

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: 618.173:616.4:616.12-008.46



## Гормональные паттерны в генезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин в постменопаузе

Т. Н. Енина, Н. Е. Широков, Т. И. Петелина,  
Е. А. Горбатенко, Е. В. Зуева, И. А. Репина,  
А. С. Давидчук, Л. И. Гапон

Тюменский кардиологический научный центр — филиал  
Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения «Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»,  
Тюмень, Россия

### Контактная информация:

Енина Татьяна Николаевна,  
Тюменский кардиологический научный  
центр — филиал ФГБНУ Томский  
НИМЦ РАН,  
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,  
Россия, 625026.  
E-mail: enina@infarkta.net

*Статья поступила в редакцию  
02.09.25 и принята к печати 24.11.25.*

### Резюме

**Актуальность.** Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является сложным синдромом с различными патофизиологическими механизмами, в основе которых лежат множественные комбинации составляющих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-гонадной системы вследствие возрастной перестройки, компонентом которой является фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Не изучены взаимоотношения ФСГ и других половых гормонов (ПГ) при СНсФВ, что определяет актуальность нашего исследования. **Цель исследования** — оценить клинические, эхокардиографические параметры у женщин в постменопаузе с различным уровнем ФСГ во взаимосвязи с другими ПГ, биомаркерами иммунной, симпатoadреналовой регуляции, фиброобразования. **Материалы и методы.** Обследовано 98 женщин в постменопаузе ( $67,0 \pm 5,2$  года). При диастолическом стресс-тесте выделены группы с и без СН, в каждой определена медиана ФСГ, по уровню которой выделено 4 подгруппы: 1 ( $n = 18$ ) — без СН с  $\text{ФСГ} < \text{медианы}$ , 2 ( $n = 19$ ) — без СН с  $\text{ФСГ} \geq \text{медианы}$ , 3 ( $n = 30$ ) — с СН с  $\text{ФСГ} < \text{медианы}$ , 4 ( $n = 31$ ) — с СН с  $\text{ФСГ} \geq \text{медианы}$ . Изучены репродуктивные факторы, ПГ, биомаркеры воспаления, фиброза, катехоламины. Проведен корреляционный анализ ПГ с параметрами эхокардиографии, биомаркерами. **Результаты.** Выявлены различные гормональные паттерны в подгруппах, ассоциированные с репродуктивными факторами, степенью ремоделирования сердца, симпатoadреналовой, иммунной, фибротической активности. Наименьшие размеры, объемы, индексы объемов предсердий,  $E/A$ ,  $E/e'$ , систолическое давление в легочной артерии, индекс жесткости левого предсердия, наибольшие глобальная продольная деформация, деформация левого предсердия в резервуарную фазу были отмечены в 1-й подгруппе с наименьшим количеством беременностей, в противовес с 4-й подгруппе с поздними менархе, наименьшим репродуктивным периодом. Отмечена важная роль тестостерона, прогестерона в генезе СНсФВ. Выявлены многочисленные корреляции ПГ с эхокардиографическими параметрами, биомаркерами воспаления и фиброза. **Заключение.** Существует широкий диапазон циркулирующих ПГ, обуславливающий многообразие фенотипических и клинических проявлений, ассоциированных с различной степенью миокардиального ремоделирования, симпатoadреналовой, иммунной, фибротической активности. Исследование гормонального профиля у женщин в постменопаузе способствует верификации СНсФВ, своевременному персонализированному назначению комплексной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фолликулостимулирующий гормон, половые гормоны, репродуктивные факторы, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Для цитирования: Енина Т.Н., Широков Н.Е., Петелина Т.И., Горбатенко Е.А., Зуева Е.В., Репина И.А., Давидчук А.С., Гапон Л.И. Гормональные паттерны в генезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин в постменопаузе. Артериальная гипертензия. 2025;31(6):547–565. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2567>. EDN: AWWLJS

---

---

## Hormonal patterns in the genesis of heart failure with preserved ejection fraction in postmenopausal women

T. N. Enina, T. I. Petelina, N. E. Shirokov,  
E. A. Gorbatenko, E. V. Zueva, I. A. Repina,  
A. S. Davidchuk, L. I. Gapon  
Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen, Russia

**Corresponding author:**  
Tatiana N. Enina,  
Tyumen Cardiology Research Center,  
111 Melnikaite str., Tyumen, 625026  
Russia.  
E-mail: enina@infarkta.net

Received 2 September 2025;  
accepted 24 November 2025.

---

---

### Abstract

**Background.** Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex condition with various pathophysiological mechanisms that are based on different combinations of age-related changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal-gonadal axis, the component of which is a follicle-stimulating hormone (FSH). The relationship between FSH and other sex hormones (SH) for HFpEF in postmenopausal women has not been well studied, which makes our study relevant. **Objective.** To evaluate the clinical and echocardiographic parameters of postmenopausal women with different levels of FSH in relation to other SH and biomarkers of immune and sympathetic-adrenal function, as well as fiber formation. **Design and methods.** We examined 98 postmenopausal women ( $67,0 \pm 5,2$  years old). Using a diastolic stress test, we identified groups with and without HF. In each group the FSH median level was determined. Based on this level, the participants were divided into four subgroups: 1) without HF and FSH level below the median ( $n = 18$ ), 2) without HF but with FSH above the median ( $n = 19$ ), 3) with HF and FSH below the median ( $n = 30$ ), and 4) with HF and FSH above the median ( $n = 31$ ). Reproductive factors, SH, biomarkers of inflammation, fibrosis and catecholamines were also studied. A correlation analysis between SH and echocardiographic parameters and biomarkers was performed. **Results.** Various hormonal patterns in subgroups associated with reproductive factors, heart remodeling, sympathetic-adrenal, immune and fibrotic activity were identified. The best remodeling was observed in the first subgroup with the lowest number of pregnancies, while the worst was seen in the fourth subgroup with late menarche and the lowest reproductive period. An important role of testosterone, progesterone in the genesis of HFpEF was noted. Correlations between SH and echocardiographic and biochemical parameters were also identified. **Conclusion.** There is a wide range of circulating sex hormones that determine the variety of phenotypic and clinical manifestations associated with varying degrees of myocardial remodeling, sympathoadrenal, immune and fibrotic activity. The study of the hormonal profile in postmenopausal women contributes to the verification of HFpEF and the timely implementation of personalized preventive therapy.

**Key words:** arterial hypertension, follicle-stimulating hormone, sex hormones, reproductive factors, heart failure with preserved ejection fraction

For citation: Enina TN, Petelina TI, Shirokov NE, Gorbatenko EA, Zueva EV, Repina IA, Davidchuk AS, Gapon LI. Hormonal patterns in the genesis of heart failure with preserved ejection fraction in postmenopausal women. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2025;31(6):547–565. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2567>. EDN: AWWLJS

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) является глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей 64,3 млн человек в мире. Более 50% общей популяции больных с СН составляет СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), при которой 5-летняя смертность после госпитализации достигает 75% [1]. Результаты Фрамингемского исследования за три десятилетия показывают рост СНсФВ с 41 до 56% при снижении СН с низкой ФВ с 44 до 31% и с умеренно низкой ФВ с 15 до 13% [2].

Артериальная гипертензия (АГ) в 55–90% случаев является предшественником развития СНсФВ, увеличивая риск СН вдвое у мужчин и втрое у женщин [3]. В Российской Федерации в популяции больных с СНсФВ АГ была отмечена в 88,1% случаев, в 50,7% — в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) [4]. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), повышенная жесткость, нарушенная релаксация, характерные для АГ, составляют основу диастолической дисфункции (ДДФ) при СНсФВ. Субклиническим проявлением ДДФ является изменение функции левого предсердия (ЛП), маркерами которого признаны деформация резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain, LASr) и индекс жесткости ЛП (left atrial stiffness index (LASI) [5].

Выявленный половой диморфизм СНсФВ может быть обусловлен вариациями эндогенных уровней половых гормонов (ПГ). Более низкий сердечно-сосудистый риск у женщин в пременопаузе по сравнению с мужчинами и резкое его изменение в постменопаузе способствовал доминированию в течение длительного времени гипотезы о главенствующей роли эстрогенов (ЭСТР) в женской кардиопротекции. Однако крупные клинические исследования HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) [7], WHI (Women's Health Initiative) [8], экспериментальные данные [9] не подтвердили ее. Менопауза, являясь провокационным событием СНсФВ, означает большее, чем дефицит ЭСТР. Учитывая выраженные морфологические и функциональные различия между мужчинами и женщинами, обусловленные половыми хромосомами и ПГ [10], СНсФВ необходимо рассматривать в гендерном аспекте.

Кардиомиоциты человека экспрессируют рецепторы всех ПГ, через которые осуществляются их геномные и негеномные эффекты [11]. В последнее время активно изучается роль фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который, являясь компонентом

гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, влияет не только на репродуктивную функцию у женщин и сперматогенез у мужчин. Выявленная экстрагонадная экспрессия ФСГ-рецепторов в остеокластах, адипоцитах, эндотелии сосудов, кардиомиоцитах и миофибробластах свидетельствует о нерепродуктивных эффектах ФСГ и возможном влиянии на ремоделирование сердца. Показана связь уровня ФСГ с увеличением висцерального жира, инсулинорезистентностью, изменением липидного профиля [12, 13], с 10-летним риском атеросклеротических заболеваний в постменопаузе [14], активацией интерлейкинов (ИЛ) 1 $\beta$ , 6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), экспрессией молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) и пути PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B (фосфатидилинозитол-3 киназа / серинтреониновая протеинкиназа В / транскрипционный ядерный фактор  $\kappa$ B) [15, 16], эндотелиальной дисфункцией [17], развитием интерстициального фиброза в почках [18], усилением атриального фиброза и вероятностью фибрилляции предсердий (ФП) через митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс в сердце [19].

**Цель исследования** — оценить клинические, эхокардиографические параметры у женщин в постменопаузе с различным уровнем ФСГ во взаимосвязи с другими ПГ, биомаркерами иммунной, симпатоадреналовой регуляции, фиброобразования.

## Материал и методы

В исследование, одобренное локальным этическим комитетом (№ протокола 184 от 16.03.2023), включено 98 женщин в постменопаузе (средний возраст  $67,0 \pm 5,2$  года в диапазоне от 53,0 до 78,0 лет; 100% с АГ; 67,3% с ИБС; 39,8% с СД2; 59,2% с ожирением; 18,4% с ФП; преимущественно с ФК II). В соответствии с положениями Хельсинкской декларации все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациенткам выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) в покое при проведении диастолического стресс-теста (ДСТ) с горизонтальной велоэргометрической пробой с использованием ультразвукового аппарата General Electric (GE, США) Vivid E9 с матричным датчиком M5S-D (1,5–4,6 МГц), велоэргометра GE eBike (США). Помимо стандартных параметров, оценивали диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ: пик Е антероградного трансмитрального потока, раннюю диастолическую скорость кольца

митрального клапана  $e'$  методом тканевой доплерографии (tissue Doppler imaging, TDI), среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана  $E/e'$ , индекс максимального объема ЛП. Методом отслеживания движения пятен (Speckle Tracking Echo, STE) оценивали показатели миокардиальной деформации: GLS (global longitudinal strain, глобальная продольная деформация), LASr, LASI. Критериями включения являлись: ДДФ со снижением ранней диастолической скорости движения кольца митрального клапана, оцененной при помощи тканевой доплерографии (tissue Doppler imaging, TDI); недостаточное количество критериев для заключения о повышенном ДЗ ЛЖ по данным традиционной ЭхоКГ покоя (отсутствие 2 либо 3 положительных критериев из 3 возможных). Учитывали отношение  $E/e' > 14$ , индекс объема ЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>, скорость трикуспидальной регургитации  $> 2,8$  м/с. Критериями не включения в исследование были: гемодинамически значимые врожденные/приобретенные пороки сердца; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; тромбофлебит, флеботромбоз нижних конечностей. ФВЛЖ определяли по методу Simpson.

