. Dehrendorff C., Andersen K.K., Olsen T.S. Sex disparities in stroke: women

12. Smith G.N. The maternal health clinic: improving women's cardiovascular health. *Semin perinatol.* 2015; 39(4): 316–9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.05.012. Review.
13. Kloner R.A., Carson C. 3<sup>rd</sup>, Dobs A. et al. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(5): 545–57. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.005. Review. PMID: 26846952.
14. Lunenfeld B. 20 years since the International Society of the Ageing Male (ISSAM) was founded. *Aging Male.* 2016; 19(4): 259–275. PMID: 27879154.
15. Morley J.E. The diagnosis of late life hypogonadism. *Aging Male.* 2007; 10(4): 217–20. Review. PMID: 18033631.
16. Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L., et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation.* 2004; 109(17): 2074–9. PMID: 15096452.
17. Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J. et al. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromsø Study. *Diabetes Metab.* 2004; 30(1): 29–34. PMID: 15029095.
18. Yeap B.B., Hyde Z., Almeida O.P. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(7): 2353–9. doi: 10.1210/jc.2008-2416. PMID: 19351733.
19. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D. et al. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11(3): 252–60. PMID: 25563292.
20. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet neurology.* 2008; 7: 915–26. PMID: 18722812 DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
21. Appellos P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009; 40: 1082–90. doi:10.1161/STROKEA-HA.108.540781.
22. Wang Y., Rudd A.G., Wolfe C.D. Age and Ethnic Disparities in Incidence of Stroke Over Time: The South London Stroke Register. *Stroke.* 2013; 44(12): 3298–304. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002604.
23. Kapoor D., Jones T.H. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs & aging.* 2008; 25: 357–69. PMID: 18447401.
24. Kupelian V., Hayes F.J., Link C.L. et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008; 93: 3403–10. PMID: 18559915 DOI: 10.1210/jc.2008-0054.
25. Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012; 97: 2050–8. PMID: 22496507 DOI: 10.1210/jc.2011-2591.
26. Spitzer M., Huang G., Basaria S. et al. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nature reviews Endocrinology.* 2013; 9:414–24. PMID: 23591366 DOI:10.1038/nrendo.2013.73.
27. Quillinan N., Deng G., Grewal H. et al. Androgens and stroke: good, bad or indifferent? *Exp Neurol.* 2014; 259: 10–5. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.02.004.
28. Ohlsson C., Barrett-Connor E., Bhasin S. et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(16): 1674–1681. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.019.
29. Soisson V., Brailly-Tabard S., Helmer C. et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas.* 2013; 75(3): 282–288. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.012.
30. Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D. et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011; 97(11): 870–875. doi: 10.1136/hrt.2010.210757.
31. Haring R., Teng Z., Xanthakis V. et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2013; 78(4): 629–634. doi: 10.1111/cen.12013.
32. Smith G.N. The maternal health clinic: improving women's cardiovascular health. *Semin perinatol.* 2015; 39(4): 316–9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.05.012. Review.
33. Kloner R.A., Carson C. 3<sup>rd</sup>, Dobs A. et al. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(5): 545–57. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.005. Review. PMID: 26846952.
34. Lunenfeld B. 20 years since the International Society of the Ageing Male (ISSAM) was founded. *Aging Male.* 2016; 19(4): 259–275. PMID: 27879154.
35. Morley J.E. The diagnosis of late life hypogonadism. *Aging Male.* 2007; 10(4): 217–20. Review. PMID: 18033631.
36. Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L., et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation.* 2004; 109(17): 2074–9. PMID: 15096452.
37. Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J. et al. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromsø Study. *Diabetes Metab.* 2004; 30(1): 29–34. PMID: 15029095.
38. Yeap B.B., Hyde Z., Almeida O.P. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(7): 2353–9. doi: 10.1210/jc.2008-2416. PMID: 19351733.
39. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D. et al. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11(3): 252–60. PMID: 25563292.
40. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet neurology.* 2008; 7: 915–26. PMID: 18722812 DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
41. Appellos P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009; 40: 1082–90. doi:10.1161/STROKEA-HA.108.540781.
42. Wang Y., Rudd A.G., Wolfe C.D. Age and Ethnic Disparities in Incidence of Stroke Over Time: The South London Stroke Register. *Stroke.* 2013; 44(12): 3298–304. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002604.
43. Kapoor D., Jones T.H. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs & aging.* 2008; 25: 357–69. PMID: 18447401.
44. Kupelian V., Hayes F.J., Link C.L. et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008; 93: 3403–10. PMID: 18559915 DOI: 10.1210/jc.2008-0054.
45. Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012; 97: 2050–8. PMID: 22496507 DOI: 10.1210/jc.2011-2591.
46. Spitzer M., Huang G., Basaria S. et al. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nature reviews Endocrinology.* 2013; 9: 414–24. PMID: 23591366 DOI: 10.1038/nrendo.2013.73.
47. Quillinan N., Deng G., Grewal H. et al. Androgens and stroke: good, bad or indifferent? *Exp Neurol.* 2014; 259: 10–5. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.02.004.
48. Ohlsson C., Barrett-Connor E., Bhasin S. et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(16): 1674–1681. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.019.
49. Soisson V., Brailly-Tabard S., Helmer C. et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas.* 2013; 75(3): 282–288. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.012.
50. Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D. et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011; 97(11): 870–875. doi: 10.1136/hrt.2010.210757.
51. Haring R., Teng Z., Xanthakis V. et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2013; 78(4): 629–634. doi: 10.1111/cen.12013.

**Информация об авторах:** Максимова Марина Юрьевна – д.м.н., проф., зав. 2-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: ncnmaximova@mail.ru;  
Москвичева А.С. – асп. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Чечеткин А.О. – д.м.н., зав. лаб. ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Information about the authors:** Marina Yu. Maksimova, D. Sci (Med), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80; e-mail: ncnmaximova@mail.ru;  
Aleksandra S. Moskvicheva, PhD Student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Andrey O. Chechetkin, D. Sci (Med), Head of the Ultrasound Laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia