

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

СТЕРОИДНИ ХОРМОНИ ПРИ ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

Н. Семерджиева¹, Ст. Денчев², А. Цакова³ и М. Стойчева⁴

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

²Клиника по кардиология, Медицински институт на МВР – София

³Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

⁴Катедра „Медицина на труда“, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София

STEROID HORMONES IN ACUTE CORONARY SYNDROME

N. Semerdzhieva¹, St. Denchev², A. Tzakova³ and M. Stoycheva⁴

¹Clinic of Cardiology, University Hospital “Alexandrovska“, Medical University – Sofia

²Clinic of Cardiology, Medical Institute of Ministry of Interior – Sofia

³Central Clinical Laboratory, University Hospital “Alexandrovska“, Medical University – Sofia

⁴Department of Occupational Medicine, Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

Резюме:	<p>Проведените към момента проучвания не успяват напълно да изяснят и да характеризират връзката на стероидните полови хормони с протичането на острите коронарни синдроми.</p> <p>Цел: Да се оцени ролята на половите стероиди: 17β-естрадиол (E2), тестостерон (T) и дехидроепиандростерон-сулфат (DHEA-S) за риска от развитие на остър коронарен синдром (ОКС) и за миокардното увреждане при ОКС.</p> <p>Материал и методи: Проучването включва 166 лица: 136 пациенти с остър коронарен синдром (59 жени и 77 мъже) и 30 лица (17 жени и 13 мъже) без исхемична болест на сърцето.</p> <p>Резултати: Изследваните полови хормони не се асоциират непосредствено с риск от развитие на остър коронарен синдром. Плазмените концентрации на E2, близки до горната референтна граница при мъжете с ОКС са специфично свързани с тежестта на коронарната атеросклероза, с маркерите за миокардна некроза и с влошената левокамерна систолна функция.</p> <p>Изводи: Естрадиолът, тестостеронът и дехидроепиандростерон-сулфатът, определени в острата фаза на коронарния синдром, не корелират с риска от появата му при двата пола. Естрадиолът се асоциира с миокардното увреждане при мъжете с остър коронарен синдром.</p>
Ключови думи:	остър коронарен синдром, 17 β -естрадиол, тестостерон, дехидроепиандростерон-сулфат, пол, миокардно увреждане
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р Ния Семерджиева, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: niaemilova@yahoo.com</i>
Summary:	<p>Previous studies failed to directly demonstrate and thoroughly characterize an association of sex steroid hormones and acute coronary syndrome.</p> <p>Aim: The aim of the present study was an assessment of the significance of sex steroids: 17β-estradiol (E2), testosterone (T) and dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S) for the risk of occurrence of acute coronary syndrome (ACS) and the severity of myocardial damage in acute coronary artery disease.</p> <p>Material and methods: A hundred and sixty six persons: 136 having acute coronary syndrome (59 women and 77 men) and 30 individuals (17 women and 13 men) without ischemic heart disease were included in the study.</p> <p>Results: The studied sex steroids were not associated with the incidence of acute coronary syndrome (ACS). In ACS a specific for male gender correlation of the plasma concentrations of E2 close to the upper level of the normal range</p>

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>with markers of myocardial necrosis, the severity of the coronary arteriosclerosis and with worse left ventricular systolic function was observed.</p> <p>Conclusions: 17β-estradiol, testosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate in acute phase of coronary syndrome are not associated with the risk of its occurrence in both genders. Estradiol contributes to the severity of myocardial damage in male patients with acute coronary artery disease.</p> <p>acute coronary syndrome, 17β-estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone-sulphate, gender, myocardial damage</p> <p><i>Nia Semerdzhieva, M.D., Clinic of Cardiology, University Hospital "Alexandrov-ska", 1 "Sv. G. Sofiyski" St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: niaemilova@yahoo.com</i></p>
--	---

ВЪВЕДЕНИЕ

Съществуват междуполови различия в развитието на исхемичната болест на сърцето с по-тежка коронарна атеросклероза и по-ранно развитие на остри коронарни синдроми (ОКС) при мъже, както и по-висока честота на сърдечна недостатъчност при левокамерна систолна дисфункция след миокарден инфаркт при мъжкия пол [12, 33]. Проучванията установяват връзка между половите хормони и сърдечно-съдовия риск. Нивата на стероидните хормони 17 β -естрадиол и тестостерон, които имат най-голямо значение за биологичните различия между половете, са най-често изследваните хормони при стабилна стенокардия, но връзката им с острата коронарна болест е все още недостатъчно проучена.

