

Обзорная статья / Review article

Влияние приема анаболических андрогенных стероидов на риск развития венозных тромбоэмболических осложнений: систематический обзор литературы

А.В. Ковальчук¹, <https://orcid.org/0000-0003-1092-1762>, dr.kovalchuk.a.v@mail.ru

О.В. Дженина², <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>, dzhenina@rambler.ru

К.В. Лобастов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5358-7218>, lobastov_kv@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

Резюме

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) рассматриваются в качестве побочных эффектов применения анаболических андрогенных стероидов (ААС), однако систематические данные по этому вопросу отсутствуют. Целью данного исследования явилась оценка влияния злоупотребления тестостероном и ААС на риск развития ВТЭО у здоровых людей, принимающих препараты без медицинских показаний. Проведен систематический поиск литературы по базе данных Pubmed в марте 2024 г. В анализ включались исследования любого дизайна, описывающие развитие венозного тромбоза, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз спланхических вен, тромбоз мозговых синусов, у здоровых лиц, принимающих ААС или препараты тестостерона при отсутствии медицинских показаний. В соответствии со сформированным поисковым запросом было обнаружено 537 ссылок, из которых в анализ включено 14 полнотекстовых статей, содержащих описание 15 клинических случаев. ВТЭО наблюдались у мужчин в возрасте от 18 до 56 лет (средний возраст 28 ± 12 лет) на фоне использования разнообразных ААС в различных дозах и комбинациях и были представлены тромбозом мозговых синусов ($n = 6, 40\%$), ТЭЛА с наличием или отсутствием ТГВ ($n = 5, 33,4\%$), тромбозом вен сетчатки глаза ($n = 2, 13,3\%$) и комбинацией артериального тромбоза и ТЭЛА ($n = 2, 13,3\%$). Среди дополнительных факторов риска были выявлены дефицит естественных антикоагулянтов ($n = 2, 13,3\%$), гипергомоцистеинемия ($n = 1, 7\%$), повышение гемоглобина или гематокрита ($n = 2, 13,3\%$). На фоне лечения наблюдались следующие исходы: смерть ($n = 1, 7\%$), остаточный неврологический дефицит ($n = 3, 20\%$), прогрессирование тромбоза с окклюзией кава-фильтра и развитием синдрома нижней полой вены ($n = 1, 7\%$), полное восстановление ($n = 8, 53\%$), в 2 случаях отдаленные результаты не представлены. Риск развития ВТЭО на фоне злоупотребления ААС оценить невозможно, т. к. в литературе имеются лишь описания спорадических случаев с преобладанием венозного тромбоза атипичной локализации, поэтому требуются проспективные когортные исследования для уточнения данного вопроса.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, венозный тромбоз, тромбозомболия легочной артерии, тромбоз мозговых синусов, анаболические андрогенные стероиды

Для цитирования: Ковальчук АВ, Дженина ОВ, Лобастов КВ. Влияние приема анаболических андрогенных стероидов на риск развития венозных тромбоэмболических осложнений: систематический обзор литературы. *Амбулаторная хирургия*. 2024;21(2):70–80. <https://doi.org/10.21518/akh2024-024>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effects of anabolic androgenic steroid use on the risk of venous thromboembolic events: systematic literature review

Anna V. Kovalchuk¹, <https://orcid.org/0000-0003-1092-1762>, dr.kovalchuk.a.v@mail.ru

Olga V. Dzhenina², <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>, dzhenina@rambler.ru

Kirill V. Lobastov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5358-7218>, lobastov_kv@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia

Abstract

Venous thromboembolic events (VTE) are regarded as side effects from anabolic androgenic steroids (AAS), however, systematic data on this matter are missing. The aim of this study was to evaluate the effects related to testosterone and AAS abuse on the risk of VTE in healthy individuals who use medications without medical reasons. A systematic literature search via PubMed was performed in March 2024. The analysis included studies of any design which described the development of venous thrombosis and specifically deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), splanchnic vein thrombosis, and cerebral sinus thrombosis in healthy individuals taking AAS or testosterone medications in the absence of medical indications. The generated search query retrieved 537 references, of which 14 full-text articles containing descriptions of 15 clinical cases were included in the analysis. VTE were observed in men aged 18 to 56 years (mean age 28 ± 12 years) using various AAS at different doses and combinations. VTE were represented by cerebral sinus venous thrombosis ($n = 6$, 40%), PE with or without concomitant DVT ($n = 5$, 33.4%), retinal vein thrombosis ($n = 2$, 13.3%) and arterial thrombosis combined with PE ($n = 2$, 13.3%). Among additional risk factors, deficiencies of natural anticoagulants ($n = 2$, 13.3%), hyperhomocysteinemia ($n = 1$, 7%), and high levels of hemoglobin or hematocrit ($n = 2$, 13.3%) were identified. The therapy resulted in the following outcomes: death ($n = 1$, 7%), residual neurological deficit ($n = 3$, 20%), thrombosis progression with vena cava filter occlusion and development of inferior vena cava syndrome ($n = 1$, 7%), complete recovery ($n = 8$, 53%), no long-term results were provided on 2 patients. The risk of developing VTE in patients who abuse AASs cannot be assessed, as the literature contains only descriptions of sporadic cases among which venous thrombosis in atypical locations prevail, therefore, prospective cohort studies are needed to clarify this matter.

Keywords: venous thromboembolic events, venous thrombosis, pulmonary embolism, cerebral sinus thrombosis, anabolic androgenic steroids

For citation: Kovalchuk AV, Dzhenina OV, Lobastov KV. Effects of anabolic androgenic steroid use on the risk of venous thromboembolic events: systematic literature review. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2024;21(2):70–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2024-024>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Анаболические андрогенные стероиды (ААС) представляют собой класс натуральных и синтетических стероидных гормонов, обладающих анаболическим (повышение мышечной массы) и андрогенным (индукция и сохранение мужских вторичных половых признаков) эффектом. Тестостерон и его производные могут использоваться в медицинских целях в рамках гормонозаместительной терапии при гипогонадизме, для лечения апластической анемии, остеопороза, хронической болезни почек, рака молочной железы у женщин, для коррекции отрицательного азотистого баланса у пациентов с истощением и кахексией [1, 2]. Синтетические производные тестостерона, характеризующиеся преобладанием анаболического эффекта над андрогенным, находят широкое применение у профессиональных бодибилдеров, тяжелоатлетов и спортсменов-любителей с целью увеличения мышечной массы и силы, а также для улучшения эстетических свойств тела. В подобных ситуациях ААС обычно принимаются в комбинации друг с другом и дозах, превышающих терапевтические, что соответствует понятию «злоупотребление» и может оказывать негативное влияние на здоровье [1]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований, проведенных как в специфических группах спортсменов, так и в общей популяции, до 6,4% (95% ДИ 5,3–7,7%) мужчин и до 1,6% (95% ДИ 1,3–1,9%) женщин в течение жизни имеют опыт применения анаболических

