

УДК 616.69-008.1+612.616.31-092+616.127-005.8+577.112.386.2
<https://doi.org/10.56871/MTP.2025.56.67.004>

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ И РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОЙ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Виктор Владимирович Смирнов, Анна Борисовна Шаповалова, Владимир Станиславович Василенко, Павел Александрович Мочалов, Александр Александрович Бархатов, Татьяна Андреевна Гоголева, Рената Ринатовна Файзуллина, Павел Борисович Воронков

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Виктор Владимирович Смирнов — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz; <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>; SPIN: 3227-8438

Для цитирования: Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Василенко В.С., Мочалов П.А., Бархатов А.А., Гоголева Т.А., Файзуллина Р.Р., Воронков П.Б. Взаимосвязь дефицита андрогенов и развития вторичной дисгормональной кардиомиопатии: механизмы, клинические аспекты и перспективы исследования. Медицина: теория и практика. 2025;10(3):27–42. <https://doi.org/10.56871/MTP.2025.56.67.004>

Поступила: 25.06.2025

Одобрена: 01.08.2025

Принята к печати: 30.09.2025

РЕЗЮМЕ. В последнее время отмечается рост сердечно-сосудистых заболеваний, особенно среди мужчин, что часто связано с изменениями в эндокринной системе, включая возрастной андрогенный дефицит. Ключевой мужской половой гормон тестостерон играет важную роль в регуляции метаболических и воспалительных процессов, а также в сократительной способности миокарда. Однако механизмы, связывающие дефицит тестостерона с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, до сих пор недостаточно изучены, особенно в контексте структурных и функциональных изменений сердца. Целью данного исследования было выяснить влияние андрогенного дефицита на развитие вторичной кардиомиопатии у мужчин среднего возраста. Результаты показали, что снижение уровня тестостерона у пациентов среднего возраста приводит к структурным изменениям в мышцах сердца и увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: возрастной андрогенный дефицит, тестостерон, миокард, вторичная кардиомиопатия, сократительная способность миокарда, мозговой натрий-уретический пептид (Na-Pro BNP), хроническая сердечная недостаточность, гомоцистеин

MODERN APPROACHES TO STUDYING THE EFFECT OF ANDROGEN DEFICIENCY ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE HEART

© Viktor V. Smirnov, Anna B. Shapovalova, Vladimir S. Vasilenko, Pavel A. Mochalov, Alexander A. Barkhatov, Tatiana A. Gogoleva, Renata R. Fayzullina, Pavel B. Voronkov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Lithuania, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

Contact information: Viktor V. Smirnov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz; <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>; SPIN: 3227-8438

For citation: Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Vasilenko V.S., Mochalov P.A., Barkhatov A.A., Gogoleva T.A., Fayzullina R.R., Voronkov P.B. Modern approaches to studying the effect of androgen deficiency on the structural and functional parameters of the heart. Medicine: Theory and Practice. 2025;10(3):27–42. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/MTP.2025.56.67.004>

Received: 25.06.2025

Revised: 01.08.2025

Accepted: 30.09.2025

ABSTRACT. Recently, there has been an increase in cardiovascular diseases, especially among men, which is often associated with changes in the endocrine system, including age-related androgen deficiency. The key male sex hormone, testosterone, plays an important role in regulating metabolic and inflammatory processes, as well as in the contractility of the myocardium. However, the mechanisms linking testosterone deficiency to the development of cardiovascular diseases are still not fully understood, especially in the context of structural and functional changes in the heart. The aim of this study was to investigate the impact of androgen deficiency on the development of secondary cardiomyopathy in middle-aged men. The results showed that a decrease in testosterone levels in middle-aged patients leads to structural changes in the heart muscles and increases the risk of developing chronic heart failure.

KEYWORDS: age-related androgen deficiency, testosterone, myocardium, secondary cardiomyopathy, myocardial contractility, brain natriuretic peptide (Na-Pro BNP), chronic heart failure, homocysteine

ВВЕДЕНИЕ

Возрастной андрогенный дефицит (ВАД), представляет собой комплексное нарушение, которое не только влияет на репродуктивную функцию, но и оказывает значительное воздействие на систему сердечно-сосудистых заболеваний. ВАД представляет собой закономерный процесс старения, связанный с постепенным снижением уровня тестостерона у мужчин. Его развитие может быть растянуто по времени, и нередко его начало происходит в возрасте около 40 лет [1–4]. Время начала андропаузы может существенно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [1, 2]. В последние годы научное сообщество активно изучает связь между снижением уровня тестостерона и развитием вторичной кардиомиопатии — патологического состояния, при котором снижение функции миокарда возникает как следствие системных метаболических и гормональных нарушений, включая дефицит андрогенов. Дефицит андрогенов может быть связан с повышенным риском кардиомиопатии и сердечно-сосудистых заболеваний. В данной статье рассматриваются ключевые механизмы, связывающие дефицит андрогенов с патогенезом кардиомиопатии, а также современные подходы к диагностике и лечению [3, 5].

Тестостерон, являясь основным андрогенным гормоном у мужчин, играет ключевую роль не только в регуляции репродуктивной функции, но и оказывает значительное влияние на широкий спектр физиологических процессов, включая функции сердечно-сосудистой системы. Современные фундаментальные и клинические исследования подтверждают участие тестостерона в сердечно-сосудистой регуляции, как в условиях физиологической

нормы, так и при развитии патологических состояний [3, 5, 6].

Биологические эффекты тестостерона в отношении сердечно-сосудистой системы проявляются в нескольких направлениях. Во-первых, он оказывает влияние на механизмы регуляции кровотока, артериального давления и микроциркуляции в организме, причем эта реакция может варьировать в зависимости от анатомо-функциональных особенностей сосудистого русла и кровоснабжения органов и тканей [5, 7]. Во-вторых, установлено его участие в регуляции тонуса периферических сосудов, что определяет вклад тестостерона в формирование общего периферического сопротивления сосудов и, соответственно, в контроль системного артериального давления [5, 8]. В-третьих, гормон участвует в электрофизиологической активности миокарда и может оказывать влияние на сердечный выброс и сократительную функцию сердца. Таким образом, тестостерон выступает как важный эндокринный регулирующий фактор кардиоваскулярного гомеостаза [5, 9].

Эпидемиологические исследования последних лет обнаружили устойчивую связь между снижением уровня циркулирующего тестостерона и увеличением риска развития различных сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, остеопороз, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа. Все эти состояния сопровождаются повышенной сердечно-сосудистой смертностью [2, 10, 11–13].

Тестостерон в организме циркулирует в различных формах: лишь 1–2% его представлено в виде свободного (биоактивного) гормона, тогда как основная часть находится в связанном со-

стоянии — с альбумином и, в большей степени, с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПГ). На биодоступность тестостерона влияет множество факторов, в том числе уровень ГСПГ, который повышается с возрастом. Кроме того, уровень тестостерона подвержен циркадным колебаниям, а также физиологическим изменениям на протяжении жизни. Старение сопровождается постепенным снижением общей и свободной фракции тестостерона, что, в свою очередь, может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему и увеличивать риск развития связанных с возрастом патологий [1, 2, 12, 14, 15].

Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин пожилого возраста и наличие гормональных изменений, ассоциированных со старением, представляется актуальным всестороннее изучение роли тестостерона в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств. Кроме того, требует оценки потенциальная прогностическая и терапевтическая ценность андрогенов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. [1, 5, 12].

Механизмы действия андрогенов на сердечно-сосудистую систему

Андрогены оказывают свои физиологические эффекты через геномный механизм, который опосредован андрогенным рецептором, но также было выявлено несколько возможных негеномных путей.

Геномный путь: андроген свободно проходит через мембрану и связывается с цитоплазматическим андрогенным рецептором (AR). Связывание андрогена вызывает конформационные изменения в AR, что приводит к его димеризации (образованию пары из двух молекул). Активированный AR (в комплексе с андрогеном) транслоцируется в ядро клетки. В ядре AR связывается с андроген-реактивными элементами (АРЭ) в ДНК, активируя или подавляя транскрипцию генов, что приводит к долгосрочным физиологическим эффектам (например, развитию вторичных половых признаков, регуляции роста мышц и т.д.) [4, 8, 16]. Дефицит андрогенов приводит к снижению синтеза некоторых миокардиальных белков — актина, миозина и титина, что снижает сократительную способность миокарда, способствуя, таким образом, нарушению систолической функции левого желудочка. Низкий уровень андрогенов также приводит к нарушению продукции десмина, стимулируя таким образом развитие фиброза, приводя к ремоделированию миокарда [17–19].

Миозин является основным компонентом тонких филаментов в мышечных волокнах (саркомерах), обеспечивает сокращение мышц через взаимодействие с актином, содержит структуры, которые связываются с актином и гидролизуют аденозинтрифосфат (АТФ) для обеспечения энергии сокращения. Актин составляет тонкие филаменты в саркомерах, связывается с миозином, образуя димеры (актино-миозиновые мостики), которые обеспечивают движение волокон при сокращении, и участвует в формировании Z-дисков, которые служат опорой для саркомеров. Десмины принадлежат к промежуточным филаментам (часть цитоскелета мышечных клеток), обеспечивают структурную стабильность мышечных волокон, связывая Z-диски, и поддерживают целостность саркомеров. Таким образом, миозин и актин отвечают за сократительную функцию, а десмины — за структурную устойчивость мышечных клеток. Титин отвечает за регуляцию актин-миозинового взаимодействия, связывая концы миозиновых волокон с Z-линиями, которые являются естественными границами саркомеров. Кроме того, титин играет роль сенсора растяжения и напряжения, участвуя в регуляции экспрессии генов мышечных белков в саркомере [18, 19]. Дефицит андрогенов приводит к снижению синтеза актина миозина и титина, что уменьшает сократительную способность миокарда, способствуя нарушению систолической функции левого желудочка. Дефицит андрогенов приводит к понижению синтеза актина миозина и титина, нарушению синтеза десмина, что снижает сократительную способность миокарда, способствуя нарушению систолической функции левого желудочка [17, 20, 21].

Негеномные механизмы действия андрогенов — это быстрые, не зависящие от изменения генома (т.е. без прямого влияния на транскрипцию ДНК) эффекты андрогенов, которые могут происходить через мембранные рецепторы, сигнальные каскады или взаимодействие с другими белками. Андроген взаимодействует с мембранно-ассоциированным андрогенным рецептором, что приводит к активации кальциевых каналов L-типа, которые повышают внутриклеточные уровни кальция и, таким образом, регулируют сократимость миокарда [22]. Так, например, тестостерон увеличивает активность Ca^{2+} -зависимой АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA — Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase). При дефиците андрогенов нарушается транспорт кальция в саркоплазматический ретикулум, что приводит к

снижению сократительной функции миокарда и развитию аритмий [17, 23, 24].

Андрогены могут влиять на функцию митохондрий через негеномные пути, влияя на продукцию АТФ и апоптоз клеток через продукцию белка BCL-2 (В-клеточной лимфомы). Белки BCL-2 и Вах играют главную роль в митохондриальном пути апоптоза, являясь индукторами или ингибиторами проницаемости наружной мембраны митохондрий. Таким образом, тестостерон играет важную роль в регуляции энергетического метаболизма миокарда, синтезе белков, поддержании митохондриальной функции и модуляции оксидативного стресса. Его дефицит приводит к атрофии кардиомиоцитов, снижению сократительной способности миокарда и развитию хронической сердечной недостаточности [17, 25, 26].

Дефицит андрогенов может приводить к вазоконстрикции и нарушениям гемодинамики. Андрогены повышают экспрессию гена NO-синтазы, что приводит к увеличению продукции оксида азота и способствует вазодилатации и улучшению функции эндотелия, уменьшению оксидативного стресса и воспаления. Также андрогены подавляют продукцию ренина юкстагломерулярными клетками почек, снижая выделение ренина, что приводит к снижению продукции ангиотензина II и альдостерона, в свою очередь это приводит к снижению артериального давления и подавлению активности фибробластов в кардиомиоцитах [5, 7, 8, 22, 27].

Связь между тестостероном и маркерами воспаления

Тестостерон обладает антиоксидантными свойствами, снижая активность свободных радикалов. При его дефиците увеличивается производство активных форм кислорода (АФК), активация воспалительных путей за счет повышения продукции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Транскрипционный фактор NF- κ B — универсальный фактор транскрипции. Дефицит андрогенов стимулирует активацию NF- κ B, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6 — интерлейкина-6, TNF α — фактора некроза опухолей), что способствует ремоделированию миокарда. Хроническое воспаление ведет к апоптозу кардиомиоцитов и снижению фракции выброса [23, 25, 27]. Тестостерон снижает апоптоз клеток, регулирует миграцию лейкоцитов и генерацию АФК, снижая, таким образом, уровень системного воспаления [28, 29].

Ряд исследователей выдвинули гипотезу о том, что тестостерон может обладать кардиопротективным эффектом, в том числе за счет подавления воспалительных процессов, играющих ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. С этой целью изучалась потенциальная взаимосвязь между уровнями эндогенного тестостерона и воспалительными маркерами. Наиболее часто в фокусе подобных исследований находился высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), признанный универсальным маркером системного воспаления, однако некоторые авторы также включали в анализ такие провоспалительные цитокины, как IL-6 и TNF- α [28–31].

Тем не менее эпидемиологические данные по связи между уровнями тестостерона и концентрацией СРБ остаются противоречивыми. В ряде исследований была установлена статистически значимая отрицательная корреляция, свидетельствующая о том, что более высокие уровни эндогенного тестостерона могут ассоциироваться с более низкими концентрациями СРБ, что потенциально указывает на противовоспалительное действие тестостерона. Однако другие авторы не подтвердили наличие подобной взаимосвязи. Этот разброс в результатах частично может быть обусловлен различиями в характеристиках исследуемых популяций, особенно в аспекте возраста [29]. Так, исследования, продемонстрировавшие отрицательную связь между тестостероном и СРБ, как правило, включали более молодые группы пациентов. Напротив, исследования, не выявившие статистически значимой корреляции, преимущественно фокусировались на более возрастных когортах. Интересно, что в некоторых исследованиях изначально была обнаружена отрицательная связь между уровнями тестостерона и СРБ, однако после корректировки данных на возраст эта ассоциация утратила статистическую значимость [32, 33]. Хотя этот результат указывает на возможную роль возраста как модифицирующего фактора, окончательные выводы делать пока рано, поскольку механизм, посредством которого возраст может влиять на данную взаимосвязь, остается невыясненным. Тем не менее известно, что тестостерон обладает антиоксидантными свойствами, снижая активность свободных радикалов. При его дефиците увеличивается производство АФК, активация воспалительных путей за счет повышения продукции NF- κ B. Хроническое воспаление ведет к апоптозу кардиомиоцитов и снижению фракции выброса [26, 28, 29]. Таким образом, андрогенный дефицит через различные меха-

низмы, такие как развитие митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, нарушение работы кальциевых каналов и структурных белков миокардиоцитов может приводить к развитию вторичной кардиомиопатии [20, 21, 23].

Дополнительным фактором, способным искажать или модифицировать связь между тестостероном и воспалительными маркерами, может быть ожирение, в частности центральное ожирение, оцениваемое по окружности талии. Известно, что ожирение сопровождается хроническим субклиническим воспалением и одновременно ассоциируется со снижением уровней тестостерона [6, 13, 27]. В других исследованиях было показано, что статистическая сила связи между уровнями тестостерона и СРБ значительно ослабевала после корректировки на окружность талии, а при анализе подгруппы пациентов с ожирением ассоциация практически исчезала. Это позволяет предположить, что центральное ожирение может выступать как важный промежуточный или модифицирующий фактор во взаимосвязи между тестостероном и воспалительными процессами. Однако для более надежной проверки данной гипотезы требуются крупные многоцентровые проспективные исследования [34, 35].

Что касается других провоспалительных биомаркеров, таких как IL-6 и TNF α , то в настоящее время научных данных недостаточно для того, чтобы делать уверенные выводы о характере их связи с уровнями тестостерона. Аналогично, влияние заместительной терапии тестостероном на уровни СРБ и другие воспалительные маркеры пока не может быть однозначно интерпретировано ввиду ограниченности и противоречивости имеющихся данных. [30, 32, 36].