В плазме исследовали N-концевой фрагмент натрийуретического пептида (НУП); в сыворотке крови: тестостерон (ТЕС), эстрадиол (ЭСТР), прогестерон (ПГН), дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЕАС), кортизол (КОРТ), ИЛ-1 $\beta$ , 6, 10, ФНО- $\alpha$ , высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), цистатин С (ЦИС-С), фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP), N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIINP), галектин 3 (ГАЛ-3), матриксную металлопротеиназу (ММП-9), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (ТИМП-1), миелопероксидазу (МПО), кардиотрофин 1 (КТ-1), нейрегулин 1 $\beta$  (NRG-1 $\beta$ ), адреналин (Адр), норадреналин (НАдр) методом твердофазного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) (ALISEI, Next Level Strumenti Diagnostici, Италия). С помощью химического анализатора BS-480 Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co, Ltd, Китай) определяли креатинин, автоматически рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD (СКФ<sub>MDRD</sub>).

### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). При нормальном распределении (метод Шапиро–Уилка) результаты представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение, при

отличном от нормального — в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me [25; 75]$ ). При анализе качественных переменных использован критерий  $\chi^2$ , количественных показателей с нормальным распределением в несвязанных группах — t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — критерий Манна–Уитни, в связанных группах — парный t-критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона. Различия были значимыми при  $p < 0,05$ . Для множественных сравнений была использована поправка Бонферрони, значимый уровень различий  $p < 0,013$ . Использован корреляционный анализ для выявления связей ПГ с исследуемыми биомаркерами, параметрами ЭхоКГ.

### Результаты

При ДСТ выделено 2 группы, в каждой определена медиана ФСГ: I группа ( $n = 37$ ) — без СН с медианой ФСГ, равной 57 мМЕ/мл; II группа ( $n = 61$ ) — с СН с медианой ФСГ, равной 51 мМЕ/мл ( $p = 0,673$ ). По уровню медианы ФСГ в каждой группе выделены подгруппы — более и менее медианы: 1 ( $n = 18$ ) — без СН с ФСГ  $<$  медианы, 2 ( $n = 19$ ) — без СН с ФСГ  $>$  медианы, 3 ( $n = 30$ ) — с СН с ФСГ  $<$  медианы, 4 ( $n = 31$ ) — с СН с ФСГ  $>$  медианы.

Клиническая характеристика подгрупп представлена в таблице 1. У женщин 1-й подгруппы отмечено меньшее количество беременностей в сравнении со 2-й подгруппой. В 4-й подгруппе выявлены поздние менархе и короткий репродуктивный период.

Женщины без СН имели больший рост в сравнении с женщинами с СН ( $159,0 \pm 5,9$  против  $156,6 \pm 5,7$  см соответственно;  $p = 0,035$ ). Наименьший рост отмечен в 3-й подгруппе.

Средний индекс массы тела (ИМТ) во всех подгруппах был повышен. В 3-й подгруппе отмечен больший ИМТ в сравнении с 4-й подгруппой. У женщин 3-й подгруппы в 73 % зарегистрирован ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> против 45 % в 4-й подгруппе ( $p = 0,025$ ). Большинство пациенток 4-й подгруппы (55 %) были худощавые с ИМТ  $< 30$  %. Индекс «окружность талии / рост» (ОТ/рост) был большим в 1-й и 3-й подгруппах, наибольшим — в 3-й подгруппе.

У всех женщин диагностирована АГ. В группе женщин без СН отмечена меньшая частота ИБС в сравнении с группой с СН (51,4 % против 77,0 % соответственно;  $p = 0,009$ ).

Встречаемость хронической болезни почек (ХБП) была большей в подгруппах с уровнем ФСГ  $>$  медианы (2 и 4), наибольшей — в 4-й подгруппе (29 %), закономерно сопровождающаяся большими уровнями креатинина и альбуминурии (АУ), меньшими значениями СКФ<sub>MDRD</sub>.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУПП

Показатель	I группа без СН		II группа с СН		p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4	p 3-4
	Медиана ФСГ = 57 мМЕ/мл		Медиана ФСГ = 51 мМЕ/мл							
	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы						
	1 n = 18	2 n = 19	3 n = 30	4 n = 31						
Возраст, годы	65,4 ± 5,4	66,4 ± 5,2	66,9 ± 5,4	68,3 ± 4,9	0,614	0,271	0,061	0,621	0,180	0,362
Возраст менархе, годы	12,9 ± 1,3	12,9 ± 1,1	13,5 ± 1,6	13,9 ± 1,3	0,965	0,343	0,050	0,294	0,019	0,146
Репродуктивный период, годы	37,5 [35,3; 40,0]	39,0 [33,5; 40,5]	37,0 [33,0; 40,0]	34,0 [29,5; 38,0]	0,876	0,365	0,027	0,484	0,040	0,088
Возраст аменореи, годы	50,4 ± 2,8	50,2 ± 4,3	50,0 ± 4,1	47,3 ± 5,7	0,857	0,711	0,091	0,831	0,104	0,123
Длительность аменореи, годы	17,0 ± 7,0	16,6 ± 4,9	18,5 ± 6,0	20,4 ± 7,6	0,863	0,555	0,232	0,308	0,097	0,419
Беременности, ед	3,9 ± 1,3	6,1 ± 3,0	4,8 ± 3,2	6,1 ± 5,1	0,012	0,798	0,258	0,042	0,250	0,350
Роды, ед	2,8 ± 1,2	2,3 ± 1,0	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,8	0,161	0,052	0,068	0,631	0,840	0,851
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,7 ± 3,9	31,5 ± 5,3	34,1 ± 5,1	31,4 ± 5,9	0,909	0,073	0,300	0,104	0,704	0,025
ИМТ %	< 30 кг/м <sup>2</sup>	7 (38,9)	7 (36,8)	8 (26,7)	0,898	0,376	0,282	0,451	0,216	0,025
	≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	11 (61,1)	12 (63,2)	22 (73,3)						
ОТ/ОБ, ед	0,946 ± 0,048	0,924 ± 0,060	0,955 ± 0,096	0,950 ± 0,074	0,289	0,699	0,854	0,209	0,228	0,819
Рост, см	158,5 ± 6,0	159,5 ± 5,9	155,2 ± 4,6	158,0 ± 6,4	0,623	0,054	0,785	0,012	0,414	0,055
Рост < медианы (157 см), %	6 (33,3)	6 (31,6)	19 (63,3)	15 (48,4)	0,909	0,044	0,305	0,030	0,305	0,240
ОТ/рост, ед	0,642 ± 0,049	0,560 ± 0,046	0,659 ± 0,072	0,616 ± 0,062	0,027	0,403	0,150	0,003	0,339	0,022
Т6Х, м	391,5 ± 60,5	392,2 ± 51,4	377,7 ± 70,5	373,9 ± 89,4	0,973	0,500	0,412	0,446	0,425	0,832
АГ, n (%)	18 (100)	19 (100)	30 (100)	31 (100)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
ИБС, n (%)	9 (50,0)	10 (52,6)	23 (76,7)	24 (77,4)	0,873	0,058	0,048	0,080	0,068	0,944
ПИКС, n (%)	0	2 (10,5)	3 (10,0)	1 (3,2)	0,157	0,166	0,441	0,953	0,291	0,285
АКШ, n (%)	0	0	2 (6,7)	1 (3,2)	1,000	0,263	0,441	0,250	0,429	0,534
ЧКВ, n (%)	3 (16,7)	1 (5,3)	6 (20,0)	5 (16,1)	0,264	0,775	0,961	0,151	0,251	0,694
ФП, n (%)	4 (22,2)	4 (21,1)	5 (16,7)	5 (16,1)	0,951	0,633	0,595	0,699	0,660	0,955
ФКСН (НУНА) I, n (%) II, n (%) III, n (%)	4 (22,2) 13 (72,2) 1 (5,6)	4 (21,1) 13 (68,4) 2 (10,5)	4 (13,3) 23 (76,7) 3 (10,0)	3 (9,7) 26 (83,8) 2 (6,5)	0,694	0,562	0,496	0,765	0,429	0,775
СД2, n (%)	9 (50,0)	5 (26,3)	11 (36,7)	14 (45,2)	0,138	0,364	0,744	0,452	0,183	0,500
Ожирение, n (%)	11 (61,1)	12 (63,2)	22 (73,3)	13 (41,9)	0,898	0,376	0,196	0,451	0,145	0,013
ХОБЛ, n (%)	0	1 (5,3)	0	0	0,324	1,000	1,000	0,204	0,197	1,000
ХБП, n (%)	1 (5,6)	3 (15,8)	3 (10,0)	9 (29,0)	0,316	0,590	0,049	0,547	0,287	0,062
ДЖ, n (%)	12 (66,7)	15 (78,9)	19 (63,3)	20 (64,5)	0,401	0,933	0,732	0,404	0,562	0,771
Анемия, n (%)	4 (22,2)	3 (15,8)	4 (13,3)	6 (19,4)	0,674	0,524	0,810	0,867	0,815	0,648
ААП, n (%)	2 (11,1)	1 (5,3)	5 (16,7)	3 (9,7)	0,515	0,598	0,873	0,235	0,577	0,419

Показатель	I группа без СН		II группа с СН		p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4	p 3-4
	Медиана ФСГ = 57 мМЕ/мл		Медиана ФСГ = 51 мМЕ/мл							
	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы						
	1 n = 18	2 n = 19	3 n = 30	4 n = 31						
иНГКТ2, n (%)	4 (22,2)	1 (5,3)	7 (23,3)	3 (9,7)	0,132	0,929	0,245	0,095	0,555	0,166
АМКР, n (%)	3 (16,7)	1 (5,3)	3 (10,0)	6 (19,4)	0,264	0,499	0,815	0,555	0,163	0,303
Диуретики, n (%)	9 (50,0)	8 (42,1)	14 (46,7)	17 (54,8)	0,630	0,823	0,744	0,754	0,382	0,523
БКК, n (%)	6 (33,3)	4 (21,1)	11 (36,7)	15 (48,4)	0,401	0,815	0,305	0,248	0,053	0,355
БАБ, n (%)	11 (61,1)	10 (52,6)	23 (76,7)	19 (61,3)	0,603	0,251	0,990	0,080	0,547	0,195
Антикоагулянты, n (%)	3 (16,7)	4 (21,1)	6 (20,0)	3 (9,7)	0,734	0,775	0,472	0,929	0,261	0,256
Дезагреганты, n (%)	6 (33,3)	5 (26,3)	16 (53,3)	15 (48,4)	0,641	0,178	0,305	0,063	0,122	0,699
иАПФ/БРА, n (%)	16 (88,9)	17 (89,5)	29 (96,7)	27 (87,1)	0,954	0,281	0,854	0,306	0,802	0,173
Статины, n (%)	13 (72,2)	13 (68,4)	27 (90,0)	20 (64,5)	0,800	0,110	0,579	0,057	0,777	0,018

**Примечание:** ААП — антиаритмические средства; АГ — артериальная гипертензия; АКШ — аортокоронарное шунтирование; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БАБ —  $\beta$ -адреноблокаторы; БКК — блокаторы кальциевых каналов; БРА — блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов; ДЖ — дефицит железа; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; иНГКТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2; ОБ — окружность бедер; ОТ — окружность талии; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет; СН — сердечная недостаточность; ФКСН (NYHA) — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

В 4-й подгруппе в сравнении с 3-й были отмечены большие ЦИС-С и АУ, в сравнении со всеми подгруппами — наибольшие уровни креатинина, АУ, наименьшая СКФ<sub>MDRD</sub>.

