

Оригинальная статья

## Взаимосвязь гормонального, психологического статусов и фибрилляции предсердий у пациенток с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Михель Н.Д., Соколов И.М., Шварц Ю.Г.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

Поступила в редакцию 09 июля 2021 г., Принята в печать 17 июля 2021 г.

© 2021, Михель Н.Д., Соколов И.М., Шварц Ю.Г.

© 2021, Психосоматические и интегративные исследования

### Резюме:

Цель: выявление взаимосвязей между уровнем половых гормонов в крови, показателями психологического статуса и фибрилляции предсердий (ФП) у пациенток с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза. Материал и методы. Среди пациенток со стабильной ХСН ишемического генеза 30 больных было с ФП и 27 с синусовым ритмом. Определялись уровни эстрадиола (Э), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего тестостерона (Т) в плазме крови, психодиагностика включала госпитальную шкалу тревоги и депрессии, Торонтскую шкалу алекситимии, пятифакторный опросник личности, опросник Клонинджера, восьми цветовой тест Люшера. Результаты. Уровень Э не зависел от возраста пациенток и начала их менопаузы, но был связан с наличием ФП. С клинически значимым уровнем Э > 43,3 пмоль/л ассоциированы более высокие значения алекситимии, и тревоги. У 90% женщин с уровнем Э менее 43,3 пмоль/л диагностировался «позитивный» выбор в тесте Люшера, независимо от ФП, ХСН, уровня ФСГ и Т. На уровни нейротизма и алекситимии «влияти» как ФСГ, Т, так и наличие ФП; уровень Э оказался взаимосвязан только с тревогой. Заключение. На фоне ХСН ишемического генеза более негативный эмоциональный фон имели женщины с уровнем Э более 43,3 пмоль/л. ФП и изменения уровня ФСГ и Т могут быть независимыми предикторами наличия психоэмоциональных расстройств у пациенток с ХСН.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, половые гормоны, психологический статус.

Библиографическая ссылка: Михель Н.Д., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Взаимосвязь гормонального, психологического статусов и фибрилляции предсердий у пациенток с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Психосоматические и интегративные исследования 2021; 7: 0301.

Original article

## Relationship of hormonal, psychological status and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure of ischemic genesis

Mikhel N.D., Sokolov I.M., Shvarts Y.G.

FBGOU VO Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia

Received on 09 July 2021, Accepted on 17 July 2021

© 2021, Mikhel N.D., Sokolov I.M., Shvarts Y.G.

© 2021, Psychosomatic and Integrative Research

### Summary:

Objective: to identify the relationship between the level of sex hormones in the blood, indicators of psychological status and atrial fibrillation (AF) in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin. Material and methods: Among patients with stable CHF of ischemic origin, 30 patients were with AF and 27 with sinus rhythm. The levels of estradiol (E), follicle-stimulating hormone (FSH), total testosterone (T) in blood plasma were determined, psychodiagnostics included the hospital scale of anxiety and depression, the Toronto scale of alexithymia, five-factor personality questionnaire, Cloninger's questionnaire, eight-color Luscher test. Results. The E level did not depend on the age of the patients and the onset of their menopause, but was associated with the presence of AF. A clinically significant level of E > 43.3 pmol / L was associated with higher values of alexithymia and anxiety. In 90% of women with an E level less than 43.3 pmol / L, a "positive" choice was diagnosed in the Luscher test, regardless of AF, CHF, FSH and T levels. The levels of neuroticism and alexithymia were "influenced" by both FSH, T and AF; the E level turned out to be interconnected only with anxiety. Conclusion: Against the background of

CHF of ischemic genesis, women with an E level of more than 43.3 pmol / l had a more negative emotional background. AF and changes in FSH and T levels can be independent predictors of the presence of psychoemotional disorders in patients with CHF.

