

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01><https://elibrary.ru/aejxb>

АССОЦИАЦИЯ ДИНАМИКИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ С 10-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ МУЖЧИН С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Т.Н.Енина, Н.Е.Широков, Т.И.Петелина***Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень, Россия, ул. Мельникайте, д. 111.***

Цель. Оценить ассоциацию различной динамики половых гормонов с 10-летней выживаемостью мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и имплантированными устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Методы исследования. 157 мужчин с СРТ (средний возраст 58,7±9,7 года; 95 (60,5%) ХСН ишемического генеза) по трети тестостерона в конце исследования (TESend) были разделены на 3 группы: I (n=52) - TESend <13,3 нмоль/л; II (n=53) - TESend >13,3<19,2 нмоль/л; III (n=52) - TESend >19,2 нмоль/л. Были исследованы в динамике параметры эхокардиографии (ЭхоКГ), в плазме N-концевой фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкин-6 (ИЛ-6), общий и свободный тестостерон (TES), эстрадиол (E2), глобулин связывающий половые гормоны (SHBG), прогестерон (PGN), дегидроэпиандростерона сульфат (DHEAS), соотношение E2/TES. Методом Каплан-Майера была оценена выживаемость в группах.

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту, наличию ишемической ХСН, артериальной гипертензии, операциям реваскуляризации миокарда. В I группе в сравнении с III группой выявлена большая частота встречаемости фибрилляции предсердий, ожирения, полной блокады левой ножки пучка Гиса, тенденции к большей частоте сахарного диабета и большему индексу массы тела. Исходно: между группами не выявлено различий параметров ЭхоКГ, отмечены наибольшие уровни TES в III группе. На фоне СРТ: в I группе выявлено меньшее обратное ремоделирование сердца, снижение уровня TES ($p<0,001$) vs повышения во II ($p=0,041$) и III ($<0,001$) группах; только в III группе увеличился уровень E2 ($p=0,008$) и уменьшились уровни NT-proBNP, ИЛ-6. При отсутствии в группах динамики индекса E2/TES и уровня DHEAS, в I группе на фоне СРТ индекс E2/TES был наибольшим, уровень DHEAS наименьшим. Во всех группах выявлено снижение концентрации PGN. 10-летняя выживаемость составила в группах 17,6%, 42,8%, 46,2% (Log Rank test I-II=0,016; Log Rank test I-III=0,004; Log Rank test II-III=0,528).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о различной динамике половых стероидов на фоне СРТ. Паттерн изменения половых гормонов, сопровождающийся увеличением уровня тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата и снижения соотношения эстрадиол/тестостерон, ассоциирован с лучшей 10-летней выживаемостью мужчин с имплантированными СРТ-устройствами на фоне большего обратного ремоделирования сердца и снижения активности системного иммунного воспаления.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия; половые гормоны; тестостерон; биомаркеры; сердечная недостаточность; выживаемость

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 10.11.2021 **Исправленная версия получена:** 11.02.2022 **Принята к публикации:** 15.02.2022

Ответственный автор: Енина Татьяна Николаевна, E-mail: enina@infarkta.net

Т.Н.Енина - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, Н.Е.Широков - ORCID ID 0000-0002-4325-2633, Т.И.Петелина - ORCID ID 0000-0001-6251-4179

Для цитирования: Енина ТН, Широков НЕ, Петелина ТИ. Ассоциация динамики половых гормонов с 10-летней выживаемостью мужчин с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 5-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01>. <https://elibrary.ru/aejxb>.

ASSOCIATION OF SEX HORMONE DYNAMICS WITH 10-YEAR SURVIVAL IN MEN WITH IMPLANTED CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY DEVICES

T.N.Enina, N.E.Shirokov, T.I.Petelina***Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tyumen, Russia, 111 Melnikayte str.***

Aim. To assess association of different dynamics of sex hormones with 10-year survival in men with congestive heart failure (CHF) and implanted cardiac resynchronization therapy (CRT) devices.

Methods. Based on tercile of testosterone at the end of the study (TESend), 157 men with CRT (mean age 58.7±9.7 years old; 95 men (60.5%) w/ ischemic CHF) were divided into 3 groups: gr. I (n=52) - TESend<13.3 nmol/l; gr. II (n=53) -

TESend>13.3<19.2 nmol/l; gr. III (n=52) - TESend>19.2 nmol/l. Parameters of echocardiography (Echo) were investigated in dynamics, N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-6 (IL-6), total and free testosterone (TES), estradiol (E2), sex hormone-binding globulin (SHBG), progesterone (PGN), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), E2/TES ratio were tested in plasma. Survival in groups was assessed using Kaplan-Meier method.

Results. Groups were comparable in age, presence of ischemic CHF, arterial hypertension and surgeries on myocardial revascularization. Higher incidence of atrial fibrillation, obesity, complete left bundle branch block, tendency to higher incidence of diabetes mellitus and higher body mass index was revealed in gr. I compared to gr. III. At baseline, groups didn't differ in Echo parameters; the highest TES levels were found in gr. III. After CRT, there was less reverse cardiac remodeling, decrease of TES level ($p<0.001$) in gr. I vs increase of TES level in gr. II ($p=0.041$) and gr. III ($p<0.001$); E2 level increased ($p=0.008$), levels of NT-proBNP and IL-6 decreased only in gr. III. In absence of dynamics of E2/TES index and DHEAS level in groups, E2/TES index was the highest and DHEAS level was the lowest in gr. I after CRT. 10-year survival of groups was 17.6%, 42.8%, 46.2% (Log Rank test I-II=0.016; Log Rank test I-III=0.004; Log Rank test II-III=0.528).

Conclusion. Obtained results indicated different dynamics of sex steroids after CRT. Sex hormones variation pattern, interrelated with increase in levels of testosterone, estradiol, dehydroepiandrosterone sulfate and decrease in testosterone to estradiol ratio, was associated with better 10-year survival in men with implantable CRT devices with greater reverse cardiac remodeling and reduction in activity of systemic immune inflammation.