В таблице 2 представлены параметры ЭхоКГ в покое. Вследствие АГ во всех подгруппах отмечены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, однако более выраженные в подгруппе 3. Во 2-й подгруппе в сравнении с 1-й отмечены большие объемы левого и правого предсердий (ОЛП и ОПП), индексы ОЛП и ОПП, меньшие пики А и Е, GLS и LASr. В подгруппе 4 в сравнении с 3-й отмечены большие ОЛП и индексы ОЛП, ОПП, однако меньший индекс массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), тенденции к большему пику Е, Е/А, Е/е', LASi и меньшему LASr.

При ДСТ (табл. 3) выявлены различия всех переменных повышения давления заполнения ЛЖ между подгруппами с и без СН, подтверждая диагностическую значимость метода. В 4-й подгруппе отмечены наименьшие максимальная нагрузка в Вт и частота сердечных сокращений (ЧСС) на высоте нагрузки.

В таблице 4 представлен гормональный профиль подгрупп. Все показатели ПГ и КОРТ, кро-

ме ПГН, были в пределах референтных значений. Уровень ПГН во 2-й и 4-й подгруппах превышал референтные значения — 3,18 нмоль/л и был ассоциирован с более низкими уровнями ЭСТР и ТЕС. В 3-й подгруппе женщин с низким ростом и выраженным висцеральным ожирением отмечен высокий «андрогенный» профиль ПГ с наибольшими уровнями общего и свободного ТЕС (гиперандрогения), ассоциированный с большей гипертрофией миокарда ЛЖ, а также наименьшие уровни ПГН и наибольшие уровни КОРТ и вчСРБ. В 4-й подгруппе выявлены выраженный дефицит ТЕС и наибольшее соотношение ЭСТР/ТЕС, ассоциированные с большими ОЛП, индексами ОЛП и ОПП, Е/е', LASi, меньшими ИММЛЖ и LASr.

Анализ исследуемых биомаркеров представлен в таблице 5. Во всех подгруппах уровень НУП превышал референтные значения (> 125 пг/мл), наибольший отмечен в 4-й подгруппе.

Концентрации ИЛ-10 превышали референтные значения во всех подгруппах. Во 2-й подгруппе в сравнении с 1-й отмечены большие уровни ИЛ-1 $\beta$ . В 3-й подгруппе выявлены наибольшие уровни

## ПАРАМЕТРЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ПОКОЕ В ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУППАХ

Показатель	I группа без СН		II группа с СН		p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4	p 3-4
	Медиана ФСГ = 57 мМЕ/мл		Медиана ФСГ = 51 мМЕ/мл							
	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы						
	1 n = 18	2 n = 19	3 n = 30	4 n = 31						
ЛП, мм	37,5 ± 2,5	38,8 ± 3,9	40,1 ± 3,8	40,5 ± 3,1	0,223	0,007	0,001	0,287	0,131	0,641
ОЛП, мл	50,9 ± 9,5	59,8 ± 12,5	59,5 ± 14,2	67,5 ± 10,1	0,007	0,021	< 0,001	0,933	0,051	0,031
Индекс ОЛП, мл/м <sup>2</sup>	27,9 ± 4,7	32,6 ± 6,8	33,0 ± 7,1	37,7 ± 7,3	0,018	0,005	< 0,001	0,855	0,014	0,013
ОПП, мл	33,1 ± 6,8	38,2 ± 8,6	39,1 ± 7,9	41,7 ± 8,8	0,050	0,008	< 0,001	0,728	0,171	0,217
Индекс ОПП, мл/м <sup>2</sup>	18,1 ± 3,5	20,8 ± 4,4	21,6 ± 4,5	23,6 ± 5,1	0,049	0,008	< 0,001	0,894	0,045	0,043
ПЖ, мм	27,0 ± 1,6	27,8 ± 3,1	27,1 ± 1,9	27,3 ± 2,4	0,398	0,948	0,652	0,310	0,525	0,728
КДРЛЖ, мм	46,3 ± 2,5	47,5 ± 4,2	47,6 ± 2,7	47,7 ± 3,2	0,309	0,076	0,047	0,861	0,740	0,760
КДОЛЖ, мл	73,1 ± 12,3	75,9 ± 14,7	73,3 ± 11,2	73,8 ± 14,3	0,528	0,881	0,901	0,429	0,626	0,686
Индекс КДОЛЖ, г/м <sup>2</sup>	38,4 ± 7,9	40,2 ± 8,1	40,6 ± 6,7	40,1 ± 9,7	0,497	0,336	0,554	0,870	0,971	0,829
КСОЛЖ, мл	23,7 ± 4,5	26,8 ± 7,1	24,4 ± 4,8	25,2 ± 8,1	0,124	0,647	0,430	0,153	0,445	0,641
Индекс КСОЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	13,0 ± 2,1	14,6 ± 3,9	13,5 ± 2,9	14,0 ± 4,2	0,118	0,472	0,424	0,279	0,660	0,608
МЖП, мм	11,6 ± 1,3	11,9 ± 1,3	12,8 ± 1,7	12,1 ± 1,4	0,600	0,006	0,221	0,035	0,573	0,108
ЗСЛЖ, мм	10,4 ± 1,2	10,4 ± 1,1	11,0 ± 1,0	10,9 ± 1,1	1,000	0,075	0,173	0,045	0,134	0,663
ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	184,5 ± 39,2	197,5 ± 47,4	215,2 ± 44,0	205,1 ± 37,6	0,370	0,016	0,081	0,197	0,557	0,336
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	87,6 ± 28,8	85,2 ± 36,7	113,9 ± 25,4	98,5 ± 30,2	0,826	0,003	0,218	0,007	0,202	0,038
ФВЛЖ, %	67,6 ± 2,7	64,9 ± 4,5	66,9 ± 3,3	66,4 ± 3,9	0,068	0,472	0,367	0,146	0,243	0,816
Пик E, см/с	65,9 ± 11,3	55,5 ± 12,8	77,0 ± 14,8	85,9 ± 21,4	0,012	0,006	0,001	< 0,001	< 0,001	0,064
Пик A, см/с	94,1 ± 13,2	80,1 ± 15,6	96,5 ± 18,7	91,9 ± 27,9	0,006	0,641	0,755	0,002	0,099	0,455
E/A, ед	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,1 ± 0,7	0,962	0,090	0,004	0,107	0,006	0,086
TDI e' lat, см/с	7,6 ± 1,3	6,8 ± 1,6	7,1 ± 1,5	7,0 ± 1,6	0,125	0,319	0,157	0,461	0,854	0,774
TDI e' sept, см/с	5,6 ± 1,2	5,1 ± 1,0	5,7 ± 1,1	5,5 ± 1,4	0,232	0,775	0,603	0,085	0,460	0,432
TDI e' average, см/с	6,6 ± 1,1	5,9 ± 1,2	6,4 ± 1,2	6,2 ± 1,4	0,165	0,596	0,253	0,225	0,777	0,485
E/e', ед	10,2 ± 2,0	9,5 ± 1,7	12,3 ± 3,2	14,1 ± 4,1	0,232	0,020	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,023
СДЛА, мм рт. ст.	21,8 ± 4,7	23,4 ± 5,8	25,0 ± 6,1	26,3 ± 7,0	0,364	0,046	0,020	0,357	0,140	0,452
GLS, %	20,4 ± 2,0	18,8 ± 2,3	18,7 ± 3,1	19,0 ± 2,3	0,036	0,029	0,039	0,833	0,793	0,636
LASr, %	29,0 ± 6,3	24,5 ± 5,1	21,7 ± 5,3	19,3 ± 5,1	0,037	< 0,001	< 0,001	0,045	0,001	0,077
LASI, ед	0,37 ± 0,12	0,40 ± 0,15	0,62 ± 0,30	0,82 ± 0,40	0,453	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,048

**Примечание:** ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КСОЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; КДОЛЖ — конечно-диастолический объем ЛЖ; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ОПП — объем правого предсердия; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВЛЖ — фракция выброса ЛЖ; E/e' — среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана; GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка (global longitudinal strain); LASr — деформация резервуарной фазы левого предсердия (left atrial reservoir strain); LASI — индекс жесткости левого предсердия (left atrial stiffness index); TDI e' lat — ранняя диастолическая скорость движения латеральной части кольца митрального клапана (left ventricular annular velocity assessed by Tissue Doppler Imaging, peak e' lateral), TDI e' sept — ранняя диастолическая скорость движения септальной части кольца митрального клапана).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО СТРЕСС-ТЕСТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУППАХ

Показатель	I группа без СН		II группа с СН		p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4	p 3-4
	Медиана ФСГ = 57 мМЕ/мл		Медиана ФСГ = 51 мМЕ/мл							
	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы						
	1 n = 18	2 n = 19	3 n = 30	4 n = 31						
пик E, см/с	98,5 ± 20,3	93,4 ± 18,8	122,1 ± 12,9	117,3 ± 22,2	0,431	< 0,001	0,020	< 0,001	0,003	0,396
TDI e' sept, см/с	8,7 ± 1,4	8,5 ± 2,0	7,7 ± 1,0	7,0 ± 1,2	0,801	0,033	0,001	0,098	0,008	0,018
TDI e' later, см/с	10,6 ± 1,8	11,1 ± 1,8	8,6 ± 1,3	8,9 ± 1,5	0,493	< 0,001	0,010	< 0,001	0,009	0,761
E/e' average, ед	10,3 ± 2,0	9,6 ± 1,6	15,0 ± 1,6	14,8 ± 2,1	0,144	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,660
E/e' sept, ед	11,3 ± 2,0	11,3 ± 2,6	16,0 ± 1,8	16,8 ± 2,0	0,828	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,225
Градиент TR, мм рт. ст.	27,2 ± 9,1	33,6 ± 11,4	39,4 ± 12,8	37,1 ± 14,1	0,072	0,001	0,032	0,543	0,446	0,630
ФН макс, Ватт	75,0 ± 21,0	71,1 ± 12,5	67,0 ± 13,9	57,1 ± 15,3	0,352	0,102	0,010	0,304	0,010	0,062
ЧСС макс, уд/мин	112,2 ± 16,8	102,5 ± 10,9	105,8 ± 10,0	97,2 ± 12,9	0,047	0,130	0,008	0,300	0,229	0,042

**Примечание:** СН — сердечная недостаточность; TR — трикуспидальная регургитация; ФН — физическая нагрузка; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЧСС — частота сердечных сокращений; E — трансмитральный поток; E/e' average — усредненное отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (E) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e'); TDI e' lat — ранняя диастолическая скорость движения латеральной части кольца митрального клапана (left ventricular annular velocity assessed by Tissue Doppler Imaging, peak e' lateral), TDI e' sept — ранняя диастолическая скорость движения септальной части кольца митрального клапана (left ventricular annular velocity assessed by Tissue Doppler Imaging, peak e' septal).

## ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И КОРТИЗОЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУППАХ

Показатель	Референтные значения	I группа без СН		II группа с СН		p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4	p 3-4
		Медиана ФСГ = 57 мМЕ/мл		Медиана ФСГ = 51 мМЕ/мл							
		ФСГ < медианы	ФСГ > медианы	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы						
		1 n = 18	2 n = 19	3 n = 30	4 n = 31						
ФСГ, мМЕ/мл	31,0–130,0	39,5 [28,3; 47,9]	72,9 [61,8; 82,7]	43,8 [32,5; 45,1]	68,2 [59,1; 78,9]	< 0,001	0,966	< 0,001	< 0,001	0,265	< 0,001
ПГН, нмоль/л	0–3,18	2,9 [0,6; 4,4]	4,3 [3,0; 6,6]	0,7 [0,4; 3,3]	4,1 [2,3; 6,3]	0,031	0,120	0,058	< 0,001	0,726	< 0,001
ДГЕАС, мкг/мл	0,1–2,5	0,9 [0,7; 1,1]	0,9 [0,7; 2,1]	0,9 [0,5; 1,0]	0,9 [0,7; 1,3]	0,693	0,183	0,901	0,105	0,562	0,306
ГСПГ, нмоль/л	14,1–129,0	46,6 [27,0; 72,3]	60,7 [30,7; 86,4]	40,1 [23,4; 79,4]	47,4 [31,4; 65,5]	0,599	0,881	1,000	0,538	0,397	0,773
ТЕС, нмоль/л	0–4,2	1,2 [0,2; 1,3]	0,3 [0,02; 1,2]	1,3 [0,9; 1,5]	0,09 [0,05; 0,5]	0,140	0,174	0,001	0,005	0,367	< 0,001
ТЕСсв, %	0,8–11,0	1,3 [0,6; 2,3]	0,4 [0,1; 1,5]	1,9 [1,1; 4,4]	0,2 [0,08; 1,3]	0,117	0,092	0,006	0,006	0,603	< 0,001
ЭСТР, нмоль/л	0–60,0	24,9 [7,5; 61,1]	6,8 [2,2; 23,8]	24,6 [15,0; 36,6]	8,8 [3,5; 16,7]	0,056	0,975	0,009	0,012	0,920	< 0,001
ЭСТР/ТЕС, ед		28,8 [17,7; 58,2]	31,0 [16,9; 123,8]	24,0 [14,8; 44,6]	60,4 [17,6; 149,8]	0,832	0,349	0,221	0,251	0,363	0,018
КОРТ, нмоль/л	150,0–660,0	430,9 [217,2; 550,7]	440,1 [334,0; 552,9]	529,9 [387,0; 735,8]	317,8 [200,0; 523,9]	0,737	0,130	0,320	0,089	0,187	0,003

**Примечание:** ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны; ДГЕАС — дегидроэпиандростерона сульфат; КОРТ — кортизол; ПГН — прогестерон; СН — сердечная недостаточность; ТЕС — тестостерон общий; ТЕСсв — тестостерон свободный; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЭСТР — эстрадиол.

**БИОМАРКЕРЫ КЛЮЧЕВЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУППАХ**

Показатель	Референтные значения	I группа без СН		II группа с СН		p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4	p 3-4
		Медиана ФСГ = 57 мМЕ/мл		Медиана ФСГ = 51 мМЕ/мл							
		ФСГ < медианы	ФСГ > медианы	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы						
		1 n = 18	2 n = 19	3 n = 30	4 n = 31						
Адр, нг/мл	0,018–6,667	0,15 [0,07; 0,48]	0,14 [0,10; 0,67]	0,24 [0,07; 0,60]	0,45 [0,34; 0,64]	0,821	0,581	0,052	0,610	0,167	0,220
НАдр, нг/мл	0,093–33,333	0,74 [0,41; 1,86]	1,23 [0,48; 3,97]	0,75 [0,55; 1,12]	0,98 [0,66; 4,12]	0,462	0,619	0,258	0,610	0,935	0,178
НУП, пг/мл	до 125	141,0 [57,4; 307,8]	283,7 [81,1; 481,5]	271,4 [103,4; 465,7]	453,9 [167,0; 730,0]	0,038	0,049	0,003	0,992	0,147	0,112
ИЛ1β, пг/мл	0–5	3,2 [2,8; 5,3]	6,1 [4,4; 7,3]	4,3 [3,2; 6,4]	5,7 [4,7; 9,2]	0,029	0,170	0,010	0,107	0,429	0,059
ИЛ-6, пг/мл	0–9,7	5,6 [4,3; 8,0]	6,2 [3,3; 9,8]	5,5 [3,2; 9,2]	7,4 [4,8; 10,3]	0,702	0,662	0,114	0,505	0,305	0,032
ИЛ-10, пг/мл	0–9,1	10,8 [4,8; 15,5]	12,1 [7,1; 24,1]	9,2 [4,0; 14,9]	12,3 [7,7; 17,5]	0,221	0,741	0,177	0,112	0,931	0,065
ФНО-α, пг/мл	до 8,11	5,2 [4,5; 7,8]	4,2 [3,6; 7,0]	6,0 [5,0; 8,5]	5,3 [4,2; 7,1]	0,196	0,388	0,795	0,035	0,267	0,157
вчСРБ, мг/мл	< 3	2,5 [0,5; 3,5]	1,4 [0,9; 3,3]	3,7 [2,0; 5,7]	1,4 [0,5; 2,6]	0,457	0,094	0,591	0,067	0,855	0,037
КТ-1, пг/мл		408,5 [230,8; 705,9]	436,1 [291,2; 819,8]	599,5 [267,8; 737,1]	762,7 [356,4; 825,8]	0,510	0,594	0,034	0,023	0,234	0,034
NRG-1β, нг/мл		0,10 [0,05; 0,80]	0,87 [0,13; 1,21]	0,07 [0,03; 0,45]	0,70 [0,51; 1,11]	0,033	0,281	0,017	0,002	0,975	< 0,001
МПО, пг/мл	1,45–72,67	46,9 [24,7; 67,0]	32,0 [16,5; 59,4]	41,3 [13,6; 65,4]	27,1 [17,7; 42,0]	0,098	0,217	0,015	0,652	0,529	0,292
FGF-23, пг/мл		0,4 [0,2; 1,2]	1,3 [0,5; 1,7]	0,3 [0,2; 0,5]	1,0 [0,5; 1,6]	0,055	0,241	0,047	0,003	0,554	< 0,001
TGF-β1, пг/мл		3217,5 [39,5; 10082,0]	31,7 [16,5; 2797,0]	6381,5 [1027,4; 11940,8]	47,5 [24,3; 193,4]	0,060	0,268	0,034	0,004	0,617	0,001
ГАЛ-3, нг/мл		4,8 [2,5; 9,5]	3,0 [1,7; 4,8]	5,3 [3,6; 10,9]	2,8 [1,6; 4,6]	0,025	0,516	0,125	0,005	0,920	0,022
ММП-9, нг/мл	2,0–139,4	19,7 [10,3; 21,0]	19,5 [12,3; 23,9]	12,8 [9,9; 22,1]	17,2 [10,0; 30,0]	0,316	0,717	0,820	0,148	0,510	0,549
ТИМП-1, пг/мл	92–116	15,2 [12,1; 17,5]	15,0 [13,3; 18,9]	14,3 [13,5; 14,8]	17,2 [13,8; 21,6]	0,642	0,125	0,105	0,172	0,302	0,004
PINP, пг/мл		5422,0 [2844,2; 25137,4]	5000,0 [2696,1; 6621,1]	9846,1 [5533,6; 25015,4]	3457,0 [2460,0; 6831,1]	0,338	0,186	0,037	0,004	0,337	< 0,001
РШНР, нг/мл		88,2 [59,4; 109,5]	69,4 [38,0; 99,5]	79,3 [58,8; 121,7]	87,2 [59,2; 113,4]	0,558	0,676	0,887	0,887	0,595	0,735
ЦИС-С, нг/мл		0,8 [0,4; 1,9]	1,0 [0,5; 1,4]	0,5 [0,2; 1,1]	0,9 [0,5; 1,6]	0,394	0,051	0,942	0,116	0,589	0,021
Мочевина, ммоль/л		5,9 [5,2; 7,3]	6,0 [5,4; 6,4]	6,7 [5,6; 7,4]	6,5 [5,3; 8,3]	0,976	0,655	0,211	0,193	0,147	0,312

Показатель	Референтные значения	I группа без СН		II группа с СН		p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4	p 3-4
		Медиана ФСГ = 57 мМЕ/мл		Медиана ФСГ = 51 мМЕ/мл							
		ФСГ < медианы	ФСГ > медианы	ФСГ < медианы	ФСГ > медианы						
		1 n = 18	2 n = 19	3 n = 30	4 n = 31						
Креатинин, мкмоль/л		58,9 [53,0; 74,2]	69,1 [61,5; 83,9]	71,4 [62,9; 81,6]	76,1 [63,8; 85,2]	0,040	0,046	0,001	0,001	0,244	0,129
СКФ <sub>МДРД</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		94,2 [70,5; 109,3]	77,7 [66,8; 91,4]	75,2 [67,2; 89,4]	69,4 [59,6; 85,5]	0,040	0,090	0,002	0,827	0,157	0,167
АУ, мг/л		4,0 [3,5; 8,5]	7,4 [3,9; 9,8]	3,9 [2,9; 5,4]	8,2 [5,7; 12,6]	0,361	0,603	0,023	0,019	0,195	0,001

**Примечание:** Адр — адреналин; АУ — альбуминурия; вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ГАЛ-3 — галектин 3; ИЛ — интерлейкин; КТ-1 — кардиотрофин 1; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9; МПО — миелопероксидаза; НАдр — норадреналин; НУП — натрийуретический пептид; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СН — сердечная недостаточность; ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЦИС-С — цистатин С; FGF- 23 — фактор роста фибробластов 23; NRG-1β — нейрегулин 1; PINP-N — терминальный пропептид проколлагена I типа; PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β1.

вСРБ и КОРТ. В 4-й подгруппе в сравнении с 3-й отмечены большие концентрации ИЛ-6. Уровень КТ-1 был больше у женщин с СН, наибольшим — в 4-й подгруппе.

Концентрация антифибротического и противовоспалительного показателя NRG-1 была меньше в 1-й и 3-й подгруппах, наименьшая — в 3-й.

В подгруппах 1 и 3 с ФСГ < медианы отмечены меньшие уровни FGF-23, большие уровни TGF-β1, ГАЛ-3. В 3-й подгруппе выявлены наибольшие концентрации PINP, способствующего формированию жесткости миокарда, наименьшие уровни FGF-23. Уровни ТИМП-1 были большими в 4-й подгруппе в сравнении с 3-й. Отсутствовали различия между подгруппами уровней ММП-9.

Анализ катехоламинов не выявил различий между подгруппами уровня НАдр, в 4-й подгруппе отмечены большие уровни Адр в сравнении с 1-й подгруппой.