В обсервационни проучвания се описва негативна корелация между ендогенната секреция на естрогени и риска от миокарден инфаркт [3, 15, 37]. По-продължителното действие на ендогенните естрогени е свързано както с късна възраст на настъпване на ОКС, така и с по-малка тежест на коронарната атеросклероза и с анамеза за благоприятното протичане на коронарната болест при жени [37]. Високите нива на свободен тестостерон при жени в перименопауза [45-55 г.] корелират с риска за настъпване на ОКС [16].

Проучванията при мъже с преживян миокарден инфаркт в млада възраст (преди 40 години) показват, че нивата на общия и биоактивния тестостерон са понижени в сравнение с тези без ИБС при сходни нива на общ естрадиол и индекс на свободен естрадиол [30, 44]. След 50 години при мъжете сигнификантното повишение на общия естрадиол и индекса на свободен естрадиол, а над 60-годишна възраст само в свободния естрадиолов индекс определя повишен риск от миокарден инфаркт [44]. При пациенти от мъжки пол с високо-степенни коронарни стенози (> 70%) нивата на общ естрадиол и индексът на свободния естрадиол са по-високи в сравнение с тези с необструктивна коронарна атеросклероза [7].

Получените до момента данни за ролята на DHEA-S за развитието на острата коронарна ар-

териална болест са противоречиви. При мъже са налице както данни за липса на връзка между развитието на остър коронарен синдром и нивата на DHEA-S, така и умерена зависимост между ниските нива на DHEA-S и високата честота на фатален миокарден инфаркт [2, 4, 19, 26]. По-високите нива на DHEA-S се асоциират с риск за коронарни инциденти при мъже само в малък анализ на едно проучване – Helsinki Heart Study [17].

Три са големите проучвания при жени, проведени в последните години, които изследват зависимостта между ендогенните нива на DHEA-S и риска от миокарден инфаркт и коронарна смърт. Първоначалният анализ на най-продължителното проучване – Rancho Bernardo Study, показва, че високите нива на DHEA-S при жени са свързани с повишена честота на смърт при миокарден инфаркт, която отслабва до статистически незначима при 19-годишно проследяване, след отчитане на влиянието на коронарни рискови фактори и на възрастта на пациентите [4]. Според Shufelt и сътр. при жените ниските нива на DHEA-S корелират с повишена смъртност по сърдечно-съдови причини и слабо негативно с тежестта на установената ангиографски обструктивна коронарна артеросклероза [40].

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящото проучване е да се оцени връзката на стероидните хормони 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат за съществуването на половообусловени различия в непосредствения риск от развитие на ОКС, тежестта на коронарната атеросклероза и миокардното увреждане при остър коронарен синдром.

За изпълнение на определената цел изследвахме зависимостта между нивата E2, T и DHEA-S с тежестта и разпространението на стеноичните промени, с показателите за миокардна nekроза и за левокамерна систолна функция при възрастни индивиди от двата пола в острата фаза на коронарния синдром и при проследяване на шестия месец. За оценка на връзката на из-

следваните полови хормони с риска от развитие на ОКС сравнихме нивата им при пациентите с тези на контролна група индивиди.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването включва 166 лица: 136 пациенти с остър коронарен синдром (59 жени и 77 мъже), хоспитализирани в Клиниката по кардиология на УМБАЛ "Александровска", в периода VII.2011-XII.2013 г., и 30 лица (17 жени и 13 мъже) без исхемична болест на сърцето. При всички пациенти са определени нивата на E2, T и DHEA-S, както и маркерите за миокардна некроза креатин-фосфокиназа (СРК), МВ фракция на СРК (СРК-МВ) и високосензитивния тропонин Т (hsTnT) в острата фаза на коронарния синдром. В проучването не са включвани индивиди с известна ендокринна патология, засягаща оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек.

Количественото определяне на половите стероиди е проведено по електрохемилюминесцентен метод (ELCIA) в серум.

С използване на М- и 2D-ехокардиография е оценена систолната функция на лявата камера. Пациентите са проследени ехокардиографски на шестия месец след коронарния синдром.

Тежестта на коронарната атеросклероза е установена чрез определяне на Syntax сбора при всеки пациент, при който е осъществена селективна коронарна ангиография (СКАГ). СКАГ е проведена съобразно установен протокол.

Статистически методи

За анализ на разпределението на изследваните променливи са използвани методи на

Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilks, а за оценка на зависимостите между тях – метод на Kruskal-Wallis, ANOVA, параметричен и непараметричен корелационен анализ. Като сигнификантни са приети зависимости с ниво на значимост $< 0,05$. Статистическото изследване е осъществено с версия 16 на програма SPSS за Windows.