Key words: cardiac resynchronization therapy; sex hormones; testosterone; biomarkers; heart failure; survival

Conflict of Interests: none

Funding: none

Received: 10.11.2021 **Revision received:** 11.02.2022 **Accepted:** 15.02.2022

Corresponding author: Tatyana Enina, E-mail: enina@infarkta.net

T.N.Enina - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, N.E.Shirokov - ORCID ID 0000-0002-4325-2633, T.I.Petelina - ORCID ID 0000-0001-6251-4179

For citation: Enina TN, Shirokov NE, Petelina TI. Association of sex hormone dynamics with 10-year survival in men with implanted cardiac resynchronization therapy devices. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 5-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01>.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой заболевание с множественными гормональными нарушениями, среди которых обсуждается роль дефицита тестостерона (TES) [1]. Низкий уровень TES у мужчин с ХСН является предиктором повторных госпитализаций в течение 90 дней и общей смертности [2]. Ранее нами было показано влияние уровня TES на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [3], являющейся современным стандартом лечения больных с ХСН и широким комплексом QRS. Не изучена ассоциация динамики половых гормонов с выживаемостью мужчин с имплантированными СРТ-устройствами, что обуславливает актуальность нашего исследования.

Цель исследования - оценить ассоциацию различной динамики половых гормонов с 10-летней выживаемостью мужчин с ХСН и имплантированными СРТ-устройствами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было последовательно включено 157 мужчин с имплантированными СРТ-устройствами с 2006 г. по 2017 г. из «Регистра проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 г.), которым проводилось обследование исходно и в динамике через 1, 3, 6 месяцев после имплантации СРТ-устрой-

ства, в последующем через каждые 6 месяцев. В представленный нами анализ ретроспективно были включены данные исходного и последнего визита - был сделан срез исследований в ноябре 2020 г. В случае смерти больного до ноября 2020 г. были оценены результаты последнего перед смертью визита. С целью оценки максимальной динамики исследуемых клинических, инструментальных и лабораторных параметров были включены данные наиболее отдаленные от исходных. По динамике конечно-систолического объема левого желудочка (КСОЛЖ) в конечной точке исследования пациенты были классифицированы на нереспондеров (уменьшение КСОЛЖ менее 15% от исходного), респондеров (уменьшение КСОЛЖ более 15%, но менее 30%) и суперреспондеров (уменьшение КСОЛЖ более 30%). Средний возраст мужчин составил 58,7±9,7 года.

Диагноз ХСН выставляли на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН [4]. Кардиомиопатия ишемического генеза была диагностирована у 95 (60,5%) мужчин. СРТ-устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора были имплантированы 110 (70,1%) больным. Для направления больных на имплантацию СРТ был использован протокол госпиталя Св. Марии (Лондон) [5], в котором наряду с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 35%, измеренной по Симпсону, учитывались признаки внутри- и/или межжелудочковой диссинхронии, функциональный класс (ФК) II-IV (NYHA), а также

длительность комплекса QRS > 130 мс. ФК определялся с учетом теста 6-минутной ходьбы и клинических критериев классификации NYHA. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате Philips IE-33 (США) с

оценкой параметров согласно стандартным критериям: размер левого предсердия, объем правого предсердия, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры (КДР) левого желудочка (ЛЖ), КСОЛЖ

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	I группа (n=52)	II группа (n=53)	III группа (n=52)	P
Средний период наблюдения, месяцы	51,0 [22,5;93,5]	72,0 [36,5;111,0]	67,0 [35,3;105,8]	н.д.
Средний возраст, годы	59,5±9,2	58,7±10,2	57,4±10,1	н.д.
ИБС, n (%)	33 (63,5)	30 (56,6)	32 (61,5)	н.д.
ПИКС, n (%)	18 (34,6)	20 (37,7)	20 (38,5)	н.д.
АКШ, n (%)	4 (7,7)	3 (5,7)	3 (5,8)	н.д.
ЧКВ, n (%)	14 (26,9)	15 (28,3)	14 (26,9)	н.д.
II ФК ХСН, n (%)	26 (50,0)	32 (60,4)	31 (59,6)	н.д.
III ФК ХСН, n (%)	22 (42,3)	17 (32,1)	19 (36,5)	
IV ФК ХСН, n (%)	4 (7,7)	4 (7,5)	2 (3,9)	
АГ, n (%)	38 (73,1)	38 (71,7)	34 (65,4)	н.д.
ФП, n (%)	37 (75,0)	31 (60,4)	26 (50,0)	I-III=0,011
РЧА АВ, n (%)	19 (36,5)	19 (35,8)	16 (30,8)	н.д.
СД, n (%)	12 (23,1)	6 (11,3)	4 (7,7)	I-III=0,062
Ожирение, n (%)	31 (59,6)	24 (45,3)	19 (36,5)	I-III=0,026
Индекс массы тела, кг/м ²	31,6±5,5	29,5±5,6	29,5±6,8	I-II=0,054 I-III=0,096
Длительность QRS, мс	136,5±36,0	145,1±41,7	139,9±36,4	н.д.
ПБЛНПГ, n (%)	29 (55,8)	28 (52,8)	18 (34,6)	I-III=0,042
ААП, %	22 (42,3)	16 (30,2)	15 (28,8)	н.д.
АМКР, n (%)	46 (88,5)	41 (77,4)	42 (80,8)	н.д.
Диуретики, n (%)	24 (46,2)	30 (56,6)	28 (53,8)	н.д.
БКК, n (%)	7 (13,5)	13 (24,5)	6 (11,5)	н.д.
БАБ, n (%)	49 (94,2)	49 (92,5)	44 (84,6)	н.д.
Дигоксин, n (%)	10 (19,5)	16 (30,2)	11 (21,2)	н.д.
Антикоагулянты, n (%)	23 (44,2)	30 (56,6)	21 (40,4)	н.д.
Дезагреганты, n (%)	24 (46,2)	22 (41,5)	24 (46,2)	н.д.
ИАПФ или БРА, n (%)	50 (96,2)	51 (96,2)	47 (90,4)	н.д.
Статины, n (%)	15 (28,8)	23 (43,4)	18 (34,6)	н.д.
Нереспондер, n (%)	32 (61,5)	26 (49,1)	25 (48,1)	н.д.
Респондер, n (%)	6 (11,5)	6 (11,3)	7 (13,5)	
Суперреспондер, n (%)	14 (26,9)	21 (39,6)	20 (38,5)	

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АКШ - аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA; АГ - артериальная гипертензия; ФП - фибрилляция предсердий; РЧА АВ-соединения - радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения; СД - сахарный диабет; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса; ААП - антиаритмические препараты (амиодарон, сотагексал); АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК - блокаторы Са-каналов (амлодипин, фелодипин); БАБ - β-адреноблокаторы; ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА - блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов; н.д. - недостаточно (p>0,05).

