

Визначення деструкції ендотеліоцитів як маркера ураження судин у чоловіків літнього віку

Г.Л. Пустовойт

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мета дослідження: вивчити діагностичну значущість деструкції ендотеліоцитів шляхом підрахунку циркулюючих CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок як маркера ендотеліальної дисфункції у чоловіків похилого віку.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 64 чоловіки віком від 45 до 76 років, яких розподілили на дві групи. До основної групи увійшли 40 осіб, хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ). До контрольної групи увійшли 24 особи, що не мали зазначеної вище патології. В обох групах чоловіки були розподілені на дві підгрупи відповідно до віку. До I підгрупи основної групи увійшли 20 осіб віком 45–59 років, до II підгрупи – 20 осіб похилого і старечого віку (≥60 років). До I підгрупи контрольної групи увійшли 10 осіб середнього віку, до II підгрупи – 14 осіб похилого і старечого віку. Рівень циркулюючих ендотеліоцитів визначали шляхом підрахунку CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок (специфічних маркерів ендотеліоцитів) методом проточної цитофлюориметрії. Рівень ендотеліну у сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Результати. Як в основній, так і в контрольній групах у пацієнтів похилого і старечого віку спостерігали збільшення кількості циркулюючих CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок у порівнянні з пацієнтами середнього віку: $5,06 \pm 1,92 \cdot 10^7/\text{л}$ проти $4,76 \pm 1,87 \cdot 10^7/\text{л}$ ($p > 0,05$) та $2,2 \pm 0,2 \cdot 10^7/\text{л}$ проти $1,99 \pm 0,3 \cdot 10^7/\text{л}$ відповідно ($p > 0,05$). Незалежно від віку в основній групі кількість циркулюючих CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок більше, ніж у 2 рази перевищувала зазначений показник у контрольній групі: у I підгрупі – $4,76 \pm 1,87 \cdot 10^7/\text{л}$ проти $1,99 \pm 0,3 \cdot 10^7/\text{л}$ ($p < 0,01$), у II підгрупі – $5,06 \pm 1,92 \cdot 10^7/\text{л}$ проти $2,2 \pm 0,2 \cdot 10^7/\text{л}$ відповідно ($p < 0,05$), що свідчить про зв'язок ЦД-2 та АГ з пошкодженням ендотелію. У чоловіків похилого і старечого віку, що страждають на ЦД-2 та АГ, спостерігався більш високий рівень ендотеліну порівняно з контрольною групою: $3,92 \pm 0,7$ фмоль/мл та $1,82 \pm 0,27$ фмоль/мл відповідно ($p < 0,05$). При цьому і у чоловіків середнього віку, що страждають на ЦД-2 та АГ, також визначали більш високий рівень ендотеліну порівняно з контрольною групою: $2,06 \pm 0,6$ фмоль/мл та $1,28 \pm 0,25$ фмоль/мл відповідно ($p < 0,05$).

Заключення. Збільшення кількості циркулюючих CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок паралельно з підвищенням рівня ендотеліну свідчить про те, що означені показники деструкції ендотеліоцитів виступають маркерами ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: андрогенний дефіцит у чоловіків похилого віку, маркери ендотеліальної дисфункції, деструкція ендотеліоцитів.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку симптомів нижніх сечових шляхів у чоловіків із загальноклінічними проявами вікового андрогенного дефіциту» № держреєстрації 0114U005500; науково-дослідної роботи «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням» № держреєстрації 0114U000784.

Старіння населення, що характерно для розвинутих країн, поступово перетворюється у глобальну світову проблему. За демографічними прогнозами, у першу чверть XXI

століття загальна чисельність людей віком понад 60 років збільшиться вдвічі і в 2025 р. стане понад 1 млрд. [5]. За останні сто років кількість чоловіків віком старше 65 років збільшилось у 7 разів, а старше 85 років – у 31 раз. Разом з тим, середня тривалість життя чоловіків менша, ніж жінок: у країнах Азії та Африки – на 3 роки, у Північній Америці – на 7 років, в Європі – на 8 років, у Росії – на 12 років [4, 8].

