

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА И АКТИВНОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА  
С 10-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ МУЖЧИН С СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ  
Т.Н.Енина, Т.И.Петелина, Н.Е.Широков, Е.А.Горбатенко, А.Е.Родионова, Л.И.Гапон  
*Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский  
центр Российской академии наук, Томск, Россия, пер. Кооперативный, д.5.*

**Цель.** Изучить ассоциацию уровня тестостерона (TES) и активности оксидативного стресса, верифицированного уровнем миелопероксидазы (МПО), с 10-летней выживаемостью мужчин с сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ).

**Материал и методы исследования.** 86 мужчин с СРТ (59,0±9,8 года; 66,3% с ишемической болезнью сердца) разделены на 4 группы: 1 (n=19) - TES<медианы (16,4 нмоль/л) + МПО<медианы (32,5 нг/мл); 2 (n=18) - TES<медианы + МПО>медианы; 3 (n=23) - TES>медианы + МПО<медианы; 4 (n=26) - TES>медианы + МПО>медианы. Изучена динамика показателей эхокардиографии (ЭхоКГ), частота желудочковой экстрасистолии, TES в плазме, эстрадиол, прогестерон, дегидроэпиандростерона сульфат, норадреналин, МПО, NT-proBNP, матриксная металлопротеиназа 9, тканевой ингибитор металлопротеиназ 1. Прогностический уровень NT-proBNP оценен с помощью ROC-анализа, 10-летняя выживаемость методом Каплана-Майера, ассоциированные с ней факторы регрессией Кокса.

**Результаты.** В 3 группе преобладали пациенты II ФК, в 4 - III (p3-4=0,010). Исходно: между группами не выявлено различий параметров ЭхоКГ, NT-proBNP, МПО, стероидов, матриксной металлопротеиназы; во 2 и 4 группах тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 был выше; в 4 группе отмечен наибольший норадреналин. В динамике: обратное ремоделирование сердца отмечено в 3, 4 группах, большее в 3, ассоциированное со снижением NT-proBNP; в 1, 3 группах уровень МПО снизился, в 4 группе был наибольшим; в 1 группе увеличился эстрадиол; во 2 - отсутствовала динамика гормонов; в 3 - повысился TES, дегидроэпиандростерона сульфата, снизился прогестерон; в 4 - повысился TES, снизился прогестерон; в группах повысился норадреналин; в 4 группе увеличилось количество желудочковых экстрасистол. Прогностический уровень NT-proBNP составил 756,0 пг/мл (AUC=0,685; p=0,003; чувствительность 64%, специфичность 68%). 10-летняя выживаемость в группах составила: 15,4%; 33,5%; 76,3%; 24,4% соответственно (Log Rank test 1-2=0,378; 1-3<0,001; 1-4=0,070; 2-3=0,009; 2-4=0,772; 3-4=0,010). В 1 и 2 группах с выживаемостью ассоциированы срок лучшего ответа на СРТ (p=0,004), NT-proBNP > 756,0 пг/мл (p=0,001); в 3 и 4 группах - срок лучшего ответа на СРТ (p=0,001), фракция выброса левого желудочка в конце (p=0,046), МПО> медианы (p=0,041), прием амиодарона (0,008).

**Выводы.** СРТ модулирует стероидогенез. Увеличение TES и дегидроэпиандростерона сульфата при низкой активности оксидативного стресса ассоциировано с большим обратным ремоделированием сердца, лучшей 10-летней выживаемостью. При высоком уровне TES факт превышения МПО более 32,5 пг/мл сопряжен с меньшим обратным ремоделированием сердца, увеличением желудочковых аритмий и худшей 10-летней выживаемостью, увеличением относительного риска смерти в 4,2 раза, прием амиодарона - в 5,2 раза. Связь 10-летней выживаемости со сроком лучшего ответа на СРТ свидетельствует о менее физиологичном характере интенсивных модулирующих эффектов СРТ.

**Ключевые слова:** сердечная ресинхронизирующая терапия; половые гормоны; тестостерон; стероидогенез; сердечная недостаточность; оксидативный стресс; NT-proBNP; выживаемость

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 24.05.2023 **Исправленная версия получена:** 21.09.2023 **Принята к публикации:** 28.10.2023

**Ответственный за переписку:** Енина Татьяна Николаевна, E-mail: enina@infarkta.net

Т.Н.Енина - ORCID 0000-0002-7443-2952, Т.И.Петелина - ORCID 0000-0001-6251-4179, Н.Е.Широков - ORCID 0000-0002-4325-2633, Е.А.Горбатенко - ORCID 0000-0003-3675-1503, Л.И.Гапон - ORCID 0000-0002-3620-0659

**Для цитирования:** Енина ТН, Петелина ТИ, Широков НЕ, Горбатенко ЕА, Родионова АЕ, Гапон ЛИ. Ассоциация уровня тестостерона и активности оксидативного стресса с 10-летней выживаемостью мужчин с сердечной ресинхронизирующей терапией. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 14-27. <https://doi.org/10.35336/VA-1215>.

## ASSOCIATION OF TESTOSTERONE LEVELS AND OXIDATIVE STRESS ACTIVITY WITH 10-YEAR SURVIVAL IN MEN WITH CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

T.N.Enina, T.I.Petelina, N.E.Shirokov, E.A.Gorbatenko, A.E.Rodionova, L.I.Gapon

*Tyumen Cardiology Research Center the branch of the Federal State Budgetary Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science» Russia, Tomsk, 5 Kooperativnyi lane.*

**Aim.** To investigate the association of testosterone levels (TES) and oxidative stress activity with 10-year survival in men with cardiac resynchronization therapy (CRT).

**Methods.** 86 men with CRT (59.0±9.8 years; 66.3% ischemic cardiomyopathy) were divided into 4 groups: Gr.1 (n=19) TES<median level (16.4nmol/l) + myeloperoxidase (MPO) < median level (32.5 ng/mL); Gr.2 (n=18) TES<median level + MPO>median level; Gr.3 (n=23) TES> medians + MPO < median level; Gr.4 (n=26) TES > median level + MPO > median level. Echocardiography parameters, incidence of ventricular extrasystole, TES in plasma, estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, norepinephrine, MPO, NT-proBNP, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase were assessed. Prognostic level of NT-proBNP was assessed by ROC analysis; 10-year survival was measured by Kaplan-Meier method, factors associated with it were evaluated using Cox regression.

**Results.** The majority of patients were NYHA II and NYHA III for Gr. 3 and Gr.4 respectively (p3-4=0,010). At baseline: there was no difference in echocardiography parameters, levels of NT-proBNP, MPO, steroids, matrix metalloproteinase between groups; tissue inhibitor of metalloproteinase was higher in Gr.2 and Gr.4; the highest norepinephrine levels was in Gr.4. Follow-up: reverse cardiac remodeling was associated with NT-proBNP decreasing and was registered in Gr.4 and Gr. 3. The level of MPO was decreased in Gr.3, Gr.4., and was the highest in Gr.4. The level of estradiol was increased in Gr.1; There were no difference in hormone levels in Gr.2. TES, dehydroepiandrosterone sulfate was increased, but progesterone was decreased in Gr.3 and in Gr.4. The norepinephrine's levels were increased in all groups. The number of ventricular extrastimuli was increased in Gr.4. Predictive level of NT-proBNP was 756.0 pg/ml (AUC=0.685; p=0.003; sensitivity: 64%, specificity: 68%). The 10-year survival rate was 15.4%; 33.5%; 76.3%; 24.4% for Gr. 1-4 respectively (Log Rank test: Gr.1-2=0.378; Gr.1-3<0.001; Gr.1-4=0.070; Gr.2-3=0.009; Gr.2-4=0.772; Gr.3-4=0.010). The survival was higher in patients with the best CRT response time (p=0.004), the level of NT-proBNP>756.0 pg/ml (p=0.001) in Gr.1, Gr.2; the best CRT response time (p=0.001), left ventricular ejection fraction (p=0.046), MPO>median (p=0.041), amiodarone administration (0.008) in Gr. 3, Gr. 4.

**Conclusion.** CRT modulates steroidogenesis. Increase of TES and dehydroepiandrosterone sulfate with lower oxidative stress activity is associated with greater reverse cardiac remodeling and better 10-year survival rate. The higher level of TES and simultaneously MPO more than 32.5 pg/ml were related to less reverse cardiac remodeling, higher rate of amiodarone administration by 5.2 times, increasment of ventricular arrhythmias rate and higher relative risk of death by 4.2 times. Relationship between 10-year survival rate and period of best CRT response indicates less physiological nature of forceful modulating effects of CRT.

**Key words:** cardiac resynchronization therapy; sex hormones; testosterone; steroidogenesis; heart failure; oxidative stress; NT-proBNP; survival

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 24.05.2023 **Revision received:** 21.09.2023 **Accepted:** 28.10.2023

**Corresponding author:** Tatiana N. Enina, E-mail: enina@infarkta.net

T.N.Enina - ORCID 0000-0002-7443-2952, T.I.Petelina - ORCID 0000-0001-6251-4179, N.E.Shirokov - ORCID 0000-0002-4325-2633, E.A.Gorbatenko - ORCID 0000-0003-3675-1503, L.I.Gapon - ORCID 0000-0002-3620-0659

**For citation:** Enina TN, Petelina TI, Shirokov NE, Gorbatenko EA, Rodionova AE, Gapon LI. Association of testosterone levels and oxidative stress activity with 10-year survival in men with cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1): 14-27. <https://doi.org/10.35336/VA-1215>.

Ранее проведенными исследованиями была установлена прогностическая значимость тестостерона (TES) у мужчин [1] и женщин [2] с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Имеется положительный [3] и отрицательный [4-7] опыт лечения ХСН короткими курсами препаратов TES не только у мужчин, но и у женщин [8]. Однако вопрос о безопасности TES терапии ХСН до сих пор остается спорным и открытым вследствие не до конца изученных механизмов действия TES на сердечно-сосудистую систему.

