

Енина Т. Н.¹, Кузнецов В. А.¹, Солдатова А. М.¹, Петелина Т. И.²,
Криночкин Д. В.¹, Дьячков С. М.¹, Рычков А. Ю.¹, Горбунова Т. Ю.¹

¹ – «Тюменский кардиологический научный центр» – Филиал ФГБНУ

«Томский НИМЦ РАН», 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111,

² – ГБУЗ НО «ГКБ №5», 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У МУЖЧИН С ОТВЕТом НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, половые гормоны

Ссылка для цитирования: Енина Т. Н., Кузнецов В. А., Солдатова А. М., Петелина Т. И.,
Криночкин Д. В., Дьячков С. М. и др. Взаимосвязь уровня половых гормонов у мужчин с ответом
на сердечную ресинхронизирующую терапию. Кардиология. 2018;58(57):24–35

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение у мужчин с ХСН взаимосвязи уровня половых гормонов с эффективностью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). **Материалы и методы.** У 58 мужчин (средний возраст 54,8±9,6 лет) с ХСН (61% ИБС) по максимальному снижению конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ был изучен лучший ответ на СРТ (средний срок 38 [19,0; 53,7] месяцев). По уровню тестостерона (TES) были выделены: I группа (n=28; 48%) – TES < медианы (13,8 нмоль/л); II группа (n=30; 52%) – TES > медианы. В динамике были оценены: толерантность к физической нагрузке (ТФН), параметры ЭхоКГ, плазменные уровни NT-proBNP, интерлейкина (ИЛ) – 1β, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), С-реактивного белка (СРБ), галектина-3 (Гал-3), матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), тканевых ингибиторов металлопротеиназ TIMP-1, TIMP-4, индексы ММР-9/TIMP-1, ММР-9/TIMP-4. Исходно были измерены уровни TES, прогестерона (PGN), дегидроэпиандростерона-сульфата (DHEAS), эстрадиола (E2). По динамике КСО ЛЖ были выделены нереспондеры (снижение КСО ЛЖ <15%), респондеры (снижение КСО ЛЖ >15%, но <30%), суперреспондеры (снижение КСО ЛЖ >30%). **Результаты.** Во II группе была чаще выполнена операция радиочастотной абляции (РЧА) атрио-вентрикулярного соединения (p=0,014), было меньше пациентов с СД (p=0,023), выявлена меньшая длительность QRS (p=0,001), большая ТФН исходно (p=0,022) и в динамике (p=0,018), больше респондеров и суперреспондеров (p=0,007), больший уровень PGN (p=0,028), ИЛ-1β (p=0,020), ИЛ-10 (p=0,013), ФНО-α (p=0,006), меньше E2/TES (p=0,004). При отсутствии исходных различий параметров ЭхоКГ во II группе были отмечены тенденция к большей динамике КСО ЛЖ (p=0,069), конечно-систолического размера ЛЖ (p=0,087), достоверный прирост ФВ ЛЖ (p=0,007). В динамике: в I группе было выявлено снижение NT-proBNP (p=0,015); во II группе – снижение ИЛ-1β (p=0,001), ИЛ-6 (p=0,015), ИЛ-10 (p=0,001), ФНО-α (p=0,001), TIMP-1 (p=0,046), тенденция к снижению Гал-3 (p=0,051). Были отмечены корреляции уровней половых гормонов с параметрами ЭхоКГ, биомаркерами иммунного воспаления, фиброза, NT-proBNP. По данным ROC-анализа, уровень TES не менее 13,8 нмоль/л с чувствительностью 63,4% и специфичностью 76,5% являлся предиктором положительного ответа на СРТ (AUC=0,687; p=0,026). **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о важной физиологической роли половых гормонов в генезе ХСН и ответе на СРТ. Уровни TES, PGN, а также соотношения E2/TES ассоциированы с клинической эффективностью СРТ, ТФН, динамикой структурно-функционального ремоделирования сердца. Бóльшее число респондеров и суперреспондеров на фоне снижения активности иммунного воспаления и фиброза было выявлено в группе с уровнем TES более медианы. Уровень TES не менее 13,8 нмоль/л, вероятно, может быть использован в качестве предиктора положительного ответа на СРТ.

Enina T. N.¹, Kuznetsov V. A.¹, Soldatova A. M.¹, Petelina T. I.²,
Krinochkin D. V.¹, Dyachkov S. M.¹, Rychkov A. Yu.¹, Gorbunova T. Yu.¹

¹ – “Tyumen Cardiology Science Center”, Branch of the Federal State Budgetary Science Institution

“Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Melnikayte 111, Tyumen 625026,

² – Municipal Clinical Hospital #5, Nesterova 34, Nizhny Novgorod 603005

RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF SEX HORMONES AND RESPONSE TO CARDIAC RESYNCHRONISATION THERAPY IN MEN

Keywords: cardiac resynchronisation therapy, sex hormones

For citation: Enina T. N., Kuznetsov V. A., Soldatova A. M., Petelina T. I.,
Krinochkin D. V., Dyachkov S. M. et al. Relationship between levels of sex hormones and response
to cardiac resynchronisation therapy in men. Kardiologiia. 2018;58(57):24–35

SUMMARY

Aim. To study the relationship between levels of sex hormones and effectiveness of cardiac resynchronisation therapy (CRT) in men with chronic heart failure (CHF). **Materials and methods:** The best response to CRT (mean time, 38 [19,0;53,7] months) was identified by a maximum decrease in left ventricular end-systolic volume (LVESV) in 58 men (mean age, 54.8±9.6) with CHF (61% IHD). Based on testosterone (TES) level, patients were divided into group 1 (n=28; 48%) – TES < median value (13.8 nmol/l) and group 2 (n=30; 52%) – TES > median value. Exercise tolerance (ET), echocardiography (EchoCG) parameters, plasma levels of NT-proBNP, interleukin (IL) – 1 β , IL-6, IL-10, tumor necrosis factor α (TNF- α), C-reactive peptide (CRP), galectin-3 (Gal-3), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-1, TIMP-4, and the indexes MMP-9/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-4 were evaluated in dynamics. Levels of TES, progesterone (PGN), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), and estradiol (E2) were measured at baseline. Based on LVESV changes, non-responders (LVESV decrease by <15%), responders (LVESV decrease by >15% but <30%), and super-responders (LVESV decrease by >30%) were identified. **Results:** In group 2, atrial fibrillation (p=0.064) and radiofrequency ablation of atrioventricular connection (p=0.014) were observed more frequently; incidence of diabetes mellitus was lower (p=0.017); QRS was smaller (p=0.001); ET was higher both at baseline (p=0.022) and in dynamics (p=0.018); numbers of responders and super-responders were greater (p=0.007); levels of PGN (p=0.028), IL-1 β (p=0.020), IL-10 (p=0.013), TNF- α (p=0.006) were higher; and E2/TES was lower (p=0.004). While EchoCG parameters did not differ at baseline, group 2 showed a tendency towards greater changes in LVESV (p=0.069) and LV end systolic dimension (p=0.087), and a greater increase in LV ejection fraction (p=0.007). In dynamics: In group 1, a decrease in NT-proBNP was observed (p=0.015); in group 2, decreases in IL-1 β (p=0.001), IL-6 (p=0.015), IL-10 (p=0.001), TNF- α (p=0.001), TIMP-1 (p=0.046), and Gal-3 (p=0.051) were observed. Levels of sex hormones were correlated with EchoCG parameters, biomarkers of immune inflammation, fibrosis, and NT-proBNP. The ROC analysis showed that a TES level not lower than 13.8 nmol/l was a predictor for a positive response to CRT with a sensitivity of 63.4% and specificity of 76.5% (AUC=0.687; p=0.026). **Conclusions:** High levels of TES and PGN were associated with better effectivity of CRT, higher ET, greater proportions of responders and super-responders, and reduced immune inflammation activity and fibrosis. A level of TES not lower than 13.8 nmol/l was a predictor for a positive response to CRT.