Починаючи з другої половини XX століття зростає увага дослідників до проблем жінок похилого віку. При цьому аналіз даних літератури свідчить, що співвідношення досліджень, що висвітлюють проблеми чоловіків та жінок похилого віку складає 1:100 [2]. Передумовою чоловічого старіння, як фізіологічного явища, виступають порушення процесів поновлення тканин, інтенсивність яких має зв'язок із рівнем тестостерону [9]. Віковий андрогенний дефіцит може супроводжуватися розвитком метаболічного синдрому з такими клінічними проявами, як абдомінальне ожиріння, гіперхолістеринемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) та артеріальна гіпертензія (АГ) [2, 4].

Зростання захворюваності на ЦД-2 розцінюється як своєрідна неінфекційна епідемія, що вже завтра може перевищити фінансові можливості багатьох країн світу [15]. У хворих на ЦД-2 середня тривалість життя нижча на 5–10 років. Поєднання ЦД-2 з АГ супроводжується підвищеним ризиком інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту і, як наслідок, – «кардіоваскулярної» смерті. Виявлено, що у хворих на гострий ІМ низькі значення тестостерону асоціюються з гіршим прогнозом захворювання. У розвинутих країнах серед причин смерті хвороби системи кровообігу дорівнюють 46%, а в Україні – 58%. При цьому Україна посідає 143 місце у світі за середньою тривалістю життя [3].

Відзначають зростаючий інтерес геронтологів, кардіологів, ендокринологів, андрологів та лікарів інших спеціальностей до вивчення причин та механізмів вікової перебудови судинного русла та зв'язок інсулінорезистентності, ЦД-2 та серцево-судинних захворювань (ССЗ) з ендотеліальною дисфункцією [1].

У світлі сучасних патофізіологічних теорій ендотелію вважають автономним ендокринним (паракринним) органом, що виконує низку важливих функцій: вивільнення вазоактивних речовин, дезагрегантів, фібринолітичний, протизапальний та інші ефекти. Ендотелію проявляє ферментативну активність, впливає на гладком'язові клітини, регулюючи проліферацію та захищаючи від вазоконстрикторів [13]. Дисфункцію ендотелію розцінюють як дисбаланс у бік вазоконстрикторних реакцій зі зниженням протизапального потенціалу [7].

Частіше визначають непрямі ознаки ендотеліальної дисфункції: ендотелін, фактор Віллебранда, С-реактивний білок, асиметричний диметиларгінін, G-катепсин, VE-кадгерин, Е-селектин, продукти лізису тригліцеридів, активність протеїназ та хімази, співвідношення iNOS до eNOS та низку інших [11]. До прямих маркерів пошкодження ендотелію відносять збільшення кількості ендотеліальних клітин (CD146) та стовбурових ендотеліальних клітин-попередників (CD133, CD34), які в сумі складають циркулюючі у крові ендотеліальні клітини (ЦЕК) [10]. Разом з тим ведеть-

ся активний пошук доступних та об'єктивних методик, що характеризують ураження судин.

Мета дослідження: вивчити діагностичну значущість дезструкції ендотеліоцитів шляхом підрахунку циркулюючих CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок як маркера ендотеліальної дисфункції у чоловіків похилого віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 64 чоловіки віком від 45 до 76 років, яких розподілили на дві групи. До основної групи увійшли 40 осіб, що страждають на ЦД-2 у поєднанні з АГ. До контрольної групи увійшли 24 особи, що не мали зазначеної вище патології. До включення у дослідження усім пацієнтам проведено скринінгове обстеження для верифікації діагнозу ЦД-2 та АГ.

В обох групах чоловіки були розподілені на дві підгрупи відповідно до віку. До I підгрупи основної групи увійшли 20 осіб віком 45–59 років, до II підгрупи – 20 осіб похилого і старечого віку (≥60 років). До I підгрупи контрольної групи увійшли 10 осіб середнього віку, до II підгрупи – 14 осіб похилого і старечого віку.