Установлена роль оксидативного стресса, проявляющегося в виде нарушения баланса между прооксидантами и компонентами антиоксидантной защиты, в патогенезе кардиоваскулярной патологии [9], в том числе ХСН [10]. В эксперименте была выявлена способность TES увеличивать выработку активных форм кислорода. Было показано влияние окислительно-восстановительного статуса клетки на эффекты TES - при высокой активности оксидативного стресса была отмечена смена кардиопротективных эффектов TES на кардионегативные. Прооксидантное действие TES в

условиях высокой активности оксидативного стресса приводит к повреждению кардиомиоцитов, воспалению, гибели клеток, усугублению сердечной недостаточности [11].

В настоящее время не изучена предикторная и прогностическая значимость TES и других половых гормонов у больных с сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ), являющейся современным стандартом лечения больных с ХСН с широким комплексом QRS, способной модулировать стероидогенез [12].

Мы выдвинули гипотезу, что увеличение уровня TES у мужчин на фоне СРТ при повышении активности оксидативного стресса в динамике, верифицированного с помощью уровня миелопероксидазы (МПО), ассоциировано с ухудшением выживаемости в связи с возможной сменой кардиопротективных эффектов TES на кардионегативные.

Целью данного исследования стало изучить ассоциацию уровня TES и активности оксидативного стресса, верифицированного уровнем МПО, с 10-летней выживаемостью мужчин с СРТ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 86 мужчин с СРТ из «Регистра проведенных операций СРТ». Средний возраст больных составил  $59,0 \pm 9,8$  года. ХСН ишемического генеза была диагностирована у 57 мужчин (66,3%). СРТ-устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора были имплантированы 64 (74,4%) пациентам. В исследование не включались пациенты с операцией радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения. Показаниями для имплантации СРТ были: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ)  $< 35\%$ , II-IV функциональный класс (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA), длительность комплекса QRS  $> 130$  мс. Учитывали наличие признаков внутри- и/или межжелудочковой диссинхронии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом. Обследование больных Регистра проводили исходно, через 1, 3, 6, затем каждые последующие 6 месяцев после имплантации СРТ. В представленное исследование ретроспективно были включены результаты исходного и последнего визита (по ноябрь 2020 г), либо в случае смерти больного были включены данные осмотра, предшествующие дате смерти. По динамике конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) пациенты были классифицированы на нереспондеров (снижение КСОЛЖ  $< 15\%$ ) и респондеров (снижение КСОЛЖ  $> 15\%$ ). Ретроспективно был оценен срок лучшего ответа на СРТ по максимальному снижению КСОЛЖ в процессе динамического наблюдения.

ЭхоКГ проводили на аппарате Philips IE-33 (США) с оценкой стандартных параметров: размер левого предсердия и объем правого предсердий, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ, ФВЛЖ, систолическое давление в легочной артерии. Суточное мониторирование ЭКГ было

выполнено на аппарате ИНКАРТ (Санкт-Петербург), с помощью которого оценивали общее количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и количество ЖЭ в 1 час исследования. ФВЛЖ измеряли методом Simpson. Плазменные уровни адреналина, норадреналина (НАдр), N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), МПО, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1) были исследованы методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) на анализаторе IMMULITE 1000 (SiemensDiagnostics, США). Рассчитывали индекс MMP-9/TIMP-1. Определение высокочувствительной фракции С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови проведено иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Испания) на анализаторе Clima MC-15 (Испания). Методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа были исследованы плазменные уровни общего TES, прогестерона (PGN), дегидроэпиандростерона сульфата, эстрадиола.

#### Статистический анализ

Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. При нормальном распределении данных, оцениваемом методом Колмогорова-Смирнова, результаты были представлены как  $M \pm sd$ , 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 перцентилей. При анализе качественных показателей был использован показатель  $\chi^2$ . Для сравнения количественных данных в несвязанных группах при их нормальном распределении был использован  $t$ -критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального - критерий Манна-Уитни. Для анализа выживаемости использован метод Каплана-Майера. Для определения прогностического уровня NT-proBNP применен ROC-анализ. С помощью регрессии Кокса выявлены факторы, ассоциированные с 10-летней выживаемостью. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень  $p < 0,05$ . Для множественных сравнений была использована поправка Бонферрони, значимый уровень различий  $p < 0,013$ .

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По уровню TES и МПО в конечной точке исследования были выделены 4 группы: 1 ( $n=19$ ) - TES  $<$  медианы ( $16,4$  нмоль/л) + МПО  $<$  медианы ( $32,5$  нг/мл); 2 ( $n=18$ ) - TES  $<$  медианы + МПО  $>$  медианы; 3 ( $n=23$ ) - TES  $>$  медианы + МПО  $<$  медианы; 4 ( $n=26$ ) - TES  $>$  медианы + МПО  $>$  медианы.

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Во всех группах превалировали пациенты с ишемической ХСН. С учетом поправки Бонферрони ( $p=0,013$ ) группы были сопоставимы по возрасту, частоте встречаемости сопутствующей патологии. В 1 группе в сравнении со 2 была отмечена большая частота встречаемости полной блокады левой ножки пучка Гиса и применения в лечении диуретиков, что может быть свидетельством тяжести пациентов 1

группы. Была отмечена большая частота назначения статинов в 1 группе в сравнении со 2 и 3 группами. В 3 группе был выявлен значимо меньший ФК (NYHA) в сравнении со 2 и 4 группами, достоверно больший период наблюдения в сравнении с 1 группой. В конечной точке исследования во 2 группе в сравнении с 3 было отмечено меньшее количество респондеров.

Исходно не было выявлено значимых различий параметров ЭхоКГ в исследуемых группах (табл. 2). В конечной точке не отмечено достоверной динамики ЭхоКГ показателей в 1 и 2 группах с уровнем TES менее медианы. К концу исследования значимое обратное ремоделирование сердца было отмечено только в 3 и 4 группах с уровнем TES более медианы, более

Таблица 1.

**Клиническая характеристика исследуемых групп**

| Показатель             | TESend < медианы |                  | TESend > медианы |                 | Достоверность различий                                                   |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                        | 1 группа (n=19)  | 2 группа (n=18)  | 3 группа (n=23)  | 4 группа (n=26) |                                                                          |
| СПН, месяцы            | 43,0[32,0;76,0]  | 53,0[16,8;103,8] | 92,0[35,0;146,0] | 58,0[33,3;90,3] | $p_{1-3}=0,006$ , $p_{3-4}=0,042$                                        |
| Возраст, годы          | 61,7±8,1         | 58,6±8,9         | 55,0±12,6        | 60,7±8,0        | $p_{1-3}=0,057$ , $p_{3-4}=0,064$                                        |
| ИБС, n (%)             | 16 (84,2)        | 13 (72,2)        | 12 (52,2)        | 16 (61,5)       | $p_{1-3}=0,028$ , $p_{1-4}=0,097$                                        |
| ПИКС, n (%)            | 6 (31,6)         | 9 (50,0)         | 10 (43,5)        | 16 (61,5)       | $p_{1-4}=0,047$                                                          |
| АКШ, n (%)             | 1 (5,3)          | 0 (0)            | 5 (21,7)         | 2 (7,7)         | $p_{2-3}=0,035$                                                          |
| ЧКВ, n (%)             | 7 (36,8)         | 6 (33,3)         | 6 (26,1)         | 9 (34,6)        | нд                                                                       |
| II ФК ХСН, n (%)       | 11 (57,9)        | 6 (33,4)         | 18 (78,3)        | 12 (46,2)       | $p_{1-3}=0,069$ , $p_{2-3}=0,012$ ,<br>$p_{3-4}=0,010$                   |
| III ФК ХСН, n (%)      | 5 (26,3)         | 8 (44,4)         | 5 (21,7)         | 13 (50,0)       |                                                                          |
| IV ФК ХСН, n (%)       | 3 (15,8)         | 4 (22,2)         | 0 (0)            | 1 (3,8)         |                                                                          |
| АГ, n (%)              | 16 (84,2)        | 13 (72,2)        | 16 (69,6)        | 19 (73,1)       | нд                                                                       |
| ФП, n (%)              | 12 (63,2)        | 9 (50,0)         | 5 (21,7)         | 6 (23,1)        | $p_{1-3}=0,020$ , $p_{1-4}=0,016$ ,<br>$p_{2-3}=0,066$ , $p_{2-4}=0,041$ |
| СД, n (%)              | 6 (31,6)         | 2 (11,1)         | 3 (13,0)         | 3 (11,5)        | нд                                                                       |
| Ожирение, n (%)        | 13 (68,4)        | 9 (50,0)         | 7 (30,4)         | 10 (38,5)       | $p_{1-3}=0,014$ , $p_{1-4}=0,047$                                        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 31,6±6,0         | 29,9±5,8         | 28,4±5,6         | 28,2±5,6        | $p_{1-3}=0,081$ , $p_{1-4}=0,057$                                        |
| QRS, мс                | 160[143;184]     | 130[101;175]     | 158[113;176]     | 167[143;182]    | $p_{1-2}=0,046$ , $p_{2-4}=0,042$                                        |
| ПБЛНПГ, n (%)          | 15 (78,9)        | 7 (38,9)         | 13 (56,5)        | 16 (61,5)       | $p_{1-2}=0,013$ ,                                                        |
| ААП, n (%)             | 6 (31,6)         | 10 (55,6)        | 7 (30,4)         | 7 (26,9)        | нд                                                                       |
| Амиодарон, n (%)       | 4 (21,1)         | 10 (55,6)        | 6 (26,1)         | 5 (19,2)        |                                                                          |
| Сотагексал, n (%)      | 2 (10,5)         | 0 (0)            | 1 (4,3)          | 2 (7,7)         |                                                                          |
| АМКР, n (%)            | 17 (89,5)        | 15 (83,3)        | 20 (87,0)        | 22 (84,6)       | нд                                                                       |
| Диуретики, n (%)       | 15 (78,9)        | 7 (38,9)         | 13 (56,5)        | 14 (53,8)       | $p_{1-2}=0,010$                                                          |
| БКК, n (%)             | 3 (15,8)         | 5 (27,8)         | 2 (8,7)          | 3 (11,5)        | нд                                                                       |
| БАБ, n (%)             | 19 (100,0)       | 17 (94,4)        | 23 (100,0)       | 24 (92,3)       | нд                                                                       |
| Дигоксин, n (%)        | 4 (21,1)         | 1 (5,6)          | 1 (4,3)          | 4 (15,4)        | нд                                                                       |
| АКТ, n (%)             | 9 (47,4)         | 5 (27,8)         | 8 (34,8)         | 6 (23,1)        | нд                                                                       |
| Дезагреганты, n (%)    | 9 (47,4)         | 11 (61,1)        | 12 (52,2)        | 16 (61,5)       | нд                                                                       |
| ИАПФ или БРА, n (%)    | 19 (100,0)       | 17 (94,4)        | 23 (100,0)       | 26 (100,0)      | нд                                                                       |
| Статины, n (%)         | 14 (73,7)        | 3 (16,7)         | 8 (34,8)         | 13 (50,0)       | $p_{1-2}<0,001$ , $p_{1-3}=0,013$ ,<br>$p_{2-4}=0,013$                   |
| Нереспондеры, n (%)    | 10 (52,6)        | 14 (77,8)        | 10 (43,5)        | 15 (57,7)       | $p_{2-3}=0,027$                                                          |
| Респондеры, n (%)      | 9 (47,4)         | 4 (22,2)         | 13 (56,5)        | 11 (42,3)       |                                                                          |

