

УДК 612.172.2: 616.65-002.2: 616.12-008.3-073.96-056.49-092: 616.153.915

Зайцев Д.Н., Говорин А.В.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ (СООБЩЕНИЕ 2: РОЛЬ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ, ДЕФИЦИТА МАКРОЭРГОВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ)

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. В обзоре представлены сведения относительно роли иммунных нарушений, дефицита макроэргов и дисфункции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений при хроническом простатите. Результаты исследования, полученные авторами, дополняют известные до настоящего времени патогенетические механизмы кардиогемодинамических расстройств у больных хроническим простатитом.

Ключевые слова. Хронический простатит, цитокины, макроэргические соединения, эндотелиальная дисфункция, диастолическая дисфункция.

Zaytsev D.N., Govorin A.V.

CARDIOVASCULAR DISORDERS IN CHRONIC PROSTATITIS (PART 2: THE ROLE OF IMMUNE DISORDERS, MACROERGS DEFICIENCY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION)

Summary. The survey provides information on the role of immune disorders, macroergs deficiency and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular disorders in chronic prostatitis. The research results, obtained by the authors, complete the unknown pathogenic mechanism of infringements dynamics of blood circulation in patients with chronic prostatitis.

Key words. Chronic prostatitis, heart rate variability, cytokines, macroergs, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction.

Результатами многочисленных исследований показано, что атеросклероз не является исключительно следствием нарушений липидного обмена, но в том числе тесно он связан с процессами воспаления [10]. Известно, что развитие атеросклероза не всегда зависит от наличия “традиционных” факторов риска, поэтому постоянно ведется поиск новых патогенетических механизмов его прогрессирования; в частности, важное значение придается нарушениям как врожденного, так и приобретенного иммунитета [10]. Установлено, что цитокины играют важную роль в развитии атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) [2, 7, 9, 16, 22, 23]. Так, повышенное содержание ИЛ-1 у животных в эксперименте способствует более прогрессивному развитию атеросклероза, а благодаря стимуляции экспрессии тканевого фактора и фактора фон-Виллебранда при одновременном ингибировании фибринолиза происходит стимуляция тромботических осложнений. В эксперименте на мышах S. Schreyer et al. показали, что ФНО α приводит к отложению липидов в стенке сосудов и развитию выраженных проявлений атеросклероза [24]. Рядом исследований подтверждено участие некоторых цитокинов в патогенезе сердечной недостаточности при различных заболеваниях – инфаркте миокарда, миокардитах, кардиомиопатиях, при этом основным механизмом развития ХСН является усиление апоптоза кардиомиоцитов и ремоделирование сердца с формированием диастолической дисфункции миокарда и необратимой дилатацией полостей сердца [6, 18].

Наиболее значимые различия в содержании отдельных цитокинов у больных хроническим простатитом в нашем исследовании касались ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-10, уровень которых был значительно повышен у больных ХП по сравнению со здоровыми мужчинами. Так, содержание ИЛ-1 β в группе пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ значительно превышало данный параметр лиц контроля, а концентрация ФНО- α в группе с нарушением релаксации левого желудочка была выше показателей пациентов без диастолической дисфункции и здоровых мужчин. Содержание противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в

группе с нарушением процессов расслабления ЛЖ также превышало аналогичный показатель больных без диастолической дисфункции ЛЖ и лиц контрольной группы [8].

Учитывая тот факт, что мужские половые гормоны уменьшают выработку провоспалительных цитокинов самим миокардом [1, 20], нами был исследован уровень цитокинов в зависимости от содержания свободного тестостерона. Установлено, что у мужчин со сниженным индексом свободного тестостерона содержание ИЛ-1 β и ФНО- α было в несколько раз выше аналогичных параметров больных с нормальным содержанием половых гормонов. При этом, сравнивая исследуемые параметры пациентов с нормальным содержанием свободного тестостерона и здоровых лиц, установлено, что содержание таких цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10 при хроническом простатите также значительно превышало концентрацию данных интерлейкинов у здоровых мужчин, что, вероятно, связано с активным воспалением в самой предстательной железе и возрастанием цитокиновой агрессии, несмотря на нормальное содержания мужских половых гормонов. При проведении корреляционного анализа было установлено наличие прямой связи средней силы между содержанием ССГ и уровнем ИЛ4, ФНО- α . Индекс свободного тестостерона был связан обратной сильной связью с уровнем ФНО- α [8]. На основании полученных данных нами был сделан вывод о том, что снижение содержания свободного тестостерона, вероятно, приводит к повышению уровня как провоспалительных, так и компенсаторно - противовоспалительных цитокинов. Данный механизм реализуется через увеличение содержания 17 β -эстрадиола и 5 α -дигидротестостерона, сопровождающееся повышением уровня цитокинов, на фоне сниженной концентрации свободного тестостерона [15].