РЕЗУЛТАТИ

Демографските показатели и рисковите фактори за коронарна атеросклероза на изследваните пациенти и контролни индивиди са представени на табл. 1

Стойностите на половите хормони при пациентите с ОКС и здравите контроли и различията между тях при двата пола са представени на табл. 2.

Нивата на изследваните полови стероиди не се различават сигнификантно между пациентите и контролните индивиди от двата пола, с изключение на нивата на DHEA-S при жените (табл. 2).

Нивата на E2 корелират позитивно с нивата на DHEA-S при мъжете с ОКС ($r = 0,272$, $p = 0,037$). Нивата на T ($r = 0,469$, $p = 0,001$) и на DHEA-S ($r = 0,367$, $p = 0,01$) корелират с нивата на E2 при жените с ОКС, а на тестостерона – с тези на дехидроепиандростерон-сулфата. Плазмените концентрации на ендогенния DHEA-S корелират позитивно с концентрациите на естрадиола при контролните индивиди от женски пол ($r = 0,638$, $p = 0,019$) (табл. 3).

Установяваме съществени различия в средните стойности на ензимите за миокардна некроза между индивидите от двата пола. СРК, СРК-МВ, hs TnT са по-високи при мъжете с ОКС (табл. 4).

Таблица 1. Демографски характеристики и рисков профил на изследваната група

Показател	Пациенти		Контроли	
	Жени	Мъже	Жени	Мъже
Пол				
n (%)	59 (43,38%)	77 (56,62%)	17 (56,67%)	13 (43,44%)
Възраст, години	70,2 ± 9,9	58,9 ± 17,9	61,7 ± 13,1	55,2 ± 14,5
Хипертонична болест	43 (31,62%)	72 (52,94%)	8 (26,67%)	4 (13,33%)
Захарен диабет	17 (12,5%)	27 (19,85%)	0%	0%
Дислипидемия	28 (20,59%)	47 (34,56%)	4 (13,33%)	2 (6,67%)
Тютюнопушене	7 (5,14%)	51 (37,5%)	3 (10%)	3 (10%)

Таблица 2. Нива на половите хормони E2, T и DHEA-S в изследваната група

Полови хормони	Пол	ОКС	Контроли	p – value
17β-естрадиол (pmol/l)	Жени	114,98 ± 152,50	169,55 ± 141,85	p – 0,279
	Мъже	147,23 ± 69,02	123,25 ± 71,35	p – 0,153
Тестостерон (nmol/l)	Жени	1,49 ± 2,59	0,58 ± 0,29	p – 0,725
	Мъже	13,85 ± 5,46	17,95 ± 9,52	p – 0,151
DHEA-S (μmol/l)	Жени	2,033 ± 1,52	2,603 ± 1,13	p – 0,032
	Мъже	4,077 ± 2,488	4,756 ± 2,633	p – 0,279

Таблица 3. Зависимости между нивата на изследваните полови хормони при пациентите с ОКС и контролните индивиди

Полови стероиди	17 β -естрадиол		17 β -естрадиол	
	Мъже с ОКС	Контроли	Жени с ОКС	Контроли
Тестостерон	p – 0,201	p – 0,071	r – 0,469 p – 0,001	p – 0,119
DHEA-S	r – 0,272, p – 0,037	p – 0,745	r – 0,367, p – 0,01	p – 0,239
Полови стероиди	Тестостерон		Тестостерон	
	Мъже с ОКС	Контроли	Жени с ОКС	Контроли
DHEA-S	p – 0,571	p – 0,993	r – 0,572, p – 0,000	r – 0,638, p – 0,019

Таблица 4. Маркери за миокардна некроза и различия в нивата им в зависимост от пола при пациентите с остър коронарен синдром

Показател	Пол	Показател	p – value
CPK У/л	Жени	474,38 \pm 1290,95	p – 0,000
	Мъже	962,27 \pm 1217,67	
CPK-MB У/л	Жени	53,35 \pm 118,83	p – 0,000
	Мъже	112,04 \pm 166,81	
hsTnT ng/ml	Жени	1,2 \pm 2,58	p – 0,000
	Мъже	1,97 \pm 2,74	

Единствено нивата на E2 при мъжете показват гранична позитивна зависимост с тежестта на коронарната атеросклероза, оценена чрез Syntax сбора (r – 0,251, p – 0,057). Нивата на

останалите стероидни хормони при мъжете и на всички полови хормони при жените не корелират с тежестта на коронарната атеросклероза (табл. 5). В това проучване се установява сигнификантна позитивна корелция между естрадиола и ензимите за миокардна некроза CPK (r – 0,396, p – 0,09), CPK-MB (r – 0,256, p – 0,05) и hsTnT (r – 0,396, p – 0,002) само при пациентите от мъжки пол (табл. 5).

