

МОРФОГЕНЕЗ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ПРИ ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Ж. Р. Омарова¹, В. В. Филатов¹, М. В. Мнихович^{2, 1}, Л. В. Кактурский^{2, 1}
¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
 Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва, Россия

В работе обобщены данные литературы о влиянии тестостерона и его синтетических производных на организм спортсменов. Охарактеризованы пути биосинтеза и метаболизма тестостерона, сигнальный путь тестостерона, его основные биологические эффекты. Основное внимание уделено проблемам гипо- и гиперандрогенемии, как двум крайним проявлениям отклонения от физиологического уровня тестостерона в крови у мужчин. В связи с этим были определены перспективы дальнейших исследований: влияние гиперандрогенемии на сердечную мышцу у спортсменов и мужчин, использующих природные и синтетические аналоги тестостерона в качестве средств повышающих физическую выносливость и активность.
 Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, гиперандрогенемия, спортсмены, анаболики, кардиомиоциты.

© The authors, 2016

Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Experimental Model of Sudden Cardiac Death Morphogenesis in Hyperandrogenaemia

The paper summarizes the literature data on the effect of testosterone and its synthetic derivatives on athletes. Biosynthetic pathways and metabolism of testosterone, testosterone signaling pathway, its main biological effects have been characterized. The main attention is paid to the problems of hypo- and hyperandrogenaemia as the two extreme manifestations of deviation from the physiological level of testosterone in the blood of men. Therefore prospects for further studies were identified: hyperandrogenism influence on the heart muscle in athletes and in men who use natural or synthetic analogs of testosterone as a means of increasing physical endurance and activity.

Keywords: sudden cardiac death, hyperandrogenaemia, athletes, anabolic steroids, cardiomyocytes.

Внезапная сердечная смерть является актуальной проблемой в современной клинической медицине. Ежегодно в мире внезапно умирает несколько миллионов человек. Например, в США внезапная сердечная смерть уносит около 350 человеческих жизней [10]. К тому же, это преимущественно люди в творчески активном возрасте, что обуславливает социальную значимость данной проблемы. Так, в США внезапная сердечная смерть среди мужчин в возрасте от 20 до 64 лет составляет 32% от всех причин смерти.

Данная проблема имеет давнюю историю. Даже в трудах древних медиков можно найти упоминание о внезапной смерти. Термин «внезапная сердечная смерть» был предложен английским ученым John A. Mc William в 1887 году [29].

Следует отметить, что в последнее время в средствах массовой информации все чаще стали появляться сообщения о внезапной сердечной смерти среди детей и подростков. Известны случаи, когда смерть наступала во время физкультуры или после физической нагрузки. По данным зарубежных и россий-

ских ученых, ежегодно в США от внезапной сердечной смерти погибает около 6 тысяч детей. В России распространенность внезапной сердечной смерти у детей с установленным заболеванием сердца составляет 1–13:100000, у детей, занимающихся спортом – 1:200000. По данным патологоанатомических вскрытий, на долю внезапной сердечной смерти приходится от 0.6 до 2.3% всех смертей в возрасте от 3 до 22 лет [4].

Как правило, внезапная сердечная смерть среди спортсменов, детей вызывает широкий общественный резонанс, начинается активный поиск виновных. Сложившаяся ситуация диктует необходимость комплексного изучения реакций кардиомиоцитов и органов целостного организма при гиперандрогенемии.

История изучения внезапной сердечной смерти

Случаи внезапной сердечной смерти среди спортсменов во время физических нагрузок являются редким явлением. По понят-

ным причинам – ведь занятия спортом положительно влияют на организм человека в целом: укрепляют мышцы, увеличивают подвижность тела.

Первое сообщение о внезапной сердечной смерти было опубликовано в афинской газете (490 г. до н. э.): «Трагедия в Марафоне. Молодой солдат – афинянин по имени Фидипп умер после забега на длинные дистанции. Сенат отдал распоряжение провести расследование, выяснить причины смерти и определить виновных...» [6].

Согласно немецкому египтологу von Bissing, живописная сцена внезапной смерти изображена древнеегипетским скульптором на одном из рельефов каменной гробницы, относящейся к VI династии (2625–2475 гг. до н. э.).