Такие цитокины, как ИЛ1- β и ФНО- α вызывают нарушение тканевой микроциркуляции, усиливают гипоксию, нарушают окислительные процессы в кардиомиоцитах, провоцируя активацию и накопление свободных радикалов. Через такие механизмы, как индукция гипертрофии кардиомиоцитов и их апоптоз ИЛ1- β и ФНО- α ухудшают диастолическую функцию левого желудочка. Полученные нами данные относительно роли андрогенодефицита в активации цитокиновой агрессии согласуются с рядом экспериментальных исследований, в ходе проведения которых установлено, что у лабораторных животных происходит снижение уровня ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, γ -интерферона при введении андрогенов [3]. Участие андрогенов в “сдерживании” иммунного ответа на различные антигены подтверждается еще и тем фактом, что мужчины по сравнению с женщинами гораздо реже страдают такими аутоиммунными заболеваниями, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, а назначение препаратов тестостерона мужчинам с аутоиммунной патологией позволяет быстрее добиться положительных результатов при лечении этих заболеваний.

Известно, что артериальная гипертензия является независимым фактором риска различных сердечно-сосудистых заболеваний, при этом зачастую специалистам приходится сталкиваться уже с поражением органов-мишеней, либо с ассоциированными клиническими состояниями в виде инфаркта миокарда, либо мозгового инсульта. Вот почему становится важным выделить группу пациентов с высоким риском развития артериальной гипертензии, определяя тип суточного профиля АД. В нашем исследовании при проведении суточного мониторинга АД у больных ХП средние величины САД и ДАД не выходили за границы нормальных значений, рекомендованных Европейским обществом по артериальной гипертензии. Тем не менее, при анализе суточного профиля АД лишь в 19,7% случаев регистрировался нормальный суточный профиль АД, а у 80,3% пациентов с хроническим простатитом его значения были патологическими. Так, 48,1% больных ХП были нон-дипперами, 12,6% - найтпикерами, 19,6% - гипердипперами. При этом необходимо отметить, что нарушения суточного профиля регистрировались у пациентов более молодого возраста, однако имеющих больший “стаж” хронического простатита. При изучении показателей утренней динамики АД у больных хроническим простатитом было выявлено, что у 80,5% пациентов была повышена скорость утреннего подъема систолического АД, у 88,9% - скорость утреннего подъема диастолического АД, у трети пациентов наблюдалось увеличение величины утреннего подъема

ДАД, при этом величина утреннего подъема САД повышалась лишь у 5,5%. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев нарушения утренней динамики АД регистрировались у лиц нон-дипперов [8]. Полученные данные свидетельствуют о нарушении регуляции сосудистого тонуса и патологическом изменении динамики АД в утренние часы у лиц с нормальными среднесуточными значениями систолического и диастолического артериального давления, имеющих нарушенный суточный индекс АД.

При проведении ЭхоКГ было установлено, что наиболее часто гипертрофический тип спектра потока с увеличением толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, массы миокарда и индекса массы миокарда левого желудочка регистрировался у лиц с недостаточным ночным снижением систолического и диастолического артериального давления.