В таблицах 6, 7, 8 представлены результаты корреляционного анализа ПГ и КОРТ с параметрами ЭхоКГ, биомаркерами воспаления и фиброза. Обращают на себя внимание положительные связи ФСГ и ПГН с биомаркерами воспаления (ИЛ-1β, 6, 10, КТ-1) и почечной функции (креатинин, АУ) при отрицательных связях ТЕС, ЭСТР с этими же биомаркерами. Выявлены разносторонние сильные и значимые связи ПГ с биомаркерами фиброза, свидетельствующие о сложности модуляции ПГ процесса фиброобразования.

Таблица 6

**КОРРЕЛЯЦИИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И КОРТИЗОЛА С ПАРАМЕТРАМИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ**

Показатель	ФСГ	ГСПГ	ТЕС	ТЕС <sub>св</sub>	ЭСТР	ЭСТР/ТЕС	ДГЕАС	ПГН	КОРТ
ЛП			r = -0,248 p = 0,014	r = -0,241 p = 0,017	r = -0,223 p = 0,027	r = 0,201 p = 0,047			r = -0,213 p = 0,035
ОЛП	r = 0,277 p = 0,006		r = -0,347 p < 0,001	r = -0,377 p < 0,001	r = -0,313 p = 0,002	r = 0,173 p = 0,089		r = 0,260 p = 0,010	r = -0,186 p = 0,067
ИОЛП	r = 0,321 p = 0,001		r = -0,384 p < 0,001	r = -0,395 p < 0,001	r = -0,272 p = 0,007	r = 0,271 p = 0,007		r = 0,225 p = 0,026	r = -0,200 p = 0,049
ОПП	r = 0,223 p = 0,027			r = -0,244 p = 0,015					
ИОПП	r = 0,275 p = 0,006		r = -0,200 p = 0,049	r = -0,258 p = 0,010		r = 0,244 p = 0,015			

Окончание таблицы 6

Показатель	ФСГ	ГСПГ	ТЕС	ТЕС <sub>св</sub>	ЭСТР	ЭСТР/ТЕС	ДГЕАС	ПГН	КОРТ
ИММЛЖ		r = 0,295 p = 0,004	r = 0,354 p < 0,001	r = 0,238 p = 0,020	r = 0,409 p < 0,001			r = -0,456 p < 0,001	r = 0,367 p < 0,001
Пик E		r = -0,255 p = 0,011							
ФВЛЖ	r = -0,229 p = 0,024								
LASr				r = 0,248 p = 0,010	r = 0,197 p = 0,052		r = 0,264 p = 0,009		
LASI					r = -0,183 p = 0,071		r = -0,191 p = 0,060		
ДСТ E/e' average	r = -0,205 p = 0,075			r = 0,222 p = 0,054					
ДСТ ТФН	r = -0,263 p = 0,022								

**Примечание:** ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны; ДГЕАС — дегидроэпиандростерона сульфат; ДСТ — диастолический стресс-тест; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; ИОПП — индекс объема правого предсердия; КОРТ — кортизол; ЛП — левое предсердие; ОЛП — объем левого предсердия; ОПП — объем правого предсердия; ПГН — прогестерон; СН — сердечная недостаточность; ТЕС — тестостерон общий; ТЕС<sub>св</sub> — тестостерон свободный; ТФН — толерантность к физической нагрузке; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЭСТР — эстрадиол; E/e' average — усредненное отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (E) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e'); LASr — деформация резервуарной фазы левого предсердия (left atrial reservoir strain); LASI — индекс жесткости левого предсердия (left atrial stiffness index).

Таблица 7

#### КОРРЕЛЯЦИИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И КОРТИЗОЛА С БИОМАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ

Показатель	ФСГ	ГСПГ	ТЕС	ТЕС <sub>св</sub>	ЭСТР	ЭСТР/ТЕС	ДГЕАС	ПГН	КОРТ
ИЛ-1 $\beta$	r = 0,266 p = 0,008		r = -0,227 p = 0,025	r = -0,329 p = 0,001	r = -0,363 p < 0,001			r = 0,236 p = 0,019	
ИЛ-6	r = 0,205 p = 0,043		r = -0,449 p < 0,001	r = -0,412 p < 0,001	r = -0,359 p < 0,001	r = 0,233 p = 0,021		r = 0,312 p = 0,002	r = -0,196 p = 0,053
ИЛ-10	r = 0,182 p = 0,073		r = -0,469 p < 0,001	r = -0,470 p < 0,001	r = -0,432 p < 0,001			r = 0,485 p < 0,001	r = -0,369 p < 0,001
ФНО- $\alpha$	r = -0,194 p = 0,056		r = 0,235 p = 0,020	r = 0,217 p = 0,032				r = -0,251 p = 0,013	
вчСРБ		r = -0,329 p = 0,026		r = 0,357 p = 0,015					
КТ-1	r = 0,316 p = 0,002	r = 0,196 p = 0,053					r = -0,193 p = 0,057		
Креатинин	r = 0,269 p = 0,007		r = -0,239 p = 0,018	r = -0,269 p = 0,007		r = 0,236 p = 0,019		r = 0,176 p = 0,082	
СКФ	r = -0,271 p = 0,007		r = 0,249 p = 0,015	r = 0,297 p = 0,003		r = -0,210 p = 0,040			
АУ	r = 0,339 p = 0,003	r = -0,277 p = 0,016	r = -0,622 p < 0,001	r = -0,429 p < 0,001	r = -0,493 p < 0,001	r = 0,201 p = 0,084		r = 0,544 p < 0,001	r = 0,381 p = 0,001

**Примечание:** АУ — альбуминурия; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны; ДГЕАС — дегидроэпиандростерона сульфат; ИЛ — интерлейкин; КОРТ — кортизол; КТ-1 — кардиотрофин 1; ПГН — прогестерон; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТЕС — тестостерон общий; ТЕС<sub>св</sub> — тестостерон свободный; ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЭСТР — эстрадиол.

## КОРРЕЛЯЦИИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И КОРТИЗОЛА С БИОМАРКЕРАМИ ФИБРОЗА

Показатель	ФСГ	ГСПГ	ТЕС	ТЕС <sub>св</sub>	ЭСТР	ЭСТР/ТЕС	ДГЕАС	ПГН	КОРТ
NRG-1	r = 0,397 p < 0,001	r = -0,216 p = 0,032	r = -0,797 p < 0,001	r = -0,657 p < 0,001	r = -0,681 p < 0,001	r = 0,290 p = 0,004		r = 0,639 p < 0,001	r = -0,506 p < 0,001
Гал-3	r = -0,295 p = 0,003		r = 0,514 p < 0,001	r = 0,503 p < 0,001	r = 0,603 p < 0,001		r = 0,192 p = 0,059	r = -0,424 p < 0,001	r = 0,291 p = 0,004
TGFβ1	r = -0,356 p < 0,001		r = 0,727 p < 0,001	r = 0,658 p < 0,001	r = 0,738 p < 0,001			r = -0,615 p < 0,001	r = 0,484 p < 0,001
FGF-23	r = 0,353 p < 0,001			r = -0,615 p < 0,001	r = -0,623 p < 0,001	r = 0,212 p = 0,036		r = 0,577 p < 0,001	r = -0,422 p < 0,001
MMP-9			r = -0,404 p < 0,001	r = -0,339 p = 0,001	r = -0,341 p = 0,001	r = 0,177 p = 0,082			r = -0,220 p = 0,029
ТИМП-1	r = 0,244 p = 0,016		r = -0,485 p < 0,001	r = -0,477 p < 0,007	r = -0,429 p < 0,001	r = 0,225 p = 0,026			r = -0,267 p = 0,008
PINP	r = -0,328 p = 0,001		r = 0,443 p < 0,001	r = 0,405 p < 0,001	r = 0,526 p < 0,001			r = -0,502 p < 0,001	r = 0,489 p < 0,001
PIINP					r = 0,236 p = 0,019			r = -0,191 p = 0,060	

**Примечание:** ГАЛ-3 — галектин 3; ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны; ДГЕАС — дегидроэпиандростерона сульфат; КОРТ — кортизол; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9; ПГН — прогестерон; СН — сердечная недостаточность; ТЕС — тестостерон общий; ТЕС<sub>св</sub> — тестостерон свободный; ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЭСТР — эстрадиол; FGF-23 — фактор роста фибробластов 23; NRG-1β — нейрегулин 1; PINP-N — терминальный пропептид проколлагена I типа; PIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β1.

**Обсуждение**

Возрастная гормональная перестройка вызывает патологические изменения, способствующие развитию СНсФВ у представителей обоих полов. У женщин повышенный ФСГ является не только маркером менопаузального статуса, но и активным патогенетическим звеном СНсФВ в постменопаузе, усиливая провоспалительные и профибротические процессы, ухудшая функцию эндотелия, способствуя ДДФ, ремоделированию сердца [11]. Верифицированные по уровню ФСГ гормональные паттерны в исследуемых подгруппах были ассоциированы с клиническими, эхокардиографическими и биохимическими особенностями. Выявленные многочисленные корреляции ФСГ с параметрами ЭхоКГ, биомаркерами воспаления, фиброза свидетельствуют об активном участии в миокардиальном ремоделировании (табл. 6, 7, 8).

Гормональный профиль 1-й подгруппы, ассоциированный с меньшим количеством беременностей, вероятно, является лучшим, поскольку сопровождается меньшими размерами и объемами предсердий, лучшими показателями миокардиальной деформации (GLS, LASr, LASI) и ДФ. Связь риска СНсФВ с репродуктивными факторами активно обсуждается. По данным Британского биобанка (229 026 женщин в среднем возрасте 56,5 лет), ранние ме-

нархе в возрасте < 12 лет по сравнению с возрастом 12–13 лет сопровождались повышением риска СН на 9%. Молодой возраст матери при первых родах, наличие 3–4 или > 4 детей по сравнению с женщинами с 1 или 2 детьми, мертворождения, отсутствие детей, короткий репродуктивный период, ранний возраст аменореи были связаны с риском СНсФВ [20]. Нами была отмечена связь поздних менархе и короткого репродуктивного периода с тяжестью СНсФВ у женщин 4-й подгруппы.

Хроническое воспаление признано ключевым фактором при всех фенотипах СН [21]. Наличие андрогеновых рецепторов в большинстве иммунных клеток проявляется иммуносупрессивным действием андрогенов. Показано в присутствии андрогенов повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 и снижение синтеза целого ряда воспалительных медиаторов в Т-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах [22]. Однако в нашем исследовании связь ТЕС с ИЛ-10 была отрицательной. Иммуносупрессивный эффект ТЕС подтвержден отрицательными связями со всеми цитокинами, кроме ФНО-α. Установлена связь ИЛ-6 с висцеральным ожирением, уровнем НУП, вчСРБ, ФНО-α, снижением функции почек, снижением переносимости физических нагрузок, усилением фиброза, тяжестью СНсФВ [23]. Кардиотрофин-1,

относящийся к семейству ИЛ-6, активно участвует в процессе фиброобразования [24]. Нами была отмечена высокозначимая положительная связь ФСГ с КТ-1. Существует концепция «иммунометаболической» СНсФВ, при которой метаболический стресс вовлечен в патогенез заболевания [25]. Во всех исследуемых подгруппах выявлены повышенные уровни ИЛ-10. Во 2-й и 4-й подгруппах более высокие уровни ИЛ-1 $\beta$  были ассоциированы со снижением ТЕС. Установлено, что в периферических тканях (жировой, молочной строме) ИЛ-1 $\beta$  через ось COX-2-PGE-cAMP (циклооксигеназа 2 / простагландин E / циклический аденозинмонофосфат) может усиливать активность фермента ароматазы, ускоряя инверсию андрогенов в ЭСТР, что может привести к снижению ТЕС [26]. Вероятно, этот механизм у пациенток 2-й и 4-й подгрупп мог способствовать снижению уровня ТЕС, а у женщин 4-й подгруппы вплоть до развития выраженного дефицита ТЕС с относительным преобладанием ЭСТР. Ослабление иммуносупрессивного эффекта при дефиците ТЕС могло способствовать увеличению активности низкоинтенсивного воспаления у женщин 4-й подгруппы с повышением ИЛ-1 $\beta$ , 6, 10.