Примечания: СПН - средний период наблюдения; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АКШ - аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; ФК ХСН - функциональный класс сердечной недостаточности по Ньюйоркской классификации; АГ - артериальная гипертензия; ФП - фибрилляция предсердий; СД - сахарный диабет; ИМТ - индекс массы тела; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса; ААП - антиаритмические препараты; АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК - блокаторы Са-каналов (амлодипин, фелодипин); БАБ - β-адреноблокаторы; АКТ - антикоагулянтная терапия; ИАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА - блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов.



Таблица 2.

## Динамика параметров эхокардиографии

| Показатель       |         | TESend < медианы  |                  | TESend > медианы   |                   | Достоверность различий                                       |
|------------------|---------|-------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------|
|                  |         | 1 группа (n=19)   | 2 группа (n=18)  | 3 группа (n=23)    | 4 группа (n=26)   |                                                              |
| ЛП, мм           | исходно | 51,0[46,0;55,0]   | 49,0[46,0;52,8]  | 50,0[46,8;53,3]    | 48,0[43,5;53,8]   | нд                                                           |
|                  | в конце | 48,5[44,8;54,5]   | 45,0[43,0;56,5]  | 47,0[40,0;52,0]    | 45,5[40,0;53,0]   | нд                                                           |
| p в группе       |         | 0,407             | 0,621            | 0,031              | 0,203             | -                                                            |
| ΔЛП, мм          |         | -1,0[-7,3;3,0]    | -3,0[0,0;4,0]    | -5,0[-6,5;0,3]     | -3,0[-5,5;2,5]    | $p_{2-3}=0,083$                                              |
| ПП, мл           | исходно | 70,0[60,0;101,8]  | 62,5[51,3;83,8]  | 67,0[57,8;89,0]    | 68,0[53,0;98,5]   | нд                                                           |
|                  | в конце | 80,0[48,8;97,5]   | 65,0[49,0;80,0]  | 57,5[45,0;83,5]    | 64,0[54,5;88,0]   | нд                                                           |
| p в группе       |         | 0,609             | 0,642            | 0,409              | 0,706             | -                                                            |
| ΔПП, мл          |         | -2,0[-31,0;28,0]  | 0,0[-11,8;21,3]  | -10,0[-17,0;8,0]   | -3,0[-15,0;8,0]   | нд                                                           |
| ПЖ, мм           | исходно | 29,0[27,0;31,0]   | 28,0[25,0;31,0]  | 28,5[25,0;32,8]    | 32,5[27,0;34,0]   | нд                                                           |
|                  | в конце | 30,0[28,0;34,0]   | 29,0[26,5;33,5]  | 28,0[26,0;32,0]    | 30,0[26,0;32,0]   | нд                                                           |
| p в группе       |         | 0,361             | 0,173            | 1,000              | 0,353             | -                                                            |
| ΔПЖ, мм          |         | 2,0[-1,0;4,0]     | 0,5[-1,0;2,8]    | 0,5[-4,0;3,0]      | 0,0[-3,0;2,0]     | нд                                                           |
| КСРЛЖ, мм        | исходно | 58,0[55,5;66,0]   | 55,0[46,0;62,5]  | 59,0[55,3;66,0]    | 57,5[53,5;60,0]   | нд                                                           |
|                  | в конце | 60,0[42,5;64,0]   | 55,0[49,3;63,3]  | 44,0[38,0;64,0]    | 54,0[46,3;60,5]   | нд                                                           |
| p в группе       |         | 0,854             | 0,854            | 0,006              | 0,505             | -                                                            |
| ΔКСРЛЖ, мм       |         | -7,0[-13,0;0,0]   | -0,5[-2,5;2,3]   | -15,0[-21,3;-2,5]  | -2,0[-5,3;4,0]    | $p_{2-3}=0,056, p_{3-4}=0,019$                               |
| КДРЛЖ, мм        | исходно | 68,0[65,0;78,0]   | 68,0[62,5;74,5]  | 68,0[63,8;74,0]    | 68,5[64,0;71,8]   | нд                                                           |
|                  | в конце | 69,0[56,0;74,0]   | 65,0[59,5;74,5]  | 65,0[54,0;74,0]    | 64,5[57,8;70,3]   | нд                                                           |
| p в группе       |         | 0,061             | 0,955            | 0,018              | 0,008             | -                                                            |
| ΔКДРЛЖ, мм       |         | -3,0[-10,0;3,0]   | 0,0[-2,0;2,8]    | -3,5[-10,5;2,3]    | -3,0[-7,0;0,0]    | $p_{2-4}=0,034$                                              |
| КСОЛЖ, мл        | исходно | 160[140;231]      | 177[125;202]     | 173[145;203]       | 161[138;175]      | нд                                                           |
|                  | в конце | 167[81;205]       | 141[104;212]     | 118[76,8;200]      | 136[87;179]       | нд                                                           |
| p в группе       |         | 0,920             | 0,920            | 0,001              | 0,014             | -                                                            |
| ΔКСОЛЖ, мл       |         | -30,8[-76,2;14,9] | -0,5[-14,8;15,3] | -49,1[-90,5;-13,9] | -19,5[-51,2;-2,0] | $p_{1-2}=0,080, p_{2-3}=0,004, p_{2-4}=0,060$                |
| КДОЛЖ, мл        | исходно | 239[216;326]      | 239[198;294]     | 240[207;280]       | 235[205;264]      | нд                                                           |
|                  | в конце | 247[154;298]      | 216[177;294]     | 216[141;281]       | 209[165;255]      | нд                                                           |
| p в группе       |         | 0,812             | 0,812            | 0,021              | 0,012             | -                                                            |
| ΔКДОЛЖ, мл       |         | -15,0[-70,0;29,0] | 0,0[-14,5;21,5]  | -33,0[-73,8;18,5]  | -17,0[-52,0;5,0]  | $p_{2-3}=0,041, p_{2-4}=0,059$                               |
| МЖП, мм          |         | 11,0[10,0;12,0]   | 11,0[10,0;14,0]  | 10,0[9,0;12,0]     | 10,0[10,0;11,0]   | $p_{2-3}=0,096$                                              |
| ЗСЛЖ, мм         |         | 11,0[10,0;12,0]   | 10,0[9,0;12,5]   | 10,0[9,0;12,0]     | 10,0[10,0;11,0]   | $p_{1-4}=0,030$                                              |
| ФВЛЖ, %          | исходно | 32,0[29,0;34,0]   | 31,0[28,5;35,0]  | 31,0[25,0;33,0]    | 32,0[27,5;34,0]   | нд                                                           |
|                  | в конце | 38,0[31,0;48,0]   | 35,0[29,0;40,0]  | 44,0[31,0;54,0]    | 36,0[29,8;45,0]   | нд                                                           |
| p в группе       |         | 0,169             | 0,169            | <0,001             | 0,003             | -                                                            |
| ΔФВЛЖ, %         |         | 6,0[1,0;14,0]     | 1,0[-1,0;4,0]    | 14,0[3,3;20,8]     | 4,0[-1,0;10,0]    | $p_{1-2}=0,075, p_{1-3}=0,055, p_{2-3}<0,001, p_{3-4}=0,007$ |
| СДЛА, мм рт.ст.  | исходно | 42,5[34,5;56,3]   | 44,0[28,0;52,0]  | 36,0[35,0;43,8]    | 45,0[35,3;50,0]   | нд                                                           |
|                  | в конце | 45,0[31,0;62,5]   | 35,0[28,0;54,0]  | 29,5[26,8;44,5]    | 34,0[29,0;47,8]   | $p_{1-3}=0,096$                                              |
| p в группе       |         | 0,716             | 0,716            | 0,596              | 0,270             | -                                                            |
| ΔСДЛА, мм рт.ст. |         | 18,0[-8,0;24,5]   | -9,0[-16,0;14,0] | -6,0[-11,0;1,5]    | -2,0[-13,0;2,0]   | $p_{1-4}=0,073$                                              |

Примечания: здесь и далее ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ); КДРЛЖ - конечно-диастолический размер ЛЖ; КСОЛЖ - конечно-систолический объем ЛЖ; КДОЛЖ - конечно-диастолический объем ЛЖ; МЖП - межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ - задняя стенка ЛЖ; ФВЛЖ - фракция выброса ЛЖ; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии.