По-високите нива на E2 се асоциират с влошени показатели за ЛК функция – ниска ЛК фракция на изтласкване (r – (–0,266), p – 0,044) в острата фаза и тенденция за понижена ФИ в хроничната фаза на ОКС (r – (–0,289), p – 0,078) също само при пациентите от мъжки пол (табл. 6).

Таблица 5. Корелация между нивата на половите хормони и тежестта на обструктивната коронарна атеросклероза и миокардната некроза при мъже и жени с ОКС

Пол	Мъже			Жени		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Тежест на КА (SYNTAX сбор)	r – 0,251 p – 0,057	p – 0,362	p – 0,298	p – 0,435	p – 0,933	p – 0,316
CPK	r – 0,396 p – 0,009	p – 0,786	r – 0,283 p – 0,030	p – 0,600	p – 0,527	p – 0,334
CPK-MB	r – 0,256 p – 0,05	p – 0,868	p – 0,147	p – 0,616	p – 0,297	p – 0,302
hsTnT	r – 0,396 p – 0,002	p – 0,550	p – 0,063	p – 0,447	p – 0,428	p – 0,803

Таблица 6. Корелация между нивата на половите хормони с показатели за левокамерна функция

Пол	Мъже			Жени		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
ФИ 1	r – (–0,266) p – 0,044	p – 0,107	p – 0,140	p – 0,137	p – 0,998	p – 0,562
КСО 1	p – 0,498	p – 0,940	p – 0,217	p – 0,338	p – 0,805	p – 0,075
ФИ 2	r – (–0,289) p – 0,078	p – 0,473	p – 0,914	p – 0,237	p – 0,436	p – 0,438
КСО 2	p – 0,564	p – 0,679	p – 0,724	p – 0,348	p – 0,314	p – 0,437
Патолог. ФИ	p – 0,344	p – 0,112	p – 0,615	p – 0,668	p – 0,877	p – 0,411
Патолог. КСО	p – 0,235	p – 0,093	p – 0,884	p – 0,750	p – 0,203	p – 0,977

При изследваните мъже с ОКС нивата на DHEA-S корелират с нивата на СРК, която е маркер за неспецифично мускулно увреждане ($r = 0,283$, $p = 0,030$), без да са свързани с влошаване на показателите за систолната функция на лявата камера (табл. 5 и 6).

При изследваните жени с ОКС нивата на E2, T и DHEAS не се асоциират с тежестта на миокардната некроза и левокамерната дисфункция както в острата фаза на коронарния синдром, така и при проследяване на шестия месец (табл. 5 и 6).

Честотата на остър коронарен синдром в басейна на предния междукамерен клон (РИВА) на лявата коронарна артерия, дясната коронарна артерия (ДКА) и циркумфлексната артерия (РЦ), както и честотата на остър коронарен синдром със и без ST-елевация при пациентите от мъжки и от женски пол не се различават в това проучване (табл. 7).

Таблица 7

Показател	p – value
Пол /остър коронарен синдром в басейна на РИВА	p – 0,700
Пол /остър коронарен синдром в басейна на ДКА	p – 0,129
Пол / ОКС със ST елевация	p – 0,885

ОБСЪЖДАНЕ

Получените от нас резултати не потвърждават непосредствената връзка на половите хормони 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат с риска от остър коронарен синдром.

Резултати от проучвания, проведени до момента, демонстрират протективен ефект на естрогените по отношение на риска от развитие на остър коронарен синдром до настъпването на менопауза [3, 14, 32]. Високите нива на тестостерон са независим прогностичен показател за ранна коронарна атеросклероза при жени в репродуктивна възраст и са свързани с повишен риск от остър коронарен синдром при жени след менопауза [16, 32, 39, 46]. При мъже в млада възраст ниските нива на общия и биоактивния тестостерон [31, 44], а с напредването на възрастта повишението на общия естрадиол определят висок риск от миокарден инфаркт [37]. Връзката на дехидроепиандростерон-сулфатът – надбъбречен хормон, прекурсор на естрогените и андрогените, с честотата на острия коронарен синдром продължава да е активно обсъждана, но непотвърдена във всички проучвания [2, 4, 17, 19, 26, 28].

