

<https://doi.org/10.35336/VA-1280><https://elibrary.ru/BMTGSA>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭНДОКРИННОГО ПРОФИЛЯ И ПЯТИ-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ МУЖЧИН-РЕСПОНДЕРОВ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА И ЮГА ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.Н.Енина, Т.И.Петелина, Н.Е.Широков, И.А.Репина, Л.И.Гапон

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Цель. Оценить эндокринный профиль, биомаркеры сердечной недостаточности, 5-летнюю выживаемость мужчин-респондеров сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), проживающих на Крайнем Севере (КС) и юге Тюменской области (юТо).

Материал и методы исследования. Пятьдесят шесть мужчин-респондеров СРТ (с уменьшением конечно-систолического объема левого желудочка >15% в ноябре 2020 г) до 65 лет (55,0±7,8 года) разделены на группы: 1 (n=23) - пациенты КС; 2 (n=33) - юТо. В динамике выполнены исследования: эхокардиография (ЭхоКГ), тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин (сТ3), тироксин (сТ4), паратгормон (ПТГ), кортизол (КОРТ), тестостерон (ТЕС), эстрадиол (ЭСТР), дигидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС), прогестерон (ПГН), адреналин (Адр), норадреналин (НАдр), интерлейкины (ИЛ) 6, 10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), С-реактивный белок (СРБ), N-концевой фрагмент натрийуретического пептида (НУП), миелопероксидаза (МПО), матриксная металлопротеиназа (ММП-9), тканевой ингибитор металлопротеиназ (ТИМП-1). Методом Спирмена оценены связи гормонов с ЭхоКГ, биомаркерами, Каплана-Майера - 5-летняя выживаемость, связь с ней изучаемых факторов регрессией Кокса.

Результаты. Группы различались частотой радиочастотной аблации атриовентрикулярного соединения (РЧА АВС) (47,8 vs 21,2%; p=0,036). Исходно в 1 группе отмечены большие: правый желудочек (ПЖ), Адр, ФНО-α, СРБ, ТИМП-1, КОРТ, ТТГ, сТ4, меньше сТ3/сТ4. В динамике в группах выявлено обратное ремоделирование сердца; в 1 группе - снижение ТИМП-1, ПГН; во 2 - снижение НУП, ТИМП-1, МПО, ПГН, увеличение ТЕС, ЭСТР, ФНО-α. Выявлены положительные связи ТТГ, ПТГ и отрицательные ДГЭАС с показателями ЭхоКГ; положительные связи ПГН, КОРТ с ММП-9; ТЕС с НАдр; ЭСТР с ИЛ-10. Пятилетняя выживаемость составила 80,7% vs 83,4% (Log Rank test=0,724), ассоциированная у северян с уровнем ИЛ-6.

Заключение. Большие уровни КОРТ, ТТГ, сТ4, меньшие сТ3/сТ4, сопряженные с симпатoadреналовой, иммунной активациями, дисбалансом фиброобразования, большими размерами ПЖ, частотой РЧА АВС у северян отражают синдром арктического напряжения. Модулирующие эффекты СРТ способствовали сопоставимой 5-летней выживаемости в группах, ассоциированной у северян с уровнем ИЛ-6.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; сердечная ресинхронизирующая терапия; эндокринный дисбаланс; выживаемость; Крайний Север

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 03.11.2023 **Исправленная версия получена:** 23.07.2024 **Принята к публикации:** 06.10.2024

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

Т.Н.Енина - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, Т.И.Петелина - ORCID ID 0000-0001-6251-4179, Н.Е.Широков - ORCID ID 000-0002-4325-2633, Л.И.Гапон - ORCID ID 0000-0002-3620-0659

Для цитирования: Енина ТН, Петелина ТИ, Широков НЕ, Репина ИА, Гапон ЛИ. Сравнительный анализ эндокринного профиля и пяти-летней выживаемости мужчин-респондеров сердечной ресинхронизирующей терапии, проживающих в условиях Крайнего Севера и юга Тюменской области. *Вестник аритмологии.* 2024; 31(4): 5-16. <https://doi.org/10.35336/VA-1280>.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ENDOCRINE PROFILE AND FIVE-YEAR SURVIVAL OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY MALE RESPONDERS RESIDING IN CONDITIONS OF THE FAR NORTH AND SOUTH OF TYUMEN REGION

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

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Russia, Tyumen, 111 Melnikayte str.

Aim. To evaluate endocrine profile, biomarkers of heart failure, 5-year survival of cardiac resynchronization therapy (CRT) male responders living in the Far North (FN) and the south of Tyumen region (sTr).

Methods. Fifty-six CRT male responders (with decrease of left ventricular end-systolic volume >15% in November 2020) under the age of 65 (55.0±7.8 years old) were divided into 2 groups: 1 (n=23) - FN patients; 2 (n=33) - sTr. Echocardiography (Echo), thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (fT3), thyroxine (fT4), parathyroid hormone (PTH), cortisol (CORT), testosterone (TES), estradiol (E2), dihydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), progesterone (PGN), adrenaline (Adr), norepinephrine (NAdr), interleukins (IL) 6, 10, tumor necrosis factor (TNF- α), C-reactive protein (CRP), NT-proBNP, myeloperoxidase (MPO), matrix metalloproteinase (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) were assessed. Relationship of hormones with Echo, biomarkers was evaluated by Spearman method, 5-year survival - by Kaplan-Meier method, and association of lastmentioned with studied factors - by Cox regression.

Results. Radiofrequency ablation of atrioventricular junction (RFA AVJ) were differed in groups (47.8 vs 21.2%; p=0.036). At the initial stage, in group 1, right ventricle, Adr, TNF- α , CRP, TIMP-1, CORT, TSH, fT4 were greater, fT3/fT4 was lower. In groups, reverse cardiac remodeling was revealed in dynamics; decrease of TIMP-1, PGN in Gr1; decrease of NT-proBNP, TIMP-1, MPO, PGN, increase of TES, E2, TNF- α in Gr2. Positive associations of TSH, PTH and negative - DHEAS with Echo; positive connections between PGN, CORT and MMP-9; TES with NAdr; E2 with IL-10 were registered. Five-year survival rate was 80.7% vs 83.4% (Log Rank test=0.724), associated with IL-6 level in northerners.

Conclusion. Multihormonal imbalance, manifested by greater levels of CORT, TSH, fT4, lower values of fT3/fT4, accompanied by sympatho-adrenal, immune activation, fibroformation imbalance, higher power of RFA AVJ, indicates greater severity of heart failure, tension of adaptive mechanisms in CRT male responders of FN. CRT modulating effects in groups contributed to comparable 5-year survival associated with level of IL-6 in northerners.

Key words: chronic heart failure; cardiac resynchronization therapy; endocrine imbalance; survival; the Far North

Conflict of Interests: none.

Funding: none.

