

**Полово обусловени характеристики на острите
коронарни синдроми: роля на стероидните
хормони, оксидативния стрес и възпалението**

Д-р Ния Емилова Семерджиева

**на дисертационен труд за придобиване
на научна и образователна степен “Доктор”
по специалност “Кардиология”**

Научен ръководител:

Проф. д-р Стефан В. Денчев, д.м.

Научно жури:

Председател:

1. Проф. д-р Стефан В. Денчев, д.м.

Членове:

2. Проф. д-р Младен В. Григоров, д.м.н.

3. Доц. д-р Елина Г. Балтаджиева-Трендафилова, д.м.

4. Проф. д-р Мария Х. Миланова, д.м.

5. Доц. д-р Николай М. Рунев, д.м.

София, 2015

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Увод	1
II. Исторически преглед и същност на проблема	1
III. Литературен обзор	4
1. Рискови фактори, клинично представяне и лечение на острите коронарни синдроми - свързани с пола различия	4
1.1. Рискови фактори.....	4
1.2. Клинично представяне.....	7
1.3. Лечение.....	9
2. Полови хормони – E2, T и DHEA-S.....	12
2.1. Синтез на надбъбречни андрогени и естрогени	13
2.2. Регулация на надбъбречната продукция на полови хормони	13
2.3. Овариална стероидогенеза	13
2.4. Регулация на овариалната стероидогенеза	14
2.5. Тестикуларна стероидогенеза	14
2.6. Регулация на тестикуларната стероидогенеза	15
2.7. Молекулни механизми на действие на половите хормони	15
2.8. Полови хормони и риск за изява на остра коронарна болест - епидемиологични проучвания	16
2.9. Патофизиология на коронарната атеросклероза – роля на половите хормони.....	17
2.10. Полови хормони и тежест на коронарната атеросклероза	18
2.11. Връзка на половите хормони със загубата на витален миокард при ОКС	18
2.12. Полови хормони и левокамерна дисфункция след ОКС	19
2.13. Полови стероиди - риск от исхемични усложнения след ОКС	19
3. Дислипидемии и oxLDL	21
3.1. Патогенетична роля на дислипидемиите в развитието на ОКС	21

3.2. Влияние на острата възпалителна реакция върху липидния профил	22
3.3. Влияние на стероидните хормони върху нивата на серумните липиди	23
3.4. Участие на половите стероиди в липидния метаболизъм	23
3.5. Дислипидемии – прогностично значение след ОКС	23
3.6. Роля на oxLDL в патогенезата на коронарната атеросклероза и острите коронарни синдроми	23
3.7. Връзка между половите хормони и оксидативно модифицираните LDL	24
3.8. OxLDL - прогностично значение при ОКС.....	25
4. Роля на антиоксидантния ензим ecSOD и на генния вариант R213G за свързани с пола различия при остър коронарен синдром	26
4.1. Изоформи на супероксиддисмутазата.....	26
4.2. Модулиране на активността на ecSOD от половите хормони	26
4.3. EcSOD – роля при ОКС	27
4.4. Генен полиморфизъм R213G на ecSOD	27
5. Възпалителни маркери – левкоцитен брой и С-реактивен протеин.....	28
5.1.С-реактивен протеин - маркер и патогенетичен фактор при ОКС.....	28
5.2. Значение на възпалителните клетки за миокардното увреждане при ОКС	30
5.3. Връзка на CRP и левкоцитите с половите хормони.....	30
6. Сърдечна честота, QTc интервал, дисперсия на QTc интервала.....	30
6.1. Сърдечна честота - полови различия и прогностично значение.....	30
6.2. QT и QTc интервали- дефиниция, динамика и връзка с аритмогенния риск при остър коронарен синдром.....	31
6.3. Прогностично значение на QTc – половообусловени различия.....	32
6.4. QTcd - дефиниция и динамика при остър коронарен синдром.....	32
6.5. Прогностично значение на QTcd - половообусловени различия	32
6.6. Ефекти на половите хормони върху сърдечната честота и камерната реполяризация.....	33