**Keywords:** atrial fibrillation, chronic heart failure, sex hormones, psychological status.

*Cite as Mikhel N.D., Sokolov I.M., Shvarts Y.G. Relationship of hormonal, psychological status and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure of ischemic genesis. Psychosomatic and Integrative Research 2021; 7: 0301.*

## Введение

С наступлением менопаузы у женщин увеличивается риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1,2]. Большое число исследований свидетельствует о значительных функционально-метаболических изменениях в состоянии сердечно-сосудистой и центральной нервной систем женщин при физиологических и патологических колебаниях уровней женских половых гормонов в организме при наступлении менопаузы и постменопаузы [3]. Были выявлены гендерные различия в механизмах развития, протекания и особенностях терапии у пациентов ФП, влияние половых гормонов в этом, несомненно, играет важную роль [4,5]. При этом у женщин как наличие ФП, так и снижение эстрогенов ассоциировано с диастолической дисфункцией и развитием ХСН с сохраненной фракцией выброса [6,7]. У пациенток с ФП выше риск осложнений, хуже качество жизни и больше атипичных симптомов, более выражены проявления тревоги и депрессии [8].

В ходе популяционного когортного исследования LIFE-Adult-Study у женщин в период пре и-постменопаузальных изменений более высокие уровни эстрадиола и тестостерона были ассоциированы с большей тревожностью. Рассматривая влияние половых гормонов на психологический и когнитивный статус пациентов, которые принимают ЗГТ, исследователи также получали разнонаправленные результаты [9,10,11]. Когнитивное и аффективное исследование (KEEPS-Cog) часть программы Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) изучало влияние четырехлетней мультигормональной терапии на когнитивные функции и настроение у женщин находящейся в недавней постменопаузе; в результате наблюдения было выявлено положительное влияние малых и средних доз эстрогенов начатых в течение 4 лет от начала менопаузы на настроение, но положительных когнитивных изменений при приеме гормональной терапии у пациенток не отмечалось [12]; в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании в США [11] отметили, что женщины, получавшие эстрадиол (Э), демонстрировали значительное повышение негативного настроения и беспокойства после Трирского стресс теста по сравнению с женщинами, получавшими плацебо. Однако влияние половых гормонов и ФП на психологический статус у пациенток с ХСН ишемического генеза не было в значительной мере проанализировано, а имеющиеся результаты имеют разнонаправленный характер [2,13,14]. Представляет интерес определение взаимосвязи между наследуемыми параметрами психологического статуса наиболее часто связанных с ФП (алекситимия, нейротизм, экстраверсия) и приобретаемыми отклонениями (тревога, депрессия и стрессоустойчивость) с уровнем половых гормонов у женщин в период постменопаузальных изменений.

**Цель:** выявление взаимосвязей между уровнем половых гормонов в крови, показателями психологического статуса и фибрилляции предсердий у пациенток с ХСН ишемического генеза.

**Материал и методы.** Исследование выполнялось в Саратовском государственном медицинском университете имени В.И. Разумовского, на кафедре факультетской терапии лечебного факультета. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование состояло из скринингового этапа, на котором проверялось соответствие пациентов критериям включения и отсутствие у них критериев исключения и диагностического этапа: забор крови на половые гормоны и тестирование. По дизайну данная работа является пилотным кросс-секционным исследованием взаимосвязей.

В исследование включались пациентки в возрасте до 74 лет включительно со стабильной ХСН ишемического генеза I-III функционального класса, установленной в соответствии с современными рекомендациями [15]. Основную группу составили пациенты с сочетанием ИБС, ХСН и ФП. В группу сравнения вошли больные с ИБС, ХСН, но без ФП.

В исследование не включались больные, у которых отмечались острые формы ИБС в течение последних 90 дней, неотложная госпитализация по каким-либо причинам, в течение 60 дней до скрининга; застойная сердечная недостаточность и/или IV функциональный класс ХСН; выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет; наличие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса, геморагических состояний, злокачественных новообразований; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного ультразвукового исследования, другие серьезные состояния с потенциальным влиянием на результаты исследования. Также критерием исключения являлся прием пациентом в течение 90 дней до скрининга антидепрессантов, нейрометаболических, нейротрофических, вазоактивных препаратов, а также или каких-либо иных веществ, способных прямо или косвенно повлиять на эмоциональный или когнитивный статус пациентов, препараты заместительной гормональной терапии. Одним из критериев включения в исследование являлось наличие результатов краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) не менее 24 баллов, что позволяло исключить деменцию.