Эпидемиология внезапной сердечной смерти у спортсменов

По данным проспективного популяционного исследования, проведенного в итальянском регионе Венето, в среднем было зарегистрировано 2.3 случаев внезапной смерти (2.6 случаев среди мужчин и 1.1 – среди женщин в возрасте от 12 до 35 лет) на 100 тыс. спортсменов по всем причинам и 2.1 случаев внезапной смерти на 100 тыс. спортсменов в год вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы [9]. Согласно данным предыдущих ретроспективных исследований, в США были отмечены более низкие показатели внезапных смертей, связанных спортом. S.P. VanCamp с соавт. по результатам проведения общенационального исследования, указывали на наличие 0.4 внезапных смертей на 100 тыс. человек в год среди спортсменов, учащихся старших классов средней школы и колледжей [20]. По оценкам В.Ж. Магон с соавт. [14], частота возникновения случаев внезапных смертей во время физических нагрузок у спортсменов старшего школьного возраста (13–19 лет, в среднем 16 лет), проживающих в Миннесоте, составила 0.35 на 100 тыс. случаев и 0.46 на 100 тыс. спортсменов в год (0.77 на 100 тыс. мужчин-спортсменов). Более высокие показатели во время физических нагрузок (от 1:15000 до 1:50000) были зарегистрированы среди практически здоровых мужчин-бегунов или участников марафонов. Показатели внезапной смертности среди спортсменов указывают на ее связь с половой принадлежностью спортсменов и на значительное доминирование случаев смерти среди мужчин (соотношение мужской и женской смертности доходит до 10:1). Несмотря на то, что доминирование случаев смерти среди спортсменов-мужчин связывают с большим числом участников соревнований среди мужчин, чем среди женщин, недавно полученные данные свидетельствуют о том, что мужской пол сам по себе

может быть фактором риска внезапной смерти, связанной с серьезными физическими нагрузками. Вероятно, это является следствием большей подверженности и/или предрасположенности молодых мужчин к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, повышающих риск возникновения аритмической остановки сердца, таких как гипертрофическая кардиомиопатия и ранняя ишемическая болезнь сердца [21].

Наиболее частыми причинами смерти у спортсменов до 35 лет являются гипертрофическая кардиомиопатия, дисплазия правого желудочка, врожденные аномалии отхождения коронарных артерий, миокардит, разрыв аорты, клапанные пороки, синдромы преждевременного возбуждения желудочков, в то время как после 35 лет, как правило, связана с атеросклеротической болезнью коронарных артерий [22].

Применение тестостерона

Анаболические стероиды используются в медицинской практике. Например, их применяют в качестве заместительной терапии у мужчин после хирургического удаления яичек по поводу злокачественных опухолей. Анаболические стероиды используются для комплексной терапии остеопороза, прогрессирующей мышечной дистрофии, спинальной амиотрофии Верднига–Гоффмана, для стимуляции регенерации при переломах и низком индексе массы тела. Дозировки стероидов для медицинских целей колеблются от 2.5 мг до 400 мг в день.

Необходимо отметить, что практически все спортсмены активно используют специальные препараты и пищевые добавки для повышения своей физической выносливости и активности [8]. В частности, анаболические андрогенные стероиды (ААС) – это большая группа синтетических производных тестостерона. Создание различных синтетических аналогов тестостерона со свойствами, отличными от исходной молекулы, началось в 1935 году. Большая часть анаболических стероидов была разработана в 50-х годах прошлого века. Анаболики начали применяться профессиональными спортсменами и бодибилдерами, а затем стали популярны среди непрофессиональных атлетов и спортсменов-любителей [7], с целью улучшения своих выступлений и повышения мышечного роста и массы тела. Не случайно эти вещества упоминаются в группе «допингов», которая включает стимуляторы, седативные, обезболивающие, анксиолитики, диуретики и многие другие препараты.

Известно, что анаболический эффект тестостерона заключается в стимуляции и увеличении синтеза белков или снижении их метаболизма, в первую очередь в рабдомио-

цитах, что приводит к увеличению мышечной массы. Цель внесения структурных модификаций в молекулу тестостерона – максимизирование анаболического и минимизирование андрогенного эффектов [12].