стероидов [3]. К негативным последствиям злоупотребления ААС относят: нарушение липидного обмена, коронарную болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, аритмию, гипертрофию левого желудочка, гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию, хроническую сердечную недостаточность и внезапную смерть со стороны сердечно-сосудистой системы; холестаза, гипербилирубинемия, стеатоз, пелиоз, опухоли, включая гепатоцеллюлярный рак, со стороны печени; повышение креатинина и цистатина, гломерулосклероз, холецистический нефроз, почечную недостаточность со стороны почек; акне, стрии, профузную потливость, алопецию, гирсутизм со стороны кожи; преждевременное закрытие эпифиза, рабдомиолиз, разрывы сухожилий, травмы связок, грыжи диска со стороны опорно-двигательного аппарата; атрофию яичек, подавление сперматогенеза, бесплодие, потерю либидо, эректильную дисфункцию, гинекомастию, гипогонадизм со стороны репродуктивной системы у мужчин; ановуляцию, аменорею, дисменорею, бесплодие, атрофию молочных желез, дисфонию со стороны репродуктивной системы у женщин; раздражительность, нервозность, агрессию, безрассудное поведение, само-агрессию, зависимость и синдром отмены, депрессию, суицидальные мысли со стороны психической сферы; а также эритроцитоз, повышение уровня гемоглобина и гематокрита, полицитемию, гиперкоагуляцию, артериальные и венозные тромбозы со стороны системы кровотока.

и гемостаза [4]. Все вместе это определяет двукратное повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти среди лиц, злоупотребляющих ААС [5]. При этом основное внимание уделяется негативному влиянию анаболических стероидов на сердце и артерии, которое подразумевает повышенный риск развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [6, 7]. В то же время сообщения о возникновении венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) носят спорадический характер и не позволяют глобально определить их связь с применением ААС.

ТЕСТОСТЕРОН И АНАБОЛИЧЕСКИЕ АНДРОГЕННЫЕ СТЕРОИДЫ

Целью данного обзора явилась оценка влияния злоупотребления тестостероном и ААС на риск развития ВТЭО у здоровых людей, принимающих препараты без медицинских показаний.

Для достижения поставленной цели был проведен систематический поиск литературы по базе данных «Pubmed» в соответствии со следующим поисковым запросом: «((anabolic steroids) OR (androgenic steroids) OR (anabolic agents) OR (androgenic agents) OR (performance-enhancing drugs)) AND ((venous thromboembolism) OR (venous thrombosis) OR (deep vein thrombosis) OR (pulmonary embolism) OR (thrombotic risk) OR (venous thromboembolism risk) OR (venous thrombosis risk) OR (thromboembolic complications))» без ограничений по дизайну и дате публикации.

В анализ включались исследования любого дизайна, описывающие развитие венозного тромбоза, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз спланхических вен, тромбоз мозговых синусов, у здоровых лиц, принимающих ААС или препараты тестостерона при отсутствии медицинских показаний.

Критериями исключения являлись:

- 1) исследования, изучавшие гормональную терапию в лечебных целях (включая гипогонадизм, гормонозаместительную терапию, смену пола);
- 2) исследования, изучавшие влияние ААС на риск развития других сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть); исследования, не описывающие релевантные клинические события (лабораторные исследования).

Систематический обзор литературы был выполнен в соответствии со стандартом PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [8]. Поиск и отбор исследований осуществлялся независимым образом вручную двумя авторами (А.В. Ковальчук, К.В. Лобастов), а все возникшие

разногласия решались путем коллективного обсуждения авторской группой. Клинически релевантные данные (возраст, пол, характер тромбоза, характер использованного ААС, другие факторы риска ВТЭО, лечение, исход) извлекались независимым образом двумя авторами (А.В. Ковальчук, К.В. Лобастов) в специально созданную таблицу «Microsoft Excel», а точность извлечения была проверена третьим автором (О.В. Дженина). Оценка качества включенных исследований и вероятности публикационного смещения, а также метааналитический синтез данных не проводились в связи с тем, что все найденные работы имели характер описания отдельных клинических случаев. Статистическая обработка данных ограничена описательными методами и была проведена в программном пакете «Microsoft Excel».