Received: 03.11.2023 **Revision Received:** 23.07.2024 **Accepted:** 06.10.2024

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

T.N.Enina - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, T.I. Petelina - ORCID ID 0000-0001-6251-4179, N.E. Shirokov - ORCID ID 000-0002-4325-2633, L.I.Gapon - ORCID ID 0000-0002-3620-0659

For citation: Enina TN, Petelina TI, Shirokov NE, Repina IA, Gapon. Comparative analysis of endocrine profile and five-year survival of cardiac resynchronization therapy male responders residing in conditions of the Far North and south of Tyumen region. *Journal of Arrhythmology*. 2024; 31(4): 5-16. <https://doi.org/10.35336/VA-1280>.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой проблему мирового масштаба в связи с высокой распространённостью и неуклонным ростом. Расчетный показатель заболеваемости ХСН в мире составляет 64,3 млн. человек [1]. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации за 20 лет наблюдения распространённость ХСН I-IV функционального класса увеличилась с 6,1% до 8,2%, а III-IV - с 1,8% до 3,1% [2]. Важную роль в сложном континууме патогенеза ХСН играет эндокринный дисбаланс [3], ассоциированный с симпатoadреналовой [4] и иммунной активациями [5], повышением фиброобразования [6].

Увеличение масштабов хозяйственной деятельности в Арктике способствует росту научного интереса к влиянию климатических условий арктической зоны на развитие различных заболеваний. Ранее проведенными исследованиями установлено, что проживание на Крайнем Севере (КС) более 4-х лет способствует раннему развитию коронарного атеросклероза [7], артериальной гипертензии [8]. Апофеозом сердечно-сосудистого континуума является ХСН, современным стандартом лечения которой является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). Мы выдвинули гипотезу, что неблагоприятные климатические условия Крайнего Севера способствуют развитию изменений гормональных систем, участвующих в сердечном гомеостазе, что сопровождается особенностями раз-

вития и прогрессирования ХСН, сведения о которых отсутствуют в научной литературе, что определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования: провести сравнительный анализ эндокринного профиля (гормоны щитовидной и паращитовидных желез, кортизол, половые гормоны), биомаркеров иммунной, симпатoadреналовой, нейрогуморальной систем, фиброобразования, 5-летней выживаемости мужчин-респондеров СРТ, проживающих на КС и юге Тюменской области (юТО).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с необходимостью исключения половых и возрастных влияний на анализ эндокринного профиля и создания однородной группы в исследование было включено 56 мужчин-респондеров СРТ (с уменьшением конечно-систолического объема левого желудочка (ЛЖ) >15% от исходного в конечной точке - ноябре 2020 г) в возрасте до 65 лет (55,0±7,8 года), проживающих на КС (n=23) - Ямало-Ненецком Автономном Округе (ЯНАО) и юТО (n=33), из «Регистра проведенных операций СРТ» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 г.). ХСН ишемического генеза была диагностирована у 26 мужчин (46,4%). СРТ-устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора были имплантированы 34 (60,7%) пациентам. 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-устройств. В представленное исследование были включены результаты исходного и последнего визита (ноябрь 2020 г). В случае смерти больного до ноября 2020 г были включены данные, предшествующие смерти.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате Philips IE-33 (США) с оценкой стандартных параметров. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ измеряли методом Simpson. Плазменные уровни адреналина (Адр), норадреналина (НАдр), миелопериоксидазы (МПО), матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 (ТИМП-1) оценены методом твердофазного иммуноферментного анализа, оптическую плотность измеряли на ридере Stat-Fax 4200 (США). Уровни в плазме N-концевого фрагмента натрийуретического

пептида (НУП), интерлейкинов (ИЛ) 6, 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), общего ТЕС, прогестерона (ПГН), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), эстрадиола (ЭСТР), кортизола (КОРТ), интактного паратгормона (ПТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина Т3 (сТ3), свободного тироксина Т4 (сТ4) исследованы методом твердофазного хемиллюминесцентного иммуноферментного анализа на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США). Определение высокочувствительной фракции С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проведено с использованием аналитических наборов Roche Diagnostics GmbH на анализаторе «COBAS INTEGRA 400 Plus» (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Статистический анализ

Для статистического анализа использован пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. При нормальном распределении данных, оцениваемом методом Колмогорова-Смирнова, результаты 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 использован χ^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. Методом Спирмена изучены корреляции гормонов с параметрами ЭхоКГ и биомаркерами. Для анализа выживаемости использован метод Каплана-Майера. Одно- и мультифакторный анализ регрессии Кокса использован для выявления факторов, ассоциированных с выживаемостью. За достоверность различий изучаемых параметров принимали $p < 0,05$.

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	I группа КС (n=23)	II группа юТ (n=33)	p между группами
СПН, месяцы	74,5 [34,3;107,0]	63,0 [42,0;100,0]	0,690
Возраст, годы	55,9 \pm 5,4	54,4 \pm 9,1	0,668
СРТ-Д, n (%)	14 (60,9)	20 (60,6)	0,984
ИБС, n (%)	9 (39,1)	17 (51,5)	0,361
ПИКС, n (%)	6 (26,1)	7 (21,2)	0,671
АКШ, n (%)	1 (4,3)	0 (0)	0,227
ЧКВ, n (%)	6 (26,1)	7 (21,2)	0,671
ФК ХСН I, n (%)*	0 / 4 (17,4)	0 / 12 (36,4)	0,888 / 0,461
ФК ХСН II, n (%)	15 (65,2) / 15 (65,2)	24 (72,7) / 17 (51,5)	
ФК ХСН III, n (%)	7 (30,5) / 3 (13,1)	7 (21,2) / 3 (9,1)	
ФК ХСН IV, n (%)	1 (4,3) / 1 (4,3)	2 (6,1) / 1 (3,0)	
p в группе	0,502	0,075	
АГ, n (%)	17 (73,9)	24 (72,7)	0,921
ФП, n (%)	14 (60,9)	15 (45,5)	0,202
РЧА АВС, n (%)	11 (47,8)	7 (21,2)	0,036
СД, n (%)	3 (13,0)	3 (9,1)	0,639
Ожирение, n (%)	10 (43,5)	17 (51,5)	0,551
ИМТ, кг/м ²	29,4 \pm 6,3	29,9 \pm 6,0	0,696
Длительность QRS, мс	132,1 \pm 40,8	148,0 \pm 40,2	0,325
ПБЛНПГ, n (%)	8 (34,8)	20 (60,6)	0,057

Примечание: здесь и далее КС - Крайний Север; юТ - юг Тюменской области; СПН - средний период наблюдения; СРТ-Д - устройство для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АКШ - аортокоронарное шунтирование; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; ФК СН - функциональный класс сердечной недостаточности по Ньюйоркской классификации; * - через слэш представлена динамика данных; АГ - артериальная гипертония; ФП - фибрилляция предсердий; РЧА АВС - радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения; СД - сахарный диабет; ИМТ - индекс массы тела; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика исследуемых представлена в табл. 1 и 2. Пациенты были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, кроме большей частоты встречаемости операции радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения (РЧА АВС) в I группе. При отсутствии значимого из-

менения функционального класса (NYHA) в динамике в 1 группе, что, вероятно, обусловлено малым количеством больных или их клиническими особенностями, во 2 группе была отмечена тенденция ($p=0,075$) к его улучшению. Исходно не было выявлено различий частоты назначения основных групп препаратов между исследуемыми группами. Однако в динамике в 1 группе выявлена большая частота назначения антагонистов Са каналов (амлодипина, фелодипина), что, вероятно, обусловлено большей необходимостью коррекции артериального давления. В 1 группе также в динамике наблюдалась увеличение частоты назначения статинов, что, вероятно, связано с более тщательным диспансерным наблюдением за больными с имплантированными СРТ-устройствами. Частота назначения статинов во 2 группе значительно не изменилась.