Биосинтез и метаболизм тестостерона

Андрогены являются производными циклического углеводорода циклопентанпергидрофенантрена, состоящего из трех шестичленных и одного пятичленного кольца. Тестостерон относится к классу андростановых стероидных гормонов, которые являются производными С-19-стероида андростана, его структура была впервые расшифрована Давидом в 1935 году. При образовании тестостерона в структуре андростана появляется двойная связь между 4-м и 5-м атомами углерода, водород у 3-го атома углерода замещается на кето-группу, у 17-го атома – на гидроксил [1]. Реализация функций половых стероидов осуществляется посредством связывания со специфическими внутриклеточными рецепторами, что приводит к активации лиганд-зависимых транскрипционных факторов, а так же через мембранные рецепторы, что стимулирует некоторые сигнальные пути трансдукции. В первом случае тестостерон диффундирует через плазматическую мембрану и взаимодействует с цитоплазматическими андрогенными рецепторами (AR), ассоциированными с белками теплового шока. Это приводит к конформационным изменениям AR, высвобождению рецептора от белков теплового шока, его димеризации и транслокации в ядро. AR в комплексе с тестостероном связывается со специфическими участками ДНК, рекрутирует белки коактиваторы или корепрессоры, регулируя таким образом экспрессию определенных генов. По сравнению с этим механизмом, занимающим 30–40 минут, неклассический механизм занимает несколько секунд–минут [23]. Неклассический путь осуществляется двумя механизмами. Первый заключается в активации системы киназ и запуске MAP-киназного сигналинга (Mitogen-activated protein kinases), что приводит к фосфорилированию транскрипционного фактора CREB и изменению экспрессии генов. Также тестостерон вызывает деполяризацию клеток Сертоли и приток ионов кальция в них. Основное место образования и секреции тестостерона – клетки Лейдига. Эти клетки секретируют до 95% тестостерона у мужчин.

Клетки Лейдига – единственный тип клеток, экспрессирующих все ферменты, необходимые для конвертирования холестерина в тестостерон. В этих клетках тестостерон может в дальнейшем подвергаться превращению в дигидротестостерон и эстрадиол. Клетки Лейдига не могут запасать андрогены, и их био-

синтез идет *de novo* постоянно. Суточная продукция тестостерона составляет около 6–7 мг. В плазме крови около 2% тестостерона циркулирует в свободном состоянии, 44% связано с SHBG (Sex Hormone Binding Globulin, или стероид-связывающим глобулином), а 54% тестостерона находится в комплексе с альбумином и другими белками. Доля тестостерона, находящегося в свободном или связанном с альбумином состояниях, легкодоступна для тканей и называется биологически доступным тестостероном [24].

Синтез тестостерона происходит также в надпочечниках, предстательной железе, коже, головном мозге, кишечнике и даже в тимусе у самцов грызунов. Исходным субстратом для биосинтеза тестостерона является холестерол. Холестерол не растворяется в крови и транспортируется в комплексе с различными липопротеинами. Липопротеин низкой плотности (ЛНП) связывает холестерол и переносит его из печени к клеткам и к органам, в которых концентрация холестерола должна поддерживаться на высоком уровне (надпочечники, тестикулы, яичники и др.). Транспорт холестерола из периферических тканей в печень, где он метаболизируется, осуществляет липопротеин высокой плотности [25].

Биосинтез тестостерона активируется взаимодействием ЛГ с ЛГ-рецептором, приводит к активации G-белка, который инициирует конвертирование АТФ в цАМФ с помощью аденилатциклазы.

Позднее наблюдается активация протеинкиназы А, что приводит к фосфорилированию транскрипционных факторов GATA-4 (GATA-binding protein4, или белок 4, связывающий мотив GATA в ДНК) и CREB (cAMP response element-binding protein; белок, связывающий цАМФ-чувствительные элементы), взаимодействию StAR (Steroidogenic acute regulatory protein; стероидогенный острый регуляторный белок) и белка TSPO (Translocator protein, белок-транслокатор), транслокации холестерола в митохондрии и его дальнейшим преобразованиям в эндоплазматической сети [17].