Стан ліпідного обміну оцінювали за рівнем загального холестерину (ХЛ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та β-ліпопротеїдів (β-ЛП) у сироватці крові за допомогою наборів «Біо-Ла-Тест» (Чехія).

Концентрацію загального та вільного (біодоступного) тестостерону визначали імуноферментним методом («система Хема», Іспанія).

Кількість циркулюючих ендотеліоцитів визначали шляхом підрахунку CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок (специфічних маркерів ендотеліоцитів) методом проточної цитофлюориметрії та порівнювали з відомим маркером ендотеліальної дисфункції – рівнем ендотеліну [6].

Рівень ендотеліну у сироватці крові визначали імуноферментним методом, використовуючи тест-систему фірми «Biomedica Gruppe» (Австрія).

Одержані результати порівнювали з відповідними віковими нормами зазначених показників.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою стандартної програми Statistica 6.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників ліпідного обміну свідчить, що у чоловіків похилого і старечого віку, що страждають на ЦД-2 у поєднанні з АГ, спостерігався вищий рівень ТГ порівняно з особами середнього віку: 2,74±0,07 ммоль/л проти 1,98±0,05 ммоль/л (p<0,05). Характерно, що після 60 років у чоловіків без ознак ЦД-2 та АГ (контрольна група) також підвищувався рівень ТГ: 1,46±0,05 ммоль/л проти 1,14±0,06 ммоль/л (p>0,05).

Рівень β-ліпопротеїдів у II підгрупі основної групи (≥60 років) виявився вищим у порівнянні з показниками I підгрупи основної групи: 3,81±0,68 ммоль/л проти 2,32±0,94 ммоль/л (p<0,05). Зазначено, що у чоловіків старше 60 років без ознак ЦД-2 та АГ (контрольна група) також рівень β-ліпопротеїдів був підвищений: 2,49±0,85 ммоль/л проти 2,17±0,43 ммоль/л (p>0,05).

У чоловіків похилого і старечого віку, хворих на ЦД-2 у поєднанні з АГ, коефіцієнт атерогенності виявився вищим порівняно з віковою категорією до 60 років: 4,51±0,91 ммоль/л проти 3,04±0,84 ммоль/л (p<0,05). Ліпідотоксичність асоціюють із накопиченням у ендотеліальних клітинах вільних жирних кислот та ТГ і вважають одним із компонентів атерогенезу [16].

Як відомо, антисклеротична дія чоловічих статевих гормонів реалізується через специфічні рецептори: тестостерон

стимулює захоплення макрофагами антиатерогенних ЛПВЩ, а дегідротестостерон, питома вага якого підвищується з віком, – атерогенних ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та наднизької щільності (ЛПННЩ) [14]. Ще більш потужний гіпохолестеринемічний вплив мають естрогени, внаслідок чого атеросклеротичне ураження судин у жінок буває менше вираженим і розвивається значно повільніше. Ураховуючи, що основним джерелом естрогенів як у жінок, так і у чоловіків є тестостерон, ймовірно, андрогенна недостатність у чоловіків похилого віку супроводжується дефіцитом естрогенів, що робить свій внесок в атерогенез [12].

Як в основній, так і в контрольній групах у пацієнтів похилого і старечого віку виявився більш низьким рівень загального тестостерону у порівнянні з пацієнтами середнього віку: в основній групі ці показники склали 6,1±1,49 нмоль/л та 8,41±3,48 нмоль/л (p>0,05), у контрольній – 11,57±1,92 нмоль/л та 16,84 ±4,11 нмоль/л відповідно (p>0,05). Характерно, що в основній групі у пацієнтів похилого і старечого віку виявився більш низьким рівень вільного тестостерону у порівнянні з пацієнтами середнього віку: 4,33±1,36 пг/мл проти 6,59±1,56пг/мл (p<0,05).