6.7. Молекулни аритмогенни механизми, зависими от пола	34
7. Кръвоток-медираната вазодилатация и индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия	34
7.1. Кръвоток-медирана дилатация на брахиалната артерия при ОКС	34
7.2. Промяна в кръвоток-медирана вазодилатация в условията на ОКС.....	35
7.3. Кръвоток-медираната вазодилатация – половообусловени различия	35
7.4. Медирана от редуциран кръвоток вазоконстрикция - дефиниция.....	36
7.5. Промяна в L-FMC при ОКС	37
7.6. Различия във вазоконстрикторния отговор в зависимост от пола	37
7.7. Значение на L-FMC за миокардното увреждане при ОКС.....	38
IV. Цели и задачи.....	39
1. Цел.....	39
2. Задачи.....	39
V. Материали и методи	40
1. Материали.....	40
1. 1. Изследвани лица.....	40
1. 2. Биологичен материал	42
2. Методи.....	42
2.1. Клинични методи	42
2.2. Биохимични методи	43
2.3. Имунологични методи	43
2.4. Усилена с частици имунонефелометрия.....	44
2.5. Генетичен анализ.....	44
2.5.1. Изолиране на високомолекулна ДНК от венозна кръв.....	44
2.5.1.1. Метод на изолване на белтъците.....	44

2.5.1.2. Метод на фенолна екстракция.....	44
2.5.1.3. Концентриране (преутаяване, измиване и разтваряне) на ДНК.....	45
2.5.2. Полимеразно-верижна реакция.....	45
2.5.2.1. Принцип на PCR.....	46
2.5.2.2. Качествена оценка на амплифицираните чрез PCR фрагменти.....	46
2.5.3. Рестрикционен анализ.....	46
2.5.4. Генетичен анализ на полиморфизма R213G.....	46
2.6. Инструментални методи.....	47
2.6.1. Ехокардиография.....	47
2.6.2. Сърдечна катетеризация и селективна коронарна артериография.....	47
2.6.3. Определяне продължителността на коригирания спрямо сърдечната честота QT интервал QTc и дисперсията на QTc	47
2.6.4 Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия.....	48
2.7. Статистически анализ	49
2.7.1. Описателни методи.....	49
2.7.2. Методи за проверка на хипотези.....	49
2.7.3. Методи за оценка на зависимости.....	49
2.7.4. Регресионен анализ.....	50
2.8. Други статистически методи.....	50
VI. Резултати	51
1. Клинични, ангиографски характеристики и лечение на острата коронарна болест – свързани с пола различия	51
2. Полови различия в маркерите за оксидативен стрес, възпаление и миокардна увреда.....	63
3. Полови хормони	69
4. Дислипидемии и oxLDL	76

5. Екстрацелуарна супероксиддисмутаза.....	83
6. Генен вариант есSOD - R213G.....	86
7. Възпалителни маркери – левкоцитен брой и С-реактивен протеин.....	88
8. Сърдечната честота, QTc интервал и дисперсия на реполаризацията (QTcd)	95
9. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия.....	101
10. Показатели и корелационни зависимости при ОКС - полови различия.....	106
11. Прогностично значение на пола при ОКС.....	109
VII. Обсъждане.....	111
1. Клинична, ангиографска характеристика и лечение на острата коронарна болест - половообусловени различия.....	111
2. Полови хормони – E2, T, DHEA-S.....	115
2.1. E2, T, DHEA-S връзка с тежестта на коронарната болест.....	115
2.2. Полови хормони и възпалителна реакция при ОКС.....	115
2.3. Връзка между нивата на половите хормони и ЛК увреждане при ОКС.....	116
2.4. Прогностично значение на половите хормони	117
2.5. Полови хормони при реваскуларизирани пациенти.....	117
3. Дислипидемии и oxLDL	119
3.1. OxLDL при реваскуларизирани пациенти.....	121
4. Екстрацелуарна супероксиддисмутаза.....	122
4.1. Екстрацелуарна супероксиддисмутаза при реваскуларизирани пациенти.....	123
5. Генен вариант есSOD-R213G.....	123
6. Възпалителни маркери – левкоцитен брой и С-реактивен протеин.....	125
6.1. Нива на възпалителни маркери – полови различия	125
6.2. Възпаление и левокамерно увреждане – полови различия	125
6.3. Прогностично значение на възпалението при ОКС - половообусловени различия	125