Роль цАМФ в биосинтезе тестостерона состоит в активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А, которая оказывает влияние на стероидогенез с помощью фосфорилирования и активации ключевых ферментов, таких как гормоно-чувствительная липаза (HSL) и StAR. Активация HSL индуцирует транспорт свободного тестостерона в митохондрии с помощью активированного белка StAR [27].

Показано, что остеокальцин также способен активировать биосинтез тестостерона. Остеокальцин связывается с рецептором Grсsbа и может непосредственно взаимодействовать с CREB, усиливая экспрессию мРНК белка StAR [17]. Для биосинтеза тестостерона необходимо, чтобы холестерин, запасенный в

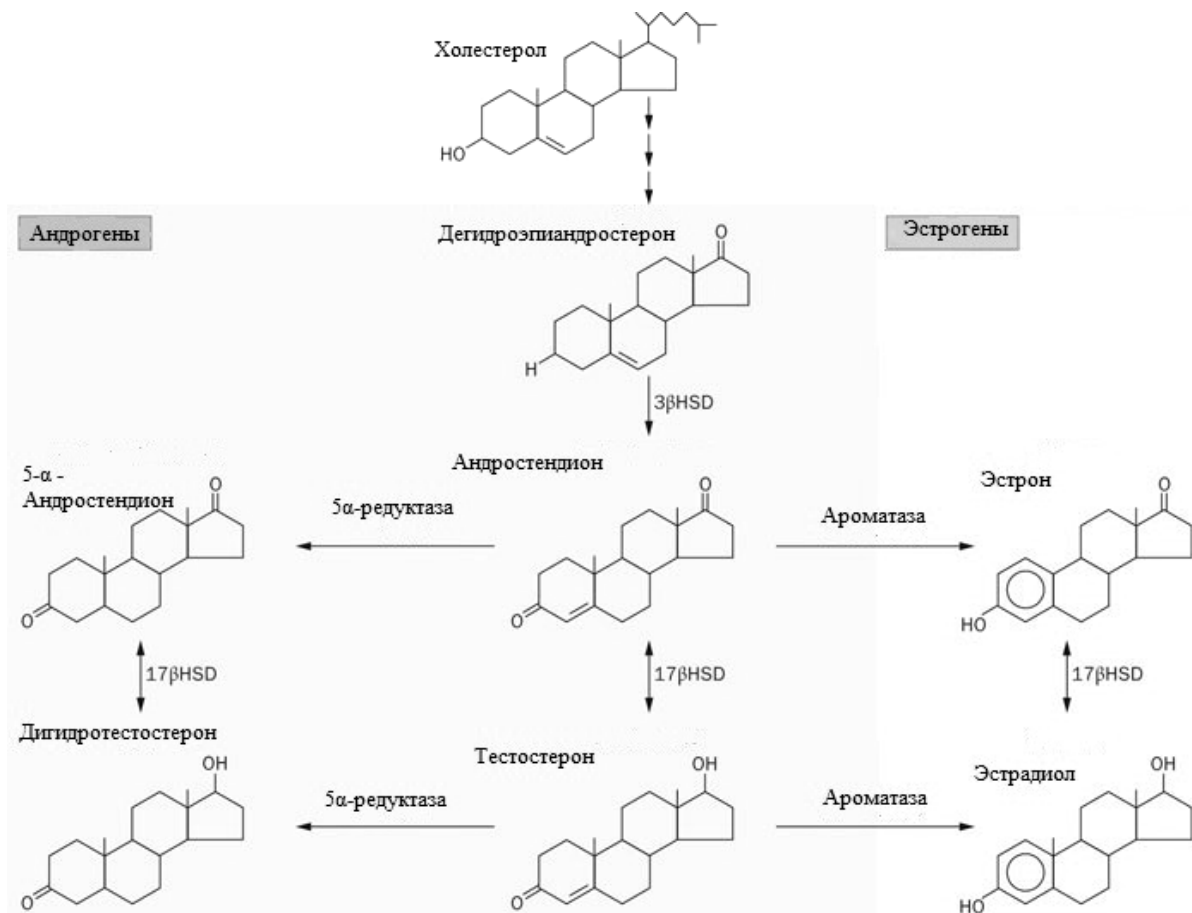


Рис. Стероидогенез в тестикулах человека (заимствовано у Но С. К. М., 2010).