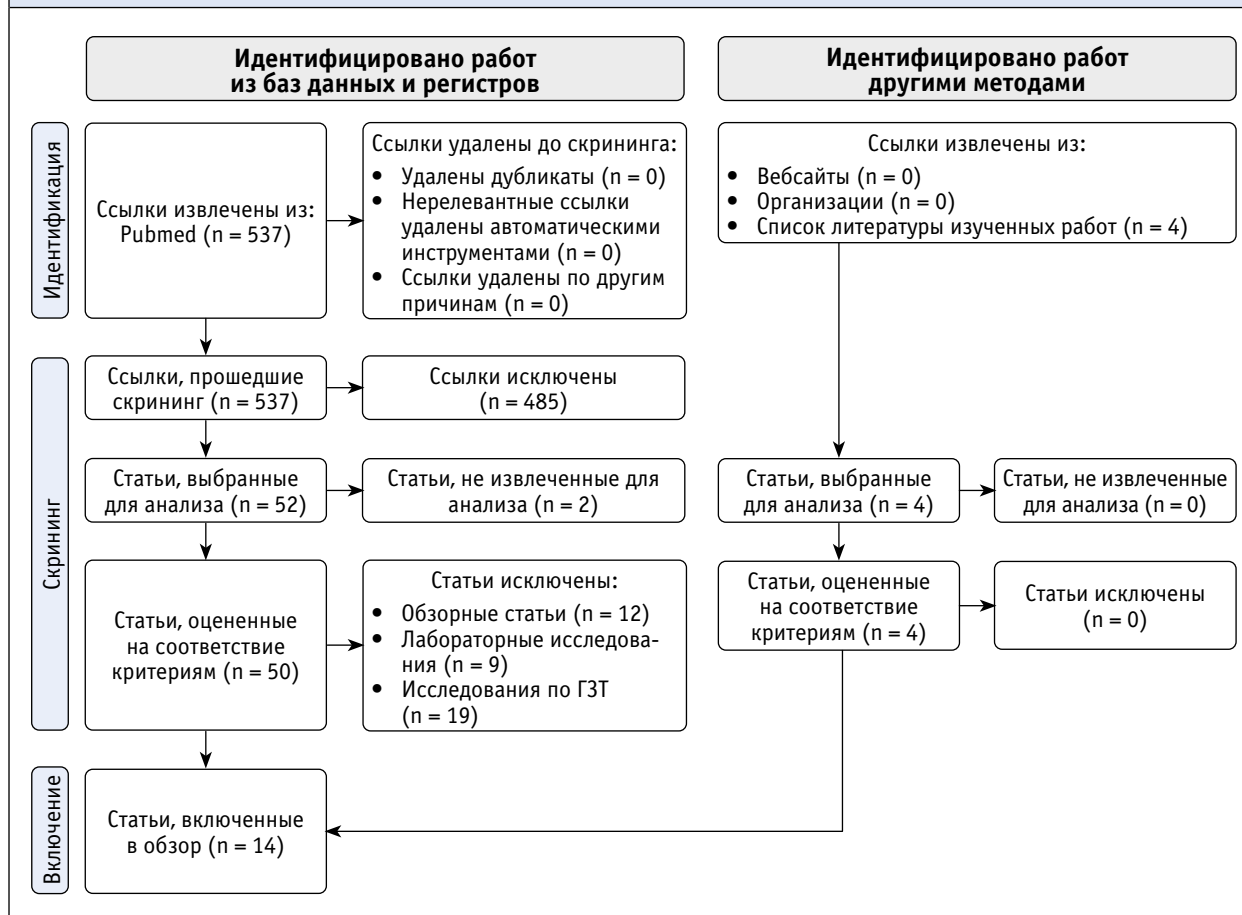
РЕЗУЛЬТАТЫ

Литературный поиск был выполнен в марте 2024 г. В соответствии со сформированным поисковым запросом было обнаружено 537 ссылок, из которых 485 были исключены на этапе скрининга по названиям и резюме, а 2 работы оказались недоступны для извлечения. Дополнительно 4 ссылки было идентифицировано при анализе списка литературы релевантных статей. Таким образом, были проанализированы 54 полнотекстовые публикации, из которых только 14 было включено в финальный анализ (*рисунок*). Исключенные работы представляли собой обзорные статьи ($n = 12$), касались использования половых стероидов в лечебных целях ($n = 19$) или не имели клинически значимых исходов ($n = 9$). Последняя группа лабораторных исследований была проанализирована отдельно вне рамок первичного дизайна систематического обзора.

Все включенные в анализ работы представляли собой описания отдельных клинических случаев с развитием тромбоза мозговых синусов [9–14], ТГВ и ТЭЛА [15–19], тромбоза вен сетчатки глаза [20], а также комбинации артериального и венозного тромбоза [21, 22] на фоне применения различных ААС в разнообразных комбинациях и дозах. Одна работа содержит упоминание о 2 случаях тромбоза вен сетчатки глаза, таким образом общее число наблюдений составляет 15 (*табл. 1*).

Все описанные осложнения наблюдались у мужчин в возрасте от 18 до 56 лет (средний возраст 28 ± 12 лет). Чаще всего встречался тромбоз мозговых синусов (40%), затем – ТЭЛА с наличием или отсутствием информации о ТГВ (33,4%), а сочетание артериального и венозного тромбоза и тромбоз вен сетчатки глаза наблюдали в одинаковом числе

Рисунок. Схема поиска литературы
Figure. Literature search flowchart



случаев (13,3%). В большинстве ситуаций пациенты были обследованы на наличие наследственных или приобретенных тромбофилических состояний, среди которых врожденный дефицит протеина С и анти-тромбина-3 были выявлены у 2 больных с ТГВ и ТЭЛА, выраженная гипергомоцистеинемия – у одного пациента с ишемическим инсультом, тромбозом подколенной артерии и бессимптомной легочной эмболией, а повышенный уровень гемоглобина или гематокрита обнаружен в 2 случаях при сочетании артериального тромбоза и ТЭЛА, а также при наличии ТГВ и ТЭЛА. Таким образом, распространенность врожденного дефицита естественных антикоагулянтов и повышения гемоглобина или гематокрита среди описанных случаев венозного тромбоза на фоне злоупотребления ААС составляет по 13,3%. Для лечения развившихся осложнений в большинстве ситуаций использовалась стандартная антикоагулянтная терапия (парентеральные антикоагулянты с переходом на антагонисты витамина К в 53% случаев, прямые оральные антикоагулянты в 20% случаев), которая в 2 наблюдениях была

дополнена тромболизисом и в одном – имплантацией кава-фильтра. Летальный исход при массивной ТЭЛА был зарегистрирован в одном (7%) случае, остаточный неврологический дефицит – в 3 (20%) случаях, прогрессирование венозного тромбоза с окклюзией кава-фильтра и формированием синдрома нижней полой вены – в одном (7%) случае у пациента с тяжелым врожденным дефицитом протеина С, а полное восстановление отмечено в 8 (53%) наблюдениях. Отдаленных результатов у пациентов с тромбозом вен сетчатки глаза не представлено.

Отдельный интерес представляет анализ 9 исследований, изучавших влияние приема ААС на систему гемостаза у 484 спортсменов и здоровых добровольцев (табл. 2). Результаты работ оказались противоречивыми. Было показано, что краткосрочный прием анаболических стероидов не влияет на показатели свертывающей системы крови [23], что длительный прием препаратов может повышать уровень естественных антикоагулянтов и стимулировать фибринолиз [24–28] или подавлять фибринолиз [29], может активировать

Таблица 1 (начало). Характеристика описанных клинических случаев
Table 1(beginning). Characteristics of described clinical cases