От изследваните полови хормони единствено нивата на DHEA-S се различават статистически значимо между пациенти и контролни лица, като са сигнификантно по-ниски при пациентите в сравнение с жените контроли. Получената асоциация е противоположна на резултатите на Page и сътр. Те демонстрират независима позитивна корелация на нивата на DHEA-S с риска от миокарден инфаркт при жени [28]. За разлика от проучването на Page и сътр., в което нивата на DHEA-S са изследвани при лица без известна коронарна атеросклероза, ние определихме DHEA-S само в острата фаза на коронарния синдром. При тежки състояния, каквото е острия коронарен синдром, и при придружаващи хронични заболявания е възможно метаболизмът на адреналния прегненолон да се пренасочи от синтез на минералкортикоиди и андрогени към синтез на глюкокортикоиди [29]. В такъв случай по-ниските ендогенни нива на надбъбречния андроген DHEA-S са ендокринен маркер на настъпилото остро заболяване и не се асоциират специфично с исхемичната болест на сърцето.

Проучванията, проведени към момента, показват, че 17 β -естрадиолът, тестостеронът и дехидроепиандростерон-сулфатът регулират клетъчни и молекулни механизми, които имат връзка с формирането и дестабилизацията на атеросклеротичните плаки. Ефектите на 17 β -естрадиола – антиисхемичен, ендотел-протективен [25], понижаване на оксидативния стрес [38, 43], ефекти при реакция на увреда на съдовата стена [24], обясняват негативната корелация на естрадиола с тежестта на коронарната атеросклероза при жени преди настъпването на менопауза. Болусното приложение на тестостерон предизвиква коронарна вазодилатация [27]. Въпреки това повечето експериментални проучвания показват, че тестостеронът има проатерогенен потенциал. Приложението на T е свързано с по-интензивна апоптоза на ендотелните съдови клетки и с понижаване на броя на прогениторните клетки, което съдейства за развитието на ранния функционален стадий на коронарната атеросклероза [5, 11]. Високите нива на T благоприятстват прогресията на съдовите стенози и артериалните тромбози [13, 45]. Според експериментални проучвания DHEA-S има антиатерогенни свойства: повишава синтеза на азотен оксид, NO (ендотел-протективен ефект) [21], инхибира експресията на адхезионни молекули за левкоцитите към съдовата стена, повлиява негативно нивата на възпалителните цитокини (противовъзпалителен ефект) [1, 22].

Получените от нас резултати показват неутрален ефект на естрадиола при жените, както и на Т и DHEA-S при мъжете по отношение на тежестта на коронарната атеросклероза и миокардното увреждане при ОКС. Част от предходните изследвания също не показват зависимост между плазмените нива на естрадиола и тежестта на коронарните стенози при жени [32, 37]. Липсата на такава корелация би могла да се обясни със заличаване на морфологичните различия, обусловени от естрогените в коронарната атеросклероза между мъже и жени в късна възраст (средната възраст на жените в нашето проучване е $70,2 \pm 9,9$ г.).

Патологично високите нива на тестостерон и дихидротестостерон при жени в репродуктивна възраст се асоциират с ранна субклинична коронарна атеросклероза, но не са свързани с прогресията ѝ [45]. Според отделни научни съобщения само в постменопаузния период нивата на тестостерон, близки до горната граница на референтните стойности, корелират с повишен риск и усложнено протичане на остър миокарден инфаркт, без да са свързани с тежестта на коронарната атеросклероза [16,18]. Нашите резултати и събраните данни са противоречиви и недостатъчни да демонстрират пряка зависимост между андрогените и острата коронарна болест при жени. Невъзможността да докажем влияние на тестостерона по отношение на обструктивната атеросклероза при жени е, че естрогените противодействат на проатерогенните му ефекти в репродуктивна възраст, като отлагат развитието на коронарна болест и забавят прогресията ѝ в периода след менопаузата.