Механизмы влияния тестостерона на углеводный обмен

Тестостерон стимулирует выработку IRS-1 (insulin receptor substrate 1) — белок-субстрат инсулинового рецептора 1-го типа, IRS-2 (insulin receptor substrate 2) — белок-субстрат инсулинового рецептора 2-го типа, AKT-1 (serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B- α , протеин-киназа В-альфа), GLUT-4 и GLUT-2 (глюкозных транспортеров 2- и 4-го типов), которые ответственны за транспорт глюкозы в жировой и мышечной ткани. Важно отметить, что тестостерон увеличивает зависимый от GLUT4 захват глюкозы в кардиомиоцитах. Заместительная терапия тестостероном через 24 недели значительно увеличивает экспрессию мРНК IR- β , IRS-1, AKT-1 и GLUT-4 у

мужчин с андрогенным дефицитом и сахарным диабетом 2-го типа [13, 36, 37].

Тестостерон в исследованиях на животных и клеточных культурах также продемонстрировал изменение липидного обмена. Тестостерон снижает липогенез *de novo* в жировой и печеночной ткани, а также регулирует поглощение свободных жирных кислот и триглицеридов в подкожные жировые депо [27, 38].

Дефицит тестостерона также связан с повышенным отложением жира в печени, что в исследованиях на животных приводит к развитию выраженного гепатостеатоза [38]. Глюкоза, не метаболизируемая для получения энергии в нормальных физиологических условиях, аккумулируется в виде гликогена в печени и мышцах, а также преобразуется в липиды, которые депонируются в подкожной жировой ткани. При наличии избытка липидов, не подлежащего элиминации из кровотока, происходит их перераспределение в висцеральный жир, печень и другие ткани, включая стенки артерий, что способствует развитию атеросклероза [13, 39, 40].

Избирательное снижение андрогенных рецепторов в адипоцитах у мышей вызывает висцеральное ожирение, резистентность к инсулину и гипергликемию. Это исследование демонстрирует ключевую роль действия тестостерона на метаболизм адипоцитов, который может повлиять на общее состояние кардиометаболической функции организма [36, 37].

СВЯЗЬ МЕЖДУ ТЕСТОСТЕРОНОМ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

На сегодняшний день данные, касающиеся взаимосвязи между базовыми уровнями тестостерона и различными фракциями липидного профиля плазмы крови, остаются неоднозначными и противоречивыми. Несмотря на значительное количество исследований, проведенных с целью изучения данной связи, авторам не удалось достичь единого мнения или выработать общий консенсус. Это обусловлено как различиями в дизайне исследований, так и вариативностью исходных характеристик популяций. В связи с этим актуальной остается необходимость проведения масштабных, хорошо спланированных проспективных популяционных исследований, способных пролить свет на характер данной взаимосвязи [4, 40].

Аналогичная ситуация наблюдается в вопросе влияния заместительной терапии тестостероном (ЗТТ) на липидный профиль, в частности на уровни различных фракций липидного профиля плазмы. И здесь также представленные

в литературе результаты противоречивы. Например, в некоторых исследованиях было показано, что внутримышечное введение тестостерона в рамках ЗТТ приводит к умеренному снижению уровня общего холестерина [41, 42]. В то же время в другом метаанализе было продемонстрировано, что позитивный эффект ЗТТ на уровень общего холестерина наблюдается только у мужчин с исходно низким уровнем тестостерона. У лиц с нормальным уровнем тестостерона терапия не оказывала статистически значимого влияния на этот показатель [43]. Противоположные данные были представлены в других исследованиях, которые выявили иную корреляцию между воздействием ЗТТ и изменением уровня общего холестерина в зависимости от исходного гормонального фона пациента [16]. Таким образом, на текущий момент невозможно сделать окончательные выводы о влиянии ЗТТ на уровень липидного профиля плазмы [44].

Что касается липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), ситуация остается столь же неясной. Так, некоторые исследования показывают, что внутримышечная ЗТТ вызывает снижение как ЛПНП, так и ЛПВП, при этом уровни триглицеридов остаются неизменными [41, 42]. Другие исследования не обнаружили значимого влияния ЗТТ ни на уровень ЛПНП и триглицеридов, ни на ЛПВП [43, 44]. Эти расхождения в результатах подчеркивают необходимость дополнительного изучения данного вопроса.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Андрогенный дефицит через различные механизмы, такие как развитие митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, нарушение работы кальциевых каналов и структурных белков миокардиоцитов, может приводить к развитию вторичной дисгормональной кардиомиопатии, что способствует нарушению ее сократительной способности и развитию сердечной недостаточности [5, 16, 18, 20].

Низкие концентрации тестостерона часто встречаются у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и могут быть ассоциированы с повышенной смертностью. Дефицит тестостерона может способствовать развитию сердечной недостаточности, так как связан с потерей мышечной массы и силы, снижением сократительной функции миокарда, снижением эритропоэза и развитием инсули-

норезистентности [4, 9, 12, 45, 46]. Исходя из этого, можно предположить, что ЗТТ может частично компенсировать клинические проявления ХСН через некоторые потенциальные механизмы [32, 42, 47].

ЗТТ у мужчин с ХСН повышает чувствительность барорецепторов каротидного синуса. Имеются данные о том, что это действие тестостерона может быть опосредовано на уровне ствола мозга, поскольку блокада андрогенных рецепторов подавляет реакции барорецепторов. Кроме того, андрогенные рецепторы были обнаружены в нейронах ствола мозга, которые участвуют в контроле артериального давления. Одно из исследований выявило снижение градиента вентиляции (VE) к объему углекислого газа (VCO_2) (соотношение VE/VCO_2), увеличение пикового объема кислорода VO_2 и пиковой рабочей нагрузки при терапии тестостероном. Соотношение VE/VCO_2 отражает увеличение вентиляции в ответ на выработку CO_2 . Это исследование показало, что чем выше соотношение VE/VO_2 , тем выше риск серьезного сердечного события. В частности, этот показатель имеет диагностическое значение в отношении прогноза пациентов с диастолической сердечной недостаточностью. Так, наклон $VE/VCO_2 > 33,3$ показывает чувствительность 97% и специфичность 40% в прогнозировании госпитализации и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями [48, 49]. Этот специфический эффект, направленный на улучшение вентиляции легких, убедительно свидетельствует о том, ЗТТ будет способствовать улучшению сердечной функции [10, 33, 41, 47, 50, 51]. Некоторые доказательства были получены в ряде исследований, которые показали снижение уровня мозгового натрий-уретического пептида, который является высокоточным маркером сердечной недостаточности [52, 53].

Хроническая анемия часто встречается у мужчин с ХСН, и повышение уровня гемоглобина может частично компенсировать симптомы ХСН. ЗТТ может стимулировать эритрогенез и приводить к повышению гемоглобина и гематокрита, что было обнаружено в ряде исследований [46, 48].

ХСН связана с уменьшением мышечной массы и развитием саркопенического синдрома, что затрагивает большую часть мышечных волокон типа II. Было показано, что у мужчин с ХСН снижение уровня сывороточного тестостерона коррелирует с развитием саркопенического синдрома и сопряжено с ухудшением физической работоспособности [11, 14].

Существуют некоторые доказательства того, что ЗТТ повышает чувствительность к инсулину при инсулинорезистентности у мужчин с ХСН, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. ЗТТ также приводит к значительному снижению висцеральной жировой ткани в организме [4, 11, 33, 44, 45].

Имеются значительные различия в клиническом профиле, этиологии, демографии, сопутствующих заболеваниях и лечении сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Большинство исследований, посвященных проблеме дефицита тестостерона при сердечной недостаточности, изучали пациентов с нарушением систолической функции левого желудочка [33].

В исследовании Е.А. Jankowska и соавт. был проведен сравнительный анализ уровней общего тестостерона (total testosterone — ТТ), свободного тестостерона (free testosterone — FT), дигидроэпиандростерона (ДГЭАС) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у 208 мужчин с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <45% и у 366 здоровых мужчин контрольной группы. Авторы установили, что дефицит тестостерона, как общего, так и свободного, значительно чаще встречался у пациентов с ХСН (62 и 36% соответственно). Было также показано, что у пациентов с ХСН значительно ниже были уровни ДГЭАС и ИФР-1. С точки зрения прогноза авторы подчеркнули, что дефицит андрогенов ассоциировался с существенным увеличением смертности. При этом у мужчин с нормальными значениями тестостерона и дигидроэпиандростерона всех указанных гормонов трехлетняя выживаемость составляла 83%, тогда как при андрогенном дефиците лишь 27% [54]. Полученные данные подчеркивают мультифакторную роль андрогенного и анаболического дефицита в негативном прогнозе при ХСН [39, 43].