У женщин 2-й подгруппы в сравнении с 1-й, несмотря на отрицательный ДСТ, были отмечены более выраженные изменения параметров ЭхоКГ: большие ОЛП и индексы ОЛП, ОПП, меньшие значения GLS, LASr, что может свидетельствовать о манифестации миокардиального ремоделирования и соответствовать предстadium СНсФВ, которая является предиктором смертности от всех причин. В популяционном исследовании G. C. Kane и соавторов (2011) (n = 2042) при 4-летнем наблюдении случайно отобранных пациентов старше 45 лет было выявлено увеличение распространенности ДДФ с 23,8% до 39,2%. СН возникла у 2,6% пациентов с нормальной ДФ, у 7,8% с легкой ДДФ и у 12,2% с умеренной или тяжелой ДДФ в течение 6 лет последующего наблюдения [27]. По данным исследования M. W. Vogel и соавторов (2012), 3-летняя кумулятивная вероятность развития СНсФВ составила 11,6%, а смертность — 10,1%. Появлению СН способствовали пожилой возраст, дисфункция почек и более высокое систолическое давление в ПЖ [28]. В нашем исследовании у женщин 2-й подгруппы были отмечены большие ОПП (p = 0,050) и индекс ОПП (p = 0,049) в сравнении с женщинами 1-й подгруппы. Несмотря на отсутствие значимых различий частоты ХБП между 1-й и 2-й подгруппами (5,6% против 15,8% соответственно; p = 0,316), уровень креатинина был значимо выше (p = 0,040), а значения СКФ<sub>MDRD</sub> значимо ниже (p = 0,040) во 2-й подгруппе, что может быть обусловлено более высоким уровнем ФСГ, способствующим развитию

интерстициального фиброза в почках с исходом в ХБП. В исследовании K. Zhang и соавторов (2018) с включением 3055 женщин в постменопаузе была выявлена сильная отрицательная корреляция между СКФ и уровнем ФСГ (p < 0,001). ФСГ стимулирует интерстициальный фиброз за счет активации сигнального пути АКТ/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -катенина (протеинкиназа 3 / гликогенсинтазакиназа-3 $\beta$  /  $\beta$ -катенин) и способствует развитию ХБП у стареющих женщин [18]. Данные Фрамингемского исследования сердца показали 30%-ное увеличение риска возникновения СН при наличии почечной, легочной недостаточности или анемии [29]. Пагубное влияние на прогноз оказывает сочетание предстadium СНсФВ и СД. Пятилетняя кумулятивная вероятность возникновения СН составила 36,9% у пациентов с предстadium СНсФВ и СД по сравнению с 16,8% у лиц с нормальной ДФ, со смертельным исходом в 30,8% и 12,1% соответственно. Отмечено 3%-ное увеличение риска СН на каждое увеличение 1-U в соотношении E/e' [30]. У женщин 2-й подгруппы выявлен высокий процент коморбидной патологии: в 15,8% ХБП, в 26,3% СД2, в 63,2% ожирение, в 78,9% ДЖ, что наряду с особенностями гормонального паттерна могло способствовать ремоделированию сердца. При отрицательном ДСТ уровень ФСГ более 57 мМЕ/л у женщин может быть использован в качестве индикатора повышенного риска СНсФВ и необходимости начала комплексной терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГКТ2), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / блокаторами рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА), обладающими противовоспалительными и антифиброзными эффектами, наряду с мероприятиями по изменению образа жизни [31]. Своевременные профилактические меры в этой подгруппе могут препятствовать развитию СНсФВ, что с учетом современных тенденций роста распространенности заболевания является несомненным приоритетом в сердечно-сосудистой медицине.

У женщин 3-й подгруппы, клинической особенностью которых был низкий рост с висцеральным ожирением, а гормональный паттерн характеризовался высоким уровнем общего и свободного ТЕС, низкого уровня ПГН, были отмечены наибольшие признаки гипертрофии миокарда — толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), ММЛЖ, индекс ММЛЖ. «Андрогенный профиль» в постменопаузе ассоциирован с компонентами метаболического синдрома и висцеральным жиром, эндокринные свойства которого напрямую влияют на метаболическое здоровье, структуру и функцию сердца [32]. Висцеральное ожирение коррелирует с накоплением эпикардиального жира — медиатора

ДДФ и СНсФВ вследствие локального и системного воспаления низкой интенсивности, активации фиброобразования [32]. Уровень свободного ТЕС коррелирует с «яблочным типом» фигуры (большой талией) и метаболическими нарушениями [34]. ТЕС через андрогенный рецептор в кардиомиоцитах и фибробластах усиливает фиброобразование через провоспалительные каскады. Сочетание низкого уровня ПГН из-за снижения стимуляции надпочечников, низкого уровня ФСГ вследствие ароматазного синтеза ТЕС и ЭСТР, высокого уровня КОРТ у пациенток 3-й подгруппы может свидетельствовать о дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-гонадной системы, усиливающей репродуктивное старение. Низкие уровни ПГН, характерные для женщин 3-й подгруппы, способствуют верификации СНсФВ. Повышенные уровни КОРТ вмешиваются в иммунно-воспалительные, метаболические процессы, усиливают фиброобразование, подавляют антифибротическую активность. Кардиомиоциты и фибробласты экспрессируют глюкокортикоидные (ГР) и минералокортикоидные рецепторы (МР), имеющие решающее значение для поддержания нормальной морфологии и функции сердца. Передача сигналов КОРТ при его нормальных концентрациях осуществляется через ГР кардиомиоцитов и фибробластов. Однако при высоких уровнях КОРТ может связываться с близкородственными высокоэкспрессируемыми в миокарде МР у больных с СН, активация которых сопровождается электролитными нарушениями и индуцирует высокий уровень митохондриального кальция, способствует окислительному стрессу и иммунному воспалению с развитием ремоделирования сердца и интерстициального фиброза, гипертрофии миокарда, ДДФ. Даже незначительные, субклинические колебания уровня КОРТ (легкий гиперкортицизм), отмеченные нами у женщин 3-й подгруппы, могут сопровождаться иммунными реакциями, выраженной концентрической гипертрофией, резистентной АГ [35]. Показаны особенности метаболизма КОРТ в миокарде: наблюдается дефицит фермента 11 $\beta$ -HSD2 на фоне активного фермента 11 $\beta$ -HSD1, регенерирующего КОРТ локально. При воспалении/оксидативном стрессе, характерном для СНсФВ, КОРТ усиливает фиброгенез с развитием ДДФ. Среди механизмов патофизиологии висцерального ожирения рассматривается локальная продукция КОРТ абдоминальной жировой тканью [36]. Активация ФСГ-рецепторов в пучковой зоне надпочечников способствует синтезу КОРТ в постменопаузе [37]. Более высокие уровни КОРТ и ТЕС у женщин 3-й подгруппы могли способствовать большей миокардиальной гипертрофии, изменениям показателей миокардиальной

деформации. Положительные корреляции КОРТ с биомаркерами фиброобразования (ГАЛ-3, TGF- $\beta$ 1, PINP) и достаточно сильная отрицательная связь с противовоспалительным и антифибротическим показателем NRG-1 свидетельствуют о его способности модулировать внеклеточный кардиальный матрикс. Несмотря на ассоциацию уровней КОРТ с вчСРБ, были выявлены отрицательные корреляции КОРТ с биомаркерами иммунного воспаления — ИЛ-6, 10, что свидетельствует о сложных механизмах модуляции КОРТ иммунных реакций.

В постменопаузе уровень ПГН физиологически низкий ( $< 3,18$  нмоль/л), а ФСГ высокий. ПГН физиологически тормозит реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и обладает антиминералокортикоидными, антиальдостероновыми свойствами, являясь антагонистом МР. Низкие уровни ПГН снимают эти «тормоза», усиливая стресс-кортизоловую и МР-сигнализацию, что способствует развитию гипертрофии сердца, фиброзу, жесткости артерий, а также воспалению и окислительному стрессу [38]. Известно, что ожирение на 30–60% занижает уровень НУП [39]. Американским советом кардиологии (ACC) рекомендованы новые диагностические пороги НУП у пациенток с ожирением: «исключающий» уровень НУП (N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP)  $< 50$  пг/мл (а не менее 125 пг/мл), «подтверждающий» уровень NT-proBNP  $> 220$  пг/мл при ИМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> [40]. Во всех исследуемых нами подгруппах уровень НУП превышал референтные значения, а во 2-м, 3-м и 4-м был выше 220 пг/мл. Согласно Российским клиническим рекомендациям по ХСН, уровень НУП более 360 пг/мл является основанием для назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Однако с патогенетической точки зрения, с учетом низкого уровня ПГН и активации вследствие этого МР, увеличения синтеза альдостерона, вероятно, целесообразно назначение АМКР пациенткам 3-й подгруппы, несмотря на средние уровни НУП менее 360 пг/мл — 271,4 пг/мл. Анализ уровня ПГН у женщин в постменопаузе при подозрении на СНсФВ позволит не только верифицировать заболевание, но и сориентироваться в необходимости назначения АМКР.

Наибольшие размеры и объемы предсердий, наименьший LASr, наибольший LASi были отмечены у женщин 4-й подгруппы с дефицитом ТЕС. В исследованиях отмечены высокая распространенность анаболического дефицита при СНсФВ и его связь с изменением параметров структуры и функции миокарда [41]. По данным литературы, у худощавых азиатских женщин с СНсФВ наблюдались худшие исходы, но уровень ПГ у них не

исследовался [42]. Дефицит ТЕС в рамках мультигормонального дефицита отчетливо проявляется при СНсФВ и свидетельствует о тяжести заболевания [43]. Выявлена связь низкого уровня свободного ТЕС ( $< 0,7$  пг/мл) в постменопаузе с мышечной дегенерацией, ведущей к саркопении с низкой переносимостью физических нагрузок [44], старческой дряхлости (немощности, хрупкости) [45], которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [46]. Длительный дефицит ТЕС приводит к нарушению регуляции внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и дисфункции миофиламентов, способствующей развитию ДДФ в условиях старения [47], усугубляет системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и может быть использован в качестве независимого предиктора тяжести СНсФВ [48]. Четвертая подгруппа является гетерогенной — только у 45% пациенток ИМТ был более  $30 \text{ кг/м}^2$ . Большая часть женщин этой подгруппы (55%) были худощавыми с ИМТ менее  $30 \text{ кг/м}^2$ . Незначимо, но более низкая переносимость нагрузок была отмечена у пациенток 4-й подгруппы с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  ( $50,0 \pm 15,8$  против  $62,5 \pm 13,4$  Вт;  $p = 0,142$ ). Необходим дополнительный анализ в 4-й подгруппе в зависимости от ИМТ.