выраженное в 3 группе с меньшей активностью оксидативного стресса, в которой было выявлено в динамике уменьшение левого предсердия, конечно-систолический размер ЛЖ, конечно-диастолический размер ЛЖ, КСОЛЖ, КДО ЛЖ, увеличение ФВЛЖ, причем степень уменьшения ( $\Delta$ ) КСОЛЖ была высоко значимо большей в сравнении со 2 группой, а  $\Delta$ ФВЛЖ была высоко значимо большей в сравнении со 2 и 4 группами. Т.е. наиболее благоприятное обратное ремоделирование сердца на фоне СРТ в конечной точке исследования было зарегистрировано у мужчин 3 группы. В 4 группе, несмотря на высокий уровень TES, обратное ремоделирование сердца было менее выраженным - в отличие от 3 группы отсутствовала динамика левого предсердия и конечно-систолического размера ЛЖ, а  $\Delta$ ФВЛЖ была значимо меньшей.

Исходно средние уровни TES достоверно не различались между группами (табл. 3), однако, в 1 группе его средние значения были близки дефициту, которым является уровень менее 12,1 нмоль/л согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [13] и Европейской ассоциации урологов [14]. В 1 и 2 группах отсутствовала значимая динамика уровня TES на

фоне СРТ. Степень изменения ( $\Delta$ ) TES была с отрицательным знаком. Средние значения TES в конце исследования в 1 и 2 группах соответствуют его дефициту. В 3 группе было отмечено значимое увеличение уровня TES в динамике в среднем на 3,1%, в то время как в 4 группе - почти в 2 раза (на 82,8%). Только в 3 группе наряду с повышением уровня TES было отмечено значимое повышение уровня DHEAS. В 3 и 4 группах было выявлено достоверное снижение уровня PGN на фоне СРТ. Высоко достоверное увеличение уровня E2, а также наибольшее значение индекса эстрадиол/TES было отмечено в 1 группе.

В табл. 4 представлена динамика исследуемых биомаркеров в группах. Уровни НАдр в группах были в пределах референтных значений во всех точках исследования. У мужчин 4 группы исходно был отмечен значимо больший уровень НАдр в сравнении с другими группами. Динамика уровня НАдр в группах носила однонаправленный характер - во всех группах наблюдалось увеличение уровня НАдр к концу исследования.

Исходный средний уровень МПО в группах был в пределах референтных значений и не имел различий

Таблица 3.

## Динамика половых гормонов в группах

|                        |          | TESend < медианы |                   | TESend > медианы |                  | Достоверность различий                                                                  |
|------------------------|----------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |          | 1 группа (n=19)  | 2 группа (n=18)   | 3 группа (n=23)  | 4 группа (n=26)  |                                                                                         |
| TES, нмоль/л           | исходно  | 12,3[10,4;16,4]  | 13,3[11,3;15,8]   | 19,7[9,6;21,7]   | 12,8[10,5;16,3]  | нд                                                                                      |
|                        | в конце  | 10,7[7,5;14,9]   | 11,6[8,8;15,0]    | 20,5[17,3;28,8]  | 23,4[20,3;26,7]  | $p_{1-3}<0,001$ , $p_{1-4}<0,001$ , $p_{2-3}<0,001$ , $p_{2-4}<0,001$                   |
| p в группе             |          | 0,380            | 0,208             | 0,010            | 0,002            | -                                                                                       |
| $\Delta$ TES, нмоль/л  |          | -1,8[-5,4;3,6]   | -1,7[-8,0;2,7]    | 7,7[2,1;15,1]    | 12,8[5,8;16,6]   | $p_{1-3}=0,002$ , $p_{1-4}<0,001$ , $p_{2-3}=0,006$ , $p_{2-4}=0,001$                   |
| PGN, нг/мл             | исходно  | 30,4[21,6;38,7]  | 27,9[19,5;45,4]   | 34,0[20,5;42,6]  | 29,5[24,9;40,0]  | нд                                                                                      |
|                        | в конце  | 62,0[28,1;135]   | 50,1[37,1;73,4]   | 51,3[36,4;103]   | 45,9[29,1;84,4]  | нд                                                                                      |
| p в группе             |          | 0,003            | 0,191             | 0,209            | 0,112            | -                                                                                       |
| $\Delta$ E2, нг/мл     |          | 26,0[-2,6;102]   | 17,1[-15,1;37,4]  | 12,4[-27,2;41,5] | 16,5[-15,3;38,3] | нд                                                                                      |
| E2/TES, ед             | исходно  | 2,2[1,9;3,8]     | 2,1[1,6;3,2]      | 1,8[1,2;5,4]     | 2,4[2,1;4,9]     | нд                                                                                      |
|                        | в конце  | 6,2[3,6;13,5]    | 4,6[3,2;6,7]      | 2,7[1,6;4,3]     | 1,9[1,3;4,4]     | $p_{1-2}=0,063$ , $p_{1-3}=0,001$ , $p_{1-4}<0,001$ , $p_{2-3}=0,008$ , $p_{2-4}=0,001$ |
| p в группе             |          | 0,005            | 0,068             | 0,859            | 0,300            | -                                                                                       |
| PGN, нмоль/л           | исходно  | 0,8[0,6;1,5]     | 1,4[0,7;1,7]      | 1,1[0,7;2,0]     | 1,2[0,8;2,1]     | нд                                                                                      |
|                        | динамика | 0,9[0,6;1,2]     | 0,6[0,6;0,9]      | 0,7[0,6;0,9]     | 0,8[0,6;1,1]     | нд                                                                                      |
| p в группе             |          | 0,875            | 0,091             | 0,037            | 0,048            | -                                                                                       |
| $\Delta$ PGN, нмоль/л  |          | 0,0[-0,4;0,3]    | -0,6[-1,1;0,0]    | -0,4[-0,8;0,0]   | -0,4[-1,4;0,2]   | нд                                                                                      |
| DHEAS, мкг/дл          | исходно  | 63,8[39,3;119]   | 90,4[52,4;192]    | 52,0[23,7;130]   | 59,1[23,7;145]   | нд                                                                                      |
|                        | динамика | 48,4[25,2;74,7]  | 58,9[36,8;106]    | 123[49,1;171]    | 61,8[37,8;121]   | $p_{1-3}=0,004$ , $p_{2-4}=0,039$ , $p_{3-4}=0,052$                                     |
| p в группе             |          | 0,923            | 0,158             | 0,041            | 0,501            | -                                                                                       |
| $\Delta$ DHEAS, мкг/дл |          | -5,3[-44,3;43,0] | -14,8[-30,4;-4,3] | 34,9[-2,8;81,1]  | 3,5[-12,1;36,5]  | $p_{1-3}=0,059$ , $p_{2-3}=0,006$                                                       |

Примечание: здесь и далее TES - тестостерон (референсные значения 7,35-25,7 нмоль/л); E2 - эстрадиол; PGN - прогестерон (референсные значения 0-56,0 нг/мл, 0-2,39 нмоль/л); DHEAS - дегидроэпиандростерона сульфат (референсные значения 80,0-560,0 мкг/дл).

Таблица 4.