и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, ФВЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Плазменные уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкина-6 (ИЛ-6), общего и свободного тестостерона (TES), прогестерона (PGN), дегидроэпиандростерона-сульфата (DHEAS), эстрадиола (E2), глобулина связывающего половые гормоны (SHBG) были исследованы методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты были представлены как M±sd, где M - среднее значение, sd - стандартное отклонение, в случае распределения отличного от нормального как Me (медиана) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й процентилей. При анализе качественных показателей был использован показатель χ² Пирсона. Для сравнения количественных данных в несвязанных группах при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении отличного от нормального - критерий Манна-Уитни. Исследование взаимосвязей между изучаемыми параметрами оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Анализ выживаемости был проведен методом Каплан-Майера. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень p<0,05. Для множественных сравнений была использована поправка Бонферрони, значимый уровень различий составил p<0,017.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По тертилю общего TES в конечной точке исследования на фоне CRT (TESend) было выделено 3 группы: I группа (n=52) - I тертиль TESend (<13,3 нмоль/л); II группа (n=53) - II тертиль TESend (>13,3<19,2

нмоль/л); III группа (n=52) - III тертиль TESend (>19,2 нмоль/л). Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, среднему периоду наблюдения, наличию ишемической ХСН, артериальной гипертензии, перенесенным операциям реваскуляризации миокарда.

Таблица 2.

Динамика параметров эхокардиографии в исследуемых группах

Показатель		I группа (n=52)	II группа (n=53)	III группа (n=52)	Р между группами
ЛП, мм	исходно	52,4±6,3	50,8±4,9	50,5±6,5	
	в динамике	52,1±8,9	49,0±8,6	48,9±8,2	I-II=0,071, I-III=0,060
	Δ	-0,4±7,2	-1,9±8,7	-0,9±5,1	н.д.
	р в группе	0,720	0,151	0,249	
ПП, мл	исходно	87,7±38,0	83,0±24,3	85,1±38,0	
	в динамике	99,2±47,5	73,0±23,8	84,1±38,5	I-II=0,001, I-III=0,092, II-III=0,094
	Δ	6,1±44,9	-9,8±27,6	0,6±31,2	I-II=0,073
	р в группе	0,418	0,039	0,908	
ПЖ, мм	исходно	31,4±4,9	29,9±4,8	30,9±4,2	н.д.
	в динамике	31,2±5,1	29,8±3,6	31,2±5,2	н.д.
	Δ	-0,1±5,7	-0,1±4,3	0,2±4,5	н.д.
	р в группе	0,894	0,920	0,716	
КСРЛЖ, мм	исходно	59,1±8,3	58,8±7,1	55,0±9,3	I-III=0,084, II-III=0,078
	в динамике	52,6±11,1	50,4±10,9	50,1±11,8	н.д.
	Δ	-5,9±8,2	-6,6±8,5	-4,2±10,5	н.д.
	р в группе	0,011	0,013	0,081	
КДРЛЖ, мм	исходно	68,4±8,3	67,6±7,1	65,7±7,4	н.д.
	в динамике	67,0±10,0	62,8±8,9	63,0±9,5	I-II=0,028, I-III=0,041
	Δ	-1,1±5,9	-5,1±8,1	-2,6±6,4	I-II=0,008, II-III=0,095
	р в группе	0,233	<0,001	0,009	
КСОЛЖ, мл	исходно	171,9±54,6	165,0±48,1	152,7±47,1	I-III=0,075
	в динамике	154,3±66,7	124,5±58,3	126,7±65,8	I-II=0,019, I-III=0,039
	Δ	-18,1±41,4	-43,2±52,2	-27,1±47,8	
	р в группе	0,006	<0,001	<0,001	
КДОЛЖ, мл	исходно	247,1±69,7	239,2±56,0	224,6±56,0	I-III=0,093
	в динамике	237,9±77,9	204,6±64,9	206,9±71,2	I-II=0,023
	Δ	-8,1±46,3	-36,5±60,0	-16,8±47,7	I-II=0,013, II-III=0,083
	р в группе	0,255	<0,001	0,022	
ФВЛЖ, %	исходно	31,1±5,6	31,9±6,8	33,0±7,9	
	в динамике	37,6±10,5		41,4±12,6	I-II=0,043
	Δ	6,4±9,3	10,8±9,9	8,9±11,2	I-II=0,031
	р в группе	<0,001		<0,001	
СДЛА, мм рт.ст.	исходно	45,2±13,3	44,1±11,7	44,1±11,8	
	в динамике	46,0±13,4	35,4±11,2	37,3±13,4	I-II=0,001 I-III=0,005
	Δ	-2,0±16,6	-10,1±13,6	-5,1±14,7	I-II=0,051
	р в группе	0,523	0,001	0,066	

Примечание: здесь и далее ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка; КСОЛЖ - конечно-систолический объем левого желудочка; КДОЛЖ - конечно-диастолический объем левого желудочка; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии.

В I группе в сравнении с III группой была отмечена значимо большая частота встречаемости фибрилляции предсердий, ожирения и полной блокады левой ножки пучка Гиса, а также тенденции к большей частоте сахарного диабета и большему индексу массы тела.

Анализируемые группы не различались по исходным параметрам ЭхоКГ. Во всех группах была отмечена на фоне СРТ положительная динамика показателей ЭхоКГ. Однако в динамике в I группе было отмечено меньшее обратное ремоделирование сердца - в сравне-

нии со II и III группами отсутствовала значимая динамика КДРЛЖ, КДОЛЖ, СДЛА. На фоне СРТ размер левого предсердия и объем правого предсердия, КДРЛЖ, КСОЛЖ, КДОЛЖ, СДЛА были значимо большими, а ФВЛЖ меньшей в I группе в сравнении со II и III группами. Степень изменения (Δ) ФВЛЖ, КДРЛЖ, КДОЛЖ, СДЛА были значимо менее выражены в I группе. Динамика параметров ЭхоКГ представлена в табл. 2.

В табл. 3 представлена динамика половых гормонов в группах. Исходно во всех группах средние

Таблица 3.