Центральное аортальное давление в настоящее время является высокочувствительным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, оценка которого превосходит по прогностической значимости измерение периферического артериального давления [21]. При измерении центрального аортального давления у больных ХП такие параметры как ДАД ао мин, ДАД ао ср, ср АД ао мин, ср АД ао ср. у больных со структурно-функциональными изменениями миокарда (диастолическая дисфункция ЛЖ и дилатация левого предсердия) значительно превышали аналогичные показатели пациентов без патологических изменений структуры и функции миокарда и здоровых лиц. Кроме того, у пациентов со структурно-функциональными изменениями миокарда отмечалось существенное увеличение индекса аугментации $AI_{\text{ао}}$, что свидетельствует о взаимосвязи увеличения АД в аорте с феноменом аугментации давления. Увеличение центрального аортального давления косвенно отражает повышение жесткости стенки аорты вследствие утолщения комплекса интима-медиа и развитие эндотелиальной дисфункции. В свою очередь, повышенное центральное аортальное давление увеличивает постнагрузку на левый желудочек, что приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка и его диастолической дисфункции. У больных ХП со структурно-функциональными изменениями в миокарде зафиксировано снижение амплификации пульсового давления, причем наиболее значительно – РРА макс. При проведении корреляционного анализа между показателями периферического артериального давления, центрального аортального давления и основными кардиогемодинамическими показателями было установлено, что такие параметры ЦАД как САДао мин, САД ао ср, ДАД АО ср, Ср АД АО ср. и индекс аугментации были связаны прямой связью средней силы с размерами левого предсердия, толщиной задней стенки ЛЖ, МЖП и ММЛЖ. Амплификация пульсового давления, напротив, была связана обратной связью средней силы с размером левого предсердия, ТЗС, МЖП и прямой связью средней силы - с сердечным индексом [8]. Таким образом, увеличение ЦАД, изменение индекса аугментации и амплификации пульсового давления являются ранними предикторами ремоделирования миокарда левого желудочка в виде его гипертрофии и нарушенной релаксации, превосходя по прогностической ценности параметры артериального давления на периферии.

Известно, что одним из начальных этапов атерогенеза и основной причиной развития артериальной гипертензии является эндотелиальная дисфункция [19]. Ее роль в развитии различных сердечно-сосудистых катастроф показана при многих заболеваниях (ИБС, артериальная гипертензия, подагра), однако публикаций относительно нарушений эндотелиальной функции при хроническом простатите в литературе нет.

При изучении эндотелиальной функции у больных хроническим простатитом в зависимости от типа вегетативного обеспечения было установлено, что количество десквамированных эндотелиоцитов в крови пациентов-симпатотоников значительно превышала аналогичный показатель больных ваготоников, эйтоников и здоровых мужчин. У больных-симпатотоников был значительно снижен уровень нитритов и суммарное содержание метаболитов оксида азота по сравнению с параметрами пациентов-эйтоников. Содержание эндотелина-1 в условиях симпатотонии, напротив, увеличивалось, в отличие от мужчин со сбалансированной функцией вегетативной нервной системы. Снижение уровня оксида азота у

больных хроническим простатитом-симпатотоников, вероятно, связано с его разрушением или повышенным захватом свободными радикалами, которые образуются в процессе перекисного окисления липидов, активирующегося в условиях повышенной гиперсимпатотонии. Это приводит к увеличению выработки пероксинитрита, обладающего мощным проапоптотическим действием на эндотелиоциты.

Цитокиновая агрессия играет ключевую роль в нарушении функционального состояния эндотелия. В частности, возрастание концентрации интерлейкина 1- β , ФНО- α напрямую связано с воспалением сосудистой стенки, в том числе через активацию других клеток (нейтрофилов, CD8+), что приводит к утолщению комплекса интима-медиа, интенсифицируя развитие атеросклероза [10]. Доказано, что увеличение окисленных форм липопротеидов усиливает высвобождение провоспалительных цитокинов из эндотелиальных клеток, которые вызывают апоптоз окружающих клеток. С одной стороны, апоптоз является компенсаторным фактором при ремоделировании сосудов, ограничивая утолщение стенки, с другой - приводит к гибели эндотелиальных клеток и развитию эндотелиальной дисфункции.