Динамика толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы и параметров ЭхоКГ представлена в табл. 3. Исходно в 1 группе выявлены большие размеры правого желудочка. На фоне СРТ в обеих группах была выявлена однонаправленная благоприятная динамика показателей ЭхоКГ, однако, в 1 группе были отмечены меньшие конечно-диастолический размер ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ. Только во 2 группе отмечено значимое увеличение толерантности к физической нагрузке.

Динамика исследуемых биомаркеров представлена в табл. 4. Исходно в 1 группе отмечены большие уровни Адр, ФНО- α , СРБ. Уровни ТИМП-1 и ММП-9 в группах были выше референтных значений, подтверждая тяжесть больных и дисбаланс фиброобразования. Отсутствовали различия уровней ММП-9. В 1 группе отмечены большие уровни ТИМП-1. Уровни МПО в обеих группах были в пределах референтных значений. В динамике в 1 группе выявлено только снижение уровня ТИМП-1. Во 2 группе отмечено увеличение НАдр, ФНО- α , снижение МПО, НУП, ТИМП-1.

В табл. 5 представлена динамика гормонов. Средние уровни ТЕС, ЭСТР, ПГН в обеих группах были в пределах референтных значений. Различий уровней половых гормонов в группах не выявлено. Исходно уровни ДГЭАС в группах были ниже референтных. При отсутствии значимой динамики ДГЭАС в группах его значения в конечной точке были в пределах референтных. Только во 2 группе в

динамике отмечено увеличение ТЕС, ЭСТР. В группах выявлено снижение уровня ПГН, ассоциированное с ремоделированием сердца на фоне СРТ. Уровни КОРТ во всех точках исследования были в пределах референтных значений. Исходно отмечены большие уровни КОРТ в 1 группе. Не выявлено в группах динамики уровня КОРТ. Исходные уровни ПТГ в 1 группе и в динамике во 2 группе превышали референтные значения. Отсутствовала динамика уровня ПТГ в группах. Во 2 группе отмечена тенденция к большему уровню ПТГ.

Уровни тиреоидных гормонов (ТГ) в группах во всех точках были в пределах референтных значений. Исходно в 1 группе отмечены большие средние уровни ТТГ и сТ4, значимо меньшие значения соотношения сТ3/сТ4. У 3 больных ЯНАО уровни ТТГ были выше нормы (норма 0,4-4,0 МЕ/мл), у 1 ниже нормы. При выявлении патологии щитовидной железы проводилась ее коррекция. В динамике у всех больных ЯНАО уровни ТТГ были в пределах нормы, что свидетельствует об эффективности проведенной медикаментозной коррекции. На фоне СРТ не выявлено значимой динамики ТГ в группах. Корреляции гормонов с параметрами ЭхоКГ и биомаркерами в конечной точке исследования представлены в табл. 6.

Таблица 2.

Медикаментозная терапия в исследуемых группах

Показатель	I группа КС (n=23)	II группа юТ (n=33)	p между группами
ААП, n (%)	6 (26,1) / 8 (34,8)	9 (27,3) / 11 (33,3)	1,000 / 0,910
p в группе	0,625	0,625	
АМКР, n (%)	16 (69,6) / 18 (78,3)	29 (87,9) / 27 (81,8)	0,154 / 0,742
p в группе	1,000	0,625	
Диуретики, n (%)	11 (47,8) / 18 (78,3)	18 (54,5) / 31 (93,9)	0,741 / 0,081
АКК, n (%)	6 (26,1) / 10 (43,5)	8 (24,2) / 8 (24,2)	0,800 / 0,039
p в группе	0,125	1,000	
БАБ, n (%)	19 (82,8) / 19 (82,8)	31 (93,9) / 27 (81,8)	0,338 / 0,939
p в группе	1,000	0,125	
Дигоксин, n (%)	9 (39,1) / 6 (26,1)	9 (27,3) / 8 (24,2)	0,291 / 0,875
p в группе	0,453	1,000	
Антикоагулянты, n (%)	10 (43,5) / 12 (52,2)	16 (48,5) / 15 (45,5)	0,825 / 0,621
p в группе	1,000	1,000	
Дезагреганты, n (%)	9 (39,1) / 8 (34,8)	16 (48,5) / 14 (42,4)	0,580 / 0,565
p в группе	0,500	0,625	
ИАПФ, n (%)	20 (87,0) / 17 (73,9)	26 (78,8) / 23 (69,7)	1,000 / 0,731
p в группе	0,125	0,375	
БРА, n (%)	2 (8,7) / 5 (21,7)	7 (21,2) / 7 (21,2)	0,234 / 0,962
p в группе	0,250	1,000	
Статины, n (%)	6 (26,1) / 19 (82,8)	16 (48,5) / 21 (63,6)	0,116 / 0,122
p в группе	<0,001	0,227	

Примечание: здесь и далее ААП - антиаритмические препараты (амиодарон, сотагексал); АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АКК - антагонисты Са-каналов (амлодипин, фелодипин); БАБ - β -адреноблокаторы; ИАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА - блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов.

Методом Каплана-Майера выявлена сопоставимая 5-летняя выживаемость в группах - 80,7% vs 83,4% соответственно (Log Rank test=0,724) (рис. 1). В табл. 7 представлены результаты мультифакторного анализа. В 1 группе при однофакторном анализе с выживаемостью были ассоциированы показатели в конечной точке исследования - ИЛ-6, ТИМП-1, НУП. При мультифак-

торном анализе только уровень ИЛ-6 в конечной точке исследования был связан с 5-летней выживаемостью. Во 2 группе при однофакторном анализе с выживаемостью были связаны параметры ЭхоКГ в конечной точке - конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ, ФВЛЖ и уровень ММР-9, однако, при мультифакторном анализе ни один из анализируемых факторов не был ассоциирован с выживаемостью.

Таблица 3.

Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы и параметров ЭхоКГ в исследуемых группах

Показатель		I группа КС (n=23)	II группа юТо (n=33)	p между группами
ТШХ, м	исходно	330,5±85,1	347,6±101,3	0,389
	динамика	369,2±80,3	383,0±89,1	0,408
p в группе		0,157	0,030	
ЛП, мм	исходно	50,2±5,0	50,8±5,3	0,481
	динамика	48,2±11,04	45,6±5,4	0,768
p в группе		0,003	<0,001	
ПП, мл	исходно	90,6±34,4	77,0±21,8	0,229
	динамика	67,9±23,6	68,7±35,6	0,229
p в группе		0,053	0,118	
ПЖ, мм	исходно	31,9±3,9	29,0±4,1	0,016
	динамика	28,8±3,9	28,2±3,1	0,682
p в группе		0,080	0,088	
КСРЛЖ, мм	исходно	59,2±5,3	58,4±7,5	0,575
	динамика	41,0±9,0	46,0±8,5	0,216
p в группе		0,045	<0,001	
КДРЛЖ, мм	исходно	65,9±6,0	68,9±7,5	0,239
	динамика	56,0±5,9	60,3±7,9	0,038
p в группе		<0,001	<0,001	
КСОЛЖ, мл	исходно	155,7±43,0	172,2±46,4	0,400
	динамика	79,0±31,6	99,5±40,4	0,091
p в группе		<0,001	<0,001	
КДОЛЖ, мл	исходно	225,7±48,1	250,0±63,3	0,443
	динамика	156,4±38,6	185,3±57,5	0,042
p в группе		<0,001	<0,001	
МЖП, мм		11,0±1,8	10,5±1,5	0,373
ЗСЛЖ, мм		10,7±1,7	10,5±1,1	0,939
ФВЛЖ, %	исходно	31,8±5,3	31,4±4,4	0,956
	динамика	50,8±8,8	46,4±8,5	0,223
p в группе		<0,001	<0,001	
СДЛА, мм рт. ст.	исходно	44,4±8,3	42,3±10,3	0,579
	динамика	27,8±5,7	31,7±9,4	0,123
p в группе		0,020	<0,001	

Примечание: здесь и далее ТШХ - тест 6-минутной ходьбы; ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка; КДРЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка; КСОЛЖ - конечно-систолический объем левого желудочка; КДОЛЖ - конечно-диастолический объем левого желудочка; МЖП - межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе обсуждается мультигормональный дисбаланс у больных с ХСН, включающий соматотропную ось (гормон роста и его тканевой эффектор, инсулиноподобный фактор роста - 1 (ИФР-1) [9], анаболические стероиды (ТЕС и ДГЭАС), глюкокортикоиды (кортизол), гормоны щитовидной и паращитовидной желез [3]. Каждый выявленный дефект связан с нарушением клинического статуса, функциональных возможностей и повышенной смертностью [10]. У 77% участников итальянского регистра Т.О.С.СА (Trattamento Ormonale nello Scmpenso CArdiaco; n=480 с ФВЛЖ <40%) диагностирован множественный гормональный дефицит, увеличивающий относительный риск смерти [HR 2,2 (1,28-3,83), p=0,01] [11]. В нашей работе особенности гормонального профиля выявлены у 29 больных (51,8%), из них 13 (56,5%) были северяне и 16 (48,5%) пациенты юТо. Меньший процент выявленных эндокринных изменений, вероятно, обусловлен специфичностью нашей выборки.

Высокая экспрессия андрогенных рецепторов в миокарде обеспечивает участие половых гормонов в структурном моделировании сердца и их влияние на сердечный ритм через воздействия на ионные каналы. Преобладающим циркулирующим андрогеном с многочисленными геномными и негеномными (быстрыми) эффектами является ТЕС, действие которого

на сердечно-сосудистую систему мало изучено и может быть противоречивым [12]. Установлено влияние окислительно-восстановительного статуса клеточной среды на проявление кардиопротективных или негативных эффектов ТЕС [13]. Среди кардиопротективных эффектов ТЕС обсуждается антиоксидантное действие [14], влияние на быстрое увеличение $[Ca^{2+}]$ в сердечных миоцитах [15], вазодилатирующий эффект [16]. Однако, возможно, и прооксидантное действие ТЕС [17]. Особый интерес вызывает адреномоделирующий эффект ТЕС поскольку симпатoadреналовая активация признана ключевым звеном в патогенезе и фактором летальности ХСН. В крысиной модели СН

терапия ТЕС в течение 4 недель вызывала экспрессию уровней β -2-адренорецепторов, способствующих фиброобразованию [18]. Выявленная нами корреляция ТЕС с НАдр, вероятно, может свидетельствовать об его ассоциации с симпатической регуляцией. Увеличение ТЕС во 2 группе было сопряжено с увеличением НАдр. Однако снижение уровней МПО в группе могло способствовать большему проявлению кардиопротективных эффектов ТЕС. Отсутствие динамики ТЕС и МПО в 1 группе, вероятно, свидетельствует о напряжении адаптивных механизмов. Только во 2 группе отмечено увеличение в динамике уровня ЭСТР, роль которого у мужчин до конца не ясна. Эстрогены

Таблица 4.

Динамика биомаркеров симпатoadреналовой, иммунной, нейрогуморальной систем и фиброобразования в исследуемых группах

Показатель		Референтные значения	I группа КС (n=23)	II группа юТо (n=33)	p между группами
Адр, нг/мл	исходно	0,018-6,667	2,1[1,2;2,9]	0,6[0,1;2,1]	0,033
	динамика		0,9[0,3;3,0]	1,5[0,5;2,8]	0,703
p в группе			0,878	0,064	
НАдр, нг/мл	исходно	0,093-33,333	8,0[1,1;21,3]	0,6[0,3;5,6]	0,109
	динамика		12,4[6,1;21,6]	12,1[3,8;20,2]	0,538
p в группе			0,328	0,028	
НУП, пг/мл	исходно	<125	1227,0 [764,3;4357,0]	1788,0 [1252,0;3191,0]	0,464
	динамика		440,0 [249,0;826,0]	602,0 [265,0;1511,0]	0,373
p в группе			0,239	0,003	
ИЛ-6, пг/мл	исходно	0-9,7	3,3[2,2;12,1]	2,5[2,3;3,2]	0,126
	динамика		2,3[2,0;4,0]	2,3[2,2;3,6]	0,538
p в группе			0,347	0,679	
ИЛ-10, пг/мл	исходно	0-9,1	4,3[2,6;5,0]	2,5[1,7;4,7]	0,194
	динамика		4,1[3,1;5,0]	3,7[2,2;4,4]	0,074
p в группе			0,697	0,134	
ФНО- α , пг/мл	исходно	<8,11	10,2[8,3;11,8]	6,0[4,0;9,3]	0,017
	динамика		8,0[6,5;10,2]	8,7[7,3;10,5]	0,573
p в группе			0,146	0,043	
СРБ, мг/мл	исходно	<3,0	6,9[1,6;11,4]	2,7[1,3;3,7]	0,007
	динамика		6,8[3,6;11,7]	4,0[2,4;10,3]	0,200
p в группе			0,934	0,062	
МПО, пг/мл	исходно	1,45-72,67	35,3[20,8;76,1]	62,8[27,1;87,8]	0,274
	динамика		34,9[20,3;76,6]	28,6[19,6;72,1]	0,608
p в группе			0,388	0,049	
ММП-9, нг/мл	исходно	2,0-139,4	172,1 [153,4;255,3]	154,5 [139,4;239,4]	0,551
	динамика		182,7 [140,4;249,0]	197,5 [154,7;223,7]	0,871
p в группе			0,507	0,910	
ТИМП-1, нг/мл	исходно	92-116	428,4 [207,7;628,1]	219,0 [161,1;298,4]	0,043
	динамика		171,0 [131,0;214,6]	144,3 [111,5;193,0]	0,054
p в группе			0,001	0,002	