Динамика половых гормонов, NT-proBNP, ИЛ-6 в исследуемых группах

Показатель		РЗ	I группа (n=52)	II группа (n=53)	III группа (n=52)	Р между группами
TES, нмоль/л	исходно	7,35-25,7	14,7 [11,3;17,0]	12,3 [10,4;16,2]	17,0 [12,3;21,5]	I-III<0,001, II-III=0,050
	динамика		9,8 [7,2;11,5]	16,4 [15,2;17,4]	23,8 [21,8;29,5]	I-II<0,001, I-III<0,001, II-III<0,001
	Δ		-5,1 [-7,3;-2,3]	3,6 [-0,3;6,1]	7,8 [2,1;16,0]	I-II<0,001, I-III<0,001, II-III=0,016
	р в группе		<0,001	0,041	<0,001	
Индекс TES свободный, %	динамика	19,3-118,4	34,2 [20,2;45,5]	38,8 [31,1;57,4]	64,2 [42,0;100,9]	I-II=0,005, I-III<0,001, II-III<0,001
SHBG нмоль/л	динамика	13-71	28,0 [19,7;46,3]	43,0 [28,4;53,3]	38,7 [23,6;61,4]	I-II=0,048
E2, нг/мл	исходно	0-56,0	34,6 [24,4;51,6]	32,6 [22,2;42,1]	38,3 [28,9;50,3]	н.д.
	динамика		30,1 [23,4;41,0]	25,0 [20,0;38,5]	57,2 [46,7;64,9]	I-III=0,002, II-III=0,007
	Р в группе		0,692	0,497	0,008	
PGN, нмоль/л	исходно	0-2,39	1,5 [0,8;2,4]	1,0 [0,6;1,7]	1,3 [1,0;2,1]	н.д.
	динамика		0,8 [0,6;1,2]	0,7 [0,6;1,0]	0,8 [0,7;1,2]	II-III=0,031
	Р в группе		0,011	0,055	0,001	
DHEAS, мкг/дл	исходно	80,0-560	72,4 [36,0;126,3]	70,8 [48,2;117,0]	39,3 [23,2;127,0]	н.д.
	динамика		49,9 [25,9;79,9]	90,8 [50,6;138,8]	65,9 [32,6;134,5]	I-II<0,001, I-III=0,022
	Δ		-11,6 [-48,6;10,1]	-3, [-19,1;40,0]	3,5 [23,8;54,1]	I-II=0,076, I-III=0,042
	Р в группе		0,066	0,475	0,295	
E2/TES	исходно		2,6 [1,9;3,5]	3,0 [1,6;3,8]	2,2 [1,5;4,2]	н.д.
	динамика		3,8 [2,4;5,1]	1,8 [1,3;2,6]	2,1 [1,8;2,9]	I-II=0,005, I-III=0,004
	Р в группе		0,110	0,351	0,180	
NT-proBNP, пг/мл	исходно	До 125	3292,5 [880,5; 6929,8]	1751,0 [1020,8;3518,8]	2521,0 [1140,5;5461,8]	I-II=0,034, II-III=0,058
	динамика		2082,0 [654,8;5289,8]	863,0 [355,5;2155,0]	934,1 [324,5; 2361,8]	I-II=0,011, I-III=0,012
	Δ		313,8 [-492,0;1716,3]	-75,4 [-1396,8;898,8]	-985,0 [-3876,5;150,0]	I-III=0,067 II-III=0,034
	р в группе		0,145	0,816	0,003	
ИЛ-6, пг/мл	исходно	0-9,7	3,1 [2,1;3,7]	2,7 [2,3;4,3]	3,5 [2,5;7,4]	II-III=0,081
	динамика		2,9 [2,1;3,8]	2,6 [2,2;4,6]	2,2 [2,0;3,5]	I-III=0,067, II-III=0,016
	Δ		0,1 [-1,2;1,2]	0,1 [-1,5;1,4]	-1,3 [-5,3;0,5]	I-III=0,053, II-III=0,067
	р в группе		0,422	0,404	0,019	

Примечание: здесь и далее РЗ - референтные значения (для мужчин старше 50 лет); TES - тестостерон; SHBG - глобулин связывающий половые гормоны; E2 - эстрадиол; PGN - прогестерон; DHEAS - дегидроэпиандростерон-сульфат; NT-proBNP - N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; ИЛ-6 - интерлейкин 6.

уровни TES были в пределах референтных значений. На фоне СРТ в I группе уровень общего TES соответствовал дефициту - средний уровень TES был меньше нормы (12,1 нмоль/л) согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [6] и Европейской ассоциации урологов [7] и составил 9,8 [7,2;11,5] нмоль/л. На фоне СРТ в I группе было выявлено высоко значимое снижение уровня общего TES, в то время как во II и III группах наблюдалось достоверное повышение его уровня. Уровень свободного TES в динамике в I группе был в пределах референтных зна-

чений, однако, значимо в более низкой концентрации в сравнении со II и III группами. Степень изменения общего TES в I группе была противоположной в сравнении со II и III группами. Как исходно, так и в динамике большие уровни общего и свободного TES были выявлены в III группе.

Только в III группе наряду с увеличением уровня общего TES было отмечено высоко значимое повышение уровня E2 в динамике. Уровень E2 на фоне СРТ в III группе был достоверно большим в сравнении с I и II группами. При отсутствии исходных различий индекса

Таблица 4.

Корреляции уровня половых гормонов с параметрами ЭхоКГ, NT-proBNP, ИЛ-6 в конечной точке исследования (см. продолжение)

		TES	PGN	DHEAS	E2	E2/TES	ИЛ-6
Общая группа	ЛП	$r=-0,159$; $p=0,049$		$r=-0,242$; $p=0,003$			$r=0,207$; $p=0,009$
	ПП			$r=-0,444$; $p<0,001$			$r=0,227$; $p=0,006$
	ПЖ			$r=-0,373$; $p<0,001$			
	КДРЛЖ	$r=-0,233$; $p=0,003$		$r=-0,200$; $p=0,013$		$r=0,413$; $p=0,007$	
	КСРЛЖ			$r=-0,189$; $p=0,058$			
	КДОЛЖ	$r=-0,251$; $p=0,002$				$r=0,413$; $p=0,007$	
	КСОЛЖ	$r=-0,243$; $p=0,002$		$r=-0,244$; $p=0,002$		$r=0,389$; $p=0,012$	
	ФВЛЖ	$r=0,169$; $p=0,035$		$r=0,257$; $p=0,001$			
	СДЛА	$r=-0,260$; $p=0,004$		$r=-0,391$; $p<0,001$			$r=0,329$; $p<0,001$
	ИЛ-6	$r=-0,151$; $p=0,059$			$r=-0,154$; $p=0,056$		
	NT-proBNP	$r=-0,192$; $p=0,016$		$r=-0,462$; $p<0,001$			$r=0,190$; $p=0,017$
I группа	ЛП						$r=0,324$; $p=0,020$
	ПП			$r=0,365$; $p=0,011$			$r=0,454$; $p=0,001$
	ПЖ			$r=0,358$; $p=0,009$			$r=0,321$; $p=0,020$
	КДРЛЖ	$r=-0,333$; $p=0,016$		$r=-0,270$; $p=0,053$		$r=0,456$; $p=0,022$	
	КСРЛЖ			$r=-0,389$; $p=0,025$	$r=0,413$; $p=0,017$		$r=0,312$; $p=0,077$
	КДОЛЖ	$r=-0,327$; $p=0,018$		$r=-0,255$; $p=0,068$		$r=0,456$; $p=0,022$	
	КСОЛЖ	$r=-0,291$; $p=0,036$		$r=-0,261$; $p=0,062$		$r=0,444$; $p=0,026$	
	СДЛА			$r=-0,564$; $p<0,001$			
	NT-proBNP			$r=-0,391$; $p=0,004$			

E2/TES, его значения на фоне СРТ были достоверно большими в динамике в I группе.