Всего обследовано 95 пациенток с ИБС и ХСН I-III ФК, из них были отобраны с учетом соответствия критериям включения 57 пациенток женского пола в возрасте от 53 до 74 (M= 63,1) года, 30 человек с ФП и 27 с синусовым ритмом. Проводилось

общеклиническое и стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Исследования гормонального статуса были проведены на базе клинической лаборатории ООО «Медицинский Ди-центр». У всех пациенток в сыворотке крови определяли половые гормоны: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (МЕ/л), эстрадиол (Э) (пмоль/л), тестостерон (Т) (нмоль/л). Для определения концентрации указанных веществ в плазме крови использовался иммунохемилюминесцентный метод – на автоматическом анализаторе IMMULITE 3000 (Siemens, США), гормональный статус женщин оценивался согласно классификации STRAW+10 от 2011г. [16].

Психодиагностика включала: госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), Торонтскую шкалу алекситимии (TAS), пятифакторный опросник личности (Big5) (экстраверсия, нейротизм, дружелюбие, сознательность, открытость опыту), опросник агрессивности Басса - Перри (BPAQ) (физическая агрессия, гнев, враждебность, интегральная шкала), опросник Клонинджера TCI-125 (поиск новизны, избегание вреда, зависимость от награды, настойчивость), DAS-28 для выявления социального ингибирования и отрицательной аффективности. Пациентам предлагался стандартный восьми цветовой тест Люшера, результаты которого были переведены в цифровые коды, что позволило оперировать ими в рамках статистических подсчетов. Мы оценивали взаимосвязь значений первого и последнего цветов с параметрами психики, кардиоваскулярным статусом учитывали преобладание выбора основных и неосновных цветов на первой и восьмой позициях теста (в том числе отдельно зеленого цвета на первой позиции и черного на последней), связь выбора цвета с уровнем половых гормонов у пациенток. Все результаты данного тестирования оценивались по стандартной методике.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 8.0 (StatSoft, USA), а также Microsoft Excel 2010 (Microsoft, USA). Группы пациентов описывали в зависимости от типа распределения данных. В случае нормального распределения значений использовали среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD). В случае ненормального распределения данных в выборке применяли медианы (Me), квартили (Q25; Q75). Для сопоставления групп по количественным характеристикам применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test). Для определения характера воздействия нескольких факторов на определенный количественный признак использовался многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA), с помощью теста Kruskal-Wallis проводили поправку на множественность сравнений. Также для определения различий во встречаемости признаков использовали кросстабуляцию, критерии Фишера и Хи-квадрат.

Для оценки статистической взаимосвязи между различными количественными характеристиками определяли корреляционную зависимость (коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Применяли также метод многомерного анализа с использованием обобщенной линейной лог-модели, в качестве меры «влияния» предикторов использовался коэффициент Вальда.

**Результаты.** По данным психологического тестирования у пациентов с ФП значимо чаще ( $p=0,03$ ) выявляли повышенный уровень тревоги по шкале (HADS) и алекситимии (TAS), экстраверсии, нейротизма (Big5), поиска новизны и зависимости от награды (по шкале Клонинджера). У пациентов с постоянной ФП значения дружелюбия и сознательности (Big5) были ниже в отличие от пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Так как в проявлениях темперамента и характера задействованы половые гормоны, мы решили уточнить, в какой мере изменения психологического статуса у пациенток с ФП зависят от особенностей гормонального статуса.