Примечание: здесь и далее Адр - адреналин; НАдр - норадреналин; ИЛ - интерлейкин; ФНО- α - фактор некроза опухоли α ; СРБ - С-реактивный белок; МПО - миелопероксидаза; НУП - N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; ММП-9 - матриксная металлопротеиназа 9; ТИМП-1 - тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1.

у мужчин могут также оказывать физиологические и патофизиологические эффекты, зависящие от их абсолютного уровня в плазме и клетках. В литературе обсуждается иммуномодулирующий эффект ЭСТР [19], что подтверждает выявленная нами корреляция ЭСТР с ИЛ-10, являющимся мощным противовоспалительным цитокином, подавляющим неблагоприятное ремоделирование сердца [20].

Биологическая роль ДГЭАС также до сих пор не раскрыта. В процессе его метаболизма образуются ТЕС и дигидротестостерон. Установлена связь низкого уровня ДГЭАС с повышенным риском СН и смертности [21]. Выявленные нами отрицательные связи ДГЭАС с параметрами ЭхоКГ свидетельствуют о его важной роли в ремоделировании сердца на фоне СРТ.

Роль ПГН при ХСН также не ясна. Он традиционно рассматривается как гормон-предшественник для всех стероидных гормонов. В шведском исследовании пожилых мужчин и женщин выявлена ассоциация ПГН с увеличением распространенности ХСН [22]. В экспериментах показаны иммуносупрессивный [23], антиминералокортикоидный [24], антиапоптотический [25], антиаритмогенный [26] эффекты ПГН. Установлена способность ПГН усиливать регенеративные процессы в миокарде за счет пролиферации кардиомиоцитов [27]. В нашей работе в группах было отмечено снижение уровня ПГН в динамике, ассоциированное с обратным ремоделированием сердца на фоне СРТ и уменьшением потребности в регенеративных процессах. Выявленная корреляция ПГН с ММП-9 свидетель-

Таблица 5.

Динамика гормонов в исследуемых группах

Показатель		Референтные значения	I группа КС (n=23)	II группа юТо (n=33)	p между группами
ТЕС, нмоль/л	исходно	7,35-25,7	17,0 [12,5;19,9]	15,0 [11,1;19,2]	0,443
	динамика		16,6 [13,0;24,9]	17,3 [12,8;23,3]	0,807
p в группе			0,875	0,019	
ЭСТР, нг/мл	исходно	0-56,0	44,3 [31,2;58,0]	34,4 [22,9;42,3]	0,210
	динамика		51,4 [28,3;106,0]	47,8 [28,7;53,8]	0,202
p в группе			0,300	0,048	
ПГН, нмоль/л	исходно	0-2,39	2,0 [1,2;2,3]	1,2 [0,8;2,3]	0,223
	динамика		0,7 [0,6;1,0]	0,8 [0,6;1,2]	0,274
p в группе			0,004	0,036	
ДГЭАС, мкг/дл	исходно	80,0-560	67,1 [15,0;132,3]	67,7 [47,2;158,3]	0,528
	динамика		83,9 [56,8;124,5]	130,5 [51,1;181,0]	0,256
p в группе			0,308	0,209	
КОРТ, нмоль/л	исходно	138-690	505,0 [423,8;563,5]	341,0 [295,5;456,8]	0,014
	динамика		425,0 [273,5;561,5]	306,5 [183,8;527,5]	0,558
p в группе			0,343	0,582	
ПТГ, пг/мл	исходно	11,0-67,0	81,6 [48,8;117,5]	59,3 [34,1;101,0]	0,274
	динамика		57,7 [39,4;77,3]	72,6 [56,1;88,4]	0,053
p в группе			0,094	0,936	
ТТГ, МЕ/ml	исходно	0,4-4,0	2,7 [2,0;4,0]	2,0 [1,3;2,8]	0,049
	динамика		1,8 [1,3;2,2]	1,6 [1,1;2,7]	0,981
p в группе			0,126	0,345	
сТ3, пг/мл	исходно	1,5-4,1	3,1 [2,7;3,4]	3,5 [2,9;3,8]	0,333
	динамика		3,2 [2,7;3,9]	2,7 [2,5;3,9]	0,565
p в группе			0,337	0,633	
сТ4, пмоль/л	исходно	10,3-24,5	18,5 [15,8;20,7]	15,9 [13,6;17,2]	0,023
	динамика		14,9 [11,8;17,2]	15,6 [13,3;18,2]	0,509
p в группе			0,235	0,960	
сТ3/сТ4, ед	исходно		0,115 [0,089;0,147]	0,142 [0,118;0,170]	0,045
	динамика		0,128 [0,110;0,210]	0,120 [0,086;0,171]	0,389
p в группе			0,302	0,715	

Примечание: здесь и далее ТЕС - общий тестостерон; ЭСТР - эстрадиол; ПГН - прогестерон; ДГЭАС - дегидроэпиандростерон-сульфат; КОРТ - кортизол; ПТГ - паратиреоидный гормон; сТ3 - свободный трийодтиронин; сТ4 - свободный тироксин.

ствует о его влиянии на ремоделирование экстрацеллюлярного кардиального матрикса.

Выявленная в 1 группе большая частота фибрилляции предсердий (ФП), требующая проведения РЧА АВС, может свидетельствовать о более выраженном ремоделировании сердца. Данные литературы о связи половых гормонов с ФП довольно противоречивы. Результаты мета-анализа R.Nu, et al. (2022) с включением 3979 статей свидетельствует, что более высокий уровень эндогенного ДГЭАС был связан с более низким риском ФП у мужчин, тогда как не наблюдалось никакой связи между ТЕС, концентрацией ЭСТР и риском ФП [28]. Исходно низкий уровень ДГЭАС наряду с другими факторами в 1 группе мог способствовать возникновению ФП.