Автор, год	Возраст, пол	Характер тромбоза	Характер использованного ААС	Другие факторы риска ВТЭО	Лечение	Исход
J.T. Gaede, 1992 [15]	Мужчина, 36 лет	Массивная ТЭЛА с тромбом-наездником	Длительное использование ААС без уточнения	Нет данных	Нет данных	Летальный исход при поступлении
A.S. Jaillard, 1994 [9]	Мужчина, 31 год	Тромбоз верхнего сагиттального и поперечного синуса головного мозга	Тестостерон 25 мг в/м 2 р/мес, метенолон 100 мг и тренболон 75 мг в/м 1 р/нед	Исключены дефициты АТ-3, РС и PS, ГГЦ и АФС	В/в НФГ с переходом на АВК в течение 6 мес.	Полное восстановление
M.A. Sahraian, 2004 [10]	Мужчина, 22 года	Тромбоз верхнего сагиттального и поперечного синуса головного мозга	Нандролон 25 мг в/м 1–2 р/нед в течение 5 мес.	Исключены дефициты АТ-3, РС и PS, мутации FVL, АФС, ГГЦ	В/в НФГ с переходом на АВК в течение 6 мес.	Полное восстановление
S. Liljeqvist, 2008 [16]	Мужчина, 56 лет	Флолирующий тромбоз берцовых и подколенной вен и двухсторонняя субмассивная ТЭЛА	Тестостерон 250 мг и нандролон 50 мг в/м 1–2 р/нед в течение 3 нед.	Исключены дефициты АТ-3, РС и PS, мутации FVL, АФС	НМГ с переходом на АВК в течение 2 лет	Полное восстановление
E.F. Damasceno, 2009 [20]	Мужчина, 21 год	Тромбоз вены сетчатки глаза	Нандролон 25 мг 1 р/день в течение 6 мес.	Нет данных	Нет данных	Нет данных
	Мужчина, 18 лет	Тромбоз вены сетчатки глаза	Станозол 5 мг и нандролон 5 мг 3 р/нед в течение 1 года	Нет данных	Нет данных	Нет данных
A. Alhadad, 2010 [17]	Мужчина, 19 лет	Тромбоз подколенной и бедренной вен и двухсторонняя тромбоэмболия долевых ветвей легочной артерии	Метандиенон 5 мг горстями в течение 4 лет	Тяжелый дефицит РС	НМГ, НФГ, варфарин, имплантация кава-фильтра	Прогрессирование ТГВ на фоне терапии НМГ, окклюзия кава-фильтра
O. Sveinsson, 2013 [11]	Мужчина, 21 год	Тромбоз кортикальных вен с распространением на верхний сагиттальный синус	Метандиенон 20 мг в день в течение 4 мес.	Исключены дефициты АТ-3, РС и PS, мутации FVL, FII, АФС, ГГЦ	В/в НФГ с переходом на АВК в течение 4 мес.	Полное восстановление
H. Choe, 2016 [18]	Мужчина, 20 лет	Тромбоз подколенной и бедренной вен и двухсторонняя тромбоэмболия основных, долевых и сегментарных ветвей легочной артерии	Сустанон 250 мг в/м 2 р/нед в течение 5 нед.	Наследственный дефицит АТ-3 типа 1	Тромболизис, в/в НФГ на фоне введения концентрата АТ-3 с последующим переходом на длительную терапию ривароксабаном 20 мг	Полное восстановление
G.A. Khwaja, 2018 [12]	Мужчина, 23 года	Тромбоз мозгового синуса	Станозолол 10 мг 3 р/день в течение 1 мес.	Исключены дефицит РС и PS, мутации FVL, АФС, ГГЦ	НМГ	Полное восстановление
A. Hashmi, 2019 [13]	Мужчина, 33 года	Тромбоз верхнего сагиттального синуса головного мозга	ААС без уточнения в дозе 300 мг в течение 45 дней	Нет данных	В/в НФГ с переходом на АВК	Полное восстановление
K. Lee, 2019 [21]	Мужчина, 32 года	Тромбоз лучевой, подвздошной, бедренной и селезеночной артерии, двухсторонняя ТЭЛА	Тестостерон в неизвестной дозе и длительно	Исключены мутации FVL и FII, JAK2, ПНГ, АФС, ГИТ. Гематокрит при поступлении – 51,6%	В/в НФГ, бивалирудин, катетерный тромболизис с последующим переходом на АВК в сочетании с тикагрелором и АСК	Остаточная слабость в конечностях

Таблица 1 (окончание). Характеристика описанных клинических случаев
Table 1 (ending). Characteristics of described clinical cases

Автор, год	Возраст, пол	Характер тромбоза	Характер использованного ААС	Другие факторы риска ВТЭО	Лечение	Исход
O.M. Moghadam, 2022 [14]	Мужчина, 21 год	Тромбоз верхнего сагиттального и поперечного синуса головного мозга	Нандролон 25 мг в/м 3 р/нед в течение 11 мес.	Исключены дефициты AT-3, PC и PS, мутация FVL, ГГЦ и АФС	В/в НФГ с переходом на АВК в течение 6 мес.	Неврологический дефицит
S.R. Menakuru, 2023 [19]	Мужчина, 19 лет	Тромбоз малоберцовой вены и двухсторонняя сегментарная и субсегментарная тромбоэмболия легочной артерии	Неуточненный препарат тестостерона в/м в течение 1 мес.	Исключены дефициты AT-3, PC и PS, мутации FVL, FVIII, JAK2, АФС. Повышение гемоглобина до 214 г/л	В/в НФГ с переходом на апиксабан в течение 3 мес.	Полное восстановление
J. Chen, 2023 [22]	Мужчина, 49 лет	Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, бессимптомный тромбоз правой подколенной артерии, бессимптомная ТЭЛА, выявленные при КТ-ангиографии	ААС без уточнения в течение 6 лет	ГГЦ до 87 мкмоль/л, гомозигота MTHFR c.677 C > T	Антиагреганты с переходом на апиксабан, гидроксикобаламин, фолиевая кислота	Стойкая речевая апраксия

Примечание. FII – мутация протромбина G20210A; FVIII – фактор свертывания VIII; FVL – мутация фактора свертывания V типа Лейден; JAK2 – мутация янус-киназы 2; PC – протеин C; PS – протеин S; АВК – антагонисты витамина K; АСК – ацетилсалициловая кислота; AT-3 – антитромбин 3; АФС – антифосфолипидный синдром; ГГЦ – гипергомоцистеинемия; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; НМГ – низкомолекулярные гепарины; НФГ – нефракционированный гепарин; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; MTHFR – мутация фермента метилентетрагидрофолатредуктазы.