Предварительно проанализированы результаты исследования гормонального статуса наших пациенток с учетом их возрастных показателей: по классификации STRAW+10 от 2011г обследуемые относились к стадиям +1с и +2 периода постменопаузы. Результаты гормонального статуса у пациенток находились в пределах возрастных норм. Уровень Э в нашей подгруппе по данным корреляционного анализа достоверно не зависел от возраста пациенток и возраста начала их менопаузы. У женщин не было обнаружено также связи уровня половых гормонов с ФК ХСН.

У женщин уровень Э оказался связан с наличием ФП ( $p=0,03$ ). При оценке взаимосвязи уровня Э с ФП и показателями психологического статуса у пациенток его уровень был условно разделен на клинически значимый (от 43,3 пмоль/л и выше) и клинически не значимый (ниже 43,3 пмоль/л).

У 37,04% с ФП выявлены клинически значимые уровни Э (>43,3 пмоль/л), в отличие от пациенток с синусовым ритмом всего 15%. Результаты психологического тестирования приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Показатели темперамента, характера, тревоги и депрессии у женщин в зависимости от уровня эстрадиола (M±SD или Me (Q25; Q75))**

Показатель теста (баллы)	Эстрадиол клинически не значимый <43,3 пмоль/л	Эстрадиол клинически значимый >43,3 пмоль/л	Значимость отличий, p
Тревога (HADS)	7(7;9)	9(8;11)	0,07
Депрессия (HADS)	6,6±2,7	5,9±1,1	0,35
Алекситимия	1(0;1)	2(1;2)	0,03
Нейротизм	28,6±5,2	28,8±6,3	0,9
Экстраверсия	29,1±6,4	30,2±5,8	0,56
Дружелюбие	33,8±4,7	34,3±4,8	0,73

Сознательность	35,3±4,9	32±6,9	0,07
Открытость опыту	37,8±7,2	36,6±7,7	0,61
Отрицательная аффективность	6(6;16)	9(6;14)	0,99
Социальное ингибирование	11(8;15)	11(10;20)	0,28
Физическая агрессия	22,1±7,4	23,7±6,3	0,49
Гнев	20,4±5,4	20,5±2,9	0,95
Враждебность	23,3±5,5	22,7±5,1	0,75
Поиск новизны	9,1±3,8	9,4±4,1	0,71
Избегание вреда	10,9±3,5	10,7±4,1	0,88
Зависимость от награды	9,4±3,8	9,3±2,5	0,91
Настойчивость	1(0;1)	1(0;2)	0,17

**Примечание:** связи статически значимы при  $p \leq 0,05$ , с помощью теста Kruskal–Wallis проводилась поправка на множественность сравнений, подтвердившая значимость различий.

С уровнем клинически значимого Э у женщин достоверно значимо ( $p < 0,05$ ) связаны более высокие значения алекситимии, тревоги, но относительно низкая «сознательность». Остальные показатели темперамента и характера, уровень депрессии у женщин связей с Э не обнаружили.

По результатам теста Люшера нами не обнаружено существенных различий в цветовых выборах в зависимости от наличия ФП и ФК ХСН. Однако результаты теста достоверно отличались в зависимости от гормонального статуса пациентов. По данным теста Люшера с клинически не значимым уровнем Э чаще (90% женщин) выбирали на первую позицию в тесте «позитивный» зеленый цвет, отражающий большой волевой компонент и лучшую стрессоустойчивость. Эти данные подтверждались результатами логистической регрессии: относительно низкий уровень Э был предиктором выбора зеленого цвета, независимо от основных клинических параметров (ФП, ФК ХСН, наличия ИМ, уровня ФСГ и Т).

Для оценки независимого значения уровня половых гормонов, и ФП как предикторов психологических отклонений, проведен многомерный анализ взаимосвязи значения уровня половых гормонов, возраста, ИМТ, и наличия ИМ с показателями психоэмоционального статуса (табл. 2).