За разлика от жените проучванията при мъже демонстрират еднопосочна зависимост между нивата на андрогените и коронарната атеросклероза. Хипотестостеронемията, както и нивата на общ и биоактивен тестостерон, близки до долната референтна граница повишават риска за ранна коронарна атеросклероза и корелират негативно със степента на стенотичните атеросклеротични коронарни промени [30, 44]. При възрастни мъже не ниските нива на тестостерон, а повишението на общия естрадиол корелира позитивно с тежестта на обструктивната коронарна атеросклероза [7, 31, 44]. С напредването на възрастта при индивиди от двата пола без известна исхемична болест на сърцето, се установява зависимост между високите нива на ендогенните естрогени и повишението на маркерите на възпалението (левкоцити, фибриноген, високосензитивен С-реактивен протеин – hsCRP, интерлевкин-6 – IL-6) [23, 34, 42, 44]. Bowling и сътр. за пръв път демонстри-

рат, че възрастта модулира влиянието на ендогенните естрогени върху възпалението при индивидите от двата пола. Естрадиолът потиска индуцираното от човешки CRP образуване на възпалителни цитокини в клетки на млади опитни животни и усилва възпалителната реакция при възрастни опитни животни [6]. Предполага се, че възпалителната реакция в коронарната артериална стена, която е специфично позитивно регулирана от естрогените при възрастни индивиди, е основен фактор за прогресията на обструктивната коронарна атеросклероза при мъже. Позитивната зависимост между високите нива на естрадиола и степента на обструктивната коронарна атеросклероза не се потвърждава в анализ на групи с ОКС, включващи едновременно пациенти от двата пола [15]. Средната възраст на мъжете в нашето проучване е $68,9 \pm 17,9$ г. Не сме анализирали мъжете с ОКС, разделяйки ги в различни възрастови групи. Необходими са допълнителни изследвания, за да се получат убедителни доказателства за различна, в зависимост от възрастта, роля на естрадиола и тестостерона за прогресията на стенотичната атеросклероза при мъже.

Установихме значимо по-тежка миокардна некроза при мъжете с ОКС при еднаква за двата пола честота на тромбози в басейна на РИВА, ДКА и РЦ и еднаква честота на остър коронарен синдром със и без ST-елевация. Максималното повишение на ензимните маркери за некроза корелира с повишението на естрадиола при мъжете. Високите в референтни граници нива на естрогените корелират също и с понижението на фракцията на изтласкване при мъжете. Това понижението е само в острата фаза на коронарния синдром и не персистира на шестия месец. Открихме само едно проучване при хора, което изследва връзката между половите хормони и левокамерната систолна функция при коронарна болест. Резултатите му показват, че ниските нива на биоактивен тестостерон се асоциират с влошена систолна функция на лявата камера при мъже със стабилна стенокардия без анамнеза за миокарден инфаркт [10]. Транзиторно понижението на фракцията на изтласкване на лявата камера на фона на високи плазмени нива на естрадиол, подобно на установеното от нас, показва едно изследване на здрави жени, провеждащи хормонална терапия във връзка с *in vitro* фертилизация [20] и не се потвърждава в други проучвания [8, 36, 41]. Описана е протромботична промяна в коагулационни и фибринолитични фактори, свързана с високи нива на естрогените при мъже [35, 46]. Подобни механизми биха могли да обяснят установената от

нас по-тежка миокардна некроза и преходната левокамерна систолна дисфункция при мъжкия пол в острата фаза на коронарния синдром.

Изследванията, проведени към момента, показват, че нивата на DHEA-S не се асоциират при индивиди от двата пола или корелират слабо при жени с тежестта и разпространението на коронарните стенози [9, 32, 40, 42]. Не открихме данни в литературата за връзка на DHEA-S с големината на инфарктната зона и систолната функция на лявата камера при остър коронарен синдром. DHEA-S е прекурсор на естрогените [22, 24]. Нивата му в това проучване корелират силно позитивно с нивата на естрадиола при пациентите от мъжки пол. Част от протективните ефекти на DHEA-S във връзка с коронарната атеросклероза се опосредстват от протективните ефекти на естрогените, до които се метаболизира. Това е възможно обяснение за липсата на връзка на нивата на DHEA-S с миокардното увреждане при ОКС.

Изследваните полови стероиди – 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат, не са свързани с непосредствения риск от развитие на остър коронарен синдром при двата пола. Сигнификантно по-ниските нива на DHEA-S при жените с ОКС са по-скоро белег за съществуващ адаптивен механизъм на организма при тежко протичащи заболявания, неспецифичен за острата коронарна атеросклероза. Резултатите от настоящото проучване показват, че нивата на 17 β -естрадиол в горната граница на референтните са специфично свързани при пациентите от мъжки пол с по-тежка миокардна некроза, с по-ниска левокамерна фракция на изтласкване и с тежестта на обструктивните коронарни атеросклеротични промени при остър коронарен синдром. При пациентите от двата пола дехидроепиандростерон-сулфатът и тестостеронът, а при жени и естрадиолът не оказват влияние върху степента на миокардната некроза и левокамерната функция при остър коронарен синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Като обобщение въз основа на получените от нас данни може да се каже, че нивата на половите стероиди 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат не играят непосредствена роля за развитието на остър коронарен синдром при двата пола. Съществуват половообусловени различия в тежестта на миокардната некроза при ОКС, като нивата на 17 β -естрадиола са специфично за мъжкия пол свързани с остро миокардно увреждане.