Таблица 2 (начало). Влияние анаболических андрогенных стероидов на систему гемостаза
Table 2 (beginning). Effects of anabolic androgenic steroids on haemostasis

Автор, год	Характеристики выборки	Изученные показатели	Режим приема ААС	Полученные результаты	Интерпретация
G.D. Lowe, 1979 [23]	9 здоровых добровольцев	ТВ, ПВ, АЧТВ, FVIII, AT-3, фибриноген, Д-димер, ПДФ, пламиноген, время эуглобулинового лизиса сгустка, чувствительность к урокиназе, число тромбоцитов, гематокрит, вязкость цельной крови и плазмы	Прием местеролон 100 мг в день на протяжении 21 дня	Не выявлено достоверных изменений ни одного из изученных показателей	Краткосрочный прием ААС не оказывает влияние на систему гемостаза и фибринолиза
J.E. Ansell, 1993 [24]	16 бодибилдеров	Уровень PS и PC, время эуглобулинового лизиса сгустка	Различные комбинации нандролон, тестостерона, сустанона, станозолола, тестостерона, оксиметолон	Увеличение уровней PS и PC, снижение времени эуглобулинового лизиса сгустка	Усиление антикоагулянтного потенциала и фибринолиза на фоне приема ААС
G.D. Lowe, 1993 [25]	Нет данных	ИАП-1, богатый гистидином гликопротеин, α-2-макроглобулин, tPA, пламиноген, плазмин	Нет данных	Снижение уровня ИАП-1, богатого гистидином гликопротеина, α-2-макроглобулина, повышение уровня tPA, пламиногена и плазмينا	Повышение фибринолитического потенциала под действием ААС
G.S. Ferenchick, 1995 [26]	49 атлетов (бодибилдинг, пауэрлифтинг): 32 принимали ААС и 17 не принимали	TAT, F1+2, Д-димер, tPA, ИАП-1, AT-3, PS, PC	Нет данных	Недостоверное повышение TAT, F1+2, достоверное повышение Д-димера, tPA, ИАП-1, PS, PC и AT-3 у пользователей ААС	Использование ААС вызывает активацию как свертывающей, так и противосвертывающей и фибринолитической системы крови

Таблица 2 (окончание). Влияние анаболических андрогенных стероидов на систему гемостаза
Table 2 (ending). Effects of anabolic androgenic steroids on haemostasis

Автор, год	Характеристики выборки	Изученные показатели	Режим приема ААС	Полученные результаты	Интерпретация
M.R. Graham, 2006 [30]	4 группы участников: атлеты, принимающие ААС >20 лет и продолжающие прием на момент исследования (n = 10); атлеты, принимающие ААС >20 лет и воздерживающиеся в течение >3 мес. (n = 10); атлеты, не принимающие ААС (n = 10); малоподвижные мужчины (n = 10)	Гомоцистеин, гематокрит	Нандролон (n = 5) Тестостерон (n = 6) Метандиенон (n = 4) Оксиметолон (n = 2) Станозол (n = 3) Метенолон (n = 5) Болденон (n = 2) Тренболон (n = 1)	Повышение уровня гомоцистеина у принимающих и воздерживающихся от приема ААС; повышение гематокрита у принимающих ААС; 3 участника исследования из группы принимающих ААС внезапно скончались, их уровень гомоцистеина был выше в сравнении со средним показателем в группе	Длительный прием ААС ассоциируется с повышением уровня гомоцистеина и гематокрита
C.B. Severo, 2013 [31]	10 атлетов, принимавших ААС в течение ≥1 года, и 12 атлетов, не употреблявших ААС	ОАК, фибриноген, высокочувствительный СРБ	Различные комбинации тестостерона, нортестостерона, станозолола, боластерона, оксиметолона, метандростерона, тренболон	Увеличение числа тромбоцитов и уровня СРБ в группе атлетов, принимающих ААС, отсутствие различий по концентрации фибриногена и другим показателям, включая гематокрит	Провоспалительные изменения крови могут иметь отношение к повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений
S. Chang 2018 [27]	37 атлетов, принимающих ААС, 33 атлета, прекративших прием ААС ≥3 мес. назад, и 30 здоровых добровольцев соответствующего возраста	Показатели ТГТ, уровень FII, FVII, FX, AT-3, PC, PS, ИПТФ	Нет данных	На фоне активного и ранее прекращенного использования ААС наблюдалось увеличение ЭТП, FII, FX; на фоне активного использования ААС наблюдалось увеличение уровня AT-3, PC, PS, ИПТФ	Использование ААС ассоциируется с увеличением прокоагулянтного потенциала, которое может сохраняться после завершения курса
J.J. Sidelmann 2021 [29]	37 атлетов, принимающих ААС, 33 атлета, прекративших прием ААС ≥3 мес. назад, и 30 здоровых добровольцев соответствующего возраста	Лизис сгустка, структура сгустка, уровень фибриногена, плазминогена, ингибитора плазмина, FXIII, ИАП-1, АТИФ	Различные сочетания эфиров тестостерона, тренболон, нандролон, станозолола, сустанона, болденон, дростанолон, метенолон, оксандролон, оксиметолон, клостебола, гестринона, метриболон, андростендион	На фоне активного использования ААС наблюдалось снижение лизиса сгустка, повышение уровня фибриногена, плазминогена, ингибитора плазмина; не выявлено различий по структуре сгустка, ИАП-1 и АТИФ	Использование ААС подавляет фибринолиз без нарушений структуры фибрина, может быть связано с увеличением уровня фибриногена и ингибиторов плазмина
E. Camilleri, 2023 [28]	99 мужчин спортсменов-любителей, которые принимали комбинацию из ≥2 разных препаратов ААС в течение ≥6 нед. в еженедельной дозе ≥200 мг	FII, FVIII, FIX, FXI, vWF, PS, Д-димер, АЧТВ, время образования и время лизиса сгустка, ТГТ до начала курса, на последней неделе курса, через 3 мес. после окончания курса и через 1 год после включения (возможны повторения курсов)	В среднем 4 различных препарата ААС (без уточнения) со средней дозой 901 мг/нед и средней длительностью курса 13 нед.	На курсе ААС: повышение уровня FII, FIX, FXI, отсутствие изменений FVIII, снижение vWF, значительное повышение уровня PS и Д-димера; увеличение времени образования и лизиса сгустка; снижение всех параметров ТГТ (в особенности ЭТП), кроме времени задержки; восстановление параметров через 3 мес. и отсутствие изменений через 1 год	Обратимые двусторонние (прокоагулянтные и антикоагулянтные) изменения системы гемостаза с преобладанием антикоагулянтных свойств по данным ТГТ

Примечание. F1+2 – фрагменты протромбина 1 и 2; FII – фактор свертывания II; FIX – фактор свертывания IX; FVII – фактор свертывания VII; FVIII – фактор свертывания VIII; FXI – фактор свертывания XI; FXIII – фактор свертывания XIII; PC – протейн С; PS – протейн S; tPA – тканевой активатор плазминогена; vWF – фактор Виллебранда; AT-3 – антитромбин-3; АТИФ – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; ИПТФ – ингибитор пути тканевого фактора; ОАК – общий анализ крови; ПВ – протромбиновое время; ПДФ – продукты деградации фибрина; СРБ – С-реактивный белок; ТАТ – тромбин-антитромбиновые комплексы; ТВ – тромбиновое время; ТГТ – тест генерации тромбина; ЭТП – эндогенный тромбиновый потенциал.