Не выявлено различий исходного уровня DHEAS и его достоверной динамики на фоне СРТ в группах. Однако его значения в динамике были наименьшими в I группе. Кроме того, степень изменения уровня DHEAS в I и III группах имела значимо противоположный характер - уменьшалась в I группе и увеличивалась в III группе. Динамика PGN в группах была однонаправленна - на фоне СРТ уровень PGN снижался. Уровни NT-proBNP и ИЛ-6 на фоне СРТ высоко значимо снижались только в III группе. Концентрация NT-proBNP и ИЛ-6 в динамике в I группе была наибольшей.

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 4. Как в общей группе исследуемых, так и в группах по тертилю TESend были отмечены статистически значимые, но слабые и средние корреляции половых гормонов с параметрами ЭхоКГ. Обращает на себя внимание наибольшее количество отрицательных корреляций с уровнем DHEAS. Из анализируемых половых гормонов только DHEAS высоко значимо отрицательно коррелировал с уровнем NT-proBNP. В общей группе была выявлена лишь одна положительная корреляция E2 с КСРЛЖ. Только положительные связи

коэффициента E2/TES с показателями ЭхоКГ были отмечены во всех группах. Положительные связи PGN с КДРЛЖ, КСРЛЖ, КДОЛЖ и КСОЛЖ были выявлены в группе III тертиля TES.

Методом Каплан-Майера была оценена 10-летняя выживаемость в исследуемых группах (см. рис. 1). В I группе была отмечена самая низкая выживаемость мужчин - 17,6%, в сравнении со II (42,8%) и III (46,2%) группами (Log Rank test I-II=0,016; Log Rank test I-III=0,004; Log Rank test II-III=0,528). 10-летняя выживаемость мужчин II и III групп была сопоставима.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным литературы у мужчин с ХСН дефицит TES встречается приблизительно в 25% случаев [8]. В исследовании E.A.Jankowska et al. (2014) у мужчин с ХСН не выявлено четкой связи дефицита TES с возрастом: в возрасте 45 лет или моложе низкий уровень TES был выявлен у 62%, в возрасте от 46 до 55 лет у 22% и в возрасте 66 лет и старше у 36%. Дефицит TES был отмечен во всех ФК (NYHA). Была установлена связь снижения уровня TES пропорционально тяжести ХСН [9]. В нашей работе у мужчин I группы в сравнении с III

Таблица 4.

Корреляции уровня половых гормонов с параметрами ЭхоКГ, NT-proBNP, ИЛ-6 в конечной точке исследования (продолжение)

		TES	PGN	DHEAS	E2	E2/TES	ИЛ-6
II группа	ПП			r=-0,421; p=0,003			
	ПЖ			r=-0,318; p=0,024			
	ФВЛЖ			r=0,280; p=0,046			
	СДЛА			r=-0,348; p=0,038			
	NT-proBNP			r=-0,351; p=0,011			
	ИЛ-6	r=-0,320; p=0,019			r=-0,292; p=0,037		
III группа	ЛП					r=0,900; p=0,037	
	ПП			r=-0,420; p=0,002			
	ПЖ			r=-0,418; p=0,002			
	КДРЛЖ	r=-0,300; p=0,031	r=0,395; p=0,004				
	КСРЛЖ		r=0,434; p=0,005				
	КДОЛЖ	r=-0,328; p=0,018	r=0,435; p=0,001				
	КСОЛЖ	r=-0,322; p=0,020	r=0,359; p=0,009				
	NT-proBNP			r=-0,533; p<0,001			

группой была отмечена большая частота встречаемости фибрилляции предсердий, отягощающей течение ХСН. На фоне СРТ в I группе были выявлены самые высокие уровни NT-proBNP, являющегося признанным маркером тяжести ХСН. Ранее связь низкого уровня TES с частотой фибрилляции предсердий была отмечена во Фремингемском исследовании [10], а также в исследовании FINRISK [11]. Снижению TES в динамике могли способствовать большая частота встречаемости ожирения, сахарного диабета и большой индекс массы тела у мужчин I группы. Связь дефицита TES с ожирением [12] и сахарным диабетом [13] активно обсуждается в научной литературе. В исследовании *in vitro* было показано, что инсулин увеличивает синтез TES [14] при отсутствии резистентности к нему [15]. Различия групп по частоте сахарного диабета подразумевает различный уровень инсулина в группах, и, возможно, наличие резистентности к нему в I гр., что может привести к неспособности инсулина стимулировать синтез TES и способствовать его дефициту.

Снижению уровня свободного TES при ХСН может способствовать застой в большом круге кровообращения (печени), который может сопровождаться увеличением синтеза SHBG и, вследствие этого, дефицитом свободного TES. Мы оценили уровни свободного TES и SHBG только на фоне СРТ и выявили их более низкие значения также у мужчин I группы. Возможной причиной более низкого уровня половых стероидов в I группе может быть более высокая активность системного иммунного воспаления, о чем свидетельствует динамика уровня ИЛ-6 - при отсутствии исходных различий уровня ИЛ-6 между группами, на фоне СРТ его уровень в I группе был значимо более высоким, а степень его изменения была противоположной в сравнении с III группой и практически достигла значимости ($p=0,053$). Полученные нами данные подтверждают результаты экспериментальных исследований *in vitro* с клетками Лейдига [14]. Воздействие на культуру клеток Лейдига ИЛ-6 приводило к высоко значимому ($p<0,001$) снижению концентраций TES и PGN, что доказывает отрицательное влияние воспалительных цитокинов на каскад стероидогенеза посредством прямой модуляции жизнеспособности и функции клеток Лейдига. Выявленные нами корреляции ИЛ-6 с параметрами ЭхоКГ и уровнем NT-proBNP свидетельствуют о его отрицательном влиянии не только на стероидогенез, но и обратное ремоделирование сердца.