## Динамика катехоламинов, биомаркеров нейрозумеральной и иммунной активации, фиброобразования

| Показатель         | РЗ         | ВО                 | TESeNd < медианы                             |                                             | TESeNd > медианы                             |                                             | Достоверность различий                                                                                                        |
|--------------------|------------|--------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |            |                    | 1 группа (n=19)                              | 2 группа (n=18)                             | 3 группа (n=23)                              | 4 группа (n=26)                             |                                                                                                                               |
| НАдр, нг/мл        | 0,093-33,3 | исходно<br>в конце | 1,1[0,2;4,3]<br>12,9[6,4;16,5]               | 2,1[1,1;3,7]<br>11,6[6,2;38,8]              | 0,6[0,4;7,0]<br>13,6[6,5;31,9]               | 8,0[5,9;13,9]<br>13,8[12,2;19,7]            | p <sub>1-4</sub> =0,005, p <sub>2-4</sub> =0,004, p <sub>3-4</sub> =0,033<br>нд                                               |
| р в группе         |            |                    | 0,055                                        | 0,043                                       | 0,028                                        | 0,050                                       |                                                                                                                               |
| Δ НАдр, нг/мл      |            |                    | 10,7[0,9;17,0]                               | 7,9[3,1;16,6]                               | 10,5[3,4;22,8]                               | 5,2[-1,7;13,7]                              | нд                                                                                                                            |
| МПО, нг/мл         | 1,45-72,7  | исходно<br>в конце | 38,4[19,4;84,0]<br>25,0[16,6;29,1]           | 42,0[24,1;62,2]<br>54,4[42,7;85,8]          | 48,8[26,9;82,5]<br>21,5[12,6;28,2]           | 50,2[31,7;86,1]<br>73,0[42,8;92,3]          | нд<br>нд<br>p <sub>1-2</sub> , p <sub>1-4</sub> , p <sub>2-3</sub> , p <sub>3-4</sub> <0,001                                  |
| р в группе         |            |                    | 0,014                                        | 0,889                                       | 0,002                                        | 0,460                                       |                                                                                                                               |
| Δ МПО, нг/мл       |            |                    | -11,6[-62,6;1,5]                             | -1,0[-22,6;116,0]                           | -27,1[-68,5;-8,2]                            | 6,4[-14,2;37,8]                             | p <sub>1-4</sub> =0,033, p <sub>2-3</sub> =0,094, p <sub>3-4</sub> =0,004                                                     |
| NT-proBNP, пг/мл   | До 125     | исходно<br>в конце | 2275,5[729,0;5699,0]<br>1120,0[388,0;6304,0] | 2399,5[800,8;8013,3]<br>695,5[411,8;4044,0] | 1788,0[1258,5;6636,5]<br>386,0[183,0;2319,0] | 2887,0[862,0;5789,0]<br>980,6[436,3;2463,8] | нд<br>p <sub>1-3</sub> =0,037                                                                                                 |
| р в группе         |            |                    | 0,638                                        | 0,345                                       | 0,015                                        | 0,075                                       |                                                                                                                               |
| Δ NT-proBNP, пг/мл |            |                    | 276,5[-1059,8;1044,8]                        | 344,5[-1003,5;3925,3]                       | -982,7[-1850,5;301,3]                        | -852,5[-1891,3;-16,0]                       | p <sub>2-3</sub> =0,071                                                                                                       |
| hsCRP, мг/мл       | <3,0       | исходно<br>в конце | 2,5[1,5;4,2]<br>4,8[2,3;10,0]                | 3,1[0,9;11,4]<br>6,0[4,0;11,7]              | 2,7[0,4;6,7]<br>6,3[3,8;8,4]                 | 4,2[2,6;8,3]<br>6,0[2,6;11,8]               | нд<br>нд                                                                                                                      |
| р в группе         |            |                    | 0,041                                        | 0,983                                       | 0,412                                        | 0,363                                       |                                                                                                                               |
| Δ hsCRP, мг/мл     |            |                    | 1,8[-0,3;6,9]                                | -0,9[-3,6;3,9]                              | 2,2[-1,4;5,7]                                | 1,9[-3,6;7,2]                               | нд                                                                                                                            |
| ММР-9, нг/мл       | 2,0-139    | исходно<br>в конце | 148,4[127,0;208,5]<br>163,6[136,9;223,7]     | 126,9[108,6;206,1]<br>220,9[161,8;265,1]    | 239,4[174,9;250,9]<br>175,0[98,7;190,0]      | 168,6[123,5;252,6]<br>211,2[153,7;258,9]    | p <sub>1-3</sub> =0,080, p <sub>2-3</sub> =0,059<br>p <sub>2-3</sub> =0,033, p <sub>3-4</sub> =0,012                          |
| р в группе         |            |                    | 0,307                                        | 0,119                                       | 0,234                                        | 0,480                                       |                                                                                                                               |
| Δ ММР-9, нг/мл     |            |                    | -28,3[-73,4;101,2]                           | 81,7[-52,6;131,2]                           | -51,7[-146,3;3,5]                            | 39,4[-85,5;120,3]                           | p <sub>1-3</sub> =0,090, p <sub>2-3</sub> =0,045, p <sub>3-4</sub> =0,065                                                     |
| ТИМР-1, нг/мл      | 92-116     | исходно<br>в конце | 242,1[210,5;408,9]<br>142,9[117,5;193,4]     | 485,2[150,0;692,9]<br>162,4[123,3;204,9]    | 187,2[156,4;242,2]<br>115,4[102,7;164,3]     | 374,6[191,2;492,9]<br>145,5[115,5;198,9]    | p <sub>1-3</sub> =0,076, p <sub>2-3</sub> =0,006, p <sub>3-4</sub> =0,019<br>p <sub>1-3</sub> =0,071, p <sub>2-3</sub> =0,057 |
| р в группе         |            |                    | 0,001                                        | 0,035                                       | 0,074                                        | 0,003                                       |                                                                                                                               |
| Δ ТИМР-1, нг/мл    |            |                    | -116,9[-215,9;-44,1]                         | -312,2[-588,1;-20,3]                        | -68,0[-113,5;14,6]                           | -270,4[-366,7;113,4]                        | p <sub>2-3</sub> =0,039, p <sub>3-4</sub> =0,008                                                                              |
| ММР-9/ТИМР-1, ед   |            | исходно<br>в конце | 0,6[0,3;0,8]<br>1,1[0,8;1,8]                 | 0,2[0,2;0,7]<br>1,3[0,9;2,0]                | 1,2[0,9;1,4]<br>1,4[0,9;1,7]                 | 0,5[0,3;1,0]<br>1,4[1,2;1,1]                | p <sub>1-3</sub> =0,022, p <sub>2-3</sub> =0,007, p <sub>3-4</sub> =0,037<br>нд                                               |
| р в группе         |            |                    | 0,010                                        | 0,046                                       | 0,800                                        | 0,001                                       |                                                                                                                               |

Примечание: здесь и далее РЗ - референсные значения; ВО - время определения; НАдр - норадреналин; hsCRP - С-реактивный белок; NT-proBNP - N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; ММР-9 - матриксная металлопротеиназа 9; ТИМР-1 - тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1; МПО - миелопероксидаза.

между группами. В конце исследования в 1 и 3 группах было отмечено значимое снижение уровня МПО. Во 2 и 4 группах не выявлено динамики уровня МПО, однако, у мужчин 4 группы средние уровни МПО были выше референтных значений и большими в сравнении с другими группами.  $\Delta$  МПО в 4 группе была большей в сравнении с 1 группой.

Во всех точках исследования уровень NT-proBNP превышал референтные значения, свидетельствуя о тяжести больных, включенных в исследование. Значимое снижение уровня NT-proBNP к концу исследования было отмечено только в 3 группе и было ассоциировано с наибольшим обратным ремоделированием сердца в этой группе.

Средние уровни hsCRP были выше референтных значений исходно во 2 и 4 группах с большей активностью оксидативного стресса, в конце исследования - во всех группах уровни hsCRP превышали референтные.

Средние значения ММР-9 во всех группах и во всех точках исследования превышали референтные, свидетельствуя о высокой активности коллагенолитических процессов, наибольшей в 4 группе в конце исследования. Средние уровни TIMP-1 также были выше референтных во всех точках исследования, подтверждая тяжесть исследуемых мужчин. В динамике во всех группах уровни TIMP-1 снижались. При наибольшем исходном значении и отсутствии динамики индекса ММР-9/TIMP-1 в 3 группе, его значения в остальных группах значимо повышались.

По данным суточного монитора ЭКГ только в 4 группе было выявлено в динамике значимое увеличение общего количества ЖЭ и ЖЭ в 1 час исследования. Динамика частоты ЖЭ представлена в табл. 5.

Методом Каплана-Майера была оценена 10-летняя выживаемость в группах: 15,4%; 25,1%; 76,3%; 12,2% соответственно (Log Rank test 1-2=0,378; 1-3<0,001; 1-4=0,070; 2-3=0,004; 2-4=0,889; 3-4=0,004). Наилучшая 10-летняя выживаемость была отмечена в 3 группе с высоким уровнем TES и низким МПО. В 4 группе с высоким уровнем TES и МПО выживаемость была сопоставима с группами с низким уровнем TES. С помощью ROC-анализа в общей группе был оценен прогностический уровень NT-proBNP > 756,0 пг/мл (AUC=0,685;  $p=0,003$ ; чувствительность 64%, специфичность 68%).

С помощью регрессии Кокса были выявлены факторы, ассоциированные с 10-летней выживаемостью в подгруппах с различным уровнем TES (табл. 6). По данным однофакторного анализа в подгруппе с уровнем TES < медианы (группы 1 и 2) значимыми факторами являлись: срок лучшего ответа на СРТ, наличие блокады левой ножки пучка Гиса, показатели ЭхоКГ в конечной точке (правое предсердие, кончено-диастолический объем ЛЖ, КСОЛЖ), NT-proBNP > 756,0 пг/мл и уровень ММР-9 в конце исследования. При включении этих факторов в мультифакторный анализ ассоциированными с 10-летней выживаемостью явились: срок лучшего ответа на СРТ и NT-proBNP > 756,0 пг/мл.

В подгруппе с уровнем TES > медианы (3 и 4 группы) при однофакторном анализе значимыми являлись: срок лучшего ответа на СРТ, показатели ЭхоКГ в конце исследования (КСОЛЖ, ФВЛЖ), уровень hsCRP в конечной точке, МПО > медианы (32,5 нг/мл), прием антиаритмического препарата. При мультифакторном анализе с 10-летней выживаемостью были ассоциированы: срок лучшего ответа на СРТ, ФВЛЖ в конечной точке, МПО > медианы, прием антиаритмического препарата. Факт превышения уровня МПО более медианы (32,5 пг/мл) в конечной точке при высоком уровне TES увеличивал относительный риск смерти в 4,2 раза, а прием антиаритмического препарата - в 5,2 раза (рис.1). Во всех группах преимущественным антиаритмическим препаратом был амиодарон.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным литературы у мужчин с ХСН распространенность низкого уровня TES колеблется от 30 до 50% и коррелирует с тяжестью ХСН, ФК (NYHA) [1]. Однако сведения о прогностическом значении уровня TES довольно противоречивы. В нашем исследовании исходно средние значения TES были близки к его дефициту (12,1 нмоль/л) у мужчин 1 группы, а в конце исследования - в 1 и 2 группах. У мужчин 4 группы исходно и в динамике средние уровни TES были в пределах референтных значений, однако, 10-летняя выживаемость была сопоставима с 1 и 2 группами. Понятно, что изолированно рассматривать прогностическое значение TES нецелесообразно.

Таблица 5.