свертывающую систему крови [26–28], повышать гематокрит, число тромбоцитов, уровень гомоцистеина [30, 31]. При этом большинство эффектов ААС исчезает через 3 мес. после прекращения приема препаратов [28]. Интересно, что по результатам интегрального теста для оценки системы гемостаза – теста генерации тромбина (ТГТ) – одно исследование продемонстрировало повышение свертывающей способности крови как на фоне продолжающегося, так и недавно прекращенного приема ААС [27], тогда как другая работа выявила противоположную тенденцию с преобладанием угнетения свертывания крови на фоне двунаправленных изменений системы гемостаза [28].

● ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что ВТЭО традиционно входят в список осложнений от злоупотребления анаболическими стероидами [1, 2, 4], в литературе имеются лишь единичные публикации, описывающие случаи венозного тромбоза у профессиональных атлетов и спортсменов-любителей, связанные с приемом ААС. При этом в структуре осложнений доминируют тромбозы атипичной локализации (мозговые синусы, вены сетчатки глаза), в то время как классические варианты ТГВ и ТЭЛА наблюдаются лишь в трети случаев. Важно отметить возможность сочетанного тромботического поражения артериального и венозного русла, которое было описано у 2 пациентов. Дополнительные факторы риска, включая врожденный дефицит естественных антикоагулянтов, гипергомоцистеинемию, повышенный уровень гемоглобина и гематокрита, были выявлены только у трети больных, тогда как в остальных случаях единственным фактором риска можно считать употребление ААС. В то же время повышение гемоглобина и гематокрита в описываемых ситуациях не представляло собой первичное миелопролиферативное заболевание или реакцию на хроническую гипоксию, а являлось прямым побочным эффектом приема препаратов. К сожалению, отсутствие когортных исследований не позволяет оценить истинный риск развития ВТЭО у лиц, злоупотребляющих анаболическими стероидами, но на основании имеющихся сведений складывается впечатление о его небольшой величине.

Это может быть связано с двунаправленным влиянием ААС на систему гемостаза. Многочисленные исследования демонстрируют, что на фоне приема тестостерона и его производных в крови наблюдается повышение уровня фибриногена и факторов свертывания II, V, VIII, IX, X, XII параллельно со значительным увеличением количества естественных антикоагулянтов: антитромбина-3, протеинов C, S, и компонентов системы фибринолиза: плазминогена, тканевого активатора

плазминогена, и снижением уровня антифибринолитических факторов: богатого гистидином гликопротеида, ингибитора активатора плазминогена-1, ингибитора плазмина [32]. Все вместе это может смещать баланс системы гемостаза в сторону гипокоагуляции, что находит отражение в ТГТ [28], и наряду с повышенной активностью спортсменов защищать от тромбообразования. Интересным представляется тот факт, что в эпоху становления подходов к первичной профилактике ВТЭО изучалась возможность применения ААС для стимуляции синтеза естественных антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза в периоперационном периоде, что, однако, не снижало риск развития послеоперационного тромбоза [33–37].

Таким образом, двунаправленные изменения системы гемостаза в ответ на прием ААС сложно считать ведущим патогенетическим компонентом развития венозного тромбоза. Другим возможным механизмом, ответственным за тромбообразование, может быть полицитемия, которая часто осложняет лечение андрогенными препаратами. По данным проведенных метаанализов, заместительная терапия тестостероном характеризуется высоким профилем безопасности и не увеличивает риск развития ВТЭО среди мужчин с гипогонадизмом [38, 39], однако частота возникновения осложнений может быть повышена в 1,63 раза (отношение частот 1,63; 95% ДИ 1,12–2,37) в течение первых 6 мес. после начала лечения [40]. В то же время гормонозаместительная терапия ассоциируется с увеличением риска развития полицитемии (гематокрит >52%) на 315% [41], что может приводить к повышению вероятности возникновения ВТЭО и других сердечно-сосудистых осложнений в 1,35 раза (относительный риск 1,35; 95% ДИ 1,13–1,61) [42]. Среди возможных причин стимуляции эритропоэза обсуждается подавление экспрессии гепсидина (белка, блокирующего абсорбцию железа в кишечнике, мобилизацию его запасов из печени и поступление из макрофагов), что способствует повышению утилизации железа и стимуляции красного роста кроветворения, усиление синтеза эритропоэтина, ароматизация тестостерона с образованием эстрадиола, способного стимулировать эритропоэз через эстрогеновые рецепторы, а также не до конца изученные механизмы прямой стимуляции кроветворения андрогенами [41, 43, 44]. Между тем, в текущем систематическом обзоре только 2 случая тромбоза оказались ассоциированы с высоким уровнем гемоглобина и гематокрита, в то время как в остальных ситуациях о подобных изменениях не сообщалось. Также следует учесть, что повышение гематокрита у атлетов может быть связано не только с эритроцитозом, но и с гемоконцентрацией на фоне дегидратации

в период активного снижения массы жировой ткани, в том числе при использовании диуретиков.

Нельзя исключить и тот факт, что риск развития ВТЭО на фоне терапии препаратами тестостерона и ААС может быть связан с активацией тромбоцитов [45], а также ароматизацией андрогенов и реализацией тромбоцитического потенциала по механизму действия эстрогенов [46]. Между тем, существуют данные о том, что варианты ароматазы, предсказывающие высокий уровень эстрогенов, ассоциируются с пониженным риском развития ВТЭО у мужчин, получающих гормонозаместительную терапию [47].