Дисфункция щитовидной железы является частой коморбидной патологией при ХСН. По данным K.W.Streng et al. (2018) она выявлена у 10,9% пациентов с низкой ФВЛЖ, у 13,7% больных с промежуточной ФВЛЖ и 17,9% с сохранной ФВЛЖ [29]. Низкий процент патологии щитовидной железы в нашем исследовании, вероятно, обусловлен специфичностью выборки - в исследование были включены только респондеры, благоприятно ответившие на СРТ, что предполагает наличие у них наиболее сохранных адаптивных возможностей. Воздействия ТГ на сердце включают в себя геномные механизмы, способствующие дифференцировке сердца во время перинатального периода, и негеномное действие, направленное на поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза. [30]. Свободный трийодтиронин (сТ3) обеспечивает весь спектр метаболической активности и реализует отрицательную обратную связь с гипофизом. Он является важным регулятором кардиальных генов, кодирующих сократительные белки, тяжелую цепь α и β -миозина, натриево-кальциевый обмен, кальциевую АТФ-азу сакроплазматического ретикулума (SERCA2), влияет на β -адренергические рецепторы. Воздействуя на перечисленные механизмы Т3 увеличивает сократимость миокарда, снижает сосудистое сопротивление, расширяя резистивные периферические артериолы, участвует в регуляции функции и морфологии митохондрий, моделируя антифиброзный и проангиогенный

эффект, воздействуя на регенерацию и процессы восстановления [31].

При ХСН в сердечной мышце снижается конверсия Т4 в Т3 вследствие гипоксии, активации иммунного воспаления, оксидативного стресса, дефицита глутатионпероксидазы, которые снижают активность дейодиназы в миокарде желудочков, что в сочетании со сниженным уровнем Т3 в плазме способно уменьшить биодоступность внутриклеточного Т3. [32]. Снижение уровня Т3 в сыворотке крови без увеличения уровня ТТГ получило в научной литературе название «синдрома низкого Т3» (Low-T3), распространенность которого при СН составляет 30% [33.]. Даже незначительные изменения циркулирующих концентраций ТГ в пределах нормальных значений ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Установлено, что сТ4 и соотношение сТ3/сТ4 являются независимыми предикторами смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [35], а низкое соотношение сТ3/сТ4 имеет прогностическую ценность для смертности от всех причин у пациентов с СН [36].

Таблица 6.

Корреляции уровня гормонов с параметрами ЭхоКГ и биомаркерами

	ПТГ	ТЕС	ПГН	ДГЭАС	ЭСТР	ТТГ	КОРТ
ТТГ	r=0,442 p=0,031						
сТ4					r=-0,568 p=0,006		
ПТГ						r=0,442 p=0,031	
НУП	r=0,266 p=0,062						
ММП-9			r=0,320 p=0,021				r=0,665 p=0,026
Надр		r=0,347 p=0,023					
ИЛ-10					r=0,367 p=0,006		
ФНО- α						r=0,352 p=0,072	
ЛП				r=-0,312 p=0,021		r=0,389 p=0,045	
ПП	r=0,328 p=0,026			r=-0,397 p=0,004			
ПЖ	r=0,304 p=0,033			r=-0,323 p=0,018			
КДРЛЖ						r=0,348 p=0,076	
КСРЛЖ	r=0,427 p=0,015						
КСОЛЖ						r=0,340 p=0,082	
ФВЛЖ						r=-0,340 p=0,083	
СДЛА	r=0,327 p=0,064			r=-0,334 p=0,046			

Установлена связь субклинического гипотиреоза с неэффективностью СРТ [37]. Показано, что низкий уровень сТ3 коррелирует с ухудшением сердечной функции и неблагоприятным прогнозом после имплантации СРТ [38]. В нашей работе у 3 (13,0%) северян был выявлен гипотиреоз, у 1 (4,3%) - субклинический гипертиреоз. Низкий уровень сТ3 был отмечен у 6 (26,1%) мужчин в 1 группе, 4 (12,1%) во 2 группе. Исходно средние уровни ТТГ и сТ4 были достоверно выше, а значения соотношения сТ3/сТ4 ниже в 1 группе. Отклонение ТГ даже в пределах нормального референсного диапазона может иметь значительное влияние на состояние здоровья. Большие уровни сТ4 в 1 группе, вероятно, могут отражать нарушение его превращения в сТ3 вследствие гипоксии в условиях КС. Положительные корреляции ТТГ с ФНО- α , параметрами ЭхоКГ, отрицательная связь с ФВЛЖ свидетельствуют о важной роли ТТГ в сердечном гомеостазе и влиянии на процессы обратного ремоделирования сердца у пациентов с СРТ.

КОРТ - важнейший глюкокортикоидный гормон (ГК), вырабатываемый пучковой зоной надпочечников. Он хорошо известен как «гормон стресса» и принимает участие в регуляции различных физиологических функций, включая энергетический обмен, электролитный баланс, артериальное давление и когнитивные функции. Стресс - состояние, при котором высвобождаются

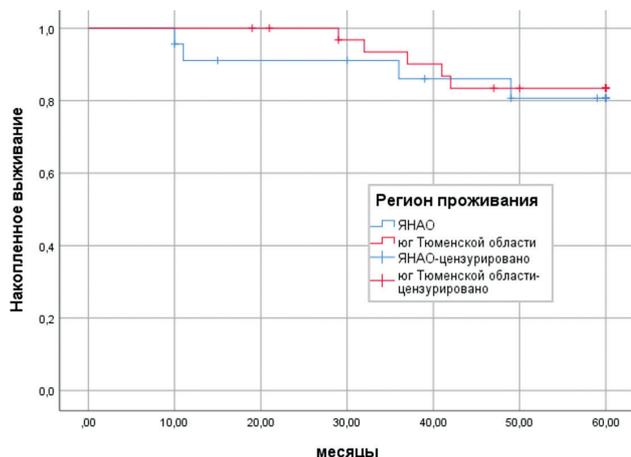


Рис 1. Пятилетняя выживаемость мужчин-респондеров сердечной ресинхронизирующей терапии в возрасте до 65 лет.

Таблица 7.

Результаты мультифакторного анализа регрессии Кокса

	Факторы	ОР (95% ДИ)	p
I группа КС (n=23)	ИЛ 6	4,013 (1,278-12,605)	0,017
	ТИМП-1	0,986 (0,959-1,012)	0,290
	НУП	1,000 (1,000-1,001)	0,489
II группа юТо (n=33)	КДОЛЖ	1,032 (0,979-1,088)	0,237
	КСОЛЖ	0,969 (0,899-1,044)	0,408
	ФВЛЖ	0,887 (0,698-1,127)	0,327
	ММП-9	0,991 (0,964-1,020)	0,543

Примечание: ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал.

ждаются ГК, такие как КОРТ, и катехоламины, такие как Адр. В нашем исследовании в 1 группе значимо более высокие уровни КОРТ были ассоциированы с большими уровнями Адр в сравнении со 2 группой, свидетельствуя о хроническом стрессе и напряжении адаптивных возможностей у северян. Передача сигналов ГК осуществляется через глюкокортикоидные рецепторы кардиомиоцитов, имеющие решающее значение для поддержания нормальной морфологии и функции сердца. Однако ГК также могут связываться с близкородственными минералокортикоидными рецепторами, высоко экспрессируемыми в миокарде больных с ХСН, активация которых потенциально приводит к нарушению регуляции клеточной обработки ионов кальция, магния и других ионов, что индуцирует высокий уровень митохондриального кальция, способствует окислительному стрессу и иммунному воспалению с развитием последующего ремоделирования и интерстициального фиброза, СН [39].