Н.У. Wu и соавт. провели исследование среди 175 мужчин в возрасте 60 лет и старше с ХСН и сниженной ФВЛЖ ≤45%. Средний возраст пациентов составил 68,5 лет, и у большинства пациентов (55%) имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС). Уровни андрогенов были снижены: медиана уровня общего тестостерона составила 20,3 нмоль/л, свободного тестостерона — 0,28 нмоль/л. Анализ показал обратную зависимость между уровнями тестостерона, и как ФВЛЖ, так и Na-pro-BNP, — важными показателями степени нарушения сердечной функции. Однако связь между уровнями андрогенов и функциональным классом по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологиче-

ская ассоциация) не была установлена [55, 56]. Более того, после статистической корректировки на клинические переменные уровни общего и свободного тестостерона не продемонстрировали достоверного прогностического значения в отношении общей выживаемости [33, 55].

Независимо от причин летальных исходов уровень тестостерона также коррелировал с другими клинически значимыми показателями, такими как длительность госпитализации и частота повторных обращений за стационарной помощью. В исследовании с участием 110 мужчин с ФВЛЖ <45% и IV функциональным классом ХСН по классификации NYHA было установлено, что низкие уровни тестостерона ассоциируются с удлинением пребывания в стационаре и повышенным риском декомпенсации ХСН [9, 14, 33, 51, 56, 57].

Дополнительные данные представлены в исследовании, проведенном в Китае, в котором участвовали 167 мужчин с подтвержденной ХСН, за которыми велось наблюдение не менее трех лет. Авторы показали, что у пациентов с дефицитом тестостерона чаще всего встречались ИБС, хроническая болезнь почек (ХБП) с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и в целом отмечалась полиморбидность. В многофакторном регрессионном анализе низкий уровень свободного тестостерона выступал как независимый предиктор смертности, наряду с низкой ФВЛЖ и снижением СКФ [33, 48, 55, 58].

В проспективном наблюдательном исследовании с участием 618 мужчин, выписанных после эпизода декомпенсации ХСН, показано, что уровень общего тестостерона обратно коррелирует с общей смертностью. Независимая прогностическая роль уровня общего тестостерона была подтверждена в многомерной модели. Примечательно, что хотя ФВЛЖ и Na-pro-BNP не различались между квантилями уровня общего тестостерона, пациенты с его наиболее низким уровнем имели более высокие концентрации Т-тропонина, указывающего на повышенное повреждение миокарда [59, 60].

Интересные данные получены в исследовании G. Güder и соавт., которое включало пациентов как с сохраненной, так и со сниженной ФВЛЖ. Было показано, что уровень свободного тестостерона обратно коррелирует с функциональным классом по NYHA, уровнем СРБ и Na-pro-BNP, но не с ФВЛЖ как таковой [9]. При этом низкие значения свободного тестостерона и ДГЭАС, а также повышенные уровни ГСПГ были ассоциированы с повышенным риском смертности. Однако после дополнительной

корректировки по множественным клиническим переменным эта ассоциация утратила статистическую значимость, что может указывать на опосредованные пути влияния [9, 39, 51].

Наконец, актуальным направлением является изучение клинической эффективности ЗТТ у мужчин с ХСН. Согласно данным двух метаанализов, включающих 198 и 393 пациента, ЗТТ способствует улучшению толерантности к физическим нагрузкам, мышечной силы и общего самочувствия, не вызывая при этом негативных изменений в основных показателях гемодинамики и воспаления (ФВЛЖ, артериальное давление, Na-pro-BNP, TNF α , СРБ, IL-6) [32, 33, 60, 61]. Однако другой метаанализ, охвативший 8 клинических исследований с участием 332 пациентов, не выявил существенного улучшения в физической работоспособности, сердечной функции и качестве жизни при ЗТТ в физиологических дозах [46, 52, 63].

В совокупности эти результаты демонстрируют, что действие тестостерона у мужчин с ХСН имеет многофакторный характер и влияет на различные системы и органы, каждый из которых независимо друг от друга вносит вклад в клинические различия, наблюдаемые в улучшении сердечной функции и физической активности [4, 5, 11, 33, 39, 45, 51].

Совокупность данных фундаментальных и клинических исследований убедительно свидетельствует о том, что тестостерон у мужчин играет важную и многоуровневую роль в поддержании функциональной активности сердечно-сосудистой системы. Его биологические эффекты проявляются как на уровне системной гемодинамики, так и на молекулярных мишенях сосудистой стенки и миокарда [5, 7, 45, 56].

Особого внимания заслуживает вопрос о роли тестостерона при различных патологических состояниях. Так, эпидемиологические исследования указывают на устойчивую связь между пониженными уровнями тестостерона и повышенной распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, развитием дисгормональной кардиомиопатии с исходом в ХСН, а также состояний с выраженным кардиометаболическим профилем риска — сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома [5, 10, 12–14, 46]. Наличие данной ассоциации породило дискуссию: является ли гипогонадизм маркером неблагоприятного соматического статуса, либо же он непосредственно участвует в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений. На сегодняшний день пока нет крупномасштабных данных по частоте вторичной кардиомиопатии вследствие

андрогенного дефицита, этот вопрос остается предметом дальнейшего изучения [3, 16, 47].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучить влияние андрогенного дефицита на развитие вторичной кардиомиопатии у мужчин среднего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы две группы пациентов в возрасте от 40 до 50 лет. Первую группу составили пациенты, имеющие уровень тестостерона ниже 12 нмоль/л, что соответствует критериям андрогенного дефицита по определению ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male, Международное общество по изучению старения мужчин) [15] ($n=30$, средний возраст $45,1\pm 3,7$ года). Вторую группу составили пациенты без андрогенного дефицита ($n=23$, средний возраст $44,2\pm 4,6$ года) с уровнем общего тестостерона выше 16 нмоль/л, что исключало наличие андрогенного дефицита. В исследование не включались пациенты с ИБС, врожденными пороками сердца, артериальной гипертензией, первичными кардиомиопатиями, гиперпролактинемией, гипотиреозом, с нарушениями функции почек, ХБП от стадии С3а и выше, хроническими заболеваниями печени, морбидным ожирением с индексом массы тела выше 35.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало в себя определение в крови уровня общего тестостерона, гомоцистеина, мозгового натрий-уретического пептида (Na-pro-BNP), D-димера, IL-6, липидного спектра плазмы.

Всем пациентам проводились тредмил-тест для исключения ИБС, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография (ЭхоКГ). Исследование проходило на базе нескольких медицинских центров г. Санкт-Петербурга. Полученные данные обработаны методом статистического анализа с использованием программы Microsoft Excel 5.0. Достоверность показателей оценивалась по χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе уровень общего тестостерона составил $7,43\pm 3,9$ нмоль/л, во второй — $19,7\pm 2,1$ нмоль/л ($p < 0,01$) (рис. 1).

Средние уровни Na-pro-BNP у пациентов с андрогенным дефицитом оказались значительно выше — 99,6 пг/мл по сравнению с пациентами



Рис. 1. Уровни тестостерона у пациентов в обеих группах
Fig. 1. Testosterone levels in both groups

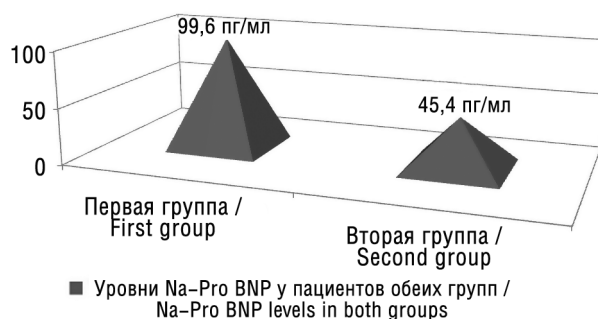


Рис. 2. Уровни мозгового натрий-уретического пептида (Na-pro-BNP) у пациентов обеих групп

Fig. 2. Brain natriuretic peptide (Na-pro-BNP) levels in both groups

Таблица 1

Лабораторные показатели обследованных групп пациентов с андрогенным дефицитом и нормальным уровнем тестостерона

Table 1

Laboratory parameters of the examined groups of patients with androgen deficiency and normal testosterone levels

Показатель / Parameter	Группы сравнения / Comparison group		p
	первая группа / first group (n=30)	вторая группа / second group (n=23)	
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	123,51±34,3	151,56±54,3	>0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л / Homocysteine, mkmol/l	15,7±4,7	6,3±4,1	<0,05
Интерлейкин-6, пг/мл / Interleukin-6, pg/ml	6,2±2,3	2,4±3,4	<0,05
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	6,1±1,5	5,39±1,7	>0,05
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	2,39±0,3	1,63±0,2	<0,05
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoproteins, mmol/l	3,64±0,3	2,91±0,2	>0,05

с нормальным уровнем тестостерона — 45,4 пг/мл ($p < 0,01$) (рис. 2). При этом в первой группе у трех пациентов уровень Na-pro-BNP составил более 125 пг/мл, что соответствовало диагностическому порогу ХСН, тогда как во второй группе таких пациентов не оказалось.