Подводя итог, можно заключить, что риск развития ВТЭО у лиц, злоупотребляющих ААС, оценить

невозможно в связи с тем, что в литературе имеются лишь описания спорадических случаев с преобладанием венозного тромбоза атипичной локализации. Требуются проспективные когортные исследования для уточнения этого вопроса. Наиболее вероятным механизмом реализации тромбоцитического потенциала андрогенных препаратов является стимуляция эритропоэза и полицитемии, поэтому при оценке риска развития ВТЭО у пациентов, имеющих опыт использования ААС, следует в первую очередь обращать внимание на уровень гемоглобина и гематокрит.

Поступила / Received 15.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.08.2024

Принята в печать / Accepted 26.08.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bond P, Smit DL, de Ronde W. Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1059473. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1059473>.
2. Albano GD, Amico F, Cocimano G, Liberto A, Maglietta F, Esposito M et al. Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. *Healthcare*. 2021;9(1):10.3390. <https://doi.org/10.3390/healthcare9010097>.
3. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S, The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*. 2014;24(5):383–398. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.01.009>.
4. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(3):199–211. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9320-5>.
5. Thiblin I, Garmo H, Garle M, Holmberg L, Byberg L, Michaëlsson K, Gedeberg R. Anabolic steroids and cardiovascular risk: A national population-based cohort study. *Drug Alcohol Depend*. 2015;152:87–92. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.04.013>.
6. Vanberg P, Atar D. Androgenic anabolic steroid abuse and the cardiovascular system. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;(195):411–457. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_18.
7. Torrisi M, Pennisi G, Russo I, Amico F, Esposito M, Liberto A et al. Sudden Cardiac Death in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Literature Review. *Medicina*. 2020;56(11):587. <https://doi.org/10.3390/medicina56110587>.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
9. Jaillard AS, Hommel M, Mallaret M. Venous sinus thrombosis associated with androgens in a healthy young man. *Stroke*. 1994;25(1):212–213. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.1.212>.
10. Sahraian MA, Mottamedi M, Azimi AR, Moghimi B. Androgen-induced cerebral venous sinus thrombosis in a young body builder: case report. *BMC Neurol*. 2004;4(1):22. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-4-22>.
11. Sveinsson O, Herrman L. Cortical venous thrombosis following exogenous androgen use for bodybuilding. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008638>.
12. Khwaja GA, Srivastava A, Deshmukh A, Chaudhry N. Anabolic Steroid Abuse in Gym Enthusiasts—An Under-Recognized Cause of Cerebral Venous Thrombosis. *MAMC J Med Sci*. 2018;4(1):38–40. Available at: https://www.researchgate.net/publication/324011504_Anabolic_Steroid_Abuse_in_Gym_Enthusiasts_-_An_Under-Recognized_Cause_of_Cerebral_Venous_Thrombosis.
13. Hashmi A, Kim P, Ahmad SW, Fauchaux J, Gandikal N. Superior Sagittal Venous Sinus Thrombosis in a Patient with Illicit Testosterone Use. *Cureus*. 2019;11(8):e5491. <https://doi.org/10.7759/cureus.5491>.
14. Moghaddam OM, Nasiripour M, Emam MH, Farasatinasab M. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Young Body Builder Man With Androgen Use. *Ann Pharmacother*. 2022;56(9):1079–1081. <https://doi.org/10.1177/10600280211063883>.
15. Gaede JT, Montine TJ. Massive pulmonary embolus and anabolic steroid abuse. *JAMA*. 1992;267(17):2328–2329. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1564769/>.
16. Liljeqvist S, Helldén A, Bergman U, Söderberg M. Pulmonary embolism associated with the use of anabolic steroids. *Eur J Intern Med*. 2008;19(3):214–215. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.03.016>.
17. Alhadad A, Acosta S, Sarabi L, Kölbel T. Pulmonary embolism associated with protein C deficiency and abuse of anabolic-androgen steroids. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(2):228–231. <https://doi.org/10.1177/1076029608324930>.
18. Choe H, Elfil M, DeSancho MT. Inherited antithrombin deficiency and anabolic steroids: a risky combination. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(6):717–719. <https://doi.org/10.1097/mbc.0000000000000454>.
19. Menakuru SR, Atta M, Dhilon VS, Salih A. Testosterone Usage Leading to Pulmonary Embolisms and Deep Vein Thrombosis: A Case Report and Review of the Literature. *Hematol Rep*. 2023;15(2):290–297. <https://doi.org/10.3390/hematolrep15020029>.
20. Damasceno EF, Neto AM, Damasceno NA, Horowitz SA, de Moraes Junior HV. Branch retinal vein occlusion and anabolic steroids abuse in young bodybuilders. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(5):580–581. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01238.x>.
21. Lee K, Toraby S, Cotterman R, Oriowo B, Fish J. A Tumultuous Course of Exogenous Testosterone by a Bodybuilder Causing a Catastrophic Hypercoagulable State in the Surgical Intensive Care Unit. *Case Rep Vasc Med*. 2019;2019:3097865. <https://doi.org/10.1155/2019/3097865>.
22. Chen J, Rees A, Coughlan CH, Goodison W, Murphy E, Chandratheva A. Ischaemic stroke with multi-focal venous and arterial thrombosis due to hyperhomocysteinemia: anabolic androgenic steroid use and MTHFR c.667 C>T variant – a case report. *BMC Neurol*. 2023;23(1):167. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03197-4>.