Хроническая СН представляет собой сложный комплекс различных патофизиологических механизмов, сопровождающийся мультигормональной недостаточностью [1]. Активно обсуждается роль дефицита половых гормонов в генезе ХСН. Установлена связь уровня тестостерона (TES) с тяжестью ХСН [2], со снижением сердечного выброса [3], толерантности к физической нагрузке (ТФН) [4], вариабельности ритма сердца и истощением барорефлекторной чувствительности [5], увеличением риска повторной госпитализации в течение 90 дней и смертности [6].

Высокий уровень иммунного воспаления может быть причиной ингибирования ферментов, участвующих в стероидогенезе, что приводит к снижению уровня половых гормонов [7]. Заместительная терапия TES может корректировать активность иммунного воспаления при ХСН [8, 9]. Установлено участие стероидов в процессе фиброза путем влияния на активность матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их тканевых ингибиторов (TIMPs) [10].

Современным стандартом лечения больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, имеющих расширенный комплекс QRS, является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), эффективность которой составляет примерно 70%. Ведется активный поиск предикторов положительного ответа на СРТ. Имеются сведения о гендерных различиях ее эффективности [11–14], что предполагает связь уровня половых гормонов с ответом на СРТ.

Цель работы – изучение у мужчин с ХСН взаимосвязи уровня половых гормонов с эффективностью СРТ.

Материалы и методы

В исследование в период с 2010 по 2016 г. было последовательно включено 58 мужчин с ХСН с ФВ ЛЖ менее 35%, с преимущественно II–III ФК ХСН по классификации NYHA из числа включенных в состав «Регистра проведенных операций СРТ в Тюменском кардиологическом научном центре». Обследование пациентов проводилось исходно перед постановкой кардиостимулятора, через 1, 3 месяца и каждые последующие 6 месяцев. Пациенты подписывали информированное согласие на обследование и вмешательство. ФК СН был определен с учетом теста 6-мин ходьбы. В динамике выполнялось ЭхоКГ на аппарате IE 33 (Philips). Были оценены следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), размер ПЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ. ФВ ЛЖ была оценена по методу Симпсона. Ретроспективно по максимальному снижению КСО ЛЖ был оценен лучший срок ответа на СРТ, составивший 38 [19,0;53,7] месяцев. По динамике КСО ЛЖ пациенты были классифицированы: нереспондеры (снижение КСО ЛЖ <15%), респондеры (снижение КСО ЛЖ >15%, но <30%), суперреспондеры (снижение КСО ЛЖ >30%). Были исследованы плазменные уровни N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкинов (ИЛ) – 1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , галектин-3 (Гал-3), матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9), тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1 и TIMP-4) методом твердофазного хими-

люминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич-метод») на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США). Были рассчитаны коэффициенты MMP-9/TIMP-1, MMP-9/TIMP-4. Определение высокочувствительной фракции С-реактивного белка в сыворотке крови было проведено иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Испания) на анализаторе Clima MC-15 (Испания). Исходно методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа были исследованы плазменные уровни TES, прогестерона (PGN), дегидроэпиандростерона-сульфата (DHEAS), эстрадиола (E2).

По уровню медианы TES, равной 13,82 нмоль/л, были выделены группы больных: I группа (n=28; 48%) – TES < медианы; II группа (n=30; 52%) – TES > медианы.

Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данных результаты представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, при ненормальном распределении – как медиана и интерквартильный размах Me [25%; 75%]. Количественные величины сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении в случае межгруппового сравнения использовали U-критерий Манна-Уитни, в случае внутригруппового – критерий Вилкоксона. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 , поправки на непрерывность или точного критерия Фишера. Для выявления связей был использован ранговый корреляционный анализ Спирмена. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности изучаемых факторов был выполнен ROC-анализ.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	I группа, TES < медианы (n=28)	II группа, TES > медианы (n=30)	p
Срок лучшего ответа на СРТ, месяцы	17,0 [4,0; 53,0]	38,0 [18,0; 53,3]	0,167
Возраст, лет	58,5 $\pm$ 8,3	54,0 $\pm$ 8,9	0,056
ИБС (%)	20 [71,4]	18 [60,0]	0,224
ПИКС (%)	10 [35,7]	9 [30,0]	0,207
АКШ (%)	3 [10,7]	0	0,069
ТБКА (%)	7 [25,0]	5 [16,7]	0,508
АГ (%)	21 [75,0]	20 [66,7]	0,547
СД (%)	7 [25,0]	1 [3,3]	0,023
Ожирение (%)	17 [60,7]	14 [46,7]	0,217
ИМТ	33,0 [25,0; 36,8]	29,0 [26,0; 32,3]	0,318
ФК I (%)	1 [3,6]	5 [16,7]	0,108
ФК II (%)	12 [42,9]	17 [56,7]	
ФК III (%)	9 [32,1]	6 [20,0]	
ФК IV (%)	6 [21,4]	2 [6,7]	
Наличие ФП (%)	10 [35,7]	18 [60,0]	0,064
РЧА атрио-вентрикулярного соединения (%)	7 [25,0]	17 [56,7]	0,014
ПБЛНПГ (%)	17 [60,7]	13 [43,3]	0,186
Средняя длительность QRS (мсек)	172,5 [141,0; 193,5]	114,0 [104,5; 164,0]	0,001
Нитраты (%)	4 [14,3]	4 [13,3]	0,572
Дигидропиридиновые блокаторы Са-каналов (%)	4 [14,3]	1 [3,3]	0,138
Дигоксин (%)	13 [46,4]	18 [60,0]	0,3
Статины (%)	19 [67,9]	13 [43,3]	0,071
β -АБ (%)	26 [92,9]	26 [86,7]	0,439
Диуретик (%)	28 [100,0]	25 [83,3]	0,073
АМКР	26 [92,9]	23 [76,7]	0,089
Ингибиторы АПФ/АРА (%)	24 [85,7]/3 [10,7]	20 [66,7]/3 [10,0]	0,132/0,929
Антиаритмики (%)	9 [32,1]	4 [13,3]	0,223
Ответ на СРТ:			0,007
Нереспондеры (%)	14 [50]	4 [13,3]	
Респондеры (%)	7 [25]	9 [30]	
Суперреспондеры (%)	7 [25]	17 [56,7]	