Были проанализированы уровни гомоцистеина, IL-6, D-димера, липидного профиля плазмы у пациентов обеих групп. Результаты представлены в таблице 1.

У пациентов с андрогенным дефицитом отмечается повышение уровня гомоцистеина ($15,7 \pm 4,7$ мкмоль/л против $6,3 \pm 4,1$ мкмоль/л, $p < 0,05$), триглицеридов ($2,39 \pm 0,3$ ммоль/л против $1,63 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,05$) и IL-6 ($6,2 \pm 2,3$ пг/мл против $2,4 \pm 3,4$ пг/мл, $p < 0,05$).

Были проанализированы данные ЭхоКГ у пациентов обеих групп, результаты представлены в таблице 2.

У пациентов со сниженным уровнем тестостерона отмечаются в среднем более низкие показатели ФВЛЖ — $55,4 \pm 8,3\%$ и $65,3 \pm 6,8\%$ ($p < 0,05$), более высокие показатели конечного диастолического размера левого желудочка — $60 \pm 3,3$ мм и $51,91 \pm 4,8$ мм ($p < 0,05$) и объема левого предсердия $56,3 \pm 6,7$ мл и $48,3 \pm 4,9$ мл ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование наглядно показало, что дефицит андрогенов значительно повышает риск развития кардиомиопатии и в целом повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с дефицитом тестостерона отмечается значимое снижение ФВЛЖ, увеличение объема левого предсердия и конечного диастолического размера левого желудочка. Некоторые параметры (например, масса миокарда

Таблица 2

Данные эхокардиографического исследования обследованных групп пациентов с андрогенным дефицитом и нормальным уровнем тестостерона

Table 2

Echocardiographic parameters in the examined groups of patients with androgen deficiency and normal testosterone levels

Показатель / Parameter	Группы сравнения / Comparison group		p
	первая группа / first group (n=30)	вторая группа / second group (n=23)	
Масса миокарда левого желудочка, г / Left ventricle mass, g	153,51±34,3	167,56±54,3	>0,05
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² / Index of left ventricle mass, g/m ²	86,7±6,7	91,3±9,1	<0,05
Толщина задней стенки левого желудочка, мм / Thickness of posterior wall, mm	8,8±0,6	9,1±0,9	<0,05
Толщина межжелудочковой перегородки, мм / Thickness of interventricular septum, mm	9,0±0,5	9,2±0,7	>0,05
Фракция выброса левого желудочка, % / Ejection fraction, %	55,4±8,3	65,3±6,8	<0,05
Объем левого предсердия, мл / Left atrium volume, ml	56,3±6,7	48,3±4,9	<0,05
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм / Left ventricular end-diastolic diameter, mm	60±3,3	51,91±4,8	<0,05
Конечный систолический размер левого желудочка мм / Left ventricular end-systolic diameter, mm	31±4,8	28±4,8	>0,05

левого желудочка и индекс массы миокарда) не достигли статистической значимости различий ($p > 0,05$), что может быть связано с ограниченной выборкой или вариабельностью данных [8, 16, 26, 30]. Развитие дисгормональной кардиомиопатии у мужчин с андрогенным дефицитом происходит за счет комбинации различных метаболических, воспалительных и структурных изменений [14, 21, 22, 30].

Низкий уровень тестостерона может нарушать функцию миокарда через снижение активности NO-синтазы, увеличение оксидативного стресса, развитие митохондриальной дисфункции, нарушение работы кальциевых каналов и нарушения синтеза структурных белков миокарда [7, 16, 22, 24]. Повышенный уровень IL-6 и гомоцистеина может усугублять сосудистое воспаление, ускоряя развитие атеросклероза и приводить к сосудистым катастрофам [13, 36, 40, 43].

Стоит отметить, что исследование проводилось на ограниченной выборке пациентов, и в этом отношении необходимы долгосрочные исследования на большей когорте пациентов для подтверждения причинно-следственных связей. Кроме того, необходимо учитывать специфичность исследуемой популяции, так как результаты могут быть неприменимы к другим демографическим группам, например женщинам, детям и пожилым пациентам [6, 8, 47].

В клинической практике необходимо применение мультидисциплинарного подхода к решению этой проблемы с участием не только кардиологов, но и эндокринологов-андрологов. Андрогенный дефицит сопровождается не только снижением либидо, но и другими осложнениями, такими как остеопороз, саркопения, ожирение и нарушения сердечно-сосудистой системы. Именно поэтому необходима ранняя диагностика андрогенного дефицита у мужчин и назначение ЗГТ для профилактики развития кардиомиопатии, нарушений липидного обмена, хронической сердечной недостаточности, системного воспаления. В перспективе дальнейшие исследования помогут изучить влияние коррекции уровня тестостерона на восстановление сократительной способности миокарда и снижение сердечно-сосудистого риска [2, 4, 6, 11, 47, 53, 63].

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование указывает, что снижение уровня тестостерона у мужчин среднего возраста ассоциировано с ухудшением метаболического профиля (повышение гомоцистеина и триглицеридов), увеличением уровня общего воспаления (повышение IL-6).

2. У мужчин с андрогенным дефицитом отмечается статистически значимое повышение

уровня мозгового натрий-уретического пептида (Na-pro-BNP), что может свидетельствовать о повышенном риске развития хронической сердечной недостаточности.

3. У пациентов с низким уровнем тестостерона формируется дисгормональная кардиомиопатия и развитие хронической сердечной недостаточности, о чем свидетельствует снижение фракции выброса левого желудочка и увеличение объема левого предсердия и конечного диастолического размера левого желудочка.

4. Снижение уровня тестостерона ассоциировано с повышенным уровнем гомоцистеина, что указывает на повышенный риск метаболического синдрома и системного воспаления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Калиниченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. Практическая медицина. М.; 2006.
2. Финагина Е.А., Теодорович О.В., Шатохин М.Н. и др. Возрастной андрогенный дефицит, современное состояние проблемы. Урология. 2017;5:111–114. DOI: 10.18565/urology/2017.5.2017.111-114. EDN: ZQNRMB3.
3. Zarotsky V., Huang M.Y., Carman W. et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities and consequences of hypogonadism in men. Andrology. 2014;2(6):819–834. DOI: 10.1111/andr.287.
4. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С. и др. Роль тестостерона в профилактике остеопороза у мужчин в период андропавузы. International Journal of Medicine and Psychology. 2024;7(1):111–119. DOI: 10.58224/2658-3313-2024-7-111-119. EDN: CNLUHQ.
5. Макарова А.В., Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. и др. Тестостерон, атеросклероз и кардиоваскулярные риски. Вестник Российской Военно-Медицинской академии. 2023;23(3):481–491. DOI: 10.17816/brma321354. EDN: VVXSDW.
6. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Смирнов В.В. Менопаузальный метаболический синдром. Современные представления. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013;2:17–27. EDN: QITOGV.
7. Василенко В.С., Курникова Е.А., Гостимский В.А. Острый коронарный синдром у мужчин среднего возраста на фоне эндотелиальной дисфункции и цитокинового ответа. Медицина: теория и практика. 2022;7(4):27–34. DOI: 10.56871/MTP-2022.41.20.003. EDN: GTEUWE.
8. Смирнов В.В., Семенова Ю.Б., Яворский Е.В. и др. Высокие спортивные результаты и проблема артериальной гипертензии у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2022;7(1):27–32. DOI: 10.56871/2619-2022.90.29.004. EDN: NAISII.
9. Güder G., Frantz S., Bauersachs J. et al. Low circulating androgens and mortality risk in heart failure. Heart. 2010;96(7):504–509. DOI: 10.1136/hrt.2009.181065.
10. Testosteron-Erersatztherapie birgt kein Risiko für kardiale Ereignisse. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2024;149(04):142–143. DOI: 10.1055/a-2133-8622. EDN: CEDBRU.
11. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Матвеева Н.Н. и др. Влияние заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона на профилактику остеопороза у пациентов в андропавузе. Медицина: теория и практика. 2024;9(1):25–33. DOI: 10.56871/MTP.2024.95.47.003. EDN: APWUXK.
12. Кучмин А.Н., Евсюков К.Б., Казаченко А.А. и др. Возрастной андрогенный дефицит в практике кардиолога. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017;3(59):218–222. EDN: ZOWOCH.
13. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Василенко В.С. и др. Роль агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида и метформина в коррекции андрогенного дефицита у пациентов с триадой