Ассоциация низкого уровня TES с неблагоприятным прогнозом у больных с ХСН была отмечена в целом ряде исследований [16, 17]. В исследовании HIMS (The Health In Men Study) у мужчин в возрасте 70-89 лет самая высокая общая смертность и смертность от ишемической болезни сердца была отмечена при самых низких (0,25-9,82 нмоль/л) и самых высоких (15,79-46,5 нмоль/л) уровнях TES. Самый же низкий риск смерти был отмечен при уровне TES равном 12,56-15,75 нмоль/л [18]. В

нашем исследовании у пациентов I группы в динамике средний уровень общего TES был наименьшим (9,8[7,2;11,5] нмоль/л) и был ассоциирован с худшей 10-летней выживаемостью.

Несмотря на активное обсуждение в научной литературе вопроса о роли дефицита TES в развитии и прогрессировании ХСН, полученные данные о механизмах его влияния на сердечно-сосудистую систему довольно противоречивы и остаются не до конца изученными. TES является преобладающим циркулирующим андрогеном с многочисленными геномными и негеномными (быстрыми) эффектами, которые имеют сложную согласованную структуру взаимосвязи и воздействия на различные клеточные функции. Геномные действия TES обусловлены его способностью свободно пересекать плазматическую мембрану клеток-мишеней и связываться с ядерными рецепторами андрогенов, вызывая транскрипцию генов и синтез белков. Негеномные эффекты обладают более быстрым началом и обусловлены взаимодействием с белковыми / рецепторными / ионными каналами плазматической мембраны.

Сложные механизмы негеномных эффектов еще требуют уточнения и дальнейшего изучения. Установлено, что андрогенные рецепторы (AR) высоко экспрессируются в клетках миокарда предсердий и желудочков, обеспечивая действие TES непосредственно на клеточном уровне, что позволяет предполагать возможное активное участие TES в обратном ремоделировании сердца на фоне СРТ. Известно кардиопротективное антиоксидантное действие TES, основанное, вероятно, на его превращении в 17β -эстрадиол путем ароматизации, который повышает уровни антиоксидантных ферментов SOD и GSH-Px и снижает перекисное окисление липидов (маркер окислительного повреждения) в кардиомиоцитах [19]. TES через AR ослабляет действие H_2O_2 , вызывающего гибель клеток посредством активации NF- κ B [20]; вызывает быстрое увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в сердечных миоцитах за

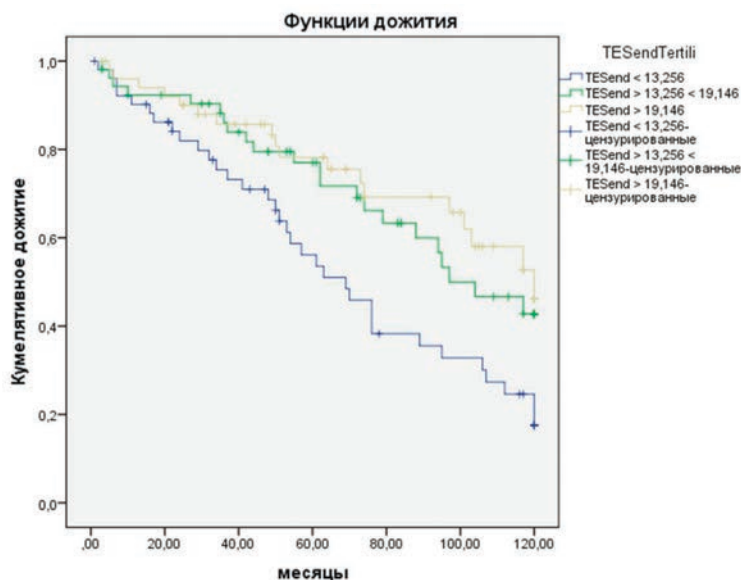


Рис. 1. 10-летняя выживаемость мужчин с разным уровнем TES на фоне СРТ (Log Rank test I-II=0,016; Log Rank test I-III=0,004; Log Rank test II-III=0,528).

счет активации AR плазматической мембраны, связанного с РТХ-чувствительным сигнальным путем G-белок-PLC/IP3; повышает активность Na/K-АТФазы, Ca²⁺-АТФазы [21]; через ядерные и неядерные механизмы обладает вазодилатирующим эффектом путем активации eNOS, модуляции K⁺ и Ca²⁺ - каналов [22]. Известно, что низкие уровни эндогенного TES связаны с повышением риска преждевременного развития ишемической болезни сердца в 3,3 раза в сравнении с субъектами с нормальным уровнем TES [23], вероятно, вследствие способности TES влиять на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [24]. Установлено, что клеточная среда, в частности окислительно-восстановительный статус, влияет на действие TES на сердечно-сосудистую систему.

Высокий уровень окислительного стресса связан с негативными эффектами TES, тогда как низкий окислительный стресс коррелирует с его кардиопротективными эффектами [25]. В эксперименте была установлена способность TES увеличивать выработку активных форм кислорода (ROS) за счет увеличения фосфорилирования c-Src, который является восходящим регулятором экспрессии и активности NADPH-оксидазы [26]. TES усугубил повреждение сердца вследствие механизма, включающего превращение TES в 6 β -гидрокситестостерон с помощью цитохрома P-4501B1 и усиления активности NADPH-оксидазы с образованием ROS [27]. Прооксидантное действие TES в условиях высокой активности оксидативного стресса вследствие повышения уровня ROS приводит к повреждению кардиомиоцитов, воспалению, гибели клеток, сердечной недостаточности.

Мы не встретили в литературе данных о динамике половых гормонов на фоне СРТ. Описаны лишь единичные исследования оценки уровня TES в когорте мужчин с терминальной сердечной недостаточностью (средний возраст 58 лет), требующей имплантации вспомогательного устройства левого желудочка. Дефицит TES в этой группе мужчин был выявлен в 86% случаев [28]. Однако в другом исследовании, несмотря на тяжесть заболевания, не было отмечено снижения уровня TES у больных с дилатационной кардиомиопатией (возраст 24-45 лет) [29]. Вероятно, прогноз определяет совокупность уровня TES с другими половыми стероидами. Свидетельством этому является низкая смертность от ишемической болезни сердца у больных со сниженным уровнем TES и высоким уровнем DHEAS [30]. В нашей работе уровень DHEAS в I группе был достоверно самым низким на фоне СРТ, а степень его изменения значимо уменьшалась в сравнении со II и III группами. Полученные нами результаты подтверждают важность одномоментного анализа в динамике TES и DHEAS.