ФК – ФК по классификации NYHA; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; ФП – фибрилляция предсердий; РЧА – радиочастотная абляция; нд – недостоверно ($p > 0,05$); антиаритмики (кордарон, сотагексал); АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Небиволол 5 мг №14, №28

Небилет®

Высокоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³**

**Один раз в сутки¹
Два механизма действия¹
Три показания: АГ,
ИБС: профилактика приступов
стенокардии напряжения;
ХСН (в составе
комбинированной терапии)¹.**

АГ-артериальная гипертензия, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН: небиволол. **Фармакотерапевтическая группа:** селективный блокатор β_1 -адренорецепторов. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза).

Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт ст); синдром слабости синусового узла, включая синоурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перебегающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. **Со стороны ЖКТ:** тошнота, запор, диарея. **Со стороны ССС:** частых нет (нечасто: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно).



Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12

Одобрено 01.2017 RU_Neb_20_2016

Таблица 2. Толерантность к физической нагрузке и показатели ЭхоКГ в группах

Показатель		I группа, TES< медианы (n=28)	II группа, TES>медианы (n=30)	p, между группами
ТФН (м)	исходно	304,5 [166,8; 377,0]	377,0 [319,9; 406,0]	0,022
	в динамике	360,0 [319,0; 406,0]**	406,0 [348,0; 464,0]*	0,018
ΔТФН		58,0 [29,0;174,0]	58,0 [0; 116,0]	0,392
ФК I (%) исходно/в динамике		1 [3,6]/4 [14,3]	5 [16,7]/15 [50,0]	0,108/0,024
ФК II (%) исходно/в динамике		12 [42,9]/18 [64,3]	17 [56,7]/13 [43,3]	
ФК III (%) исходно/в динамике		9 [32,1]/5 [17,9]	6 [20,0]/2 [6,7]	
ФК IV (%) исходно/в динамике		6 [21,4]/1 [3,6]	2 [6,7]/0	
АО (мм)		35,0±3,4	36,0±3,1	0,259
ЛП (мм)	исходно	51,6±6,5	51,5±7,2	0,938
	в динамике	48,5±6,4*	49,2±7,6 [§]	0,696
ПП (мл)	исходно	88,3±36,8	89,9±32,0	0,860
	в динамике	79,0±31,8 ^γ	76,6±30,4 ^ε	0,781
ПЖ (мм)	исходно	30,6±4,8	30,7±3,6	0,936
	в динамике	29,0±4,6	29,1±3,2**	0,979
КСР ЛЖ (мм)	исходно	58,4±7,3	61,9±8,9	0,392
	в динамике	51, 3±9,1 [#]	44,7±8,1 [#]	0,032
КДР ЛЖ (мм)	исходно	66,6±8,7	66,7±8,0	0,966
	в динамике	63,0±9,7**	61,6±8,6**	0,594
КСО ЛЖ (мл)	исходно	157,9±48,7	164,2±55,8	0,646
	в динамике	123,7±54,2**	112,9±57,7**	0,472
КДО ЛЖ (мл)	исходно	232,5±70,7	233,0±64,6	0,979
	в динамике	200,5±80,0**	191,9±65,9**	0,668
ЗС ЛЖ (мм)		10,8±1,7	10,8±1,4	0,931
МЖП (мм)		11,4±2,0	11,0±1,5	0,492
ФВ ЛЖ (%)	исходно	32,3±4,9	30,6±6,3	0,254
	в динамике	39,3±7,8**	43,8±10,5**	0,073
Размер асинергии ЛЖ (%)		13,2±22,2	19,2±22,0	0,499

* – p=0,001; ** – p<0,001 внутри группы; ^γ – p<0,05 внутри группы; ^ε – p=0,066; [§] – p=0,051; ^ε – p=0,003; [#] – p=0,007; нд – недостоверно; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ; ЗС ЛЖ – задняя стенка ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Результаты

Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1. Группы достоверно не различались по возрасту, однако пациенты I группы были незначительно старше (p=0,056). Пациенты II группы реже страдали СД. У них чаще выполнялась операция РЧА атрио-вентрикулярного соединения. На ЭКГ отмечена меньшая длительность комплекса QRS при отсутствии различий между группами в частоте встречаемости полной блокады левой ножки пучка Гиса. Отмечено более редкое назначение статинов и диуретиков. На фоне СРТ в обеих группах наблюдалась положительная динамика показателей ЭхоКГ (табл. 2). Однако во II группе были выявлены тенденция к большей степени уменьшения КСО и КСР ЛЖ, достоверно больший прирост ФВ ЛЖ (табл. 3). Кроме того, число респондеров и суперреспондеров было достоверно больше во II группе. В обеих группах на фоне СРТ увеличилась ТФН.

Однако как исходно, так и в динамике ТФН во II группе была выше. В I группе на фоне СРТ 15 (53,5%) больных улучшили ТФН: на 1 ФК (13 больных, 46,4%) и на 2 ФК (2 больных, 7,1%). Во II группе 16 (53,3%) больных улучшили ТФН: на 1 ФК (13 больных, 43,3%) и на 2 ФК (3 больных, 10%). Однако во II группе число пациентов, достигших I ФК на фоне СРТ, было большим – 15 (50%) против 4 (14,3%) в I группе (табл. 2). Во II группе наряду с большим уровнем TES была выявлена более высокая концентрация PGN, а также более низкие значения коэффициента E2/TES, при отсутствии достоверных различий показателей DHEAS и E2 (табл. 4). Кроме того, в этой же группе исходно были отмечены более высокие концентрации ИЛ-1β, ИЛ-10, ФНО-α, Гал-3. В динамике в I группе было выявлено только достоверное снижение уровня NT-proBNP, во II группе – снижение ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, TIMP-1, Гал-3 (табл. 5–6).

Были отмечены статистически значимые, но слабые и средние корреляции уровня половых гормонов с изучаемыми биомаркерами иммунного воспаления, фиброза, NT-proBNP, ИМТ, показателями ЭхоКГ (табл. 7), и, вероятно, для получения более значимых корреляций необходим более сложный субгрупповой анализ.

ROC-анализ показал, что из изучаемых половых стероидов только уровень TES не менее 13,8 нмоль/л может быть использован в качестве предиктора положительного ответа на СРТ с чувствительностью 63,4% и специфичностью 76,5% (AUC=0,687; $p=0,026$) (рис. 1), хотя, учитывая ограничения данного исследования, этот факт требует дополнительного изучения в более крупной выборке пациентов.