Динамика частоты желудочковой экстрасистолии в исследуемых группах

|               |         | TESend < медианы |                 | TESend > медианы |                 | Достоверность различий                 |
|---------------|---------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------------------------|
|               |         | 1 группа (n=19)  | 2 группа (n=18) | 3 группа (n=23)  | 4 группа (n=26) |                                        |
| Количество ЖЭ | исходно | 457[130;2451]    | 157[0;825]      | 108[26,5;808]    | 5570[28;1521]   | $p_{1-2}=0,089$ ,<br>$p_{1-3}=0,069$ , |
|               | в конце | 519[44;2663]     | 1419[137;3717]  | 577[150;2085]    | 1191[42;6767]   | нд                                     |
| p в группе    |         | 0,507            | 0,225           | 0,735            | 0,028           | -                                      |
| ЖЭ в 1 час    | исходно | 34,4[6,2;107,0]  | 6,5[0;38,4]     | 4,5[1,2;34,7]    | 22,8[2,1;71,5]  | $p_{1-2}=0,073$ ,<br>$p_{1-3}=0,089$   |
|               | в конце | 24,6[2,0;120,9]  | 61,2[7,4;156,1] | 32,3[6,7;85,9]   | 52,6[3,0;286,0] | нд                                     |
| p в группе    |         | 0,463            | 0,225           | 0,735            | 0,023           | -                                      |

Примечание: ЖЭ - желудочковая экстрасистола



Известно, что TES, являясь преобладающим циркулирующим андрогеном у мужчин, обладает геномными и негеномными (быстрыми) эффектами, которые согласованно действуют на многочисленные клеточные функции. Геномные действия TES вызывают транскрипцию генов и синтез белка. Негеномные (быстрые) эффекты связаны с взаимодействием с белковыми/рецепторными/ионными каналами плазматической мембраны, до сих пор не до конца изучены и требуют уточнения. Действие TES на клеточном уровне опосредуется через высоко экспрессируемые в клетках миокарда предсердий и желудочков андрогенные рецепторы (АР). В зависимости от окислительно-восстановительного статуса клеточной среды возможно проявление кардиопротективных или кардионегативных эффектов TES на сердечно-сосудистую систему [11]. В эксперименте была показана способность TES увеличивать выработку активных форм кислорода (АФК) за счет увеличения фосфорилирования с-Src, являющегося регулятором экспрессии и активности NADPH-оксидазы [15]. Прооксидантное действие TES возможно вследствие его превращения с помощью цитохрома P-4501B1 в 6 $\beta$ -гидрокситестостерон и усиления активности NADPH-оксидазы с образованием АФК, что сопровождается повреждением кардиомиоцитов, воспалением, гибелью клеток, усугублением сердечной недостаточности. [16]. Полученные нами результаты не противоречат экспериментальным данным. У мужчин 4 группы нормальный уровень TES исходно и его повышение на фоне CPT (на 82,8%) в условиях повышения активности оксидативного стресса ассоциирован с меньшим обратным ремоделированием сердца, меньшим периодом наблюдения, худшей 10-летней выживаемостью в сравнении с 3 группой. Несмотря на высокий уровень TES в динамике выживаемость мужчин 4 группы была сопоставима с 1 и 2 группами с низким уровнем TES.

Кардиозащитное антиоксидантное действие TES может быть основано на его превращении в 17 $\beta$ -эстрадиол путем ароматизации, который повышает уровни антиоксидантных ферментов SOD и GSH-Px и снижает перекисное окисление липидов в кардиомиоцитах [17]. TES через АР ослабляет действие перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), инициирующей гибель клеток посредством активации NF- $\kappa$ B [18]; влияет на кальциевый обмен, вызывая быстрое увеличение [Ca<sup>2+</sup>] в кардиомиоцитах за счет активации АР плазматической мембраны, связанного с РТХ-чувствительным сигнальным путем G-белок-PLC/IP3; повышает активность Na/K-АТФазы, Ca<sup>2+</sup>-АТФазы [19]; обладает вазодилатирующим эффектом путем активации eNOS, модуляции K<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>-каналов [20]. В 3 группе кардиопротективное действие TES в условиях низкой активности оксидативного стресса могло способствовать большему обратному ремоделированию сердца, верифицированному значимым

снижением уровня NT-proBNP. У мужчин 4 группы повышение активности оксидативного стресса, несмотря на значительное увеличение уровня TES в динамике, вероятно, способствовало прооксидантному действию TES, что сопровождалось меньшим обратным ремоделированием сердца и отсутствием значимой динамики уровня NT-proBNP.

Особый интерес вызывают работы, свидетельствующие об адrenomодулирующем эффекте терапии TES поскольку симпатическая гиперактивация признана ключевым звеном в патогенезе и фактором летальности при ХСН. Известно, что хроническая адренергическая стимуляция сопровождается снижением инотропного резерва сердца вследствие изменения бета-адренорецепции (бета-АР). Развитие ХСН сопровождается десенсибилизацией и снижением плотности бета-1-АР и увеличением плотности бета-2-АР [21], сверхэкспрессия которых приводит к интерстициальному фиброзу, рассматриваемому в качестве основного проаритмического субстрата.

В крысиной модели сердечной недостаточности терапия TES в течение 4 недель оказывала модулирующее влияние на бета-адренергическую систему сердца у кастрированных крыс, вызывая экспрессию уровней бета-2-АР [22]. Вероятно, у больных с ХСН с исходной сверхэкспрессией бета-2-АР терапия TES, а также увеличение уровня TES на фоне CPT, вследствие дополнительной бета-2-адренергической стимуляции может сопровождаться усилением процесса миокардиального фиброобразования, влияющего на развитие желудочковых аритмий. Среди эффектов терапии TES у больных с ХСН обсуждают влияние на реполяризацию желудочков и длительность интервала QT [23, 24], свидетельствующие о возможной роли TES в качестве антиаритмического агента. В двух группах нашего исследования - 3 и 4 - в динамике было отмечено увеличение уровня TES, ассоциированное в условиях повышения активности оксидативного стресса у больных 4 группы с достоверным увеличением количества ЖЭ, что позволяет предположить нивелирование кардиозащитного антиаритмического эффекта TES на фоне большей активности оксидативного стресса.

Установлено, что симпатическая гиперактивация при ХСН верифицируется повышенным уровнем циркулирующих катехоламинов [25]. В исследовании Ying Nan и соавт. [26] через 8 недель после кастрации крыс

Таблица 6.

**Результаты мультифакторного анализа регрессии Кокса**

| Группы        | Факторы                    | HR(95% CI)          | Log-rank P value |
|---------------|----------------------------|---------------------|------------------|
| TES < медианы | Срок лучшего ответа на CPT | 0,961(0,935-0,987)  | 0,004            |
|               | NT-proBNPend > 756,0 пг/мл | 8,066(2,297-28,322) | 0,001            |
| TES > медианы | Срок лучшего ответа на CPT | 0,950(0,920-0,980)  | 0,001            |
|               | МПО > медианы (32,5 нг/мл) | 4,153(1,061-16,263) | 0,041            |
|               | ФВЛЖend                    | 0,933(0,872-0,999)  | 0,046            |
|               | Прием ААП                  | 5,174(1,538-17,411) | 0,008            |

Примечание: end - конечная точка исследования; ААП - антиаритмический препарат.

с сердечной недостаточностью, вызванной изопротеренолом, было отмечено усугубление симпатической дисфункции в виде повышенного уровня норэпинефрина в плазме крови, снижения содержания в миокарде норэпинефрина и белка тирозингидроксилазы. Терапия TES вызывала снижение уровня норэпинефрина в плазме крови, увеличение его уровня в миокарде и плотности нервных волокон, меченных ТН, а также повышение экспрессии белка тирозингидроксилазы в миокарде. Выявленные нейропротективные эффекты TES свидетельствуют о важной модулирующей способности андрогенов и предполагают потенциальные положительные возможности TES в лечении больных с ХСН. Однако, необходимо отметить выраженную гетерогенность симпатической регуляции у больных с систолической ХСН, подтвержденную в исследовании G. Vergaro и соавт. [27]. Можно предположить различные влияния терапии TES на симпатическую активность, зависящие от исходной степени ее дисфункции. В связи с этим терапия TES создает потенциальную проблему безопасности для больных с ХСН. В нашей работе у мужчин 4 группы во всех точках исследования уровни НАДр были значимо большими в сравнении с другими группами, свидетельствуя о большей симпатической гиперактивации, возможно, вследствие адrenomодулирующего эффекта TES в условиях большей активности оксидативного стресса. Динамика уровня НАДр во всех группах была однонаправленной - в конце исследования в трех группах из четырех исследуемых была выявлена тенденция к повышению уровня НАДр, в 3 группе повышение НАДр достигло статистической значимости. Повышение уровня НАДр в группах в конце исследования выглядит вполне закономерно вследствие прогрессирования ХСН.

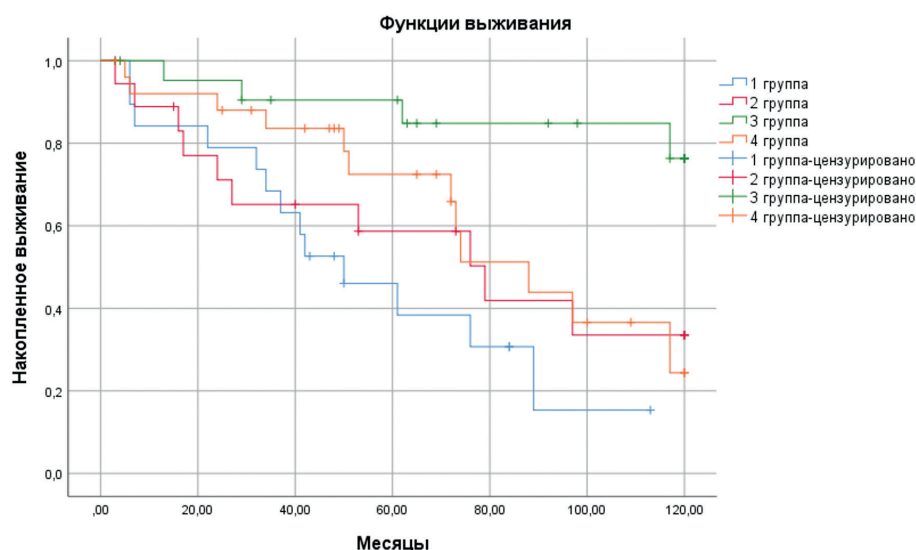
При отсутствии значимых различий исходного уровня DHEAS между группами только у мужчин 2 группы его средние значения были в пределах нормального диапазона. В остальных группах средние уровни DHEAS были ниже референтных, что подтверждает тяжесть включенных в исследование муж-