- «ожирение — инсулинорезистентность — сахарный диабет 2 типа». Медицина: теория и практика. 2025;10(1):49–57. DOI: 10.56871/MTP.2025.71.17.005. EDN: UYULHP.
14. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *The Journal of Endocrinology*. 2013;217(3):25–45. DOI: 10.1530/JOE-12-0582.
 15. Диагностика лечение и мониторинг возрастно-го гипогонадизма у мужчин. Рекомендации ISSAM ЕАА и ASA. *The Aging Male*. 2020:1–8.
 16. Barone B., Napolitano L., Abate M. et al. The Role of Testosterone in the Elderly: What Do We Know. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;7:23–35. DOI: 10.3390/ijms23073535. EDN: IRRBSR.
 17. Панюшев Н.В., Тентлер Д.Г. Альфа-актинины и сигнальные пути. *Цитология*. 2015;57(12):862–867. EDN: VCOJCB.
 18. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д. и др. Роль белков эндосаркомерного скелета в механизмах диастолической дисфункции левого желудочка: фокус на титин. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):98–109. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-98-109. EDN: RSBMJH.
 19. Eldemire R., Mestroni L., Taylor M.R.G. Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *Annual Review of Medicine*. 2024;75(1):417–426. DOI: 10.1146/annurev-med-052422-020535. EDN: WDSEOJ.
 20. Brodehl A., Gaertner-Rommel A., Milting H. Molecular insights into cardiomyopathies associated with desmin (DES) mutations. *Biophysical Reviews*. 2018;10(4):983–1006. DOI: 10.1007/s12551-018-0429-0. EDN: YJSTOX.
 21. Кочергин-Никитский К.С., Захлязьминская Е.В., Лавров А.В. и др. Кардиомиопатии, ассоциированные с мутациями гена десмина: молекулярный патогенез и генотерапевтические подходы. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(7):603–613. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-025. EDN: XBBQKS.
 22. Vikhorev P.G., Vikhoreva N.N. Cardiomyopathies and related changes in contractility of human heart muscle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2234. DOI: 10.3390/ijms19082234. EDN: YKIOST.
 23. Robinson P., Sparrow A.J., Patel S. et al. Dilated cardiomyopathy mutations in thin-filament regulatory proteins reduce contractility, suppress systolic Ca^{2+} , and activate NFAF and Akt signaling. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(2):H306–H319. DOI: 10.1152/AJPHEART.00272.2020. EDN: SHLVQC.
 24. Иванов В.С., Иванов С.Н., Смирнов В.В. и др. Предикторы развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении желудочковых аритмий. *Крымский терапевтический журнал*. 2023;4:42–46. EDN: GUOSCA.
 25. Lopes R.A.M., Neves K.B., Pestana C.R. et al. Testosterone induces apoptosis in vascular smooth muscle cells via extrinsic apoptotic pathway with mitochondria-generated reactive oxygen species involvement. *American Journal of Physiology Heart Circulation Physiology*. 2014;306(11):1485–1494. DOI: 10.1152/ajpheart.00809.2013.
 26. Бондарев С.А., Смирнов В.В. Клинико-инструментальные особенности сердца на фоне хронического физического или психоэмоционального стресса. *Терапевт*. 2018;5:28–35.
 27. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б. и др. Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена у спортсменов с синдромом поликистозных яичников. *Медицина: теория и практика*. 2022;7(2):23–28. DOI: 10.56871/2762-2022.99.82.003. EDN: CTADIJ.
 28. Chignalia A.Z., Oliveira M.A., Debbas V. et al. Testosterone induces leucocyte migration by NADPH oxidase-driven ROS $\odot$ and COX2-dependent mechanisms. *Clinical Sciences (London)*. 2015;129(1):39–48. DOI: 10.1042/CS20140548.
 29. Are A.F., Galkin V.E., Pospelova T.V. et al. The p65/RelA subunit of NF- κ B interact with actin-contacting structures. *Experimental Cell Research*. 2000;256(2):533–544. DOI: 10.1006/excr.2000.4830. EDN: LFXAMD.
 30. Кириченко А.А., Полякова О.А., С-реактивный белок и сердечно-сосудистые заболевания. *Поликлиника*. 2020;6:50–53. EDN: ZLXWUJ.
 31. Мамиев Н.Д., Василенко В.С., Семенова Ю.Б. Цитокины как маркеры нефункционального перенапряжения у спортсменов-гребцов. *Педиатр*. 2024;15(1):55–63. DOI: 10/17816/PED 15155-63. EDN: KOWFCR.
 32. Scott J.M., Dilon E.L., Kinsky M. et al. Effect of adjunct testosterone on cardiac morphology and functions in advanced cancer: an ancillary analysis of randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–9. DOI: 10.1186/s12885-019-6006-5. EDN: KUVL.
 33. Tao J., Liu X., Bai W. Testosterone supplementation in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:110. DOI: 10.3389/fendo.2020.00110.
 34. Tang Fui M.Ng., Prendergast L.A., Dupius P. et al. Effect of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men in a hypocaloric diet: a randomized controlled trials. *BMC Medicine*. 2016;14(1):1–11. DOI: 10.1186/s12916-016-0700-9. EDN: MSYBCU.
 35. Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(8):479–493. DOI: 10.1038/nrendo.2013.122.
 36. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1036–1041. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1036.
 37. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Мочалов П.А. Роль семаглутида и метформина в коррекции уровня те-