**Таблица 2**

**Результаты многомерного анализа с использованием обобщенной линейной лог-модели: взаимосвязи тревоги, депрессии, нейротизма, алекситимии с половыми гормонами, фибрилляцией предсердий, индексом массы тела, возрастом и наличием инфаркта миокарда в анамнезе у женщин с хронической сердечной недостаточностью**

Характеристики пациента (предикторы)	Тревога		Депрессия		Нейротизм		Алекситимия	
	Коэффициент Вальда (Wald)	P	Коэффициент Вальда (Wald)	P	Коэффициент Вальда (Wald)	P	Коэффициент Вальда (Wald)	P
Фолликулостимулирующий гормон	1,41	0,23	0,64	0,42	3,61	0,05	7,5	0,005
Эстрадиол	3,2	0,04	0,59	0,44	2,5	0,1	1,6	0,19
Тестостерон	1,5	0,2	1,2	0,7	4,6	0,03	6,7	0,009
Возраст	0,136	0,71	0,006	0,93	1,148	0,283	0,01	0,91
Индекс массы тела	0,05	0,82	0,27	0,59	0,03	0,84	0,03	0,8
ФП	0,65	0,41	0,05	0,93	4,06	0,04	6,1	0,01
ИМ, наличие	2,44	0,11	0,74	0,38	0,4	0,5	1,9	0,16
ФСГ и эстрадиол совместно	1,70	0,19	0,15	0,69	1,38	0,23	0,69	0,40
ФП и тестостерон совместно	0,32	0,56	0,02	0,85	6,23	0,01	8,4	0,003

**Примечание:** связь («влияние») статически значима при  $p \leq 0,05$ .

По данным многомерного анализа с использованием обобщенной линейной лог-модели на уровне нейротизма и алекситимии у женщин статически значимо «влияли» как ФСГ и Т, так и наличие ФП. Э у обследованных женщин по данным многомерного анализа оказался взаимосвязан только с тревогой. Индекс массы тела, возраст и наличие инфаркта миокарда не были взаимосвязаны с психологическим статусом по данным многомерного анализа.

**Обсуждение.** В целом установленные особенности зависимости показателей психологического тестирования с ФП и ХСН соответствовало результатам ранее проведенных исследований [17,18], что подтверждало репрезентативность нашей выборки.

Наши данные о связи Э и ФП согласуются с результатами проведенных исследований: у женщин риск возникновения ФП выше в период постменопаузальных гормональных изменений [5], также отмечено что применение эстрогенов увеличивало риск возникновения ФП у женщин в постменопаузу согласно проспективному исследованию «Women's Health Study» [19]. В этой связи можно полагать, что более высокие уровни Э в постменопаузу не случайно ассоциируются с наличием ФП.

Можно предположить, что особенности психоэмоционального статуса при ФП на фоне ХСН в значительной мере связаны с относительно повышенным уровнем Э, ассоциированным с этой аритмией. Как оказалось, уровень Э был взаимосвязан с алекситимией, низкой «сознательностью» тревогой и низкой стрессоустойчивостью у обследованных женщин с ХСН ишемического генеза. Наши данные в отношении выраженности тревожности у женщин с ХСН с более высоким уровнем эстрогенов совпадают с результатами ранее проведенных исследований здоровых женщин в менопаузе и постменопаузе [9, 10]. Как оказалось, в доступной литературе данных о связи уровней Э и алекситимии практически нет, поэтому можем только предположить, что алекситимия может неблагоприятно влиять на развитие ФП и ХСН [20] и быть связана с дисбалансом эстрогенов у женщин.

Согласно методике Люшера чем выше был уровень Э у женщин с ХСН ишемической этиологии, тем больше тенденций к тревожности и низкой стрессоустойчивости было обнаружено, подобных по дизайну исследований по применению теста Люшера у женщин с сердечно-сосудистой патологией в периоды менопаузы и постменопаузы ранее не проводилось. Анализ результатов теста Люшера в целом подтвердил наличие и направленность изменений психоэмоционального статуса в зависимости от уровня основных половых гормонов у больных с ХСН ишемического генеза. При этом не совсем понятно, особенности это статуса у больных с ФП обусловлены самой кардиальной патологией, либо же зависят от уровня половых гормонов, который изменен у больных с ФП. С целью уточнения взаимосвязи компонентов психологического статуса, половых гормонов и ФП у пациенток с ХСН был проведен многомерный анализ.