При исследовании нитроксидпродуцирующей функции эндотелия у больных хроническим простатитом в зависимости от нарушения диастолической функции левого желудочка было установлено, что уровень нитратов и суммарных метаболитов оксида азота у больных ХП с диастолической дисфункцией ЛЖ был значительно меньше аналогичных параметров лиц контрольной группы. Максимальное содержание нитритов зафиксировано у пациентов без нарушения расслабления левого желудочка, с его значительным снижением при развитии диастолической дисфункции ЛЖ, что может свидетельствовать об истощении компенсаторных механизмов сосудистой релаксации у данной категории пациентов. Максимальная концентрация эндотелина-1 зафиксирована у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка. Исследование содержания фактора фон-Виллебранда показало, что его концентрация в плазме крови больных хроническим простатитом значительно превышала уровень здоровых мужчин, при этом содержание эндотелина-1 при наличии диастолической дисфункции ЛЖ было выше, чем у больных без нарушения релаксации левого желудочка и здоровых мужчин [8]. Патогенетические механизмы, опосредующие отрицательное влияние эндотелина на сердечную мышцу, связаны с его митогенной активностью, благодаря которой стимулируется клеточная пролиферация кардиомиоцитов. Биохимические механизмы этих процессов также предполагают экспрессию генов, участвующих в биосинтезе эндотелина-1 и вовлечение такой системы пептидных регуляторов, как ангиотензиновая, способствующей развитию гипертрофии кардиомиоцитов. Увеличение эндотелина-1 не только в кровотоке, но и в тканях может быть следствием интенсификации продукции эндотелина из В-эндотелина при помощи эндотелинконвертазы. С другой стороны, известно, что эндотелин-1 способен оказывать непосредственное токсическое действие на сердечную мышцу и индуцировать развитие желудочковых аритмий [11, 17]. Показано, что экспрессия рецепторов эндотелина в сердце способна вызывать эксцентрическую гипертрофию ЛЖ.

Учитывая то, что нарушение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и увеличение содержания эндотелина-1 играют немаловажное значение в дисрегуляции сосудистого тонуса и участвуют в формировании патологических типов суточного профиля артериального давления, нами было изучено содержание нитритов, нитратов, суммарное содержание метаболитов оксида азота и концентрация эндотелина в сыворотке крови в зависимости от суточного профиля АД. Наибольшие изменения изученных параметров в виде снижения содержания NO₂ и увеличения концентрации эндотелина-1 наблюдались у пациентов с патологическим суточным профилем АД (нон-дипперы, найт-пикеры), по сравнению с больными с достаточным ночным снижением АД (дипперы). Следуя вышесказанному, в патогенезе нарушения суточного профиля артериального давления у больных ХП ведущее значение имеет гиперсимпатотония, которая через механизмы усиления процессов ПОЛ с образованием свободных радикалов "извращает" процессы сосудистой релаксации путем снижения оксида азота и увеличение концентрации эндотелина-1. Вследствие преобладания вазоконстрикторных механизмов суточный профиль у больных хроническим простатитом приобретает черты

гипертензивного с недостаточным ночным снижением АД и повышением скорости утреннего подъема артериального давления. В свою очередь, последний фактор усиливает дисфункцию эндотелия путем увеличения напряжения сдвига на эндотелий, что замыкает существующий патогенетический круг сосудистых расстройств.

При ультразвуковом исследовании плечевой артерии у больных ХП с вегетативными расстройствами было отмечено значительно меньшая исходная скорость кровотока у симпатотоников по сравнению с ваготониками и эйтониками, при отсутствии существенной разницы исходного диаметра плечевой артерии в обследуемых группах. При проведении пробы с реактивной гиперемией обращает на себя внимание отсутствие должной степени дилатации плечевой артерии у симпатотоников по сравнению с показателями ваготоников и эйтоников. Аналогично снижается и чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий при проведении пробы с эндотелийнезависимой вазодилатацией. При проведении пробы с нитроглицерином диаметр плечевой артерии был значительно меньше в группе пациентов – симпатотоников, по сравнению с аналогичным показателем ваготоников и эйтоников. Соответственно этому значительно различалась и степень дилатации, вызванной нитроглицерином в группе симпатотоников, ваготоников и эйтоников. Коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий у пациентов исследуемых групп имел обратную зависимость от степени вегетативных нарушений, при этом его наименьшее значение было зарегистрировано у больных ХП с активацией симпатического звена ВНС.

В настоящее время одним из маркеров раннего атеросклероза является увеличение комплекса интима-медиа (КИМ), быстрый прирост которого ассоциируется с возрастанием риска развития инфаркта миокарда [14]. В ряде исследований показана взаимосвязь утолщения комплекса интима-медиа со снижением уровня общего и свободного тестостерона у лиц с возрастным андрогенодефицитом [1]. Установлено, что у больных хроническим простатитом с низким содержанием общего и свободного тестостерона толщина комплекса интима-медиа на 30,7% превышала аналогичный параметр пациентов с нормальной гормональной насыщенностью и была в 2,4 раза больше показателя лиц контроля [8].