В научной литературе активно обсуждается влияние высоких уровней ФСГ на развитие интерстициального фиброза в почках и почечной дисфункции при СНсФВ. По аналогии в сердце также была выявлена связь ФСГ с развитием фиброза предсердий у женщин с ФП посредством окислительного стресса/воспаления [19]. В нашем исследовании частота ХБП была наибольшей в 4-й группе (29%) и ассоциирована с гормональным профилем — уровнем ФСГ более медианы. В 4-й подгруппе в сравнении с 3-й были отмечены большие уровни ЦИС-С ( $p = 0,021$ ), АУ ( $p = 0,001$ ), хотя уровни креатинина и значения СКФ значимо не различались. Во 2-й подгруппе, тоже с уровнем ФСГ более медианы, частота ХБП значимо не различалась в сравнении с 1-й подгруппой, однако были отмечены более низкая СКФ ( $p = 0,040$ ) и более высокий креатинин ( $p = 0,040$ ). Вероятно, недостаточное количество пациенток в нашем пилотном исследовании не позволило нам выявить более яркую зависимость почечной функции от гормонального профиля. Тем не менее выявленные корреляции ФСГ с креатинином, СКФ подтверждают участие ФСГ в развитии почечной дисфункции в постменопаузе.

В литературе обсуждается связь СНсФВ с ростом, механизмы которой остаются неясными [49]. В нашей работе медиана роста составила 157 см. У женщин с СН отмечена значимо большая частота низкорослых женщин (с ростом менее 157 см) — 55,7% против 32,4% в группе без СН ( $p = 0,025$ ), что коррелировало с большей частотой ИБС (77,0% против

51,4%,  $p = 0,025$ ). Обратная связь роста с частотой ИБС также обсуждается в литературе [50], что способствует возникновению гипотезы об участии гормона роста в развитии заболевания. В эксперименте введение гормона роста снижало уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и повышало уровень холестерина липопротеинов высокой плотности [51]. Эти результаты предполагают, что рост, достигнутый во взрослом возрасте, может быть маркером кардиопротекторного липидного профиля и последующего более низкого риска СН. Но более вероятной концепцией высокой частоты ИБС в группе женщин в постменопаузе с СН является связь липидного спектра с возрастной перестройкой ПГ, высоким уровнем ФСГ [12, 13].

Данные о симпатической дисфункции при СНсФВ довольно противоречивы [52]. Хронотропная некомпетентность, отсутствие прогностической пользы применения  $\beta$ -блокаторов поддерживают концепцию об отсутствии гиперсимпатикотонии при СНсФВ [53]. Рассуждают о важности десенситизации  $\beta_2$ -адренорецепции при СНсФВ [54], однако нарушение функции  $\beta$ -рецепторов не может в полной мере объяснить низкую реакцию ЧСС на физическую нагрузку. Выявлен симпатомодулирующий эффект гормонозаместительной терапии ТЕС у женщин [55]. В эксперименте отмечена способность ТЕС усиливать экспрессию  $\beta_2$ -адренорецепторов ( $\beta_2$ -АР) [56], оказывающих прогипертрофическое действие, фиброзное ремоделирование сердца [57]. Показана прогностическая значимость дефицита ТЕС у мужчин с СН [58], но не исследована у женщин с СН. Хроническая адренергическая стимуляция при СН, опосредуемая преимущественно через  $\beta_2$ -АР, связана с ухудшением сердечной функции [59], индукцией синтеза факторов роста и цитокинов в кардиомиоцитах, активацией фибробластов, синтеза коллагена, ведущих к фиброзу сердца, ДДФ [60]. При отсутствии различий уровня НАдр нами были отмечены значимо более высокие концентрации Адр у пациенток 4-й подгруппы, а самые низкие уровни ТЕС были ассоциированы с низкой нагрузкой и низкой максимальной ЧСС при выполнении ДСТ. Десенситизация  $\beta_2$ -АР при хроническом воздействии гиперадренергических влияний, снижение симпатомодулирующего эффекта ТЕС вследствие его дефицита могли повлиять на снижение переносимости нагрузок и развитие хронотропной некомпетентности у женщин 4-й подгруппы.

### Заключение

Репродуктивные факторы (позднее менархе, количество беременностей более 4, короткий репродуктивный период) ассоциированы с развитием СНсФВ в постменопаузе.

Выделено 4 паттерна гормонального профиля, ассоциированных с особенностями репродуктивного периода, миокардиального ремоделирования, симпатoadреналовой, иммунной, фибротической активностью, тяжестью СНсФВ.

Более благоприятным является гормональный профиль женщин 1-й подгруппы, характеризующийся уровнем ФСГ менее 57 мМЕ/мл в сочетании с ПГН, ТЕС, ЭСТР в пределах референтных значений, ассоциированный с количеством беременностей не более четырех, признаками гипертрофии миокарда вследствие АГ.

У женщин в постменопаузе с отрицательным ДСТ в предстадии СНсФВ уровень ФСГ более 57 мМЕ/мл является предиктором начального ремоделирования миокарда, сопровождающегося увеличением размеров и объемов предсердий, снижением показателя систолической функции ЛЖ (GLS) и деформации резервуарной фазы ЛП (LASr). С целью своевременной профилактики формирующейся СНсФВ на фоне возрастной гормональной перестройки, вероятно, целесообразно назначение комплексной терапии с включением ИНГКТ-2, иАПФ/БРА в период предстадии заболевания.

Гормональный профиль женщин 3-й подгруппы, характеризующийся уровнем ФСГ менее 51 мМЕ/мл, низким уровнем ПГН на фоне относительной андрогении (высокий общий и свободный ТЕС), высокой концентрации КОРТ, ассоциирован с низким ростом в сочетании с выраженным висцеральным ожирением, высокой частотой ИБС. Низкий уровень ПГН способствует верификации СНсФВ. Этот паттерн характеризуется наибольшими показателями гипертрофии миокарда (ММЛЖ, ИММЛЖ, МЖП) вследствие гиперандрогении (высокого уровня общего и свободного ТЕС). В связи со снижением антиальдостеронового эффекта низких уровней ПГН целесообразно назначение АМКР, несмотря на низкие уровни НУП вследствие ожирения.

Гормональный паттерн женщин 4-й подгруппы, характеризующийся уровнем ФСГ более 57 мМЕ/мл, высоким уровнем ПГН, дефицитом ТЕС, высоким индексом ЭСТР/ТЕС, сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке с хронотропной некомпетентностью вследствие снижения симпатомодулирующего эффекта при дефиците ТЕС и десенситизации  $\beta_2$ -АР при длительном повышении уровня адреналина (гиперадренергии). Этот гормональный паттерн характеризуется высокой частотой ХБП вследствие повышения интерстициального фиброза почек на фоне высокого уровня ФСГ. Особенности репродуктивного периода являются поздние менархе, короткий репродуктивный период, которые ассоциированы с тяжестью СНсФВ в виде выраженного миокардиального ремоделирования

с наименьшими значениями показателя деформации резервуарной фазы ЛП (LASr) и наибольшим индексом жесткости миокарда ЛП (LASI), наименьшими ТФН и максимальной ЧСС при выполнении ДСТ. В связи с хронотропной некомпетентностью назначение бета-адреноблокаторов в этой подгруппе нецелесообразно. Учитывая высокий уровень ПГН, обладающего антиальдостероновым эффектом, дискутабельным является назначение АМКР, несмотря на тяжесть СНсФВ. Необходимо исследование альдостерона в этой подгруппе.

Таким образом, СНсФВ является сложным синдромом с различными базовыми патофизиологическими механизмами, в основе которых лежат различные комбинации возрастной перестройки составляющих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-гонадной системы. Существует широкий диапазон циркулирующих половых гормонов при СНсФВ, обуславливающий многообразие фенотипических и клинических проявлений, ассоциированных с различной степенью миокардиального ремоделирования, симпатoadреналовой, иммунной и фибротической активности. Исследование гормонального профиля в постменопаузе может способствовать верификации СНсФВ, своевременному персонализированному назначению комплексной терапии.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Redfield M, Borlaug B. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *J Am Med Assoc.* 2023;329(10):827–838. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020>
2. Vasan R, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham Study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.007>
3. Messerli F, Rimoldi S, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail.* 2017;5(8):543–551. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.04.012>
4. Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Виллевалде С. В., Галевич А. С., Глезер М. Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(10):5593. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>
5. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITETCHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian*

- Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>
5. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rucke M, Hät-tasch R, Wagelöhner T, et al. Left atrial function in preclinical diastolic dysfunction: two-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(8):750–758. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.03.013>
  6. Beale A, Nanayakkara S, Segan L, Mariani J, Maeder M, van Empel V, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7(3):239–249. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.01.004>
  7. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley S. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 1998;19(4):314–335. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(98\)00010-5](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(98)00010-5)
  8. Manson J, Chlebowski R, Stefanick M, Aragaki A, Rossouw J, Prentice R, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *J Am Med Assoc*. 2013;310(13):1353–1368. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>
  9. Tong D, Schiattarella G, Jiang N, May H, Lavandro S, Gillette T, et al. Female sex is protective in a preclinical model of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2019;140(21):1769–1771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042267>
  10. Brong A, Kontogianni-Konstantopoulos A. Sex chromosomes and sex hormones: dissecting the forces that differentiate female and male hearts. *Circulation*. 2025;151(7):474–489. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069493>
  11. Ebong I, Appiah D, Mauricio R, Narang N, Honigberg M, Ilonze O, et al. American college of cardiology cardiovascular disease in women committee. sex hormones and heart failure risk. *JACC Adv*. 2025;4(4):101650. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2025.101650>
  12. Tepper P, Randolph J Jr, McConnell D, Crawford S, El Khoudary S, Joffe H, et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2872–2880. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1422>
  13. Manson J, Crandall C, Rossouw J, Chlebowski R, Anderson G, Stefanick M, et al. The women's health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *J Am Med Assoc*. 2024;331(20):1748–1760. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6542>
  14. Wang N, Shao H, Chen Y, Xia F, Chi C, Li Q, et al. Follicle-stimulating hormone, its association with cardiometabolic risk factors, and 10-year risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e005918. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005918>
  15. Han J, Song Y, Yao W, Zhou J, Du Y, Xu T. Follicle-stimulating hormone provokes macrophages to secrete IL-1beta contributing to atherosclerosis progression. *J Immunol*. 2023;210(1):25–32. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200475>
  16. Piao J, Yin Y, Zhao Y, Han Y, Zhan H, Luo D, et al. Follicle-stimulating hormone accelerates atherosclerosis by activating PI3K/Akt/NF-κB pathway in mice with androgen deprivation. *J Vasc Res*. 2022;59(6):358–368. <https://doi.org/10.1159/000527239>
  17. Wenner M, Shenouda N, Shoemaker L, Kuczmarski A, Haigh K, Del Vecchio A, et al. Characterizing vascular and hormonal changes in women across the life span: a cross-sectional analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024;327(5):H1286–H1295. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00373.2024>
  18. Zhang K, Kuang L, Xia F, Chen Y, Zhang W, Zhai H, et al. Follicle-stimulating hormone promotes renal tubulointerstitial fibrosis in aging women via the AKT/GSK-3β/β-catenin pathway. *Aging Cell*. 2019;18(5):e12997. <https://doi.org/10.1111/acel.12997>
  19. Chen S, Wu N, Zhang Y, Lin Z, Chen J, Qin H, et al. Follicle-stimulating hormone promotes atrial fibrosis in menopausal women with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2025;22(7):e172–182. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.09.022>
  20. Zhu F, Qi H, Bos M, Boersma E, Kavousi M. Female reproductive factors and risk of new-onset heart failure: findings from UK Biobank. *JACC Heart Fail*. 2023;11(9):1203–1212. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.02.019>
  21. Peh Z, Dihoum A, Hutton D, Arthur J, Rena G, Khan F, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1125687. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1125687>
  22. Ainslie R, Simitsidellis I, Kirkwood PM, Gibson DA. Rising stars: androgens and immune cell function. *J Endocrinol*. 2024;261(3):e230398. <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0398>
  23. Alogna A, Koepp K, Sabbah M, Espindola Netto M, Jensen D, Kirkland J, et al. Interleukin-6 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2023;11(11):1549–1561. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.06.031>
  24. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(6):1450–1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
  25. Schiattarella G, Alcaide P, Condorelli G, Gillette TG, Heymans S, Jones E, et al. Immunometabolic mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Cardiovasc Res*. 2022;1(3):211–222. <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00032-w>
  26. Hardy D, Janowski B, Chen C, Mendelson C. Progesterone receptor inhibits aromatase and inflammatory response pathways in breast cancer cells via ligand-dependent and ligand-independent mechanisms. *Mol Endocrinol*. 2008;22(8):1812–1824. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0443>
  27. Kane G, Karon B, Mahoney D, Redfield M, Roger V, Burnett J Jr, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *J Am Med Assoc*. 2011;306(8):856–863. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1201>
  28. Vogel M, Slusser J, Hodge D, Chen H. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):144–151. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959668>
  29. Lam C, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro J, Lee D, Ho J, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011;124(1):24–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979203>
  30. From A, Scott C, Chen H. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):300–305. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.003>
  31. Lopaschuk G, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632–644. <https://doi.org/10.1016/j.jacbt.2020.02.004>
  32. Borlaug B, Jensen M, Kitzman D, Lam C, Obokata M, Rider O. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res*. 2023;118(18):3434–3450. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac120>
  33. Джиоева О. Н., Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Богданова А. А., Веденикин Т. Ю., Драпкина О. М. Роль эпикардальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3928. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3928>