Як в основній, так і в контрольній групах у пацієнтів похилого і старечого віку спостерігали збільшення кількості циркулюючих CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок у порівнянні з пацієнтами середнього віку: 5,06±1,92•10⁷/л проти 4,76±1,87•10⁷/л (p>0,05) та 2,2±0,2•10⁷/л проти 1,99±0,3•10⁷/л відповідно (p>0,05). Незалежно від віку в основній групі кількість циркулюючих CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок більше, ніж у 2 рази перевищувала зазначений показник у контрольній групі: у I підгрупі – 4,76±1,87•10⁷/л проти 1,99±0,3•10⁷/л (p<0,01), у II підгрупі – 5,06±1,92•10⁷/л проти 2,2±0,2•10⁷/л відповідно (p<0,05), що свідчить про зв'язок ЦД-2 та АГ з пошкодженням ендотелію.

У чоловіків похилого і старечого віку, що страждають на ЦД-2 та АГ, спостерігався більш високий рівень ендотеліну порівняно з контрольною групою: 3,92±0,7 фмоль/мл та 1,82±0,27 фмоль/мл відповідно (p<0,05). При цьому і у чоловіків середнього віку, що страждають на ЦД-2 та АГ, також спостерігався більш високий рівень ендотеліну порівняно з контрольною групою: 2,06±0,6 фмоль/мл та 1,28±0,25 фмоль/мл відповідно (p<0,05).

Характерно, що у хворих на ЦД-2 та АГ віком 60 років і старше рівень ендотеліну був майже у 2 рази вищим у порівнянні з віковою категорією до 60 років: 3,92±0,7 фмоль/мл та 2,06±0,6 фмоль/мл відповідно (p<0,05). У чоловіків старшої вікової категорії без ознак ЦД-2 та АГ рівень ендотеліну також виявився вищим порівняно з віковою категорією до 60 років: 1,82±0,27 фмоль/мл та 1,28±0,25 фмоль/мл відповідно (p>0,05). Підвищення рівня ендотеліну у чоловіків старших вікових груп ймовірно свідчить про фізіологічне порушення функції ендотелію, пов'язане з віком.

ВИСНОВКИ

1. Віковий андрогенний дефіцит супроводжується порушенням ліпідного обміну, розвитком ендотеліальної дисфункції та, як наслідок, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу та артеріальною гіпертензією.

2. Показники дезструкції ендотеліоцитів за кількістю циркулюючих CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок виявилися достовірно вищими у чоловіків з андрогенним дефіцитом, ЦД-2 та АГ.

3. Збільшення кількості циркулюючих CD32⁺, CD40⁺-мікрочастинок паралельно з підвищенням рівня ендотеліну свідчить про те, що означені показники дезструкції ендотеліоцитів виступають маркерами ендотеліальної дисфункції.

Перспектива подальших досліджень. Розроблення раціональної тактики профілактики і терапії серцево-судинних порушень у чоловіків з віковим гіпогонадизмом та цукровим діабетом 2-го типу.

Определение деструкции эндотелиоцитов как маркера поражения сосудов у мужчин пожилого возраста