Обсуждение

В анализируемой литературе мы не встретили данных о влиянии половых гормонов на эффективность СРТ.

Таблица 3. Степень изменения показателей ЭхоКГ на фоне СРТ

Показатель	I группа, TES < медианы (n=28)	II группа, TES > медианы (n=30)	p, между группами
ΔЛП (мм)	-2,4±3,2	-2,2±6,0	0,905
ΔПП (мм)	-9,5±24,1	-17,5±26,2	0,270
ΔПЖ (мм)	-1,2±3,5	-1,7±3,1	0,567
ΔКСР ЛЖ (мм)	-6,8±8,6	-13,5±5,0	0,087
ΔКДР ЛЖ (мм)	-3,7±4,7	-5,0±4,3	0,290
ΔКДО ЛЖ (мл)	-33,3±40,8	-41,1±36,5	0,462
ΔКСО ЛЖ (мл)	-35,3±32,8	-51,4±32,2	0,069
Δ ФВ ЛЖ (%)	7,1±6,9	13,2±9,1	0,006

НД – недостоверно; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ.

Таблица 4. Уровни половых гормонов в группах

Показатель	Референтные значения показателя	I группа, TES < медианы (n=28)	II группа, TES > медианы (n=30)	p, между группами
TES (нмоль/л)	6,9–28,1	11,0 [9,9; 12,4]	19,5 [16,4; 27,9]	<0,001
PGN (нмоль/л)	0–2,39	1,4 [0,9; 1,7]	1,7 [0,9; 2,1]	0,028
DHEAS (мкг/дл)	80–156	66,9 [31,2; 122,0]	55,6 [34,5; 162,5]	0,583
E2 (пг/мл)	0–56	32,6 [24,2; 44,7]	38,1 [32,4; 49,6]	0,519
E2/TES (ед)		3,0 [2,1; 4,3]	1,9 [1,2; 2,8]	0,004

TES – тестостерон; PGN – прогестерон; DHEAS – дегидроэпиандростерона сульфат; E2 – эстрадиол.

Таблица 5. Маркеры иммунного воспаления в группах

Показатель	Референтные значения показателя	I группа, TES < медианы (n=28)	II группа, TES > медианы (n=30)	p, между группами
ИЛ-1β (пг/мл)	исходно	3,2 [2,6; 4,1]	4,1 [3,5; 5,0]	0,020
	в динамике	3,0 [2,5; 3,7]	2,8 [2,3; 3,8]*	0,907
Δ ИЛ-1β (пг/мл)		-0,18 [-0,91; 0,20]	-1,44 [-2,53; 0,01]	0,045
ИЛ-6 (пг/мл)	исходно	3,0 [2,4; 4,2]	3,2 [2,3; 7,2]	0,521
	в динамике	2,5 [2,2; 4,9]	2,5 [2,0; 3,3]*	0,587
Δ ИЛ-6 (пг/мл)		0,01 [-1,01; 1,07]	-0,65 [-4,98; 0,33]	0,112
ИЛ-10 (пг/мл)	исходно	2,4 [1,6; 4,2]	4,5 [2,6; 5,0]	0,012
	в динамике	2,2 [1,8; 4,1]	2,2 [1,6; 3,2]**	0,801
Δ ИЛ-10 (пг/мл)		-0,01 [-0,58; 0,31]	-0,87 [-3,10; 0,19]	0,018
ФНО-α (пг/мл)	исходно	8,1 [4,2; 10,3]	10,2 [8,5; 11,6]	0,006
	в динамике	5,3 [4,3; 9,8]	5,6 [3,2; 7,0]**	0,683
Δ ФНО-α (пг/мл)		-1,43 [0,310; 1,52]	-4,23 [-8,33; -2,26]	0,335
СРБ (г/л)	исходно	2,9 [2,3; 7,1]	3,2 [1,6; 7,3]	0,706
	в динамике	4,1 [2,4; 6,3]	3,7 [1,6; 6,0]	0,663
Δ СРБ (г/л)		-0,16 [-2,14; 2,35]	-0,47 [-2,15; 2,02]	0,850

* – $p < 0,05$ в группе; * – $p = 0,001$ в группе; ** – $p < 0,001$ в группе;

ИЛ-интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 6. NT-proBNP и маркеры фиброза в группах

Показатель		Референтные значения показателя	I группа, TES < медианы (n=28)	II группа, TES > медианы (n=30)	p, между группами
NT-proBNP (пг/мл)	исходно	до 125	1790,0 [1021,0; 5660,0]	1814,0 [957,8; 4615,8]	0,394
	в динамике		1177,5 [760,5; 2552,0]*	1196,0 [610,0; 2958,0]	0,588
Гал-3 (нг/мл)	исходно	0,62–6,25	0,30 [0,11; 0,89]	0,62 [0,27; 12,16]	0,062
	в динамике		0,41 [0,11; 1,12]	0,26 [0,12; 0,69]†	0,682
ММР-9 (нг/мл)	исходно	2,0–139,4	148,4 [134,4; 190,6]	164,6 [115,5; 200,7]	0,688
	в динамике		170,4 [121,2; 232,3]	152,0 [130,3; 210,8]	0,371
TIMP-1 (нг/мл)	исходно	92–116	391,7 [210,1; 517,4]	432,2 [316,0; 502,0]	0,477
	в динамике		267,2 [158,1; 404,7]	292,4 [242,2; 415,0]*	0,712
TIMP-4 (нг/мл)	исходно	214–10000	2216,5 [1646,9; 2736,9]	2543,7 [1660,7; 3700,8]	0,187
	в динамике		2422,1 [1811,7; 2981,8]	1977,3 [1594,2; 2685,7]	0,917
ММР-9/TIMP-1 (ед)	исходно		0,34 [0,25; 0,51]	0,38 [0,23; 0,63]	0,284
	в динамике		0,67 [0,32; 1,34]	0,51 [0,30; 0,81]	0,249
ММР-9/TIMP-4 (ед)	исходно		0,08 [0,05; 0,12]	0,06 [0,05; 0,10]	0,989
	в динамике		0,07 [0,05; 0,12]	0,09 [0,05; 0,11]	0,671

* – $p < 0,05$; † – $p = 0,051$; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, Гал-3 – галектин-3, ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9, TIMP-1 и 4 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 и 4.