- Dzhioeva ON, Timofeev YuS, Metelskaya VA, Bogdanova AA, Vedenikin TYu, Drapkina OM. Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3928. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3928>
34. Christakoudi S, Riboli E, Evangelou E, Tsilidis K. Associations of body shape phenotypes with sex steroids and their binding proteins in the UK Biobank cohort. *Sci Rep*. 2022;12(1):10774. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14439-9>
35. Brosolo G, Catena C, Da Porto A, Bulfone L, Vacca A, Verheyen N, et al. Differences in regulation of cortisol secretion contribute to left ventricular abnormalities in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2022;79(7):1435–1444. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19472>
36. Gray G, White C, Castellán R, McSweeney S, Chapman K. Getting to the heart of intracellular glucocorticoid regeneration: 11 $\beta$ -HSD1 in the myocardium. *J Mol Endocrinol*. 2017;58(1): R1–13. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0128>
37. Wu J, Zhao P, Yang J, Wang M, Chen J, Li X, et al. Activation of follicle-stimulating hormone receptor in adrenal zona fasciculata cells promotes cortisol secretion: implications for the development of menopause-associated diseases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2025;133(1):8–19. <https://doi.org/10.1055/a-2376-5952>
38. Bauersachs J, López-Andrés N. Mineralocorticoid receptor in cardiovascular diseases — clinical trials and mechanistic insights. *Br J Pharmacol*. 2022;179(13):3119–3134. <https://doi.org/10.1111/bph.15708>
39. Buckley L, Canada J, Del Buono M, Carbone S, Trankle CR, Billingsley H, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):372–378. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12235>
40. Kittleson M, Benjamin E, Blumer V, Harrington J, Januzzi J, McMurray J, et al. 2025 ACC scientific statement on the management of obesity in adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(20):1953–1975. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.05.008>
41. Bruno C, Silvestrini A, Calarco R, Favuzzi A, Vergani E, Nicolazzi M, et al. Anabolic hormones deficiencies in heart failure with preserved ejection fraction: prevalence and impact on antioxidants levels and myocardial dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:281. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00281>
42. Chandramouli C, Tay W, Bamadhaj N, Tromp J, Teng T, Yap J, et al. ASIAN-HF Investigators. Association of obesity with heart failure outcomes in 11 Asian regions: a cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(9): e1002916. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002916>
43. Mancini A, Favuzzi A, Bruno C, Nicolazzi M, Vergani E, Ciferri N, 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>
44. Lisco G, Disoteco O, De Tullio A, De Geronimo V, Giagulli V, Monzani F, et al. Sarcopenia and diabetes: a detrimental liaison of advancing age. *Nutrients*. 2023;16(1):63. <https://doi.org/10.3390/nu16010063>
45. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Ohama H, Nishiguchi S, et al. Sarcopenia, frailty and type 2 diabetes mellitus (Review). *Mol Med Rep*. 2021;24(6):854. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12494>
46. Buckinx F, Aubertin-Leheudre M. Sarcopenia in menopausal women: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2022;14:805–819. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S340537>
47. Ayaz O, Banga S, Heinze-Milne S, Rose R, Pyle W, Howlett S. Long-term testosterone deficiency modifies myofilament and calcium-handling proteins and promotes diastolic dysfunction in the aging mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(4): H768–H780. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2018>
48. Hamam A, Abou-Omar M, Rabah H, Khattab H, Alaarag A. Worsening effect of testosterone deficiency on males with heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):321. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01249-3>
49. Bourgeois B, Watts K, Thomas D, Carmichael O, Hu F, Heo M, et al. Associations between height and blood pressure in the United States population. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50): e9233. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009233>
50. Walker M, Shaper A, Phillips A, Cook D. Short stature, lung function and risk of a heart attack. *Int J Epidemiol*. 1989;18(3):602–606. <https://doi.org/10.1093/ije/18.3.602>
51. l'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2000;159(11):835–842. <https://doi.org/10.1007/pl00008349>
52. Chang J, Ramchandra R. The sympathetic nervous system in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2025;30(1):209–218. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10456-0>
53. Palau P, Seller J, Domínguez E, Sastre C, Ramón JM, de La Espriella R, et al. Effect of  $\beta$ -blocker withdrawal on functional capacity in heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(21):2042–2056. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.073>
54. Parichatikanond W, Duangrat R, Kurose H, Mangmool S. Regulation of  $\beta$ -Adrenergic receptors in the heart: a review on emerging therapeutic strategies for heart failure. *Cells*. 2024;13(20):1674. <https://doi.org/10.3390/cells13201674>
55. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M, et al. Testosterone therapy in women with chronic randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(16):1310–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.090>
56. Carbajal-García A, Reyes-García J, Casas-Hernández M, Flores-Soto E, Díaz-Hernández V, Solís-Chagoyán H, et al. Testosterone augments  $\beta_2$  adrenergic receptor genomic transcription increasing salbutamol relaxation in airway smooth muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;510:110801. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110801>
57. Imaeda A, Tanaka S, Tonegawa K, Fuchigami S, Obana M, Maeda M, et al. Myofibroblast beta2 adrenergic signaling amplifies cardiac hypertrophy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;510(1):149–155. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.01.070>
58. Santos M, Sayegh A, Groehs R, Fonseca G, Trombetta I, Barretto A, et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):256–264. <https://doi.org/10.5935/abc.20150078>
59. Foradori C, Weiser M, Handa R. Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol*. 2007;29(2):169–181. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>
60. Lorigo M, Mariana M, Lemos MC, Cairrao E. Vascular mechanisms of testosterone: the non-genomic point of view. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;196:105496. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105496>

#### Вклад авторов

Т. А. Енина — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи для публикации; Н. Е. Широков — клинический отбор пациентов для исследования, выполнение эхокардиографии в покое и при выполнении диастолического стресс-теста; Т. И. Петелина — организация выполнения лабораторных исследований; Е. А. Горбатенко — математическая обработка данных; Е. В. Зуева — выполне-

ние лабораторных исследований; И. А. Репина — организация и выполнение телефонного опроса, сбор и внесение данных; А. С. Давидчук — телефонный опрос, сбор и внесение данных; Л. И. Гапон — окончательная правка и утверждение рукописи для публикации. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

#### Author contributions

T. N. Enina — general concept and design, data analysis and interpretation, paper writing; N. E. Shirokov — patient selection, performing echocardiography; T. I. Petelina — organization of laboratory tests; E. A. Gorbatenko — mathematical data processing; E. V. Zueva — performing of laboratory tests; I. A. Repina — organization and telephone survey of patients, data collection and entry; A. S. Davidchuk — telephone survey of patients; data collection and entry; L. I. Gapon — final editing and approval of the manuscript for publication. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

#### Информация об авторах

Енина Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-7443-2952, e-mail: enina@infarkta.net;

Шировиков Никита Евгеньевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-4325-2633, e-mail: Shirokov.ne@mail.ru;

Петелина Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, руководитель научно-клинического лабораторного центра ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия, ORCID: 0000-0001-6251-4179, e-mail: petelina@infarkta.net;

Горбатенко Елена Александровна — младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования ТКНЦ Томского НИМЦ РАН Томск, Россия, ORCID: 0000-0003-3675-1503, e-mail: elena@infarkta.net;

Зуева Екатерина Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии ТКНЦ Томского НИМЦ РАН Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-6108-811X, e-mail: ZuevaEV@infarkta.net;

Репина Ирина Александровна — лаборант-исследователь отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия, ORCID: 0009-0002-3319-8458, e-mail: RepinaIA@infarkta.net;

Давидчук Анастасия Сергеевна — лаборант-исследователь отделения артериальной гипертензии и коронарной недо-

статочности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия, ORCID: 0009-0004-6220-433X, e-mail: Davidchuk01@mail.ru;

Гапон Людмила Ивановна — профессор, доктор медицинских наук, руководитель научного отдела клинической кардиологии ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-3620-0659, e-mail: gapon@infarkta.net.

#### Author information

Tatiana N. Enina, MD, PhD, DSc, Leading Scientific Researcher, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Clinical Cardiology of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7443-2952, e-mail: enina@infarkta.net;

Nikita E. Shirokov, MD, PhD, Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4325-2633, e-mail: Shirokov.ne@mail.ru;

Tatiana I. Petelina, MD, PhD, DSc, Head, Scientific and Clinical Laboratory, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6251-4179, e-mail: petelina@infarkta.net;

Elena A. Gorbatenko, MD, Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3675-1503, e-mail: elena@infarkta.net;

Ekaterina V. Zueva, MD, Scientific Researcher, Laboratory of Clinical Diagnostic and Molecular Genetic Studies, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Centre, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6108-811X, e-mail: ZuevaEV@infarkta.net;

Irina A. Repina, Research Laboratory Assistant, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia, ORCID: 0009-0002-3319-8458, e-mail: RepinaIA@infarkta.net;

Anastasia S. Davidchuk, Research Laboratory Assistant, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia, ORCID: 0009-0004-6220-433X, e-mail: Davidchuk01@mail.ru;

Liydmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3620-0659, e-mail: gapon@infarkta.net.