Библиография

- Altman, R., D. D. Motton, R. S. Kota et al. Inhibition of vascular inflammation by dehydroepiandrosterone sulfate in human aortic endothelial cells: roles of PPAR-alpha and NF-kappa-B. – *Vasc. Pharmacol.*, **48**, 2008, 76-84.
- Arnlov, J., M. J. Pencina, S. Amin et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. – *Ann. Intern. Med.*, **145**, 2006, 178-184.
- Atsma, F., M. Bartelink, D. E. Grobbee et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. – *Menopause*, **13**, 2006, 265-279.
- Barrett-Connor, E. et D. Goodman-Gruen. Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo study. – *Circulation*, **91**, 1995, 1757-1760.
- Bombelli, T., B. R. Schwartz et J. M. Harlan. Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets. – *Blood*, **93**, 1999, 3831-3838.
- Bowling, M. R., D. Xing, A. Kapadia et al. Estrogen effects on vascular inflammation are age dependent: role of estrogen receptors. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **34**, 2014, 1477-1485.
- Callou de Sa, E. Q., F. C. Feijo de sa, S. e Silva Rde et al. Endogenous oestradiol but not testosterone is related to coronary artery disease in men. – *Clin. Endocrinol.*, **75**, 2011, 177-183.
- Cavasin, M. A., S. S. Sankley, A. L. Yu et al. Estrogen and testosterone have opposing effects on chronic cardiac remodeling and function in mice with myocardial infarction. – *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **284**, 2003, H1560-1569.
- Davoodi, G., A. Amirzadegan, M. A. Borumand et al. The relationship between level of androgenic hormones and coronary artery disease in men. – *Cardiovasc. J. Africa*, **18**, 2007, 362-366.
- Dobrzycki, S., W. Serwatka, S. Nadlewski et al. An assessment of correlations between endogenous sex hormone levels and the extensiveness of coronary heart disease and the ejection fraction of the left ventricle in males. – *J. Med. Invest.*, **50**, 2003, 162-169.
- Foresta, C., N. Caretta, A. Lana et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men. – *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **91**, 2006, 4599-4602.
- Frink, R. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women more resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. – *J. Invasive Cardiol.*, **21**, 2009, 270-277.
- Fujimoto, R., I. Morimoto, E. Morita et al. AR, 5 α -reductase activity and androgen dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. – *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **50**, 1994, 169-174.
- Gordon T., W. B. Kannel, M. C. Hjortland et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. – *Ann. Intern. Med.*, **89**, 1978, 157-161.
- Guo, C., S. Zang, J. Zang et al. Correlation between the severity of coronary artery lesions and levels of estrogen, hsCRP and MMP-9. – *Exp. Ther. Med.*, **7**, 2014, 1174-1180.
- Guthrie, J. R., J. R. Taffe, P. Lehert et al. Association between hormonal changes at menopause and the risk of a coronary event: a longitudinal study. – *Menopause*, **11**, 2004, 315-322.
- Hautanen, A., M. Manttari, V. Manninen et al. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart study. – *Atherosclerosis*, **105**, 1994, 191-200.
- Laughlin, G. A., V. Goodell et G. Barrett-Connor. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **95**, 2010, 740-747.
- LaCroix, A. Z., K. Yano et D. M. Reed. Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and