А.Л. Пустовойт

Цель исследования: изучить диагностическую ценность деструкции эндотелиоцитов путем подсчета уровня циркулирующих CD32⁺, CD40⁺-микрочастиц как маркера эндотелиальной дисфункции у мужчин пожилого возраста.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 64 мужчины в возрасте от 45 до 76 лет, которых разделили на две группы. В основную группу вошли 40 мужчин с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), в контрольную – 24 человека без упомянутой выше патологии. В обеих группах мужчины были разделены на две подгруппы по возрасту. В I подгруппу основной группы вошли 20 человек в возрасте 49–59 лет, во II подгруппу – 20 человек пожилого и старческого возраста (≥ 60 лет). В I подгруппу контрольной группы вошли 10 человек среднего возраста, во II подгруппу – 14 людей пожилого и старческого возраста. Уровень циркулирующих эндотелиоцитов определяли путем подсчета CD32⁺, CD40⁺-микрочастиц (специфических маркеров эндотелиоцитов) методом проточной цитофлуориметрии. Уровень эндотелина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Как в основной, так и в контрольной группах у пациентов пожилого и старческого возраста наблюдали увеличение количества циркулирующих CD32⁺, CD40⁺-микрочастиц по сравнению с пациентами среднего возраста: $5,06 \pm 1,92 \cdot 10^7/\text{л}$ против $4,76 \pm 1,87 \cdot 10^7/\text{л}$ ($p > 0,05$), и $2,2 \pm 0,2 \cdot 10^7/\text{л}$ против $1,99 \pm 0,3 \cdot 10^7/\text{л}$ соответственно ($p > 0,05$). Независимо от возраста в основной группе количество циркулирующих CD32⁺, CD40⁺-микрочастиц более чем в 2 раза превышало показатель контрольной группы: в I подгруппе – $4,76 \pm 1,87 \cdot 10^7/\text{л}$ против $1,99 \pm 0,3 \cdot 10^7/\text{л}$ ($p < 0,01$), во II подгруппе – $5,06 \pm 1,92 \cdot 10^7/\text{л}$ против $2,2 \pm 0,2 \cdot 10^7/\text{л}$ соответственно ($p < 0,05$), что указывает на связь СД-2 и АГ с повреждением эндотелия. У мужчин пожилого и старческого возраста, страдающих СД-2 и АГ, выявили более высокий уровень эндотелина по сравнению с контрольной группой: $3,92 \pm 0,7$ фмоль/мл против $1,82 \pm 0,27$ фмоль/мл ($p < 0,05$) и $2,06 \pm 0,6$ фмоль/мл против $1,28 \pm 0,25$ фмоль/мл соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Увеличение количества циркулирующих CD32⁺, CD40⁺-микрочастиц параллельно с повышением уровня эндотелина у стареющих мужчин с СД-2 и АГ свидетельствует о том, что данные показатели деструкции эндотелиоцитов выступают маркерами эндотелиальной деструкции.

Ключевые слова: андрогенный дефицит у мужчин пожилого возраста, маркеры эндотелиальной дисфункции, деструкция эндотелиоцитов.

Determination of endotheliocytes destruction as a marker of vascular damage in ageing males

A.L. Pustovoyt

The objective: is to evaluate the diagnostic value of the destruction of endothelial cells by calculating the levels of circulating CD32⁺, CD40⁺-microparticles as a marker of endothelial dysfunction in ageing males.

Patients and methods. the study involved 64 men aged 45 to 76 years. The study group consisted of 40 men suffering from type 2 diabetes mellitus (DM-2) in combination with arterial hypertension (AH) and the control group – 24 patients without the above-mentioned diseases. In both groups, the patients were divided into two subgroups: the subgroup of I – a persons of middle age (45–59 years), II subgroup – persons ≥ 60 years. The level of circulating endothelial cells was determined by counting CD32⁺, CD40⁺-microparticles (endothelial specific markers) by flow cytometry, endothelin levels in serum were determined by ELISA.

Results. Both in the main and control groups elderly patients showed an increase in the number of circulating CD32⁺, CD40⁺-microparticles compared with those of middle age: $5,06 \pm 1,92 \cdot 10^7/\text{L}$ vs. $4,76 \pm 1,87 \cdot 10^7/\text{L}$ ($p > 0,05$) and $2,2 \pm 0,2 \cdot 10^7/\text{L}$ vs. $1,99 \pm 0,3 \cdot 10^7/\text{L}$, respectively ($p > 0,05$). Regardless of age in the study group the number of circulating CD32⁺, CD40⁺-microparticles were more than 2 times higher than in the control group: in the I subgroup $4,76 \pm 1,87 \cdot 10^7/\text{L}$ vs. $1,99 \pm 0,3 \cdot 10^7/\text{L}$ ($p < 0,01$) in the subgroup II – $5,06 \pm 1,92 \cdot 10^7/\text{L}$ vs. $2,2 \pm 0,2 \cdot 10^7/\text{L}$, respectively ($p < 0,05$), indicating the correlation of type 2 diabetes mellitus (DM-2) and hypertension with damage of the endothelium. Regardless to age in men suffering from type 2 diabetes and hypertension, a higher level of endothelin compared with control group was revealed: $3,92 \pm 0,7$ fmol/mL vs $1,82 \pm 0,27$ fmol/mL ($p < 0,05$) and $2,06 \pm 0,6$ fmol/mL vs $1,28 \pm 0,25$ fmol/mL respectively ($p < 0,05$).