Алекситимия и нейротизм по данным логистической регрессии, связаны как с уровнем Т и ФСГ, так и с наличием ФП. Обследованные пациентки относились к периоду постменопаузы, когда уровень Т в крови увеличивается [14], и видимо его влияние на психологический статус становится более весомым. Мы не знаем начальную точку уровня этих гормонов у пациенток до возникновения ФП. Не исключено, что изучаемые эмоциональные особенности, а также уровни ФСГ и Т могут совместно вносить свой вклад в развитие ФП. Конечно, возможна и обратная зависимость. Поскольку нейротизм и алекситимия во многом наследственно обусловленные явления, они могут быть предвестником возникновения ФП [16,17,18]. Что касается половых гормонов, то уровень биодоступного и свободного Т крови чаще связан с развитием ФП у мужчин нежели чем у женщин в постменопаузальный период [2]. По результатам других работ более высокие уровни Т и у женщин были связаны с большим риском возникновения ФП [15]. Хотя исследований о связи нейротизма и уровня Т у женщин в период постменопаузы нам найти не удалось, у фертильных женщин, с проявлениями предменструального синдрома, уровень Т был взаимосвязан с уровнем нейротизма по шкале Айзенка, возможно связь действия Т и нейротизма, как генетически детерминированной структуры личности сохраняется и у женщин в постменопаузу.

Обращает на себя внимание то, что по данным однофакторного и многомерного логистического регрессионного анализов, как и по многочисленным данным литературы [16] у пациенток с ФП тревожность была повышена. А тревога у данных женщин была статистически значимо связана с уровнем Э. В этой связи можно полагать, что это явление обусловлено не непосредственной ролью ФП, а тем, что среди пациенток с ФП большая часть имела нормальный уровень Э, который в свою очередь был ассоциирован с большим уровнем тревоги.

Таким образом с учетом проведенного исследования удалось отметить некий психологический дисбаланс у пациенток с ХСН ишемического генеза, который может быть обусловлен именно наличием изменений в уровнях половых гормонов (ФСГ, Т и Э), так и наличием ФП, а для некоторых параметров психики и их совместным влиянием.

#### **Выводы:**

У пациенток с ХСН ишемического генеза более негативный эмоциональный фон имели женщины с нормальным уровнем Э, в то время как для женщин с пониженным уровнем этого гормона были менее характерны тревога, алекситимия, нейротизм и определялась большая стрессоустойчивость и высокая «сознательность».

Наличие клинически значимого уровня Э чаще выявлялось у пациенток с ФП, а уровни ФСГ и Т не зависели от наличия этой аритмии.

ФП, так же, как и изменения уровня ФСГ и Т могут быть независимым предиктором наличия психоэмоциональных расстройств, таких как нейротизм и алекситимия у пациенток с ХСН, наличие тревоги связано с уровнем Э, а от наличия ФП зависит в большей мере опосредованно.

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

#### **Список литературы**

1. Haihui W, Yuehua L, Xinlu W. Endogenous sex hormone levels and coronary heart disease risk in postmenopausal women: A meta-analysis of prospective studies *European Preventive Cardiology Journal* 2017;24(6):600-611. doi: 10.1177/2047487317693133. Epub 2017 Jan 1.