Таким образом, у больных ХП изменения основных кардиогемодинамических параметров в виде диастолической дисфункции левого желудочка и увеличения размера левого предсердия наиболее часто встречаются у мужчин с нарушенным суточным профилем АД, чаще всего у нон-дипперов и найт-пикеров. Одним из механизмов патогенеза нарушений суточного профиля АД, сопровождающегося процессами ремоделирования ЛЖ, вероятно, является вегетативный дисбаланс с длительной симпатотонией, эндотелиальная дисфункция со снижением содержания в плазме крови вазорелаксирующих веществ, увеличением количества вазоконстриктора – эндотелина-1, а также утолщение комплекса интима-медиа с повышением жесткости артериальной стенки. Длительное существование гипертрофического типа спектра потока с увеличением массы миокарда может усугублять ремоделирование левого желудочка, усиливать его диастолическую дисфункцию и являться фактором риска для более раннего развития ишемической болезни сердца.

Известно, что основным энергетическим субстратом для сердечной мышцы являются незэтерифицированные жирные кислоты, которые в процессе своего метаболизма обеспечивают сократительную функцию миокарда. Вместе с тем их избыток обладает повреждающим действием на кардиомиоциты, приводя к снижению интенсивности энергетического обмена, что неизбежно сказывается вначале на диастолической, а затем и на систолической функции левого желудочка [4, 5, 12, 13]. Как было показано выше, у пациентов с ХП происходит активация симпатического звена вегетативной нервной системы, обладающей липолитическим эффектом. При изучении показателей энергетического обмена было установлено, что у пациентов-симпатотоников был значительно снижен уровень АТФ в эритроцитах с уменьшением соотношения АТФ/АДФ. Содержание в крови глицерола у симпатотоников было на 32,3% меньше по сравнению с показателями контроля, при этом концентрация АМФ была увеличена в 1,8 раза, а уровень НЭЖК на 72,7% превышал данный параметр лиц контрольной группы. При изучении содержания адениловых нуклеотидов в эритроцитах и незэтерифицирован-

ных жирных кислот в плазме крови в зависимости от наличия диастолической дисфункции ЛЖ было установлено, что содержание АТФ в эритроцитах крови больных с диастолической дисфункцией было снижено на 29%, а уровень АДФ при нарушении расслабления ЛЖ, напротив, был значительно повышен по сравнению с больными без диастолической дисфункции и здоровыми мужчинами, соответственно. Содержание НЭЖК в плазме крови больных ХП с диастолической дисфункцией ЛЖ превышало аналогичный параметр лиц без таковой, а вот содержание глицерола у больных ХП с нарушением расслабления ЛЖ, напротив, был значительно снижен [8]. Патогенетическим механизмом, опосредующим изменение содержания адениловых нуклеотидов в мембране эритроцитов, является активация симпатoadреналовой системы, повышающей катаболизм глюкозы в миокарде, вследствие чего увеличивается расход АТФ. Увеличение АДФ и АМФ является своеобразной компенсаторной реакцией накопления энергоемких субстратов в кардиомиоцитах в ответ на снижение уровня АТФ.

Патогенез сердечно-сосудистых нарушений при хроническом простатите может быть представлен в следующем виде. В результате воспаления ткани предстательной железы происходит снижение уровня общего и свободного тестостерона, что, во-первых, способствует снижению барьерной функции предстательной железы и поддержанию в ней хронического воспаления. Во-вторых, андрогенодефицит приводит к развитию липидных нарушений с разбалансировкой состава высших жирных кислот, преимущественно за счет дефицита полиненасыщенных жирных кислот, а также способствует цитокиновому дисбалансу с возрастанием уровня провоспалительных цитокинов ИЛ1- β , ФНО- α . Андрогенодефицит, наряду с рецидивирующим болевым синдромом в области малого таза и эректильной дисфункцией, усугубляет имеющиеся у этих больных тревожно-депрессивные расстройства, что поддерживает высокую активность симпатического звена ВНС. В свою очередь, симпатотония является причиной развития синдрома нарушения утилизации жирных кислот в миокарде с дисбалансом адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови и дефицитом энергетического запаса миокарда. Гиперсимпатотония способствует развитию эндотелиальной дисфункции с нарушением суточного профиля артериального давления, а также формированию сердечных аритмий. Цитокиновая агрессия также усугубляет эндотелиальную дисфункцию и негативно влияет на метаболизм кардиомиоцитов, что усиливает структурно-функциональные нарушения миокарда.