виде липидных капель или образовавшийся в клетке в результате синтеза *de novo* из ацетил-коэнзима-А, попал на внутреннюю мембрану митохондрий, где локализуется цитохром CYP11A1 (P450scs) [19]. Этот фермент катализирует последовательный гидролиз холестерина с образованием промежуточного соединения – 20R, 22R-дегидроксихолестерина, а затем – прегненолона. Встраивание холестерина в митохондрии происходит через его взаимодействие с транспортным белком StAR, что приводит к транслокации холестерина с внешней на внутреннюю мембрану митохондрии [19]. Уровень образующегося прегненолона в цепи биосинтеза тестостерона напрямую зависит от количества холестерина, включенного во внутреннюю мембрану митохондрий. Схемы биосинтеза тестостерона приведены на рисунке.

Прегненолон диффундирует через мембрану митохондрий и уже в гладкой эндоплазматической сети превращается в тестостерон с помощью цитохрома P450c17 [18]. Прегненолон и прогестерон гидроксилируются в гладкой эндоплазматической сети с образованием 17α-ОН-прегненолона или 17α-ОН-прогестерона соответственно. В результате всех преобразований образуется дегидроэпиандростерон, трансформирующийся в семенниках в андростендион или тестостерон [1].

Тестикулы, главным образом в кровь и в меньших количествах в лимфу, секретируют следующие андрогены: тестостерон, 5-альфа-дигидротестостерон, андростерон, андростендион, 17-гидроксипрогестерон, прогестерон и прегненолон [18]. Период жизни тестостерона и остальных андрогенов в крови не высок, и их уровень постоянно поддерживается благодаря биосинтезу эндокринными органами.

Основными органами, метаболизирующими тестостерон, являются печень, кожа, почки, кишечник и легкие. Особенно активно процессы метаболизма половых стероидов происходят в печени [1]. Метаболизм тестостерона подразделяется на две фазы. Первая фаза включает образование андростендиона и 5-α- и 5-β-андростендиона, затем образование в основном андростерона и этиохоланона, а также 5α-дигидротестостерона, 5β-дигидротестостерона, андростендиона, 5α-андростан-3α,17β-диола и 5β-андростан-3α,17β-диола [26]. Во вторую фазу метаболизма тестостерона происходит конвертирование неволебуемых компонентов и образование экскретируемых форм, которые выводятся из организма преимущественно с мочой [26]. Метаболизм андрогенов в органах-мишенях (матке, простате, семенных пузырьках, придатке яичка) имеет определенные особенности, связанные с активностью фермента 5α-редуктазы,

восстанавливающей двойные связи в кольце А, что приводит к образованию дигидротестостерона и дигидропрогестерона [1].

Тестостерон и дигидротестостерон действуют на одни и те же внутриклеточные андрогеновые рецепторы, но оказывают различное биологическое действие. При этом дигидротестостерон имеет большее сродство к андрогеновым рецепторам и оказывает более выраженное влияние на экспрессию генов, чем тестостерон [2]. Дигидротестостерон в клетках органов-мишеней, например, простаты, элиминируется 3 α -гидроксистероиддегидрогеназой.

Биологический эффект тестостерона

Тестостерон – один из основных андрогенных гормонов, имеет широкий спектр биологического действия. Классический эффект тестостерона – это индукция и поддержание вторичных половых признаков, либидо, мышечной массы и плотности костной ткани. Тестостерон ингибирует секрецию гонадотропина и, соответственно, синтез гипофизом ЛГ по механизму отрицательной обратной связи [13]. У мужчин уровень тестостерона становится максимальным к 30 годам, а затем ежегодно снижается на 1–2%. При этом, в связи возрастными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы, снижается уровень андрогенной активности тестикул при действии на них гонадотропных гормонов. С возрастом наблюдается повышение уровня SHBG (Sex Hormone Binding Globulin, или стероид-связывающим глобулином) на 1–2% в год, поэтому снижение уровня свободного, биологически доступного тестостерона более выражено, чем общего тестостерона. Возрастное снижение уровня тестостерона сопровождается увеличением количества жировой ткани в организме и уменьшением костной и мышечной массы. Снижение мышечной массы является одной из причин развития высокого риска инсультов, обструктивного апноэ, ожирения, сахарного диабета 2 типа, депрессии, хронической обструктивной болезни легких, заболеваний почек и печени [24].