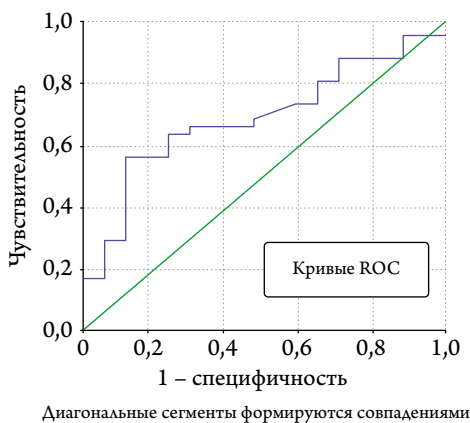
Таблица 7. Корреляции половых гормонов

Показатель		PGN	DHEAS	E2	E2/TES
I группа	ИЛ-10	$r = 0,533$; $p = 0,026$			
	TIMP-1	$r = 0,518$; $p = 0,048$			
	TIMP-4		$r = -0,671$; $p = 0,004$		
	NT-proBNP		$r = -0,599$; $p = 0,031$		
	ИМТ	$r = -0,499$; $p = 0,035$			
	ЛП			$r = 0,658$; $p = 0,002$	$r = 0,589$; $p = 0,008$
	ΔКДР ЛЖ			$r = 0,505$; $p = 0,032$	
	ΔКДО ЛЖ			$r = 0,580$; $p = 0,012$	
	ΔКСО ЛЖ			$r = 0,467$; $p = 0,050$	
II группа	ИЛ-6		$r = -0,543$; $p = 0,011$	$r = 0,519$; $p = 0,016$	
	ИЛ-10	$r = 0,710$; $p < 0,001$			
	TIMP-1	$r = 0,693$; $p = 0,004$			
	NT-proBNP		$r = -0,566$; $p = 0,007$		
	ИМТ		$r = 0,573$; $p = 0,003$		
	ФВ ЛЖ			$r = 0,467$; $p = 0,021$	
	КСО ЛЖ			$r = -0,444$; $p = 0,030$	
	ИМТ		$r = 0,306$; $p = 0,043$		
	ФВ ЛЖ			$r = 0,346$; $p = 0,020$	
Общая группа	КСО ЛЖ			$r = -0,292$; $p = 0,051$	
	ЗСАЖ		$r = 0,349$; $p = 0,022$		

PGN – прогестерон, DHEAS – дегидроэпиандростерона сульфат, E2 – эстрадиол, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, TIMP 1 и 4 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 и 4, ИЛ – интерлейкин, ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ, ЗС ЛЖ – задняя стенка ЛЖ.

Однако активно обсуждается роль дефицита андрогенов в развитии и прогрессировании ХСН [15]. Имеется опыт применения гормонозаместительной терапии TES у больных ХСН [9, 16], в том числе у женщин [17]. Данные о связи уровня TES с возрастом противоречивы. В Массачусетском исследовании старения мужчин

(Massachusetts Male Aging Study) установлено, что уровень TES достигает наивысшего значения к 30 годам [18], после чего он начинает снижаться на 1–2% ежегодно [19]. Однако по другим данным, корреляция TES с возрастом у здоровых мужчин отрицается [20]. Была выявлена ассоциация снижения TES с наличием острого или хрониче-



Диагональные сегменты формируются совпадениями

Рис. 1. ROC-кривая уровня TES (AUC=0,687; $p=0,026$)

ского заболевания, а также с повышенным ИМТ [20–22]. В работе Jankowska E. A. с соавт. у мужчин с ХСН дефицит TES был выявлен у 62% в возрасте 45 лет или моложе, у 22% в возрасте от 46 до 55 лет и у 36% в возрасте 66 лет и старше [3]. В нашей работе средний возраст включенных в исследование мужчин составил $54,8 \pm 9,6$ лет, а средний уровень TES – $16,5 \pm 9,7$ нмоль/л. У 20 (34,5%) больных были определены уровни TES ниже референтных (международный стандарт менее 12,0 нмоль/л). Между группами не было отмечено достоверных различий ИМТ, а также не выявлено статистически значимых связей TES с ИМТ. Однако положительная связь DHEAS с ИМТ в общей группе и во II группе, а также отрицательная связь PGN с ИМТ в I группе могут свидетельствовать о взаимосвязи ИМТ с уровнем половых стероидов (табл. 7). Вполне закономерным выглядит больший дефицит андрогенов в группе I в связи с тем, что пациенты в этой группе были старше, у них наблюдалось более длительное течение ХСН и было больше пациентов с СД.

Ранее было отмечено влияние TES на реполяризацию желудочков, длительность интервала QT, сопряженные с аритмогенезом [23]. В эксперименте на животных было показано увеличение аритмий на фоне терапии TES вследствие усиления адренергической активности [24]. В нашем исследовании тенденция к большей частоте встречаемости тахисистолической формы фибрилляции предсердий (ФП) и в связи с чем достоверно большей частоте выполненной операции РЧА атрио-вентрикулярного соединения была отмечена в группе с более высоким уровнем TES, что поддерживает идею о связи уровня TES с нарушением ритма сердца. Однако во Фрамингемском исследовании была отмечена связь низкого уровня TES с частотой ФП, особенно у лиц старше 80 лет [25]. В то же время *in vitro* было показано, что воспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) отрицательно влияют на стероидогенез, в то время как инсулин увеличивает синтез TES [7] при отсутствии резистентности к инсулину [26]. Во II группе наряду с более высоким уровнем

современный диуретик
Тригрим[®]
торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность¹
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

¹Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

²Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

акрихин
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН

142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

TES была отмечена большая активность иммунного воспаления и фиброза, что подтверждает их роль в генезе ФП и согласуется с данными литературы [27, 28]. Вероятно, задействованы факторы, нами не учитываемые (в частности, уровень инсулина). Группы достоверно различались по частоте СД, что подразумевает различный уровень инсулина в группах, и, возможно, наличие резистентности к нему в I группе, что может привести к неспособности инсулина стимулировать синтез TES и, кроме того, способствовать гипогонадизму. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В ряде экспериментальных работ были продемонстрированы иммуномодулирующие свойства TES. Была отмечена способность TES снижать уровни провоспалительных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции [29], уменьшать экспрессию и секрецию ФНО- α и ИЛ-1 β [30], повышать уровень ИЛ-10 и уменьшать избыточную продукцию коллагена за счет подавления синтеза ФНО- α и снижения уровня MMP-9 [31], подавлять активность MMPs [32], демонстрируя дозозависимый эффект [33]. Большинство клинических исследований касалось изучения ассоциаций между уровнем TES и СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β : по одним данным, наблюдалось достоверное снижение их уровня на фоне терапии TES, по другим – без существенных изменений [9, 34]. В единичных исследованиях было показано увеличение уровня ИЛ-10 на фоне гормонозаместительной терапии TES [8]. К сожалению, обсервационное исследование не позволяет определить, с чем была связана динамика конкретных маркеров. Однако мы можем предположить, что более выраженное снижение активности иммунного воспаления во II группе ассоциировано с иммуномодулирующими свойствами более высокого уровня половых стероидов (TES, PGN) на фоне эффективного сочетания двух интервенционных вмешательств – имплантации СРТ и операции РЧА атрио-вентрикулярного соединения.