6.4. Възпалителни маркери при ревакуларизиарни пациенти.....	126
7. Сърдечна честота и показатели на реполяризацията.....	127
8. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия.....	129
VIII. Изводи	131
IX. Основни приноси	132
Книгопис.....	133

Използвани съкращения

На кирилица

ОКС – остър коронарен синдром

ОМИ – остър миокарден инфаркт

НАП – нестабилна стенокардия

КБ – коронарна болест

ИБС – исхемична болест на сърцето

ПКИ – перкутанни интервенции

АКБ – аорто-коронарен байпас

ХБ – хипертонична болест

ЗД – захарен диабет

ФИ – фракция на изтласкване

ИКСО – индекс на телесистолния обем

ΔФИ – промяна във ФИ на шести месец след ОКС

ΔИКСО – промяна в ИКСО на шести месец след ОКС

СК – сърдечна катетеризация

СКАГ – селективна коронарна артериография

АДФ – антагонисти – аденозин-дифосфат рецепторни антагонисти

КА – калциеви антагонисти

КТ – камерна тахикардия

Англоезични съкращения

NSTEMI – остър коронарен синдром без ST елевация

STEMI – остър коронарен синдром с персистираща ST елевация

E2 – 17β- естрадиол

T – тестостерон

DHEA-S – дехидроепиандростерон-сулфат

TChol – общ холестерол

HDL – липопротеини с висока плътност

LDL – липопротеини с ниска плътност

VLDL – липопротеини с много ниска плътност

TG – триглицериди

hsCRP – високосензитивен C-реактивен протеин

WBC – брой левкоцити

oxLDL – оксидативно модифицирани LDL

ecSOD – екстрацелуарна супероксиддисмутаза

QTc – коригиран спрямо сърдечната честота QT интервал

QTc min – минимален, коригиран спрямо сърдечната честота QT интервал

QTc max – максимален, коригиран спрямо сърдечната честота QT интервал

QTcd – дисперсия на коригирания QT интервал

FMD – кръвоток-медирана вазодилатация

L-FMC – индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция

BMI – индекс на телесната маса

ACE - I – ангиотензин-рецепторни инхибитори

ARB – ангиотензин-рецепторни блокери

I. Увод

Икономическият товар, който налага лечението на сърдечно-съдовите заболявания в Европа нараства в последните десетилетия с повишаване честотата и лошия контрол на рисковите фактори. Динамично променящите се социално-икономически условия и начин на живот в държави в Африка, Азия, Латинска Америка и Средния Изток са в основата на преход в епидемиологията на сърдечно-съдовите заболявания от традиционно преобладаващи в миналото към нови, като хипертоничната болест и исхемичната болест на сърцето (229, 365). Данни от Националното проучване върху здравето и храненето в САЩ (NHANES) показват, че в последните две десетилетия при жените на средна възраст (35-45 г.) честотата на миокардния инфаркт се увеличава, като се наблюдава тенденция за понижение на този показател при мъжете в същата възрастова група (229).

Според доклад на Световната Здравна Организация усложненията на коронарната атеросклероза, основно място, между които имат острите коронарни синдроми, са най-честата причина за смърт при възрастни индивиди, изпреварвайки смъртността от инсулт и неопластични заболявания (229). Съществуването на характерна клинична изява на коронарната болест при двата пола, се обсъжда в световен мащаб от повече от петдесет години. Една от насоките, в търсене на обяснение за различията, е изясняване ролята на половите хормони в патогенезата коронарната атеросклероза. Преобладаващият брой проучвания, изследващи този проблем, включват предимно пациенти със стабилна стенокардия. Въпросът дали половите хормони повлияват механизмите, клиничното протичане и прогнозата на острата коронарна болест остава неизяснен. В България към момента липсва подобно изследване.