- extent of atherosclerosis in men. – *Circulation*, **86**, 1992, 1529-1535.
20. Li, Y., X. Sun, L. Zang et al. Correlation between steroid hormonal levels and cardiac function in women during controlled ovarian hyperstimulation. – *Endocrine*, **44**, 2013, 784-789.
21. Liu, D. et J. S. Dillon. DHEA stimulates NO release in vascular endothelial cells: evidence for a cell surface receptor. – *Steroids*, **69**, 2004, 279-289.
22. Lopez-Murara, R., C. Huesca-Gomez, M. J. Ibarra-Sanchez et al. Dehydroepiandrosterone delays LDL oxidation in vitro and attenuates several oxLDL-induced inflammatory responses in endothelial cells. – *Inflammat. Allergy Drug Targets*, **6**, 2007, 174-182.
23. Maggio, M., G. P. Ceda, F. Lauretani et al. Estradiol and inflammatory markers in older men. – *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **94**, 2009, 518-522.
24. Mendelson, M. E. et R. H. Karas. The protective effect of estrogen on the cardiovascular system. – *New Engl. J. Med.*, **340**, 1999, 1801-1811.
25. Mendelson, M. E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. – *Am. J. Cardiol.*, **90**, 2002, 3F-6F.
26. Newcomer, L. M., J. E. Manson, R. L. Barbieri et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and the risk of myocardial infarction in US male physicians: a prospective study. – *Am. J. Epidemiol.*, **140**, 1994, 870-875.
27. O'Connor, K., J. R. Ivey et K. D. Bowles. Differential effects of androgens on coronary blood flow regulation and arteriolar diameter in intact and castrated swine. – *Biol. Sex Differences*, **3**, 2012, 10.
28. Page, J. H., J. Ma, K. M. Rexrode et al. Plasma dehydroepiandrosterone and the risk of myocardial infarction in women. – *Clin. Chem.*, **54**, 2008, 1190-1196.
29. Parker, L. N., E. R. Levin, E. T. Lifrak et al. Evidence of adrenocortical adaptation to severe illness. – *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **60**, 1985, 947-952.
30. Phillips, G. B., B. H. Pinkernell et T. Y. Jing. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. – *Arterioscler. Thromb.*, **14**, 1994, 701-706.
31. Phillips, G. B., B. H. Pinkernell et T. Y. Jing. The association of hyperestrogenemia with coronary thrombosis in men. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **16**, 1996, 1383-1387.
32. Phillips, G. B., B. H. Pinkernell et T. Y. Jing. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **17**, 1997, 695-670.
33. Piro, M., R. D. Bona, A. Abbate et al. Sex-related differences in myocardial remodeling. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **55**, 2010, 1057-1065.
34. Pour, H. R. N., D. E. Grobee, M. Muller et al. Association of endogenous sex hormone with C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men. – *Clin. Epidemiol.*, **66**, 2007, 394-398.
35. Pugh, P. J., K. S. Channer, H. Parry et al. Bio-available testosterone levels fall acutely after myocardial infarction in men: association with fibrinolytic factors. – *Endocrinol. Res.*, **28**, 2002, 161-173.
36. Ruge, J. B., E. R. Rietzschel, M. L. De Buyzere et al. Modest opposite associations of endogenous testosterone and oestradiol with left ventricular remodeling and function in healthy middle-aged men. – *Int. J. Androl.*, **34**, 2011, e587-593.
37. Saltiki, K., C. Doukas, J. Kanakakis et al. Severity of cardiovascular disease in women: relation with exposure to endogenous estrogens. – *Maturitas*, **55**, 2006, 51-57.
38. Schnabel, R., H. J. Rupprecht, K. J. Lackner et al. Do women benefit from stronger antioxidative defense in coronary artery disease mediated by glutathione peroxidase-1? Results of the AtheroGene Study. – *Circulation*, **111**, 2005, e85.
39. Shaw, L. J., N. B. Merz, R. Azziz et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival; results from the national institutes of health-NHLBI sponsored WISE. – *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **93**, 2008, 1276-1284.
40. Shufelt, C., P. Bretsky, C. M. Almeida et al. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). – *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **95**, 2010, 4985-4925.
41. Snabes, M. C., J. P. Payne, H. A. Kopelen et al. Physiologic estradiol replacement therapy and cardiac structure and function in normal postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. – *Obstet. Gynecol.*, **89**, 1997, 332-339.
42. Stork, S., M. L. Bots, D. E. Grobbee et Y. T. der Schouw. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy postmenopausal women. – *J. Int. Med.*, **264**, 2008, 245-253.
43. Strehlow, K., S. Rotter, S. Wassmann et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. – *Circulat. Res.*, **93**, 2003, 170-177.
44. Swedarsen, M., S. Vythingum, I. Jialal et al. Abnormalities in sex hormones are risk factors for premature manifestation of coronary artery disease in South African Indian men. – *Atherosclerosis*, **83**, 1990, 111-117.
45. Wild, R. A., E. Camina, E. Diamante-Kandarakis et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular diseases in women with the PCOS: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome (AE-PCOS) Society. – *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **95**, 2010, 2038-2049.
46. Yang, X., T. Jing, L. M. Resnik et G. B. Phillips. Relation of hemostatic risk factors to other risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men. – *Atheroscler. Thromb.*, **13**, 1993, 467-471.

Постъпила за печат на 12 ноември 2014 г.