На фоне СРТ в группах наблюдалась положительная динамика показателей ЭхоКГ (табл. 4). Однако степень изменения ряда параметров ЭхоКГ была более выражена во II группе (табл. 5). Участие половых стероидов в ремоделировании сердца обсуждается в литературе. Установлено влияние TES на активность MMPs и TIMPs [10], на внутриклеточный Ca^{2+} -гомеостаз, обеспечивающий функцию сокращения миокарда [35]. Влияние заместительной терапии TES на сократительную способность сердца противоречиво: в одних исследованиях было отмечено увеличение ФВ ЛЖ [9], в других – нет [36]. Отмеченные нами корреляции уровня половых гормонов со структурно-функциональными показателями сердца могут свидетельствовать об их влиянии на процесс ремоделирования, механизм которого требует дальнейшего изучения (табл. 7).

На фоне СРТ в группах достоверно увеличилась ТФН. Однако как исходно, так и в динамике ТФН была выше во II группе. На фоне СРТ ФК в I группе улучшили 15 (53,5%) больных, во II группе 16 (53,3%) больных. Однако во II группе число пациентов, достигших I ФК на фоне СРТ, было большим – 15 (50%) против 4 (14,3%) в I группе (табл. 2). По данным литературы, у больных ХСН снижение TES отрицательно коррелирует с ТФН [4]. Заместительная терапия TES у больных ХСН сопровождается увеличением ТФН [9]. В работе Ukkola O. с соавт. в группе больных с СД наряду с более низкими уровнями TES была отмечена более низкая ТФН [37]. Связь гипогонадизма с развитием СД была отмечена ранее в ряде работ [37–39] и согласуется с нашим исследованием.

Роль PGN в генезе ХСН не изучена. Однако в исследовании пожилых шведских мужчин и женщин была выявлена ассоциация PGN с увеличением распространенности ХСН [40]. В экспериментальных работах были показаны кардиопротективные эффекты PGN: иммуносупрессивный [41, 42], антимиералокортикоидный [43, 44], антиапоптотический [45]. Более высокие уровни PGN и TES во II группе могли способствовать большему снижению активности иммунного воспаления и фиброза. Выявленная связь PGN с ИЛ-10 может свидетельствовать о его противовоспалительных свойствах, а корреляция с TIMP-1 поддерживает идею о влиянии на ремоделирование внеклеточного матрикса путем увеличения синтеза коллагена. В условиях эксперимента была показана способность PGN [45] и TIMP-1 [46] ингибировать процесс апоптоза кардиомиоцитов. Синергизм PGN с TIMP-1 может представлять собой важный фактор в структурно-функциональном ремоделировании сердца, в противостоянии деградации внеклеточного матрикса на фоне цитокиновой агрессии.

Биологическая роль DHEAS и его сульфитной формы до сих пор не раскрыта. В процессе его метаболизма образуются TES и дигидротестостерон. Считают, что он является естественным антагонистом кортизола и обладает множественным протекторным действием [47]. Отрицательная связь DHEAS с NT-proBNP подтверждает снижение его уровня пропорционально тяжести ХСН, а высокодостоверная связь с TIMP-4 в I группе может свидетельствовать о его участии в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса. Отрицательная связь DHEAS с ИЛ-6 во II группе подчеркивает его иммуносупрессорные свойства.

Значение эстрогенов для мужского организма также до конца не ясно. Это гормоны с мощными плеiotропными эффектами, оказывающие влияние на иммунокомпетентные клетки через эстрогеновые рецепторы типа ER (гормон-рецепторы) и GPR30, активирующие

G-белки, являющиеся внутриклеточными передатчиками сигналов [48]. Установлена зависимость противовоспалительного влияния эстрогенов от возраста вследствие снижения экспрессии ER-рецепторов [49]. У мужчин до 80% эстрогенов образуется из TES в результате процесса ароматизации, активность которого с возрастом повышается, в связи с чем пожилые мужчины нередко могут иметь высокие уровни эстрадиола, даже выше, чем у женщин аналогичного возраста в постменопаузе [50]. Эффекты эстрогенов в мужском организме могут быть физиологическими и патофизиологическими в зависимости как от абсолютного уровня в плазме и клетках, так и их соотношения с TES (эстрадиол/тестостерон), которое является важнейшей гормональной константой у мужчин [51]. Отмеченная нами положительная корреляция E2 с ИЛ-6 во II группе свидетельствует о возможных негативных влияниях эстрогенов у мужчин и согласуется с данными литературы, подтверждающими наличие позитивной ассоциации E2 с ИЛ-6 у мужчин в возрасте [52], в то время как TES с ИЛ-6 имеет отрицательную связь [53]. В то же время в литературе обсуждается иммуносупрессивный эффект E2 [54, 55]. Известна способность E2 путем ингибирования ФНО- α препятствовать деградации коллагена, катаболизму внеклеточного матрикса [56, 57]. Считают, что эстрогены крайне необходимы для мужского организма, поскольку с ними TES может более эффективно выполнять свои физиологические функции. В анализируемых нами группах не выявлено достоверных различий уровня E2. Однако соотношение E2/TES было высоко достоверно различным. В эксперименте определенное соотношение E2/TES (5:1) оказывает значительное антиапоптотическое действие, благоприятно влияет на снижение липидных поражений, уменьшая образование пенных клеток, повреждение эндотелия, модулируя функцию системы коагуляции и ингибируя воспаление [58]. Во II группе наряду со снижением активности иммунного воспаления было отмечено снижение уровня TIMP-1 на 32,4% ($p < 0,05$) и тенденция к снижению уровня Гал-3 на 58,1% ($p = 0,051$), играющих важную роль в ремоделировании сердца.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной физиологической роли половых гормонов в генезе ХСН и в ответе на СРТ. Уровни TES, PGN, а также соотношения E2/TES ассоциированы с клинической эффективностью СРТ, ТФН, динамикой структурно-функционального ремоделирования сердца. Бóльшее число респондеров и супререспондеров на фоне снижения активности иммунного воспаления и фиброза было выявлено в группе с уровнем TES более медианы. Уровень TES не менее 13,8 нмоль/л, вероятно, может быть использован в качестве предиктора положительного ответа на СРТ.

Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией*



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее// Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension// Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

Недостатком нашего исследования является небольшое число пациентов, в том числе с тахисистолической формой ФП, при которой улучшение симптоматики и увеличение ФВ ЛЖ может отмечаться за счет снижения ЧСС, а не за счет эффектов СРТ. У нас нет данных о воспроизводимости одно-

кратного измерения уровня ТЕС. В связи с чем возможность использования уровня ТЕС в качестве предиктора ответа на СРТ требует уточнения в более крупной выборке пациентов.