Биологическая роль DHEAS до сих пор не раскрыта. В процессе его метаболизма образуются TES и дигидротестостерон. Считают, что он является естественным антагонистом кортизола и обладает множественным протекторным действием [31]. Выявленные нами отрицательные связи DHEAS с NT-proBNP и параметрами ЭхоКГ могут свидетельствовать о снижении его уровня пропорционально тяжести ХСН.

Однако его роль в обратном ремоделировании сердца на фоне СРТ исключить нельзя. Необходимы дальнейшие исследования.

Роль PGN в развитии ХСН также не ясна. В научной литературе он, традиционно, рассматривается как несущественный гормон-предшественник для всех стероидных гормонов, включая TES. В шведском исследовании пожилых мужчин и женщин была выявлена ассоциация PGN с увеличением распространенности ХСН [32]. В экспериментальных работах были показаны кардиопротективные эффекты PGN: иммуносупрессивный [33], антиминералокортикоидный [34], антиапоптотический [35], антиаритмогенный [36]. Одним из доказанных важных физиологических свойств PGN является способность усиливать регенеративные процессы в миокарде за счет пролиферации кардиомиоцитов, способствуя восстановлению сердечной функции [37]. В нашем исследовании во всех группах было отмечено снижение уровня PGN в динамике, что можно объяснить уменьшением потребности в регенеративных процессах на фоне обратного ремоделирования сердца, обусловленного СРТ. Положительные корреляции PGN с параметрами ЭхоКГ в III группе выглядят логично - чем больше полости сердца, тем больше потребность в регенерации миокарда.

Большее обратное ремоделирование сердца на фоне СРТ сопряжено со снижением активности иммунного воспаления. Именно в III группе в динамике было отмечено значимое снижение концентрации ИЛ-6, выявлены самые низкие уровни ИЛ-6 в динамике, а степень изменения ИЛ-6 была противоположной в сравнении с I и II группами.

Значение эстрогенов для мужского организма также до конца не исследовано. До 80% эстрогенов у мужчин образуется из TES путем ароматизации, активность которой повышается с возрастом, поэтому пожилые мужчины могут иметь уровни эстрадиола, сопоставимые с женщинами в постменопаузе [38]. Эстрогены у мужчин могут оказывать физиологические и патофизиологические эффекты, зависящие от их абсолютного уровня в плазме и клетках, а также их соотношения с TES (эстрадиол / тестостерон), являющегося важной гормональной константой у мужчин [39]. В научной литературе активно обсуждается иммуносупрессивный эффект E2 [40]. В нашей работе значимое повышение E2 и его более высокая концентрация на фоне СРТ были отмечены только в III группе. Иммуносупрессивные свойства E2 могли способствовать большему снижению активности иммунного воспаления в III группе. Соотношение E2/TES было меньшим в III группе в сравнении с I группой. В эксперименте определенное соотношение E2/TES=5:1 оказывало антиапоптотическое действие, благоприятно влияло на снижение липидных поражений, уменьшая образование пенных клеток, повреждение эндотелия, модулируя функцию системы коагуляции и ингибируя воспаление [41]. Каким это соотношение должно быть у мужчин с ХСН никем не исследовано. В отношении прогностического значения E2 данные литературы противоречивы [42]. Поскольку в нашем исследовании изменения уровня половых гормонов в III группе были ассоциированы с

лучшей выживаемостью, то, вероятно, они имели положительный физиологический смысл.

В представленном нами анализе все пациенты до имплантации СРТ не менее 3-х месяцев применяли оптимальную медикаментозную терапию. В связи с ее неэффективностью пациентам были имплантированы СРТ-устройства. Известен факт снижения уровня TES с возрастом, особенно на фоне хронических заболеваний. Средний возраст наших больных составил $58,7 \pm 9,7$ года, а средний срок их наблюдения $69,8 \pm 45,5$ месяцев. Закономерно предположить, что за более, чем 5 лет наблюдения у больного в возрасте с тяжелым хроническим заболеванием должно произойти снижение уровня TES. Однако у 2/3 наших больных наблюдалось увеличение уровня TES в динамике.

Полученные нами результаты позволяют предположить модулирующее влияние СРТ на стероидогенез подобно эффектам гормонозаместительной терапии, опыт применения которой с целью предотвращения прогрессирования ХСН имеется не только у мужчин, но и у женщин [43]. Влияние СРТ на синтез половых стероидов может быть опосредованным через механизмы иммунной, нейрогормональной регуляции, активности оксидативного стресса. В научной литературе в основном показан положительный опыт использования препаратов TES малыми дозами в короткие сроки ($\frac{1}{2}$ -1 год). Представлены лишь 4 ис-

следования, демонстрирующие отрицательный опыт использования препаратов TES у больных с ХСН с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [44-47]. Все эти работы подверглись серьезной критике в связи с финансовыми интересами фармацевтических компаний, производящих препараты TES. Вопрос о возможности терапии TES у больных с ХСН до сих пор остается открытым и неопределенным. Полученные нами результаты свидетельствуют о безопасности и прогностической значимости повышения уровня эндогенного TES у больных с тяжелой ХСН в течение более 5 лет. Однако установлено, что эффекты эндогенного и экзогенного TES могут отличаться [47]. Необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты исследования свидетельствуют о различной динамике половых стероидов на фоне СРТ. Паттерн изменения половых гормонов, сопровождающийся увеличением уровня тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата и снижения соотношения эстрадиол / тестостерон, ассоциирован с лучшей 10-летней выживаемостью мужчин с имплантированными СРТ-устройствами на фоне большего обратного ремоделирования сердца и снижения активности системного иммунного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arcopinto M, Salzano A, Bossone E, et al. Multiple hormone deficiencies in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;184: 421-423. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.055>.
2. Santos MR, Sayegh ALK, Groehs RVR, et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3): 256-264. <https://doi.org/5935/abc.20150078>.
3. Енина ТН, Кузнецов В А, Солдатова АМ, и др. Взаимосвязь уровня половых гормонов у мужчин с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Кардиология*. 2018;58(57): 24-35. [Enina TN, Kuznetsov VA, Soldatova AM, et al. Relationship between levels of sex hormones and response to cardiac resynchronisation therapy in men. *Kardiologiya*. 2018;58(57): 24-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2464>.
4. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Профилактика, диагностика и лечение. *Кардиология*. 2018;58 (S6). [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations SSHF-RSC-RSMST. Heart failure: congestive (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6): 8-158. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
5. Whinnett ZI, Davies JER, Lane RE, et al. Echocardiographic methods for selecting patients suitable for biventricular pacing therapy. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53(3): 211-20. PMID:16003255.
6. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Сахарный диабет. 2017;20(2): 151-160. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. *Diabetes*. 2017;20(2): 151-160 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/OMET2017483-92>.
7. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. *European Association of Urology Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020*.
8. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *Eur Cardiol*. 2019;14(2): 103-110. <https://doi.org/10.15420/ecr.2019.13.1>.
9. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Kalicińska E, et al. Testosterone deficiency in men with heart failure: pathophysiology and its clinical, prognostic and therapeutic implications. *Kardiologia Polska*. 2014;72(5): 403-9. <https://doi.org/10.5603/KP.a2014.0025>.
10. Magnani JW, Moser CB, Murabito JM, et al. Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7: 307-312. PMID: 24610804 <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001322>.
11. Zeller T, Schnabel RB, Appelbaum S, et al. Low Testosterone Levels Are Predictive for Incident Atrial Fibrillation and Ischaemic Stroke in Men, but Protective in Women - Results From the FINRISK Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(11): 1133-1139. <https://doi.org/10.1177/2047487318778346>.
12. Caliber M, Saad F. Testosterone Therapy for Prevention and Treatment of Obesity in Men Androgens. *Clinical Research and Therapeutics*. 2020;1(1). <https://doi.org/10.1089/andro.2020.0010>.