Анаболические стероиды в зависимости от способа введения в организм традиционно подразделяют на оральные и парентеральные. К оральным стероидам относятся станозолол, оксандролон, а также метилтестостерон и др [12]. Их можно обнаружить в организме через несколько недель после прекращения употребления. Атлеты в первую очередь принимают именно эти анаболики и продолжают их употреблять, даже если начинают пользоваться инъекционными анаболиками, так как большинство оральных препаратов находится в организме в течение менее длительного времени, чем инъекционные [5]. Парентеральные препараты представлены четырьмя основны-

ми группами активных соединений: тестостерон ундеканат, ципионат, пропионат и другие; нандролон, также связанный с различными эфирами; болденон, связанный с эфиром ундецилината; тренболон, связанный с эфиром ацетата [12]. Эти препараты принимают циклами продолжительностью 6–12 недель с целью редуцирования негативных эффектов [7].

Прямые физиологические эффекты тестостерона и анаболиков стероидной природы следующие: повышение образования эритропоэтина, усиление липолиза, синтеза белка, повышение секреции сальных желез, улучшение роста волос и повышение либидо [12].

Среди побочных эффектов этих препаратов часто развиваются *acne vulgaris*, алопеция, эректильная дисфункция и потеря либидо, особенно после прекращения приема препаратов, когда уровень эндогенного тестостерона резко снижается.

Долгосрочный прием препаратов вызывает гипертонию, аритмию, эритроцитоз и дисфункцию желудочков сердца, дисфорию, депрессию, нарушение полового влечения [12].

Влияние анаболических андрогенных стероидов на сердечную мышцу

Длительное употребление и злоупотребление ААС могут вызывать большое количество различных патологических изменений в сердечно-сосудистой, репродуктивной, эндокринной, мочевыделительной системах, опорно-двигательном аппарате, а также в печени. Эти изменения связаны с дозой и частотой использования. В определенных случаях патологические изменения в указанных органах и системах могут приводить к смертельному исходу. Особое влияние ААС оказывают на сердечно-сосудистую систему, являясь причиной, повышающей риск внезапной сердечной смерти [3], инфаркта миокарда, повышения сывороточных липопротеинов, гипертрофии левого желудочка, повышения давления, снижения систолической функции и многих других.

Melchert R.V. с соавт. [15] разделили эффекты воздействия ААС на сердечно-сосудистую систему на 4 группы: вазоспастические, атерогенные, тромботические и прямое повреждение сердца. ААС могут вызывать гипертрофии миокарда левого желудочка, гипертензии, нарушение диастолического наполнения, аритмии, эритроцитоз, тромбоз и измененных профилей липопротеинов. Нарушения в сердечно-сосудистой рефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы и в сосудистой реактивности не наступают. Исследования на изолированных сердцах крыс, длительно получавших андрогены, показали повышение чувствительности миокарда к ишемии в момент инфаркта. Злоупотреб-