чин. В конечной точке исследования только у мужчин 3 группы были отмечены его значения в пределах нормального диапазона. Связь между низким уровнем DHEAS и риском общей смертности была отмечена в Шведском регистре [28]. В когортном исследовании с участием 8143 человек также была выявлена отрицательная связь между уровнем DHEAS и риском СН и смертности у мужчин и женщин [29]. Однако в нашем исследовании уровни половых стероидов по данным регрессии Кокса не были ассоциированы с 10-летней выживаемостью, что, вероятно, обусловлено тяжестью больных, включенных в исследование. По данным литературы у больных с ХСН независимо от ФВЛЖ часто наблюдается дефицит анаболических гормонов, в том числе и DHEAS, которым отводится важная роль в регулировании антиоксидантных систем. В исследованиях были выявлены корреляции DHEAS с общей антиоксидантной емкостью [30; 31]. В нашем исследовании, несмотря на отсутствие корреляций между уровнями DHEAS и МПО, достоверное и значительное (практически в 2,5 раза) увеличение DHEAS на фоне СРТ у мужчин 3 группы было ассоциировано с высоко значимым снижением уровня МПО и наибольшей степенью снижения уровня МПО ( $\Delta$ МПО), подтверждая высокую активность антиоксидантных систем в группе и возможное участие в их модулировании DHEAS.

Только у мужчин 1 группы было отмечено высоко значимое ( $p=0,003$ ) увеличение в динамике уровня E2, роль которого у мужчин до конца не ясна. Мета-анализ G. Corona et al. (2011), в который было включено 70 статей, показал четкую связь между низким уровнем TES / высоким уровнем E2 и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [32].

Высокий уровень hsCRP в динамике во всех исследуемых группах, а также его ассоциация с 10-летней выживаемостью при однофакторном анализе регрессии Кокса свидетельствуют о важной роли иммунной активации в прогрессировании ХСН и совпадают с данными научной литературы.

Уровни MMP-9 и TIMP-1, превышающие референтные значения во всех точках исследования, свидетельствуют о дисбалансе процесса фиброобразования в исследуемых группах. Несмотря на отсутствие достоверной динамики MMP-9 во всех группах, в конечной точке были выявлены значимо меньшие его уровни в 3 группе в сравнении со 2 и 4 группами, что было ассоциировано с меньшей активностью оксидативного стресса и большим обратным ремоделированием сердца на фоне отсутствия дефицита анаболических стероидов. По данным исследования A. Mancini et al. (2018) оксидативный стресс способствует повышению уровня MMP-9. [33].



**Рис. 1. 10-летняя выживаемость в группах мужчин с различным уровнем TES и МПО, где 1 группа - 15,4%; 2 группа - 33,5%; 3 группа - 76,3%; 4 группа - 24,4%; Log Rank test 1-2=0,378; 1-3<0,001; 1-4=0,070; 2-3=0,009; 2-4=0,772; 3-4=0,010.**

Патогенез ХСН включает окислительный (оксидативный) стресс, в основе которого рассматривается дисбаланс прооксидантов и компонентов антиоксидантной защиты. В 1985 г. Х.Зисом впервые был введен термин «окислительный стресс», рассматриваемый как «нарушение баланса между окислителями и антиоксидантами в пользу первых» [34]. Фермент МПО, обладая пероксидазной активностью, способствует образованию активных форм кислорода и секретируется воспалительными клетками - нейтрофилами, моноцитами, макрофагами. Основная функция МПО - антимикробные действия, реализованные фагоцитозом. Однако, вследствие синтеза чрезвычайно реакционноспособных веществ (хлорноватая кислота, формальдегид, акролеин) МПО может наносить вред организму, модифицируя ключевые ионные каналы и нарушение сократительной функции миокарда, активируя матриксные металлопротеиназы (ММPS) и ингибируя тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs), способствуя реорганизации внеклеточного матрикса и усилению образования коллагена, что, в свою очередь, является субстратом нарушений сердечного ритма [35].

Данные научной литературы о прогностической значимости МПО у больных с ХСН довольно противоречивы [36]. В одних исследованиях МПО признано независимым предиктором смертности пациентов с сердечной недостаточностью, прогностическая сила которого увеличивается в сочетании BNP [37]. Была отмечена корреляция МПО с клинической тяжестью ХСН, независимо от ее этиологии (ишемической, неишемической) [38]. В других исследованиях не удалось доказать диагностическую или прогностическую ценность МПО у пациентов с ХСН [39]. В нашем исследовании при разделении пациентов на подгруппы только в зависимости от одного фактора - уровня МПО (больше или меньше медианы), не было выявлено значимого различия выживаемости мужчин. Именно сочетание двух факторов - повышенного уровня TES и МПО - было ассоциировано с уменьшением продолжительности жизни и с худшей 10-летней выживаемостью мужчин с СРТ. Результаты регрессии Кокса свидетельствуют о повышении относительного риска смерти в 4,2 раза при наличии факта превышения уровня МПО больше 32,5 нг/мл у мужчин с уровнем TES более 16,4 нмоль/л. Ранее проведенными исследованиями был выявлен пороговый уровень МПО, равный 33,9 нг/мл, способствующий в сочетании с hsCRP и BNP (мозговым натрий-уретическим пептидом) развитию ХСН с систолической дисфункцией (специфичность 94,3%, отрицательная прогностическая ценность >99%) [40]. В нашем исследовании уровень МПО в конце исследования у мужчин 4 группы был выше более, чем в 2 раза и составил 73,0[42,8;92,3] нг/мл, что могло способствовать прогрессированию заболевания. В исследовании H.Sunman et al (2018) было отмечено снижение уровня МПО после имплантации СРТ [41]. A.Sultan et al. (2020) показали, что исследование уровня МПО имеет значение для оценки степени тяжести ХСН и прогнозирования ответа на СРТ - значение МПО 242 нг/мл и выше является

предиктором отрицательного ответа на СРТ (чувствительность 93,5%, специфичность 71,4%) [42].

Полученные нами результаты свидетельствуют о прогностической значимости увеличения МПО и TES у мужчин с СРТ. Повышение уровня эндогенного TES у мужчин с тяжелой ХСН безопасно в условиях низкой активности оксидативного стресса при длительном (до 10 лет) наблюдении. В мировой научной литературе представлены лишь 4 исследования, демонстрирующие отрицательный опыт применения препаратов TES у мужчин с тяжелой ХСН [4-7], которые подверглись серьезной критике со стороны заинтересованных фармацевтических компаний, занимающихся производством препаратов TES. Наши результаты подтверждают правомочность существования этих работ, поскольку можно предполагать высокую активность оксидативного стресса у тяжелых больных, включенных в эти исследования. Необходимы дальнейшие исследования о возможности применения препаратов TES в лечении мужчин с ХСН с учетом активности оксидативного стресса у них.

Необходимо отметить в исследуемых подгруппах связь выживаемости со сроком лучшего ответа на СРТ, верифицированного ретроспективно максимальным снижением КСОЛЖ в динамике. Прогностическая значимость срока ответа на СРТ обсуждается в литературе [43]. Было показано, что наилучший функциональный ответ на СРТ в сроке, превышающем 24 месяца, был ассоциирован с лучшей 5-летней выживаемостью и сопровождался большим обратным ремоделированием сердца, снижением активности процесса развития фиброза, иммунной, нейро-гуморальной и симпатoadrenalовой активации в сравнении с пациентами с ранним сроком ответа на СРТ (до 24 месяцев) [44]. Вероятно, высокая интенсивность модулирующих эффектов СРТ при наличии тяжелых органических изменений в сердце сопровождается быстрым истощением адаптивных возможностей, превращением компенсаторных механизмов в повреждающие.

В подгруппе с уровнем TES > медианы (3 и 4 группы) прием амиодарона был ассоциирован с 10-летней выживаемостью, который являлся преимущественным антиаритмическим препаратом во всех исследуемых группах. Прогностическая значимость амиодарона неоднозначна. В исследовании C.Torp-Pedersen et al. (2007) на фоне приема амиодарона риск смерти увеличивался в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), причем различия были в основном обусловлены риском смерти из-за ХСН (отношение рисков=2,4;  $p < 0,001$ ), в то время как риск внезапной смерти не имел различий (отношение рисков=1,07;  $p=0,7$ ) [45]. В исследовании Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial было показано, при II ФК эффект амиодарона был равен эффекту плацебо, но при III ФК амиодарон повышал риск смерти на 44% [46]. E.C.Adelstein et al. (2019) продемонстрировали у больных с СРТ на фоне приема амиодарона меньший прирост ФВЛЖ и больший риск смерти [47]. В немецком регистре устройств (DEVICE) у больных с ИКД и СРТ-Д (4499 пациентов) было выявлено в течение года повышение смертности от всех причин при терапии амиодароном и в сочетании с  $\beta$ -адреноблока-



торами, особенно в подгруппах пациентов с синусовым ритмом или тяжелым снижением функции левого желудочка. Обсуждается, что длительное применение амиодарона, являющегося многоканальным блокатором на всех фазах сердечного потенциала действия, сопровождается многочисленными побочными эффектами, среди которых известно замедление атрио-вентрикулярной и внутрисердечковой проводимости, удлинение интервала QTc с развитием опасной для жизни тахикардии типа torsades de pointes. Амиодарон может напрямую влиять на функцию кардиовертера-дефибриллятора, изменяя порог дефибрилляции или кардиостимуляции или уменьшая амплитуду сигнала правого желудочка, что приводит к риску недостаточной чувствительности желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков [48]. Являясь йодсодержащим препаратом, амиодарон может изменять функцию щитовидной железы, роль которой в генезе ХСН [49] и обратном ремоделировании сердца на фоне СРТ [50] активно обсуждается в литературе. В связи с прогностической значимостью назначение амиодарона должно быть продуманным и под тщательным контролем за пациентом. В 4 группе нашего исследования процент мужчин с III ФК (NYHA) был наибольшим и составил 50%, у 19,2% которых был назначен амиодарон. В 4 группе в сравнении с 3 группой было отмечено меньшее обратное ремоделирование сердца с меньшим приростом ФВЛЖ ( $\Delta$ ФВЛЖ,  $p=0,007$ ). Только в 4 группе было отмечено достоверное увеличение количества ЖЭ, что могло быть следствием значительного увеличения уровня TES (на 82,8%) на фоне СРТ и проявлением его кардионегативных эффектов, среди которых возможен проаритмогенный вследствие адрености-мулирующего влияния и усиления миокардиального

фиброобразования в условиях роста активности оксидативного стресса.

### Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является небольшое количество больных, одноцентровое исследование. Учитывая создание Регистра в 2003 г. при отсутствии современных рекомендаций для имплантации СРТ-устройств, в исследование были включены пациенты с выявленными по данным ЭхоКГ признаками внутри - и/или межжелудочковой диссинхронии, что, по нашему мнению, увеличивает эффективность СРТ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СРТ оказывает модулирующий эффект на стероидогенез, что можно сравнить с гормонозаместительной терапией TES у мужчин с ХСН в течение длительного периода наблюдения. Увеличение уровня TES и DHEAS на фоне СРТ при низкой активности оксидативного стресса ассоциировано с большим обратным ремоделированием сердца, приростом ФВЛЖ, лучшей 10-летней выживаемостью. Увеличение уровня TES в сочетании с ростом активности оксидативного стресса на фоне СРТ сопряжено с симпатической активацией, меньшим обратным ремоделированием сердца, увеличением желудочковых аритмий и худшей 10-летней выживаемостью, что подтверждает гипотезу о возможной смене кардиопозитивных эффектов TES на кардионегативные. При высоком уровне TES факт превышения уровня МПО более 32,5 пг/мл в конечной точке увеличивал относительный риск смерти в 4,2 раза, а прием амиодарона - в 5,2 раза. Связь 10-летней выживаемости со сроком лучшего ответа на СРТ свидетельствует о менее физиологичном характере интенсивных модулирующих эффектов СРТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Di Lodovico E, Facondo P, Delbarba A, et al. Testosterone, Hypogonadism, and Heart Failure. *Circulation. Heart Failure*. 2022;15(7): e008755. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008755>.
2. Marra AM, D'Assante R, Salzano A, et al. Testosterone deficiency independently predicts mortality in women with HFrEF: insights from the T.O.S.C.A. registry. *ESC heart failure*. 2023;10(1): 159-166. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14117>.
3. 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. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(5): E269. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.39>.
4. 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): 1829-1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386>.
5. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(2): 109-122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485>.
6. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PloS One*. 2014;9(1): e85805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085805>.
7. 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 medicine*. 2013;11: 108. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-108>.
8. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(16): 1310-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.090>.
9. Демко ИВ, Собко ИА, Соловьева ИА, и др. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(1): 100-117. [Demko IV, Sobko EA, Solovyeva IA, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;15(1): 107-117. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).107-117](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117).
10. Pagan LU, Gomes MJ, Martinez PF, et al. Oxidative Stress and Heart Failure: Mechanisms, Signalling Pathways, and Therapeutics. *Oxidative Medicine and*



- Cellular Longevity*. 2022;2022: 9829505. <https://doi.org/10.1155/2022/9829505>.
11. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biology*. 2020;31: 101490. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101490>.
  12. 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. [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. (In Russ)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01>.
  13. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(4): 83-92. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4): 83-92 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/OMET2017483-92>.
  14. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*. 2021;80(3): 333-357 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.06.007>.
  15. 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(6): 1263-1271. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620>.
  16. Pingili AK, Kara M, Khan NS, et al. 6beta-hydroxy-testosterone, a cytochrome P450 1B1 metabolite of testosterone, contributes to angiotensin II-induced hypertension and its pathogenesis in male mice. *Hypertension*. 2015;65(6): 1279-1287. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05396>.
  17. Zhang L, Wu S, Ruan Y, et al. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Molecular Medicine Reports*. 2011;4(6): 1183-1188. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.539>.
  18. Xiao FY, Nheu L, Komesaroff P, et al. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF- $\kappa$ B signalling pathways. *Life Sciences*. 2015;133: 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.009>.
  19. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic Actions of Androgens. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2008;29(2): 169-181. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>.
  20. 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.jsbmb.2019.105496>.
  21. de Lucia C, Eguchi A, Koch WJ. New Insights in Cardiac  $\beta$ -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9: 904. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00904>.
  22. Sun J, Fu L, Tang X, Han Y, Ma D, Cao J, et al. Testosterone modulation of cardiac  $\beta$ -adrenergic signals in a rat model of heart failure. *General and Comparative Endocrinology*. 2011;172(3): 518-525. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.04.019>.
  23. Malkin CJ, Morris PD, Pugh PJ, English KM, Channer KS. Effect of testosterone therapy on QT dispersion in men with heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(10): 1241-1243. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.07.044>.
  24. Schwartz JB, Volterrani M, Caminiti G, et al. Effects of testosterone on the Q-T interval in older men and older women with chronic heart failure. *International Journal of Andrology*. 2011;34(5 Pt 2): e415-421. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01163.x>.
  25. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1984;311(13): 819-823. <https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111303>.
  26. Han Y, Fu L, Sun W, et al. Neuroprotective effects of testosterone upon cardiac sympathetic function in rats with induced heart failure. *European Journal of Pharmacology*. 2009;619(1-3): 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.07.023>.
  27. Vergaro G, Aimo A, Prontera C, et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2019;296: 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.08.040>.
  28. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9): 4406-4414. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0760>.
  29. Jia X, Sun C, Tang O, et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease risk in older men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(12): 4304-27. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa518>.
  30. Bruno C, Silvestrini A, Calarco R et al. Anabolic Hormones Deficiencies in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Prevalence and Impact on Antioxidants Levels and Myocardial Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11: 281. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00281>.
  31. Mancini A, Fuvuzzi AMR, Bruno C et al. Anabolic Hormone Deficiencies in Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction and Correlation with Plasma Total Antioxidant Capacity. *Research Article*. 2020; 1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/5798146>.
  32. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(5): 687-701. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0447>.
  33. Mancini A, Vergani E, Bruno C et al. Oxidative stress as a possible mechanism underlying multi-hormonal defi-

- ciency in chronic heart failure. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018; 22(12): 3936-3961. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201806\\_15279](https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15279).
34. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*. 2015;(4): 180-183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>.
35. Буненкова ГФ, Саликова СП, Гриневич ВБ, и др. Роль миелопероксидазы в развитии фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца. *Клиницист*. 2022;16(3): 18-24. [Bunenkova GF, Salikova SP, Grinevich VB, et al. Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease. *Klinitsist = The clinician*. 2022;16(3): 18-24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/181883382022163K664>.
36. Ndrepepa G. Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2019;493: 36-51. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.022>.
37. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clinical chemistry*. 2010;56(6): 944-951. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.142257>.
38. Tang WHW, Brennan ML, Philip K, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(6): 796-799. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.04.018>.
39. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, et al. Lack of diagnostic and prognostic utility of circulating plasma myeloperoxidase concentrations in patients presenting with dyspnea. *Clinical chemistry*. 2009; 55(1): 59-67 <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.108159>.
40. Ng LL, Pathik B, Loke IW, et al. Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *American Heart Journal*. 2006;152(1): 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.09.020>.
41. Sunman H, Özkan A, Yorgun H, et al. Evaluating the effects of cardiac resynchronization therapy on pathophysiological pathways of heart failure using surrogate biomarkers. *Cardiology Journal*. 2018;25(1): 42-51 <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0111>.
42. Sultan A, Wörmann J, Lükér J, et al. Significance of myeloperoxidase plasma levels as a predictor for cardiac resynchronization therapy response. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. 2021;110(8): 1173-1180. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01690-1>.
43. Кузнецов ВА, Солдатова АМ, Криночкин ДВ, и др. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа? *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(3): 172-177. [Kuznetsov VA, Soldatova AM, Krinochkin DV, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an “early” response? *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(3): 172-177. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.3.2341>.
44. Кузнецов ВА, Енина ТН, Горбатенко ЕА, и др. Пятилетняя выживаемость и биомаркеры симпато-адреналовой, нейрогуморальной, иммунной активации, фиброза у больных с ранним и поздним суперответом на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Вестник аритмологии*. 2021;28(2): 18-27. [Kuznetsov VA, Enina TN, Gorbatenko EA, et al. Five-year survival and biomarkers of sympatho-adrenal, neurohumoral, immune activation, fibrosis in patients with early and late superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology*. 2021; 28(2): 18-27]. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-18-27>.
45. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, et al. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(5): 340-345. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.02.009>.
46. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(3): 225-237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>.
47. Adelstein EC, Althouse AD, Davis L, et al. Amiodarone is associated with adverse outcomes in patients with sustained ventricular arrhythmias upgraded to cardiac resynchronization therapy-defibrillators. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(3): 348-356. <https://doi.org/10.1111/jce.13828>.
48. Wiedmann F, Ince H, Stellbrink C, et al. Single beta-blocker or combined amiodarone therapy in implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator patients: Insights from the German DEVICE registry. *Heart Rhythm*. 2023;20(4): 501-509. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.12.009>.
49. Danzi S, Klein I. Thyroid Abnormalities in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2020;16(1): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.002>.
50. Balli M, Köksal F, Söylemez N, et al. Subclinical hypothyroidism and its relationship with therapy failure in patients underwent cardiac resynchronization therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(23): 8719-8727. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202212\\_30544](https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30544).