2. Zeller T, Schnabel R, Appelbaum S et al. Low testosterone levels are predictive for incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in men, but protective in women - results from the FINRISK study European Preventive Cardiology Journal 2018; 25(11):1133-1139. doi: 10.1177/2047487318778346. Epub 2018 May 29.
3. Stevenson J, Crook D, Godsland I et al. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Nonlipid effects // Drugs. - 1994. 47(2):35-41.
4. Xiao-Ting Tian, Ying-Jia Xu, Yi-Qing Yang Gender Differences in Arrhythmias: Focused on Atrial Fibrillation Cardiovascular Translation Research Journal 2020.13(1):85-96. doi: 10.1007/s12265-019-09918-w. Epub 2019 Oct 21.
5. Odening KE, Deiß S, Dilling-Boer D Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodelling Europace Journal 2019.1;21(3):366-376. doi: 10.1093/europace/euy215.
6. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL et al. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. Circulation Journal 2013 3;128(10):1085-93 doi: 10.1161/CirculationAHA.113.001475. Epub 2013 Aug 1.
7. O'Neal WT, Sandesara P, Hammadah et al. Gender differences in the risk of adverse outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction. American Cardiology Journal 2017;119:1785-90.
8. Moqem K, Waseem Beeharry M, Fang T et al. Factors influencing sex-related differences in the quality of life of patients with atrial fibrillation: a systematic review Cureus 2020 28;12(12):e12341. doi: 10.7759/cureus.12341
9. Scarabin-Carré V, Canonico M, Brailly-Tabard S et al. High level of plasma estradiol as a new predictor of ischemic arterial disease in older postmenopausal women: the three-city cohort study American Heart Association Journal.2012.1 (3):e001388. doi: 10.1161/JAHA.112.001388. Epub 2012 Jun 22
10. Newhouse P, Dumas J, Hancur-Bucci K et al. Estrogen administration negatively alters mood following monoaminergic depletion and psychosocial stress in postmenopausal women Neuropsychopharmacology Journal 2008;33(7):1514-27. doi: 10.1038/sj.npp.1301530. Epub 2007 Aug 15 PMID:17700646 DOI:10.1038/sj.npp.1301530
11. Soares CN Depression in peri- and postmenopausal women: prevalence, pathophysiology and pharmacological management Drugs Aging Journal 2013; 30(9):677-85. doi: 10.1007/s40266-013-0100-1.
12. Miller V, Naftolin F, Asthana S et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? Menopause Journal 2019; 26(9): 1071-1084. Published online 2019 Apr 1. doi:10.1097/GME.0000000000001326 PMID:31453973
13. Berger D, Folsom A, J Schreiner P et al. Plasma total testosterone and risk of incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study Maturitas Journal 2019;125:5-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.015. Epub 2019 Mar 31.
14. O'Neal W, Nazarian S, Alonso A et al. Sex hormones and the risk of atrial fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Endocrine Journal 2017 Oct;58(1):91-96. doi: 10.1007/s12020-017-1385-3. Epub 2017 Aug 7.
15. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2021; European heart Journal 2021;00,1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
16. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging Menopause Journal 2012;19(4):387-95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
17. Berg MP, Ranchar AV, Sonderen EL Paroxysmal atrial fibrillation, quality of life and neuroticism The Netherlands Journal of Medicine 2005; 63(5):170-4
18. Trovato GM, Pace P, Cangemi E et al. Gender, lifestyles, illness perception and stress in stable atrial fibrillation La Clinica Terapeutica Journal 2012;163(4):281-6
19. Wong J, Rexrode K, Sandhu R Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation Heart (British cardiac society).2017;103(24):1954-1961. doi: 10.1136/heartjnl-2016-311002. Epub 2017 Oct 7.
20. Brel' EYU Alexithymia in norm and pathology: psychological structure and possibilities of prevention. DSc abstract.. Tomsk 2018; 40p. Russian (Брель Е.Ю. Алекситимия в норме и патологии: психологическая структура и возможности превенции автореферат диссертации: автореф. дис. ... док. псих. наук. Томск, 2018, 40с.)

---

**Авторы:**

**Михель Надежда Дмитриевна** - аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: nadmikhel@yandex.ru, тел.: +7(927)2220355

**Соколов Иван Михайлович** - д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

**Шварц Юрий Григорьевич** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.