Конфликт интересов не заявлен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Arcopinto M, Salzano A, Bossone E, Ferrara F, Bobbio E, Sirico D et al. Multiple hormone deficiencies in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:421–3. DOI:10.1016/j.ijcard. 2015.02.055
2. Sacca L. Heart Failure as a Multiple Hormonal Deficiency Syndrome. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2 (2):151–6. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 108.821892
3. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Kalicińska E, Banasiak W, Ponikowski P. Testosterone deficiency in men with heart failure: pathophysiology and its clinical, prognostic and therapeutic implications. *Kardiologia Polska*. 2014;72 (5):403–9. DOI:10.5603/KP. a2014.0025
4. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W et al. Reduction in Circulating Testosterone Relates to Exercise Capacity in Men With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15 (5):442–50. DOI:10.1016/j.cardfail. 2008.12.011
5. Rydlewska A, Maj J, Katkowski B, Biel B, Ponikowska B, Banasiak W et al. Circulating testosterone and estradiol, autonomic balance and baroreflex sensitivity in middle-aged and elderly men with heart failure. *The Aging Male*. 2013;16 (2):58–66. DOI:10.3109/13685538. 2013.768979
6. Santos MR dos, Sayegh ALC, Groehs RVR, Fonseca G, Trombetta IC, Barretto ACP et al. Testosterone Deficiency Increases Hospital Readmission and Mortality Rates in Male Patients with Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Интернет]*. 2015 [цитируется по 6 июль 2018 г.]; DOI:10.5935/abc. 20150078
7. Leisegang K, Henkel R. The in vitro modulation of steroidogenesis by inflammatory cytokines and insulin in TM3 Leydig cells. *Reproductive Biology and Endocrinology [Интернет]*. 2018 [цитируется по 6 июль 2018 г.];16 (1). DOI:10.1186/s12958-018-0341-2
8. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The Effect of Testosterone Replacement on Endogenous Inflammatory Cytokines and Lipid Profiles in Hypogonadal Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89 (7):3313–8. DOI:10.1210/jc. 2003–031069
9. Wang W, Jiang T, Li C, Chen J, Cao K, Qi L-W 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):E269–77. DOI:10.21037/jtd. 2016.03.39
10. Wang X-F, Qu X-Q, Zhang T-T, Zhang J-F. Testosterone suppresses ventricular remodeling and improves left ventricular function in rats following myocardial infarction. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;9 (4):1283–91. DOI:10.3892/etm. 2015.2269
11. Enina T. N., Kuznetsov V. A., Soldatova A. M., Petelina T. I., Krinochkin D. V., Rychkov A. Yu. et al. Biochemical aspects of gender differences in response to cardiac resynchronization therapy. *Russian Heart Journal*. 2017;17 (2):103–9. DOI:10.18087/rhj. 2017.2.2323
12. Zusterzeel R, Spatz ES, Curtis JP, Sanders WE, Selzman KA, Piña IL et al. Cardiac resynchronization therapy in women versus men: observational comparative effectiveness study from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8 (2 Suppl 1):S4–11. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES. 114.001548
13. Cheng Y-J, Zhang J, Li W-J, Lin X-X, Zeng W-T, Tang K et al. More favorable response to cardiac resynchronization therapy in women than in men. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7 (5):807–15. DOI:10.1161/CIRCEP. 113.001786
14. Biton Y, Zareba W, Goldenberg I, Klein H, McNitt S, Polonsky B et al. Sex Differences in Long-Term Outcomes With Cardiac Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure Patients With Left Bundle Branch Block. *J Am Heart Assoc*. 2015;4 (7). DOI:10.1161/JAHA. 115.002013
15. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M, Mizuno Y, Nishiyama K, Tsunoda R et al. The Plasma Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate Are Decreased in Patients with Chronic Heart Failure in Proportion to the Severity 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85 (5):1834–40. DOI:10.1210/jcem. 85.5.6568
16. Mirdamadi A, Garakyaraghi M, Pourmoghaddas A, Bahmani A, Mahmoudi H, Gharipour M. Beneficial Effects of Testosterone Therapy on Functional Capacity, Cardiovascular Parameters, and Quality of Life in Patients with Congestive Heart Failure. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–7. DOI:10.1155/2014/392432
17. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M et al. Testosterone Therapy in Women With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56 (16):1310–6. DOI:10.1016/j. jacc. 2010.03.090
18. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, Disease, and Changing Sex Hormone Levels in Middle-Aged Men: Results of the Massachusetts Male Aging Study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;73 (5):1016–25. DOI:10.1210/jcem-73-5-1016
19. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD et al. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87 (2):589–98. DOI:10.1210/jcem. 87.2.8201
20. Liu Z, Liu J, Shi X, Wang L, Yang Y, Tao M. Dynamic alteration of serum testosterone with aging: a cross-sectional study from Shanghai, China. *Reproductive Biology and Endocrinology [Интернет]*. 2015 [цитируется по 6 июль 2018 г.];13 (1). DOI:10.1186/s12958-015-0107-z
21. Shores MM, Matsumoto AM. Testosterone, aging and survival: biomarker or deficiency. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2014;21 (3):209–16. DOI:10.1097/MED. 0000000000000057
22. Čulić V, Bušić Ž. Testosterone levels and heart failure in obese and non-obese men. *International Journal of Cardiology*. 2014;176 (3):1163–6. DOI:10.1016/j. ijcard. 2014.07.253
23. Bušić Ž, Čulić V. Central and peripheral testosterone effects in men with heart failure: An approach for cardiovascular research. *World Journal of Cardiology*. 2015;7 (9):504. DOI:10.4330/wjc. v7. i9.504
24. Tsai W-C, Lee T-I, Chen Y-C, Kao Y-H, Lu Y-Y, Lin Y-K et al. Testosterone replacement increases aged pulmonary vein and left atrium arrhythmogenesis with enhanced adrenergic activity. *International Journal of Cardiology*. 2014;176 (1):110–8. DOI:10.1016/j. ijcard. 2014.06.054
25. Magnani JW, Moser CB, Murabito JM, Sullivan LM, Wang N, Ellnor PT et al. Association of Sex Hormones, Aging, and Atrial Fibrillation in Men: The Framingham Heart Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7 (2):307–12. DOI:10.1161/CIRCEP. 113.001322
26. Kinyua AW, Doan KV, Yang DJ, Huynh MKQ, Choi Y-H, Shin DM et al. Insulin Regulates Adrenal Steroidogenesis by Stabilizing SF-1 Activity. *Scientific Reports [Интернет]*. 2018 [цитируется по 6 июль 2018 г.];8 (1). DOI:10.1038/s41598-018-23298-2
27. Oikonomou E, Zografos T, Papamikroulis G-A, Siasos G, Vogiati G, Theofilis P et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure. *Curr Med Chem*. 2017; DOI:10.2174/092986732466617083 0100424