ление ААС в сочетании с регулярными интенсивными тренировками может привести к нарушению диастолической функции и концентрической гипертрофии левого желудочка [28]. Энергичные тренировки сами по себе могут вызвать увеличение толщины стенки ЛЖ, однако такие изменения не затронут функции сердца. Также в эксперименте на крысах было замечено обратное уменьшение толщины левого желудочка после прекращения приема стероидов. Rocha и Д.С. Саркисов изучали сердечную функцию у крыс, перенесших обучение плаванию и тех, кто не переживает его. Они исследовали, что плавание в сочетании с высокими дозами нандролон (5 мг/кг на инъекцию, равным 10 мг/кг в неделю) обостряет сердечную гипертрофию с интерстициальным фиброзом. Без сомнения, эти выводы объясняют высокую склонность к возникновению и продолжению злокачественных аритмий сердца. Объяснением может быть изменение симпатической вегетативной активности, модулированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Эксперименты показали, что РААС играет важную роль в развитии гипертрофии левого желудочка и фиброза миокарда. Стимуляция рецептора ангиотензин II типа 1 связана с регуляцией роста и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток, кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, участвующих в эндотелиальной дисфункции, атеросклерозе сосудов, застойной сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. Marques Neto отметил, что длительное лечение повышенными дозами ААС может вызвать парасимпатические нарушения в деполяризации желудочков и у тренируемой, и у оседлой крысы. В частности, было доказано, что блокировка РААС, в частности, применением лозартана, препятствует пролонгированию сегмента QT. Сниженное регулирование К-каналов можно объяснить вегетативной дисфункцией и нарушениями процесса реполяризации в результате продолжительного лечения ААС. Также следует упомянуть о снижении концентрации выходящего калия. Таким образом, в гипертрофированном миокарде выходящий калиевый ток подавляется, тем самым вызывая нарушение возбудимости Согласно Riezzo др. [11], следующие эффекты были произведены у физически подготовленных мышцей, получавших внутримышечно андрогены: умеренное увеличение веса сердца, морфологически обширная гипертрофия сердца и широкий влажный миоцитолитис, которые вместе могут привести к существенной сердечной недостаточности. Увеличение массы сердца происходит вследствие повышенного синтеза белка. ААС могут сильно ингибировать обратный захват катехоламинов в ткани. Следовательно, возрастает концентрация этих веществ. Возрастает выпуск норад-

ренина из симпатических нервных окончаний во время ишемии. И это может провоцировать аритмию и вызвать спазм коронарных артерий. Chaves [16] отметил, что у тренированных мышцей, получающих андрогены, был резко снижен уровень антиоксидантных систем, что может объяснить низкий процент повышения давления в левом желудочке и развития инфаркта миокарда.

Заключение

Исследования эффектов тестостерона проводятся в основном в экспериментальной системе *in vitro*, что ограничивает наши представления о физиологическом действии этого гормона на организм человека. В настоящее время данные о влиянии повышенного уровня тестостерона на сердечную мышцу единичны, что и определяет актуальность научных исследований в этой области. Таким образом, исследование сердечной мышцы при воздействии повышенного уровня тестостерона на экспериментальной модели позволит выявить течение и особенности морфологических изменений кардиомиоцитов при гиперандрогемии. А также оценить риски для здоровья спортсменов, принимающих анаболические стероиды.

Список литературы

1. Бехтерева Н. П. Физиология эндокринной системы / Н.П. Бехтерева. М.: Наука, 1979.
2. Верткин А. Л. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция / А.Л. Верткин, Д.Ю. Пушкарь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 11–25 с.
3. Вихерт А. М. Внезапная смерть / А.М. Вихерт // Материалы 2-го советско-американского симпозиума. США, Индианаполис, 1979.
4. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная сердечная смерть у детей / М.А. Школьников, Л.М. Макаров, В.В. Березницкая, Л.А. Калинин // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С 57–58.
5. Карнаух Э. В. Анаболические стероиды в спортивной медицине / Э.В. Карнаух, О.А. Тимковский [Электронный ресурс] <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/5251>
6. Смоленский А. В. Внезапная смерть в спорте: мифы и реальность / А.В. Смоленский, Б.Г. Лобина // Теория и практика физ. культуры. 2002. № 10. С. 39–42.
7. Barceloux D. G. Anabolic–Androgenic Steroids / D.G. Barceloux, R.B. Palmer // Disease-a-Month. 2013. №59. P. 226–248.
8. Causes of sudden cardiac arrest in young athletes / M.S. Westrol, R. Kapitanian, A. Marques-Baptista, M.A. Merlin // Postgrad. Med. 2010; 122 (4): 144–57. PMID:20675977.
9. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? / D. Corrado // J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 1959–63. PMID:14662259, DOI:10.1016/j.jacc.2003.03.002.
10. Escobedo L. G. Comparison of sudden and non-sudden coronary deaths in the United States / L.G. Escobedo, M.M. Zack // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 2033–2039.