- костерона у пациентов с сахарным диабетом тип 2 и ожирением. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2024;7(5):18–26. DOI: 10.58224/2658-3313-2024-7-5-18-26. EDN: ELQJBE.
38. Wilson C., Contreras-Ferrat A.E., Venegas N. et al. Testosterone increases GLUT4-dependent glucose uptake in cardiomyocytes. *Journal Cell Physiology*. 2013;12:2399–2407. DOI: 10.1002/jcp.24413.
 39. Völzke H., Aumann N., Krebs A. et al. Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men. *International Journal of Andrology*. 2010;33(1):45–53. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.00953.x.
 40. Antonio L., Wu F., O'Neill T. et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2015;100(4):1396–1404. DOI: 10.1210/jc.2014-4184.
 41. Федорец В.Н., Загарских Е.Ю., Процай Г.А. Изменения липидного обмена у мужчин молодого и среднего возраста характерные для преждевременного старения. *Медицина: теория и практика*. 2022;7(3):3–8. DOI: 10.56871/9225-2022.77.60.001. EDN: JUDNOU.
 42. Whitsel E.A., Boyko E.J., Matsumoto A.M. et al. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *American Journal of Medicine*. 2001;4:261–269. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00833.
 43. Wang Ch., Swerdloff R.S. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2022;51(1):77–98. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.11.005. EDN: EIROLV.
 44. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al. Effect of testosterone on body composition, bone metabolism, and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical of Endocrinology (Oxford)*. 2005;63(3):280–93. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
 45. Ponce O.J., Spencer-Bonilla G., Alvares-Villalobos N. et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2018;103:1745–1754.
 46. Barbonetti A., D'Andrea S., Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Journal of Andrology*. 2020;8(6):1551–1566. DOI: 10.1111/andr.12774. EDN: YIXOGA.
 47. Coviedo A.D., Kaplan B., Lakshman K.M. et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2008;93(3):914–991.
 48. Yablucanskiy A., Tsiortias P.D. Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging*. 2019;36(11):981–984.
 49. Худякова Н.В., Безгубова Т.Г., Пчелин И.Ю. и др. Оценка системы гемостаза и факторов, ассоциированных с гиперкоагуляцией, у мужчин с метаболическим синдромом и начальным снижением скорости клубочковой фильтрации. *Нефрология*. 2017;21(1):21–33. EDN: XVGWTN.
 50. Santoro C., Sorrentino R., Esposito R. et al. Cardio-pulmonary exercise testing and echocardiographic exam: an useful interaction. *Cardiovascular Ultrasound*. 2019;17(29):4–10.
 51. Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F. et al. Effect of long long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal. American College Cardiology*. 2009;10:919–927. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.078.
 52. Fox A.G., Buondolo K.E., Jones A.R. et al. Multimodal Study of Murine Cardiovascular Remodeling: Four-Dimensional and Mass Spectrometry Imaging. *Journal of Visualized Experiments*. 2025;2015:47. DOI: 10.3791/67347-CILQBV.
 53. Ван Ч., Асафьева Е.А., Макеева Т.И. Прогностическая значимость N-концевого прогормона натрийуретического пептида в долгосрочном ремоделировании левого желудочка у больных сахарным диабетом молодого и среднего возраста с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2020;9(4):511–520. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-511-520. EDN: HZUNCM.
 54. Ван Ч., Макеева Т.И., Збышевская Е.В. и др. Значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании желудочковых нарушений ритма у больных сахарным диабетом молодого и среднего возраста с инфарктами миокарда. *Cardiac Arrhythmias*. 2022;2(4):17–28. DOI: 10.1781/cardar115243. EDN: DWAXIL.
 55. Jankowska E.A., Filippatos G., Ponikowska B. et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *Journal Cardiology Failure*. 2009;15(5):42–50. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.12.011.
 56. Wu H.Y., Wang X.F., Wang J.H. et al. Testosterone level and mortality in elderly men with systolic chronic heart failure. *Asian Journal Andrology*. 2011;13(5):759–763. DOI: 10.1038/aja.2011.26.
 57. Handelsman D.J. Rate and extent of recovery from reproductive and cardiac dysfunction due to androgen abuse in men. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2020;105(6):324.
 58. McMahon A., Fantus R.J. Replacement Therapy for Testosterone Deficiency in Older Men. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2025;41(2):163–173. DOI: 10.1016/j.cger.2025.01.002. EDN: HLGTYJ.
 59. Han Y., Sun W., Sun G. et al. A 3-year observation of testosterone deficiency in Chinese patients with chro-

- nic heart failure. *Oncotarget*. 2017;8(45):79835–79842. DOI: 10.18632/oncotarget.19816.
60. Santos M.R., Sayegh A.L., Groehs R.V. et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arquivos Brasillieros de cardiologia*. 2015;105(3):256–64. DOI: 10.5935/abc.20150078.
61. Carto C.A., Gurayah A.A., Meghan R. Association between comorbidities and longitudinal changes in total testosterone among men from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Sexual Medicine*. 2023;5:605–611. DOI: 10.1093/jsxmed/qdad025. EDN: BMRQGP.
62. Yoshihisa A., Surayuki S., Sato Y. et al. Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure. *American Journal of Cardiology*. 2018;121(11):1321–1327. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.01.052.
63. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Темная Н.В. и др. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузе. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2013;(4):13–22. EDN: PVWJAY.
64. Xu L., Freeman G., Cowling B.J., Schooling C.M. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Medicine*. 2013;11(1). DOI: 10.1186/1741-7015-11-108. EDN: RIUURH.
7. Vasilenko V.S., Kurnikova E.A., Gostimsky V.A. Acute Coronary Syndrome in Middle-Aged Men with Endothelial Dysfunction and Cytokine Response. *Medicine: Theory and Practice*. 2022;7(4):27–34. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP-2022.41.20.003. EDN: GTEUWE.
8. Smirnov V.V., Semenova Yu.B., Yavorsky E.V. et al. High Sports Performance and the Problem of Arterial Hypertension in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Medicine: Theory and Practice*. 2022;7(1):27–32. (In Russian). DOI: 10.56871/2619-2022.90.29.004. EDN: NAISII.
9. Güder G., Frantz S., Bauersachs J. et al. Low circulating androgens and mortality risk in heart failure. *Heart*. 2010;96(7):504–509. DOI: 10.1136/hrt.2009.181065.
10. Testosteron-Erzzatztherapie birgt kein Risiko für kardiale Ereignisse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2024;149(04):142–143. DOI: 10.1055/a-2133-8622. EDN: CEDBRU.
11. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Matveeva N.N. et al. The Effect of Testosterone Replacement Therapy on the Prevention of Osteoporosis in Patients with Andropause. *Medicine: Theory and Practice*. 2024;9(1):25–33. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2024.95.47.003. EDN: APWUXK.
12. Kuchmin A.N., Evsyukov K.B., Kazachenko A.A. et al. Age-Related Androgen Deficiency in the Practice of a Cardiologist. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;3(59):218–222. (In Russian). EDN: ZOWOCH.
13. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Vasilenko V.S. et al. The Role of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Semaglutide and Metformin in the Correction of Androgen Deficiency in Patients with the Obesity. *Insulin Resistance. Diabetes Type 2 Triad. Medicine: Theory and Practice*. 2025;10(1):49–57. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2025.71.17.005. EDN: UYULHP.
14. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *The Journal of Endocrinology*. 2013;217(3):25–45. DOI: 10.1530/JOE-12-0582.
15. Diagnosis, Treatment and Monitoring of Age-Related Hypogonadism in Men. *ISSAM EAA and ASA Recommendations. The Aging Male*. 2020;1–8. (In Russian).
16. Barone B., Napolitano L., Abate M. et al. The Role of Testosterone in the Elderly: What Do We Know. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;7:23–35. DOI: 10.3390/ijms23073535. EDN: IRRBSR.
17. Panyushev N.V., Tentler D.G. Alpha-Actinin and Signaling Pathways. *Cytology*. 2015;57(12):862–867. (In Russian). EDN: VCOJCB.
18. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bespalova I.D. et al. The Role of Endosarcomeric Skeleton Proteins in the Mechanisms of Left Ventricular Diastolic Dysfunction: A Focus on Titin. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):98–109. (In Russian). DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-98-109. EDN: RSBMJH.
19. Eldemire R., Mestroni L., Taylor M.R.G. Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *Annual Review of Medicine*. 2024;75(1):417–426. DOI: 10.1146/annurev-med-052422-020535. EDN: WDSEOJ.