Таким образом, хронический простатит является дополнительным фактором риска развития и прогрессирования таких сердечно-сосудистых заболеваний, как атеросклероз и артериальная гипертензия.

Литература:

1. Верткин А.Л. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция / А.Л. Верткин, Д.Ю. Пушкарь. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.
2. Витковский Ю.А. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук :14.00.17, 14.00.16 / Витковский Юрий Антонович. – Чита, 1997. – 40 с.
3. Возможности коррекции кардиоваскулярной патологии у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом / А.С. Аметов [и др.] // Тер. архив. – 2007. – №10. – С. 50-54.
4. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В.Говорин. – Новосибирск : Наука, 2010. – 231 с.
5. Горбунов В.В. Острое алкогольное поражение сердца: механизмы развития и принципы патогенетического лечения :дисс. ... д-ра. мед. наук : 14.00.16, 14.00.05 / Горбунов Владимир Владимирович. – Читинская гос. мед. академия. – Чита, 2006. – 269 с.
6. Гуморальные и клеточные факторы иммунитета при инфаркте миокарда / Селедцов В.И. [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т.12, №6. – С. 477-484.
7. Жданов В.С. Воспалительно-иммунологическая клеточная реакция в интима аорты и легочной артерии и развитие атеросклероза / В.С. Жданов, П.В. Чумаченко, И.П. Дробкова // Кардиология. – 2004. – №2. – С. 40-44.

8. Зайцев Д.Н. Патогенез сердечно-сосудистых нарушений при хроническом простатите : дисс. ... д-ра. мед. наук : 14.03.03 / Зайцев Дмитрий Николаевич. - Читинская гос. мед. академия. – Чита, 2013. – 250 с.
9. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант. – 2008. – 550 с.
10. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз / Б.И. Кузник // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1-4 (26-29). – С. 18-26.
11. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови / Б.И. Кузник. – Чита : ЧГМА, 2002. – 319 с.
12. Кушнарченко Н.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой : клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.04 / Кушнарченко Наталья Николаевна. – Чита, 2012. – 403 с.
13. Ларева Н.В. Сердечно-сосудистые нарушения в постменопаузе : патогенез, особенности клинического течения / Н.В. Ларева, А.В. Говорин. – Чита : ИИЦ ЧГМА, 2008. – 100 с.
14. Национальные клинические рекомендации / Под ред. Р.Г. Оганова. – 2- издание. – М. : Изд-во «Силицея-Полиграф», 2009. – 528 с.
15. Печерский А.В. Частичный возрастной андрогенный дефицит / А.В. Печерский // Учебное пособие. – СПб, 2005. – 48 с.
16. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы, воспалительные цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца / Ю.А. Витковский [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2009. – №1. – С. 49-63.
17. Титов В.Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – №4. – С. 6-15.
18. Цитокины при инфаркте миокарда / С.В. Архипова [и др.] // Иммунология. – 2009. – №2. – С. 104-107.
19. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В.А. Алмазов [и др.] // Кардиология. – 2001. – №5. – С. 26-29.
20. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulation antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency / J.J. Corrales [et al.] // J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 189 (3). – P. 595-604.
21. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy : a consensus document / E. Agabiti-Rosei [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 154-156.
22. Hansson G. K. The immune response in atherosclerosis: a doubleedged sword / G. K. Hansson, P. Libby // Nat Rev Immunol. – 2006. – Vol. 6. – P. 508-519.
23. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis : a comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zadelaar, T. Kooistra // Cardiovasc Res. – 2008. – Vol. 79. – P. 360-376.
24. Schreyer S. A. Accelerated atherosclerosis in mice lacking tumor necrosis factor receptor p55 / S. A. Schreyer, J.J. Peschon, R. C. Leboeuf // J Biol Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 26174-26178.