В нашей работе исходно более высокие уровни КОРТ у северян были ассоциированы с большей иммунной активацией и дисбалансом фиброобразования у них. Уровни МПО, верифицирующие активность оксидативного стресса, были в пределах референтных значений в обеих группах во всех точках исследования. Однако во 2 группе было отмечено достоверное снижение уровня МПО в динамике, а в 1 группе в условиях хронического стресса динамика МПО не наблюдалась. Корреляция средней силы КОРТ с ММП-9 свидетельствует о его способности модулировать экстрацеллюлярный кардиальный матрикс. Ассоциация более высокого уровня КОРТ с большими уровнями Адр, цитокинов, СРБ поддерживает идею о хроническом стрессе и напряжении адаптивных механизмов у северян.

ПТГ влияет на физиологию кардиомиоцитов, активируя передачу сигналов G-белка и последующий приток кальция в сердечные клетки, который не приводит к прямому сократительному воздействию, вызывая ряд косвенных эффектов на миокард. ПТГ способствует активации протеинкиназы С, которая может ослаблять сократимость, препятствуя стимуляции β -адренорецепторов. Гиперкальциемия увеличивает высвобождение катехоламинов (Адр и НАдр) и реакцию артерий на катехоламины [40]. Выявлены корреляции ПТГ с тяжестью СН [41], однако, данные о его прогностической роли противоречивы. ПТГ является надежным биомаркером состояния застоя у пациентов с СН и связан с периферическими отеками, ортопноэ [42]. В литературе обсуждается связь уровня ПТГ с частотой ФП [43]. В нашем исследовании исходные уровни ПТГ во 1 группе были выше референтных значений, что было ассоциировано с большим исходным уровнем Адр, нарушением ритма в виде тахиформы ФП, требующей проведения РЧА АВС. Уровни ПТГ, превышающие референтные, были выявлены у 18 (32,1%) больных, из них 9 (39%) северян и 9 (27,3%) пациентов юТо. Корреляции ПТГ с параметрами ЭхоКГ, уровнем НУП подтверждают идею об участии ПТГ в ремоделировании сердца и верификации тяжести ХСН. Показано, что ПТГ добавляет прогностическую ценность к

НУП и является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [44].

Большая тяжесть ХСН в 1 группе также верифицирована большими исходными уровнями ТИМП-1, ФНО- α , СРБ, Адр большими размерами правого желудочка. Фиброз и воспаление являются взаимосвязанными механизмами, лежащими в основе прогрессирования ХСН [45]. Выявленная ассоциация 5-летней выживаемости северян с уровнем ИЛ-6 свидетельствует о независимом влиянии иммунного воспаления на прогноз. Обсуждается в литературе прогностическая роль правого желудочка [46]. Установлено, что в условиях длительной (пожизненной) гипоксии адаптивной реакцией организма является симпатическая активация, а также гипоксическая легочная вазоконстрикция [47], которая создает большую нагрузку на правые отделы, снижает выброс правого желудочка и, в конечном итоге, приводит к его увеличению. Таким образом сердце успешно адаптируется к гипоксии в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Сопоставимая 5-летняя выживаемость в группах может быть обусловлена многочисленными эффектами СРТ, среди которых обсуждают иммуносупрессивный, адrenomодулирующий [48], влияние на функцию щитовидной железы [49], половые стероиды [50], оксидативный стресс [51], фиброобразование [52].

ЛИТЕРАТУРА

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8): 1342-56. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>.
2. Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4): 4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4): 4-14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>.
3. Xanthopoulos A, Skoularigis J, Triposkiadis F. The Neurohormonal Overactivity Syndrome in Heart Failure. *Life (Basel)*. 2023 Jan; 13(1): 250. <https://doi.org/10.3390/life13010250>.
4. Gronda E, Dusi V, D'Elia E, et al. Sympathetic activation in heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2022 September; 24(Supplement_E): E4-E11. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac030>.
5. Castillo EC, Vázquez-Garza E, Yee-Trejo D, et al. What Is the Role of the Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure? *Curr Cardiol Rep*. 2020 Sep 10;22(11): 139. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01382-2>.
6. Nikolov A, Popovski N. Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Their Potential in the Prognosis of Heart Failure: A Concise Review. *Metabolites*. 2022 Mar 28;12(4): 297. <https://doi.org/10.3390/metabo12040297>.
7. Корчин ВИ, Корчина ТЯ, Терникова ЕМ, и др. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Ненецкого автономного округа на здоровье населения

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования является одноцентровое исследование с включением небольшого количества больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у мужчин-респондеров СРТ, проживающих в условиях Крайнего Севера, был выявлен комплекс адаптивных реакций организма в виде больших уровней кортизола, тиреоидных гормонов (ТТГ, сТ4), меньших значений соотношения сТ3/сТ4, повышенных уровней паратгормона, ассоциированных с большими симпато-адреналовой и иммунной активациями, дисбалансом фиброобразования в сочетании с большими размерами правого желудочка и частотой развития тахисистолической формы фибрилляции предсердий, требующей проведения операции РЧА АВС, которые, вероятно, отражают сложную патофизиологическую сущность синдрома арктического напряжения, способствующего развитию СН в условиях арктической зоны. Сопоставимая 5-летняя выживаемость северян с пациентами юга Тюменской области была обусловлена модулирующими эффектами СРТ. Выявленная ассоциация выживаемости пациентов Крайнего Севера с уровнем ИЛ-6 свидетельствует о независимом влиянии иммунного воспаления на прогноз.