28. Pathak R, Sen J, Mehta A, Wong C, Alasady M, Lau D et al. Biomarkers and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24: S185. DOI:10.1016/j.hlc.2015.06.172
29. Norata GD, Tibolla G, Seccomandi PM, Poletti A, Catapano AL. Dihydrotestosterone Decreases Tumor Necrosis Factor- α and Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in Human Endothelial Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(2):S46–S4. DOI:10.1210/jc.2005–1664
30. Corcoran MP, Meydani M, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Dillard A, Lamon-Fava S. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women. *J Endocrinol*. 2010;206(2):217–24. DOI:10.1677/JOE-10–0057
31. Zhang Y-Z, Xing X-W, He B, Wang L-X. Effects of Testosterone on Cytokines and Left Ventricular Remodeling Following Heart Failure. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2007;20(6):847–52. DOI:10.1159/000110444
32. Ishikawa T, Harada T, Kubota T, Aso T. Testosterone inhibits matrix metalloproteinase-1 production in human endometrial stromal cells in vitro. *Reproduction*. 2007;133(6):1233–9. DOI:10.1530/rep.1.01089
33. Freeman BM, Mountain DJH, Brock TC, Chapman JR, Kirkpatrick SS, Freeman MB et al. Low testosterone elevates interleukin family cytokines in a rodent model: a possible mechanism for the potentiation of vascular disease in androgen-deficient males. *Journal of Surgical Research*. 2014;190(1):319–27. DOI:10.1016/j.jss.2014.03.017
34. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the Cardiovascular System: A Comprehensive Review of the Clinical Literature. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):e000272 – e000272. DOI:10.1161/JAHA.113.000272
35. Ayaz O, Howlett SE. Testosterone modulates cardiac contraction and calcium homeostasis: cellular and molecular mechanisms. *Biology of Sex Differences* [Интернет]. 2015 [цитируется по 6 июль 2018 г.];6(1). DOI:10.1186/s13293-015-0027-9
36. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA et al. Testosterone Supplementation in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(3):315–21. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965632
37. Ukkola O, Huttunen T, Puurunen V-P, Piira O-P, Niva J, Lepojärvi S et al. Total testosterone levels, metabolic parameters, cardiac remodeling and exercise capacity in coronary artery disease patients with different stages of glucose tolerance. *Annals of Medicine*. 2013;45(3):206–12. DOI:10.3109/07853890.2012.711951
38. Zheng R, Cao L, Cao W, Chu X, Hu Y, Zhang H et al. Risk Factors for Hypogonadism in Male Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:1–8. DOI:10.1155/2016/5162167
39. Aboelnaga M, Elshahawy H. Prevalence and predictors for low total testosterone levels among male type 2 diabetic patients: an Egyptian experience. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2016;3381–7. DOI:10.18203/2320–6012.ijrms20162298
40. Nilsson SE, Fransson E, Brismar K. Relationship between serum progesterone concentrations and cardiovascular disease, diabetes, and mortality in elderly Swedish men and women: An 8-Year prospective study. *Gender Medicine*. 2009;6(3):433–43. DOI:10.1016/j.genm.2009.09.011
41. Lei B, Mace B, Dawson HN, Warner DS, Laskowitz DT, James ML. Anti-Inflammatory Effects of Progesterone in Lipopolysaccharide-Stimulated BV-2 Microglia. Peterson KE, редактор. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e103969. DOI:10.1371/journal.pone.0103969
42. Goddard LM, Ton AN, Org T, Mikkola HKA, Iruela-Arispe ML. Selective suppression of endothelial cytokine production by progesterone receptor. *Vascular Pharmacology*. 2013;59(1–2):36–43. DOI:10.1016/j.vph.2013.06.001
43. Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, Grossmann C, Gruber U, Oelkers W et al. Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(6):789–99. PMID:12039699
44. Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*. 2003;68(10–13):891–905. PMID:14667981
45. Morrissey S, Xu B, Aguilar D, Zhang J, Chen QM. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes: Progesterone induces cytoprotection. *Aging Cell*. 2010;9(5):799–809. DOI:10.1111/j.1474–9726.2010.00619.x
46. Uchinaka A, Kawaguchi N, Mori S, Hamada Y, Miyagawa S, Saito A et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -3 improves cardiac function in an ischemic cardiomyopathy model rat. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(21–22):3073–84. DOI:10.1089/ten.TEA.2013.0763
47. Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):13. DOI:10.17650/2070-9781-2015-1-13-22
48. Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Иванов Н. В. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов. *Артериальная Гипертензия*. 2015;21(4):349–55. [Shishkin A. N., Hudiakova N. V., Pchelin I. Yu., Ivanov N. V. Pathogenic aspects of the cardiovascular effects of estrogens. *Arterial Hypertension*. 2015;21(4):349–55]
49. Bowling MR, Xing D, Kapadia A, Chen Y-F, Szalai AJ, Oparil S et al. Estrogen Effects on Vascular Inflammation Are Age Dependent: Role of Estrogen Receptors. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(7):1477–85. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.303629
50. Rothman MS, Carlson NE, Xu M, Wang C, Swerdloff R, Lee P et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Steroids*. 2011;76(1–2):177–82. DOI:10.1016/j.steroids.2010.10.010
51. Калиниченко С. Ю., Тюзиков И. А. Практическая андрология. – М.: Практическая медицина; 2009. 400 с. [Kalinichenko S. Yu., Tyuzikov I. A. Practical andrology. – M.: Practical medicine, 2009. – 400p.] ISBN: 978-5-98811-136-8
52. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, Bandinelli S, Metter EJ, Artoni A et al. Estradiol and Inflammatory Markers in Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(2):518–22. DOI:10.1210/jc.2008–0940
53. Maggio M, Basaria S, Ble A, Lauretani F, Bandinelli S, Ceda GP et al. Correlation between Testosterone and the Inflammatory Marker Soluble Interleukin-6 Receptor in Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(1):345–7. DOI:10.1210/jc.2005–1097
54. Xing D, Oparil S, Yu H, Gong K, Feng W, Black J et al. Estrogen Modulates NF κ B Signaling by Enhancing I κ B α Levels and Blocking p65 Binding at the Promoters of Inflammatory Genes via Estrogen Receptor- β . Kovats S, редактор. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e36890. DOI:10.1371/journal.pone.0036890
55. Xing D, Feng W, Miller AP, Weathington NM, Chen Y-F, Novak L et al. Estrogen modulates TNF- α -induced inflammatory responses in rat aortic smooth muscle cells through estrogen receptor- β activation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;292(6):H2607–12. DOI:10.1152/ajpheart.01107.2006
56. Janicki J, McLarty J, Li J, Levick S. Estrogen modulates the influence of cardiac inflammatory cells on function of cardiac fibroblasts. *Journal of Inflammation Research*. 2013;99. DOI:10.2147/JIR.S48422
57. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(5):H628–640. DOI:10.1152/ajpheart.00859.2013
58. Dai W, Ming W, Li Y, Zheng H, Wei C, Rui Z et al. Synergistic Effect of a Physiological Ratio of Estradiol and Testosterone in the Treatment of Early-stage Atherosclerosis. *Archives of Medical Research*. 2015;46(8):619–29. DOI:10.1016/j.arcmed.2015.11.003