23. Lowe GD, Thomson JE, Reavey MM, Forbes CD, Prentice CR. Mesterolone: thrombosis during treatment, and a study of its prothrombotic effects. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(1):107–109. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1979.tb00905.x>.
24. Ansell JE, Tiarks C, Fairchild VK. Coagulation abnormalities associated with the use of anabolic steroids. *Am Heart J.* 1993;125(2 Pt 1):367–371. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(93\)90014-z](https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90014-z).
25. Lowe GD. Anabolic steroids and fibrinolysis. *Wien Med Wochenschr.* 1993;143(14-15):383–385. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8256452/>.
26. Ferencick GS, Hirokawa S, Mammen EF, Schwartz KA. Anabolic-androgenic steroid abuse in weight lifters: evidence for activation of the hemostatic system. *Am J Hematol.* 1995;49(4):282–288. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830490405>.
27. Chang S, Rasmussen JJ, Frandsen MN, Schou M, Johansen ML, Faber J et al. Procoagulant State in Current and Former Anabolic Androgenic Steroid Abusers. *Thromb Haemost.* 2018;118(4):647–653. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636540>.
28. Camilleri E, Smit DL, van Rein N, Le Cessie S, de Hon O, den Heijer et al. Coagulation profiles during and after anabolic androgenic steroid use: data from the HAARLEM study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(7):102215. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102215>.
29. Sidelmann JJ, Gram JB, Rasmussen JJ, Kistorp C. Anabolic-Androgenic Steroid Abuse Impairs Fibrin Clot Lysis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(1):11–17. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714398>.
30. Graham MR, Grace F, Boobier W, Hullin D, Kicman A, Cowan D et al. Homocysteine induced cardiovascular events: a consequence of long term anabolic-androgenic steroid (AAS) abuse. *Br J Sports Med.* 2006;40(7):644–648. <https://doi.org/10.1136/bjbm.2005.025668>.
31. Severo CB, Ribeiro JP, Umpierre D, Da Silveira AD, Padilha MC, De Aquino Neto FR, Stein R. Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):195–201. <https://doi.org/10.1177/2047487312437062>.
32. Chang S, Münster AB, Gram J, Sidelmann JJ. Anabolic Androgenic Steroid Abuse: The Effects on Thrombosis Risk, Coagulation, and Fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(8):734–746. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1670639>.
33. Blamey SL, McArdle BM, Burns P, Lowe GD, Forbes CD, Carter DC, Prentice CR. Prevention of fibrinolytic shut-down after major surgery by intramuscular stanozolol. *Thromb Res.* 1983;31(3):451–459. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(83\)90409-7](https://doi.org/10.1016/0049-3848(83)90409-7).
34. Blamey SL, Lowe GD, Bertina RM, Klufft C, Sue-Ling HM, Davies JA, Forbes CD. Protein C antigen levels in major abdominal surgery: relationships to deep vein thrombosis, malignancy and treatment with stanozolol. *Thromb Haemost.* 1985;54(3):622–625. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3911479/>.
35. Blamey SL, McArdle BM, Burns P, Carter DC, Lowe GD, Forbes CD. A double-blind trial of intramuscular stanozolol in the prevention of postoperative deep vein thrombosis following elective abdominal surgery. *Thromb Haemost.* 1984;51(1):71–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6539002/>.
36. Zawilska K, Tokarz A, Misiak A, Psuja P, Wiskawski S, Szymczak P et al. Nebulized heparin and anabolic steroid in the prevention of postoperative deep vein thrombosis following elective abdominal surgery. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch.* 1990;117(5):699–707. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1709903/>.
37. Sue-Ling H, Hosegood J, Johnston D, McMahon M, Davies J. Comparison of oral stanozolol with low dose heparin in prevention of deep venous thrombosis in high risk patients after elective major abdominal surgery. *Fibrinolysis.* 1988;2(1):37–41. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/026894998890063X>.
38. Ayele HT, Brunetti VC, Renoux C, Tagalakis V, Filion KB. Testosterone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2021;199:123–131. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.029>.
39. Houghton DE, Alsawas M, Barrioneuvo P, Tello M, Farah W, Beuschel B et al. Testosterone therapy and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018;172:94–103. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.10.023>.
40. Martinez C, Suissa S, Rietbrock S, Katholing A, Freedman B, Cohen AT, Handelsman DJ. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ.* 2016;355:i5968. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5968>.
41. Jones SD Jr, Dukovac T, Sangkum P, Yafi FA, Hellstrom WJ. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev.* 2015;3(2):101–112. <https://doi.org/10.1002/smrj.43>.
42. Ory J, Nackeeran S, Balaji NC, Hare JM, Ramasamy AR. Secondary Polycythemia in Men Receiving Testosterone Therapy Increases Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and Venous Thromboembolism in the First Year of Therapy. *J Urol.* 2022;207(6):1295–1301. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000002437>.
43. Teruel JL, Marcen R, Navarro JF, Villafruela JJ, Fernandez Lucas M, Liano F, Ortuno J. Evolution of serum erythropoietin after androgen administration to hemodialysis patients: a prospective study. *Nephron.* 1995;70(3):282–286. <https://doi.org/10.1159/000188605>.
44. Bachman E, Travison TG, Basaria S, Davda MN, Guo W, Li M et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(6):725–735. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt154>.
45. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation.* 1995;91(11):2742–2747. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.11.2742>.
46. Yeap BB. Rates of Conversion of Testosterone to Estradiol May Influence Risk of Venous Thromboembolism in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(8):e3275–e3277. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab226>.
47. Nethander M, Quester J, Vandenput L, Ohlsson C. Association of Genetically Predicted Serum Estradiol With Risk of Thromboembolism in Men: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(8):e3078–e3086. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab164>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.В. Лобастов

Концепция и дизайн исследования – К.В. Лобастов

Написание текста – А.В. Ковальчук, О.В. Дженина, К.В. Лобастов

Сбор и обработка материала – А.В. Ковальчук, О.В. Дженина, К.В. Лобастов

Обзор литературы – А.В. Ковальчук, О.В. Дженина, К.В. Лобастов

Анализ материала – А.В. Ковальчук, О.В. Дженина, К.В. Лобастов

Статистическая обработка – К.В. Лобастов

Редактирование – К.В. Лобастов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Ковальчук, О.В. Дженина, К.В. Лобастов

Contribution of authors:

Concept of the article – **Kirill V. Lobastov**

Study concept and design – **Kirill V. Lobastov**

Text development – **Anna V. Kovalchuk, Olga V. Dzhennina, Kirill V. Lobastov**

Collection and processing of material – **Anna V. Kovalchuk, Olga V. Dzhennina, Kirill V. Lobastov**

Literature review – **Anna V. Kovalchuk, Olga V. Dzhennina, Kirill V. Lobastov**

Material analysis – **Anna V. Kovalchuk, Olga V. Dzhennina, Kirill V. Lobastov**

Statistical processing – **Kirill V. Lobastov**

Editing – **Kirill V. Lobastov**

Approval of the final version of the article – **Anna V. Kovalchuk Olga V. Dzhennina, Kirill V. Lobastov**

Информация об авторах:

Ковальчук Анна Викторовна, старший лаборант кафедры общей хирургии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; dr.kovalchuk.a.v@mail.ru
Дженина Ольга Вадимовна, к.м.н., флеболог, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; dzhenina@rambler.ru

Лобастов Кирилл Викторович, д.м.н., доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lobastov_kv@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Kovalchuk, Senior Lab Analyst of the Department of General Surgery of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; dr.kovalchuk.a.v@mail.ru

Olga V. Dzhennina, Cand. Sci. (Med.), Phlebologist, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; dzhenina@rambler.ru

Kirill V. Lobastov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lobastov_kv@mail.ru