13. Zheng R, Cao L, Cao W, et al. Risk Factors for Hypogonadism in Male Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016: 5162167. <https://doi.org/10.1155/2016/5162167>.
14. Leisegang K, Henkel R. The in vitro modulation of steroidogenesis by inflammatory cytokines and insulin in TM3 Leydig cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16: 26. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0341-2>.
15. Kinyua AW, Doan KV, Yang DJ, et al. Insulin Regulates Adrenal Steroidogenesis by Stabilizing SF-1 Activity. *Sci Rep.* 2018 Mar 22;8(1):5025. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23298-2>.
16. Wang W, Jiang T, Li C, et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *J Thorac Dis.* 2016;8: 269-77. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.39>.
17. Yoshihisa A, Suzuki Si, Sato Y, et al. Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2018;121(11): 1321-27. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.052>.
18. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99: 9-18. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3272>.
19. Zhang L, Wu S, Ruan Y, et al. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Mol. Med. Rep.* 2011;4: 1183-1188. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.539>.
20. Xiao FY, Nheu L, Komesaroff P, et al. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF- κ B signalling pathways. *Life Sci.* 2015 Jul 15;133: 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.009>.
21. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29(2): 169-81. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>.
22. Lorigo M, Melissa MM, Lemos MC, et al. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2020;196: 105496. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2019.105496>.
23. Turhan S, Tulunay C, Gülec S, et al. The association between androgen levels and premature coronary artery disease in men. *Coron Artery Dis.* 2007;18: 159-162. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328012a928>.
24. Thirumalai A, Rubinow KB, Page ST. An update on testosterone, HDL and cardiovascular risk in men. *Clin Lipidol.* 2015;10(3): 251-258. <https://doi.org/10.2217/clp.15.10>.
25. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biol.* 2020;31: 101490. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101490>.
26. Chignalia AZ, Schuldt EZ, Camargo LL, et al. Testosterone induces vascular smooth muscle cell migration by NADPH oxidase and c-Src-dependent pathways. *Hypertension.* 2012;59: 1263-1271. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620>.
27. Pingili AK, Kara M, Khan NS, et al. 6 β -hydroxytestosterone, a cytochrome P450 1B1 metabolite of testosterone, contributes to angiotensin II-induced hypertension and its pathogenesis in male mice. *Hypertension.* 2015;65: 1279-1287. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05396>.
28. Nguyen AB, Imamura T, Besser S, et al. Metabolic Dysfunction in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices Patients and Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(22): e013278. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013278>.
29. Naderi N, Heidarali M, Barzegari F, et al. Hormonal Profile in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Res Cardiovasc Med.* 2015;4(3): e27631. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.27631v2>.
30. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al. Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med.* 2007;167: 1252-1260. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1252>.
31. Гончаров НП, Кацья ГВ. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия.* 2015;1: 13-22. [Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and genital surgery.* 2015;1: 13-22. (In Russ)] <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-1-13-22>.
32. Nilsson SE, Fransson E, Brismar K. Relationship Between Serum Progesterone Concentration and Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality in Elderly Swedish Men and Women: An 8-Year Prospective Study. *Gender Medicine.* 2009;6(3): 433-443. <http://doi.org/10.1016/j.genm.2009.09.011>.
33. Beilei Lei, Brian Mace, Hana N. Dawson et al. Anti-Inflammatory Effects of Progesterone in Lipopolysaccharide-Stimulated BV-2 Microglia. *PLoS One.* 2014; 9(7): e103969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103969>.
34. Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, et al. Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146: 789-800. PMID:12039699.
35. Morrissy S, Xu B, Aguilar D, et al. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes. *Aging Cell.* 2010;9: 799-809. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00619.x>.
36. Ma J, Hong K, Wang HS. Progesterone protects against bisphenol A-induced arrhythmias in female rat cardiac myocytes via rapid signaling. *Endocrinology.* 2017;158: 778-790. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1702>.
37. Cong Lan, Nian Cao, Caiyu Chen, et al. Progesterone, via yes-associated protein, promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac repair. *Cell Prolif.* 2020; 53(11): e12910. <https://doi.org/10.1111/cpr.12910>.
38. Rothman MS, Carlson NE, Xu M, et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids.* 2011;76(1-2): 177-82. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.10.010>.
39. Калиниченко СЮ, Тюзиков ИА. Практическая андрология. М.: Практическая медицина. 2009. 400 с. [Kalinichenko SYu, Tyuzikov IA. Practical andrology. M.: Practical medicine 2009. 400 p. (In Russ)].
40. Xing D, Oparil YuH, Gong K, et al. Estrogen mod-

- ulates NFkB signaling by enhancing Ik β a levels and blocking p65 binding at the promoters of inflammatory genes via estrogen receptor- β . *PLoS ONE*. 2012;7: e36890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036890>.
41. Dai W, Ming W, Li Y, et al. Synergistic Effect of a Physiological Ratio of Estradiol and Testosterone in the Treatment of Early-stage Atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015; Nov;46(8): 619-29. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.11.003>.
42. Yeap BB. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men. *Asian J Androl*. 2018;20(2): 109-114. https://doi.org/10.4103/aja.aja_50_17.
43. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, et al. Testosterone Therapy in Women With Chronic Heart Failure. *J Am Col Card*. 2010;56(16): 1310-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.090>.
44. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17): 1829-36. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386>.
45. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2): 109-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485>.
46. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014;9: e85805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085805>.
47. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*. 2013;11: 108. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-108>.