11. Heart disease induced by AAS abuse, using experimental mice/rats models and the role of exercise-induced cardiotoxicity / I. Riezzo [et al.] // *Mini Rev Med Chem*. 2011 May;11(5):409–24.
12. *Leme de Souza G.* Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review / G. Leme de Souza, J. Hallak // *BJU international*. 2011. № 108. P. 1860–1865.
13. *Malkin C. J.* The Effect of Testosterone Replacement on Endogenous Inflammatory Cytokines and Lipid Profiles in Hypogonadal Men / C.J. Malkin [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. P. 3313–3318.
14. *Maron B. J.* Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities – general considerations / B.J. Maron, D.P. Zipes // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 45 (8): 1318–21. PMID:15837280, DOI:10.1016/j.jacc.2005.02.006.
15. *Melchert R. B.* The effect of anabolic-androgenic steroids on primary myocardial cell cultures / R.B. Melchert, T.J. Herron, A.A. Welder. // *Med Sci Sports Exerc*. 1992 Feb;24(2):206–212.
16. Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: role of antioxidant enzymes / E.A. Chaves [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006 Jun;99(4-5):223–230.
17. New targets for increasing endogenous testosterone production: clinical implications and review of the literature / B. Le, H. Chen, B. Zirkin, A. Burnett // *Andrology*. 2014. P. 1–7.
18. *Nieschlag E.* Testosterone: Action, Deficiency, Substitution / E. Nieschlag. New York: Cambridge University Press, 2012. P. 16–18.
19. *Nieschlag E.* Use of testosterone alone as hormonal male contraceptive / E. Nieschlag // *Andrologie*. 2012. №22. P. 136–140.
20. Non-traumatic sports death in high school and college athletes / S.P. Van Camp [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc*. 1995; 27: 641–7. PMID:7674867.
21. Part 5: Adult basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* / R. Berg [et al.]. 2010; 122 (Suppl. 3): S685–705. PMID:20956221, DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970939.
22. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes / D. Corrado [et al.] // *New Engl. J. Med*. 1998; 339: 364–69. PMID:9691102, DOI:10.1056/NEJM199808063390602.
23. *Smith L. B.* The regulation of spermatogenesis by androgens / L.B. Smith, W.H. Walker // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2014. P.1–12.
24. Testosterone and Cardiovascular Disease in Men / E.Q. Callou de Sa, F.C. Feijo de Sa, A.S. Neto, J.V. Pinheiro // *J Steroids Hormon*. 2014. Vol 5, №3. P. 1–5.
25. Testosterone-Induced Effects on Lipids and Inflammation / S. Vodo [et al.] // *Mediators of Inflammation*. 2013. ID 183041. P. 1–4.
26. *Thieme D.* Doping in sports / D. Thieme. Berlin: Springer-Verlag Berlin, 2010. P. 65–69.
27. *Tsai L.-C. L.* New targets for increasing endogenous testosterone production: clinical implications and review of the literature / L.-C.L. Tsai, J.A. Beavo // *Current Opinion in Pharmacology*. 2011. №11. P. 670–675.
28. *Urhausen A.* One- and two-dimensional echocardiography in bodybuilders using anabolic steroids / A. Urhausen, R. Hölpes, W. Kindermann // *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1989;58(6):633–640.
29. *Winfree A. T.* Sudden cardiac death: a problem in topology / A.T. Winfree // *Sci. Amer*. 1983. 248(5):144–161.

Сведения об авторах

Омарова Жанна Рубеновна – ассистент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: ganu82@mail.ru

Филатов Владимир Васильевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1.

Мнихович Максим Валерьевич – канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центральной патологоанатомической лаборатории ФГБНУ «НИИ морфологии человека», доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117418 г. Москва, ул. Цюрупы, 3.

Кактурский Лев Владимирович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, научный руководитель ФГБНУ «НИИ морфологии человека», заведующий Центральной патологоанатомической лаборатории, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117418 г. Москва, ул. Цюрупы, 3.

Поступила в редакцию 3.10.2016 г.