- (обзор). *Журн. мед.-биол. исследований*. 2021;9(1): 77-88. [Korchin VI, Korchina TYa, Ternikova EM, et al. Influence of Climatic and Geographical Factors of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug on the Health of Its Population (Review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2021;9(1): 77-88. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z046>.
8. Ветошкин АС, Шуркевич НП, Гапон ЛИ, и др. Каротидный атеросклероз, артериальная гипертензия и ремоделирование левого желудочка у мужчин в условиях северной вахты. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1): 159-166. [Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, et al. Carotid atherosclerosis, arterial hypertension, and left ventricular remodeling in men working on a rotational basis in the Far North. *The Siberian medical Journal*. 2020;35(1): 159-66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-159-166>.
9. Дронов АВ, Ситникова МЮ, Гринева ЕН, Шляхто ЕВ, Солнцев ВН. Динамика содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста -1 в крови у больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью как маркер прогноза и эффективности терапии. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013; Том 14;6(80): 329-333. [Dronov AV, Sitnikova My, Grineva EN, Shlyahto EV, Solncev VN. Dynamics of growth hormone content and insulin-like growth factor-1 in the blood patients with decompensated chronic heart failure as a marker of prognosis and effectiveness of therapy. *Journal Heart Failure*. 2013. V14;6(80):329-333 (In Russ)]. ISSN 1728-4651.
10. 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. *Int J Endocrinol.* 2020; 2020: 5798146. <https://doi.org/10.1155/2020/5798146>.
11. Cittadini A, Salzano A, Iacoviello M, et al. Multiple hormonal and metabolic deficiency syndrome predicts outcome in heart failure: the T.O.S.C.A. Registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Dec 29;28(15): 1691-700. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab020>.
 12. Diaconu R, Donoiu I, Mirea O, et al. Testosterone, cardiomyopathies, and heart failure: a narrative review. *Asian J Androl.* 2021 Jul-Aug; 23(4): 348-56. https://doi.org/10.4103/aja.aja_80_20.
 13. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biol.* 2020 Apr;31: 101490. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101490>.
 14. 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: 1183-88. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.539>.
 15. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol.* 2008 May;29(2): 169-81. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>.
 16. 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>.
 17. 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: 1279-87. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.115.05396>.
 18. Sun J, Fu L, Tang X et al. Testosterone Modulation of Cardiac β -Adrenergic Signals in a Rat Model of Heart Failure. *Gen Comp Endocrinol.* 2011 Jul 1;172(3): 518-25. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.04.019>.
 19. Xing D, Oparil YH, Gong K, et al. Estrogen modulates NFkB signaling by enhancing I κ B α 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>.
 20. Stafford N, Assrafally F, Prehar S, et al. Signaling via the Interleukin-10 Receptor Attenuates Cardiac Hypertrophy in Mice During Pressure Overload, but not Isoproterenol Infusion. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 559220. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.559220>.
 21. Jia X, Sun C, Tang O, et al. Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate and Cardiovascular Disease Risk in Older Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec; 105(12): e4304-27. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa518>.
 22. 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): 433-43. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2009.09.011>.
 23. Lei B, Mace B, Dawson HN 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>.
 24. Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, et al. Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *European Journal of Endocrinology.* 2002; 146:789-800. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460789>.
 25. 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>.
 26. Ma J, Hong K, Wang HS. Progesterone protects against bisphenol A-induced arrhythmias in female rat cardiac myocytes via rapid signaling. *Endocrinology.* 2017;158: 778-90. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1702>.
 27. Lan C, Cao N, Chen C, 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>.
 28. Hu P, Huang J, Lu Y, et al. Circulating sex hormones and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9: 952430. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.952430>.
 29. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology.* 2018;271: 132-9. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>.
 30. Mastorci F, Sabatino L, Vassalle C, et al. Cardioprotection and Thyroid Hormones in the Clinical Setting of Heart Failure. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 28;10: 927. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00927>.
 31. Mantzouratou P, Malaxianaki E, Cerullo D, et al. Thyroid Hormone and Heart Failure: Charting Known Pathways for Cardiac Repair / Regeneration. *Biomedicine.* 2023;11: 975. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11030975>.
 32. Трошина ЕА, Сенюшкина ЕС. Прямые и опосредованные эффекты трийодтиронина. *Архивъ внутренней медицины.* 2020; 10(4): 262-71. [Troshina EA, Senyushkina ES. Metabolic Systemic Effects Triiodothyronine. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(4): 262-71. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271>.
 33. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome. A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003;107(5): 708-13. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048124.64204.3f>.
 34. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, et al. Clinical review: a review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9): 3562-71. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1315>.
 35. Lang X, Li Y, Zhang D, et al. FT3/FT4 ratio is correlated with all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular disease risk: NHANES 2007-2012. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug;13: 964822. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.964822>.
 36. Wang C, Han S, Li Y, et al. Value of FT3/FT4 Ratio in Prognosis of Patients With Heart Failure: A Propensity-Matched Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 12;9: 859608. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.859608>.

37. Balli M, Köksal F, Söylemez N, et al. Subclinical hypothyroidism and its relationship with therapy failure in patients underwent cardiac resynchronization therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Dec;26(23): 8719-27. https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30544.
38. Chen Y-Y, ShuX-R, Su Z-Z, et al. A Low-Normal Free Triiodothyronine Level Is Associated with Adverse Prognosis in Euthyroid Patients with Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. *Int Heart J*. 2017 Dec 12;58(6): 908-14. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-477>.
39. Kim J, Yun K-S, Cho A, et al. High cortisol levels are associated with oxidative stress and mortality in maintenance hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2022 Mar 8;23(1): 98. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02722-w>.
40. Vlachakis ND, Frederics R, Valasquez M, et al. Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients. *Hypertension*. 1982. May-Jun; 43: 452-8. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.4.3.452>.
41. Altay H, Zorlu A, Binici S, et al. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;109(2): 252-56. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.039>.
42. Scicchitano P, Iacoviello M, Passantino A, et al. Plasma Levels of Intact Parathyroid Hormone and Congestion Burden in Heart Failure: Clinical Correlations and Prognostic Role. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(10): 334. <https://doi.org/10.3390/jcdd9100334>.
43. Kerkutluoglu M, Yucel O, Gunes H, et al. The Relationship Between Atrial Fibrillation and Parathyroid Hormone in Heart Failure Outpatients. *Kardiologija*. 2023;63(9): 51-5. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.9.n2277>.
44. Gutiérrez-Landaluce C, AceñaA, Pello A, et al. Parathormone levels add prognostic ability to N-terminal pro-brain natriuretic peptide in stable coronary patients. *ESC Heart Fail*. 2021 Aug;8(4): 2713-22. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13331>.
45. Rao M, Wang X, Guo G, et al. Resolving the intertwining of inflammation and fibrosis in human heart failure at single-cell level. *Basic Res Cardiol*. 2021 Oct 3;116(1): 55. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00897-1>.
46. Galloo X, Stassen J, Hirasawa K, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Size and Function in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2023;16(2). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.122.011676>.
47. Williams AM, Levine BD, Stembridge M. A change of heart: Mechanisms of cardiac adaptation to acute and chronic hypoxia. *J Physiol*. 2022 Sep;600(18):4089-4104. doi: 10.1113/JP281724.
48. 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 super-response to cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(2): 18-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-18-27>.
49. Celikyurt U, Agacdiken A, Geyik B, et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Thyroid Function. *Clin Cardiol*. 2011 Nov; 34(11): 703-5. <https://doi.org/10.1002/clc.20952>.
50. 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>. <https://elibrary.ru/aekjxb>.
51. Sultan A, Wörmann J, Lüker J, et al. Significance of myeloperoxidase plasma levels as a predictor for cardiac resynchronization therapy response. *Clin Res Cardiol*. 2021 Aug;110(8): 1173-80. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01690-1>.
52. McAloon CJ, Barwari T, Hu J et al. Characterisation of circulating biomarkers before and after cardiac resynchronisation therapy and their role in predicting CRT response: the COVERT-HF study. *Open Heart*. 2018 Oct 18;5(2): e000899. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000899>.