20. Brodehl A., Gaertner-Rommel A., Milting H. Molecular insights into cardiomyopathies associated with desmin (DES) mutations. *Biophysical Reviews*. 2018;10(4):983–1006. DOI: 10.1007/s12551-018-0429-0. EDN: YJSTOX.
21. Kochergin–Nikitsky K.S., Zaklyazminskaya E.V., Lavrov A.V. et al. Cardiomyopathies associated with desmin gene mutations: molecular pathogenesis and gene therapy approaches. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(7):603–613. (In Russian). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-025. EDN: XBBQKS.
22. Vikhorev P.G., Vikhoreva N.N. Cardiomyopathies and related changed in contractility of human heart muscle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2234. DOI: 10.3390/ijms19082234. EDN: YKIOST.
23. Robinson P., Sparrow A.J., Patel S. et al. Dilated cardiomyopathy mutations in thin-filament regulatory proteins reduce contractility, suppress systolic Ca^{2+} , and activate NFAF and Akt signaling. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(2):H306–H319. DOI: 10.1152/AJPHEART.00272.2020. EDN: SHLVQC.
24. Ivanov V.S., Ivnov S.N., Smirnov V.V. et al. Predictors of Cardiovascular Disease Development in Patients without Structural Heart Changes with Detection of Ventricular Arrhythmias. *Crimean Therapeutic Journal*. 2023;4:42–46. (In Russian). EDN: GUOSCA.
25. Lopes R.A.M., Neves K.B., Pestana C.R. et al. Testosterone induces apoptosis in vascular smooth muscle cells via extrinsic apoptotic pathway with mitochondria-generated reactive oxygen species involvement. *American Journal of Physiology Heart Circulation Physiology*. 2014;306(11):1485–1494. DOI: 10.1152/ajpheart.00809.2013.
26. Bondarev S.A., Smirnov V.V. Clinical and instrumental features of the heart against the background of chronic physical or psychoemotional stress. *Terapevt*. 2018;5:28–35. (In Russian).
27. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Karpovskaya E.B. et al. Current Issues of Complex Therapy for Insulin Resistance and Carbohydrate Metabolism Disorders in Female Athletes with Polycystic Ovary Syndrome. *Medicine: Theory and Practice*. 2022;7(2):23–28. (In Russian). DOI: 10.56871/2762-2022.99.82.003. EDN: CTADIJ.
28. Chignalia A.Z., Oliveira M.A., Debbas V. et al. Testosterone induces leucocyte migration by NADPH oxidase-driven ROS- and COX2-dependent mechanisms. *Clinical Sciences (London)*. 2015;129(1):39–48. DOI: 10.1042/CS20140548.
29. Are A.F., Galkin V.E., Pospelova T.V. et al. The p65/RelA subunit of NF- κ B interact with actin-contacting structures. *Experimental Cell Research*. 2000;256(2):533–544. DOI: 10.1006/excr.2000.4830. EDN: LFXAMD.
30. Kirichenko A.A., Polyakova O.A. C-Reactive Protein and Cardiovascular Diseases. *Poliklinika*. 2020;6:50–53. (In Russian). EDN: ZLXWIU.
31. Mamiev N.D., Vasilenko V.S., Semenova Yu.B. Cytokines as Markers of Non-Functional Overexertion in Rowing Athletes. *Pediatrician*. 2024;15(1):55–63. (In Russian). DOI: 10.17816/PED15155-63. EDN: KOWFCR.
32. Scott J.M., Dillon E.L., Kinsky M. et al. Effect of adjunct testosterone on cardiac morphology and functions in advanced cancer: an ancillary analysis of randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–9. DOI: 10.1186/s12885-019-6006-5. EDN: KUVL.
33. Tao J., Liu X., Bai W. Testosterone supplementation in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:110. DOI: 10.3389/fendo.2020.00110.
34. Tang Fui M.Ng., Prendergast L.A., Dupius P. et al. Effect of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men in a hypocaloric diet: a randomized controlled trials. *BMC Medicine*. 2016;14(1):1–11. DOI: 10.1186/s12916-016-0700-9. EDN: MSYBCU.
35. Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(8):479–493. DOI: 10.1038/nrendo.2013.122.
36. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1036–1041. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1036.
37. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Mochalov P.A. The Role of Semaglutide and Metformin in Corrections of Testosterone Level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2024;7(5):18–26. (In Russian). DOI: 10.58224/2658-3313-2024-7-5-18-26. EDN: ELQJBE.
38. Wilson C., Contreras-Ferrat A.E., Venegas N. et al. Testosterone increases GLUT4-dependent glucose uptake in cardiomyocytes. *Journal Cell Physiology*. 2013;12:2399–2407. DOI: 10.1002/jcp.24413.
39. Völzke H., Aumann N., Krebs A. et al. Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men. *International Journal of Andrology*. 2010;33(1):45–53. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.00953.x.
40. Antonio L., Wu F., O'Neill T. et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2015;100(4):1396–1404. DOI: 10.1210/jc.2014-4184.
41. Fedorets V.N., Zagarsky E.Yu., Proshchay G.A. Changes in Lipid Metabolism in Young and Middle-Aged Men Characteristic of Premature Aging. *Medicine: Theory and Practice*. 2022;7(3):3–8. (In Russian). DOI: 10.56871/9225-2022.77.60.001. EDN: JUDNOU.
42. Whitsel E.A., Boyko E.J., Matsumoto A.M. et al. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *American Journal of Medicine*. 2001;4:261–269. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00833.
43. Wang Ch., Swerdloff R.S. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men. *Endocrinology*

- and Metabolism Clinics of North America. 2022;51(1):77–98. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.11.005. EDN: EIROLV.
44. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al. Effect of testosterone on body composition, bone metabolism, and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical of Endocrinology (Oxford)*. 2005;63(3):280–93. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x
 45. Ponce O.J., Spencer-Bonilla G., Alvares-Villalobos N. et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2018;103:1745–1754.
 46. Barbonetti A., D'Andrea S., Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Journal of Andrology*. 2020;8(6):1551–1566. DOI: 10.1111/andr.12774. EDN: YIXOGA.
 47. Coviedo A.D., Kaplan B., Lakshman K.M. et al. Effects of grades doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2008;93(3):914–991.
 48. Yablucanskiy A., Tsitorias P.D. Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging*. 2019;36(11):981–984.
 49. Khudyakova N.V., Bezgubova T.G., Pchelin I.Yu. et al. Evaluation of the hemostasis system and factors associated with hypercoagulation in men with metabolic syndrome and initial decrease in glomerular filtration rate. *Nefrologiya*. 2017;21(1):21–33. (In Russian). EDN: XVGWNT.
 50. Santoro C., Sorrentino R., Esposito R. et al. Cardiopulmonary exercise testing and echocardiographic exam: an useful interaction. *Cardiovascular Ultrasound*. 2019;17(29):4–10.
 51. Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F. et al. Effect of long long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal. American College Cardiology*. 2009;10:919–927. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.078.
 52. Fox A.G., Buondolo K.E., Jones A.R. et al. Multimodal Study of Murine Cardiovascular Remodeling: Four-Dimensional and Mass Spectrometry Imaging. *Journal of Visualized Experiments*. 2025;2015:47. DOI: 10.3791/67347-CILQBV.
 53. Wang C.H., Asafieva E.A., Makeeva T.I. Prognostic Significance of the N-Terminal Prohormone of Natriuretic Peptide in Long-Term Left Ventricular Remodeling in Young and Middle-Aged Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention Emergency Medical Care. *Journal named after N.V. Sklifosovsky*. 2020;9(4):511–520. (In Russian). DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-511-520. EDN: HZUNCM.
 54. Wang Ch., Makeeva T.I., Zbyshevskaya E.B. et al. The value of the N-terminal fragment of the brain sodium-uretic peptide in predicting ventricular rhythm disturbances in patients with young and middle-aged diabetes with myocardial infarctions. *Cardiac Arrhythmias*. 2022;2(4):17–28. (In Russian). DOI: 10.1781/cardar115243. EDN: DWAXIL.
 55. Jankowska E.A., Filippatos G., Ponikowska B. et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *Journal Cardiology Failure*. 2009;15(5):42–50. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.12.011
 56. Wu H.Y., Wang X.F., Wang J.H. et al. Testosterone level and mortality in elderly men with systolic chronic heart failure. *Asian Journal Andrology*. 2011;13(5):759–763. DOI: 10.1038/aja.2011.26.
 57. Handelsman D.J. Rate and extent of recovery from reproductive and cardiac dysfunction due to androgen abuse in men. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2020;105(6):324.
 58. McMahon A., Fantus R.J. Replacement Therapy for Testosterone Deficiency in Older Men. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2025;41(2):163–173. DOI: 10.1016/j.cger.2025.01.002. EDN: HLGTYJ.
 59. Han Y., Sun W., Sun G. et al. A 3-year observation of testosterone deficiency in Chinese patients with chronic heart failure. *Oncotarget*. 2017;8(45):79835–79842. DOI: 10.18632/oncotarget.19816.
 60. Santos M.R., Sayegh A.L., Groehs R.V. et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arquivos Brasileiros de cardiologia*. 2015;105(3):256–64. DOI: 10.5935/abc.20150078.
 61. Carto C.A., Gurayah A.A., Meghan R. Association between comorbidities and longitudinal changes in total testosterone among men from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Sexual Medicine*. 2023;5:605–611. DOI: 10.1093/jsxmed/qdad025. EDN: BMRQGP.
 62. Yoshihisa A., Suzuki S., Sato Y. et al. Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure. *American Journal of Cardiology*. 2018;121(11):1321–1327. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.01.052.
 63. Shishkin A.N., Khudyakova N.V., Temnaya N.V. et al. The Influence of Obesity on Myocardial Remodeling in Perimenopausal Women. *Bulletin of Saint Petersburg University*. 2013;(4):13–22. EDN PVWJAY
 64. Xu L., Freeman G., Cowling B.J., Schooling C.M. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Medicine*. 2013;11(1). DOI: 10.1186/1741-7015-11-108. EDN: RIUUR.