Conclusion. Increased levels of circulating CD32⁺, CD40⁺-microparticles simultaneously with increased levels of endothelin in ageing males with type 2 diabetes and hypertension show that these markers can be evaluated as indicators of endothelial destruction and dysfunction.

Key words: androgen deficiency in ageing males, markers of endothelial dysfunction, destruction of endothelial cells.

Сведения об авторе

Пустовойт Г.Л. - Украинская медицинская стоматологическая академия, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (0532) 60-20-51

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный мед. журнал. – 2001. – № 3. – С. 9–14.
- Верткин А.Л. Дефицит тестостерона и соматическая патология / А.Л. Верткин, Л.Ю. Моргунов, Е.Н. Аринина [и др.] // Лечащий врач. – 2006. – № 10. – С. 34–38.
- Войтенко В.П. Украина в европейскому контексті: смертність від головних причин / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель, М.Г. Ахаладзе // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 191–210.
- Дедов И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калиниченко. – М.: Практическая медицина, 2006. – 240 с.
- Захаров Д.И. Норма, болезнь и вопросы здравоохранения / Д.И. Захаров. – М.: Знание, 2000. – 144 с.
- Куценко Н.Л. Определение содержания циркулирующих CD32⁺, CD40⁺-микрочастиц – модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток / Н.Л. Куценко, Л.Г. Савченко, Э.И. Кайдашева и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 7. – С. 20–23.
- Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишиневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
- Коробейников Г.В. Біологічні механізми старіння і рухова активність людини / Г.В. Коробейников // Фізична активність, здоров'я і спорт. – 2010. – № 2. – С. 3–13.
- Печерский А.В. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM) на импульсный режим инкрети некоторых гормонов и митотическую активность / А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, О.Б. Лоран [и др.] // Цитология. – 2006. – № 48 (10). – С. 862–866.
- Boos C.J. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in Hypertension / C.J. Boos, D.A. Lane, M. Karpha et al. // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 1540–1547.
- Eiselein L. Lipolysis products from triglyceride – rich lipoproteins increase endothelial permeability, perturb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis / L. Eiselein, D.W. Wilson, M.W. Lame, J.C. Rutledge // Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P. 2745–2753.
- Ferrini R.J.L. Sex hormones and age: a crosssectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men / R.J.L. Ferrini, E. Barrett-Connor // Am. J. Epidemiol. – 1998. – Vol. 147 (8). – P. 750–754.
- Jean-Baptiste M. NO (Nitric oxide) and cardiovascular Homeostasis / M. Jean-Baptiste // Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l., Paris. – 1999. – P. 221–226.
- Langer C. Testosterone up-regulates scavenger receptor BI and stimulates cholesterol efflux from macrophages / C. Langer, B. Gansz, C. Goepfert et al. // Biochem. Biophys. Res Commun. – 2002. – Vol. 296 (5). – P. 1051–1057.
- Rossi M.C.E. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) Study / M.C.E. Rossi, A. Nicolucci, F. Pellegrini [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1278–1284.
- Weinberg J.M. Lipotoxicity / J.M. Weinberg // Kidney Int. – 2006. – № 70. – P. 1560–1566.

Статья поступила в редакцию 21.06.2016