II. Исторически преглед и същност на проблема

През 50-те години на XX-ти век коронарната болест е погрешно възприемана като заболяване, засягащо предимно мъжкия пол (405). Framinham Heart Study е едно от първите проучвания, които предоставят информация за съществуване на характерни за пола белези на коронарната болест. Жени са включени в самото начало на проучването, през 1948 година. Framingham Heart Study за пръв път установява специфични за женския пол рискови фактори (ранна менопауза), както и фактори с по-голямо значение при жените за риска от развитие на атеросклероза (185). Последващи проучвания при остър миокарден инфаркт показват различия между двата пола в епидемиологията, клиничното представяне, вида и усложненията на острите коронарни синдроми (229, 405). През 1999 година Bernadine Healey използва за пръв път названието „синдром на Yentle“ (по аналогия с името на филмова героиня, която се маскира като мъж), за да означава съществуването на парадокс - неоптималното диагностициране и лечение на исхемичната болест на сърцето при жените, въпреки усложненото ѝ протичане (156). Healey изтъква, че пациенти от женски пол получават адекватно лечение единствено, когато коронарната болест при тях наподобява анатомично и клинично заболяването при мъжете. Базираните на клинични препоръки методи за изследване и терапия на

коронарната болест остават неоптимално прилагани при жените (40, 65, 75). Една от причините за това е недостатъчната ефективност на най-често използваните неинвазивни диагностични методи в тази група. Проучвания с използване на вълтресъдов ултразвук установяват различен анатомичен субстрат и различна честота при двата пола на усложнения при остър миокарден инфаркт (31, 132, 209). Тези и други, получени към момента научни данни, не са в състояние да изяснят голяма част от известните половоспецифични характеристики в клиничното представяне и прогнозата на острите коронарни синдроми. Според доклад на European Heart Health Strategy (Euro-Heart) остава все още малък броят на жените, включвани в кардиологични изследвания - средно 30% за периода 2006 - 2011 г. При около 50% от клиничните проучвания не се докладва анализ на получените резултати в зависимост от пола (373).

Няколко хипотези предлагат различни обяснения за късното начало и по-малката ангиографска тежест на коронарната болест, характерни при женския пол. Според една от тях периодичната загуба на серумно желязо с менструалните цикли допринася за понижен оксидативен стрес, по-ниска степен на атеросклеротично съдово увреждане (376). Според друга хипотеза женските полови хормони - естрогените имат протективен ефект при женския пол (58, 98, 132, 254, 255, 305, 334, 341, 374, 399). Резултатите от най-ранните проучвания върху използването на хормон-заместителна терапия (ХЗТ) при жени поставят под съмнение тази роля. Women Health Initiative (WHI) е едно от първите подобни клинични изпитвания, което тества ХЗТ като метод за профилактика при жени. Планирано през 80-те години на ХХ век, то започва през 1992 г. Проучването включва жени на възраст 60-79 години, от които 16 608 са след естествено настъпила менопауза и провеждат комбинирана ХЗТ, а 10 739 от жените са след хистеректомия, на терапия само с естрогени. Въпреки благоприятното повлияване на някои рискови фактори като нарушенията в липидния профил, ХЗТ сигнификантно повишава възпалителни и хемостазни маркери, както и честотата на миокардния инфаркт (165).

Хипотезата за известен протективен ефект на естроген-съдържащата хормон-заместителна терапия по отношение на коронарната болест при мъжкия пол, е отхвърлена през 70-те години на ХХ век, въз основа на резултатите на две големи проучвания. Coronary Drug Project включва 8 341 мъже, поставени на терапия с висока и ниска доза естрогени, като вторична профилактика на миокарден инфаркт. Те са проследени в периода 1966-1969 г. Проектът е прекратен по-рано от планираното, поради зачестяване на тромбоемболичните събития (95). През 60-те г. Veterans Administration Co-operative Urological Research Group изследва 2 052 мъже с карцином на простатната жлеза, след орхиектомия. Една част от тях провеждат терапия с диетилстилбестрол. В групата на пациентите с ХЗТ е отчетена повишена честота на сърдечно-съдовата смъртност (385).

Независимо от резултатите от интервенционалните проучвания, по-късно се появяват научни съобщения за атеропротективната роля на ендогенните естрогени при мъжкия пол. Точкова мутация, в гена за ензима ароматаза и мутация в гена за естрогенния рецептор, определят дефицит на действието на женските полови хормони при мъжкия пол. Първото заболяване се характеризира с много ниски естрогенни нива, а второто с липса на ефект върху таргетните органи, при високи плазмени концентрации на женските полови хормони. И при двете заболявания ендогенната продукция на

андрогените е запазена. И двете генетични нарушения се асоциират с повишена честота на нарушен глюкозен толеранс, хиперинсулинемия, проатерогенна промяна в липидния метаболизъм, а при функционалния дефицит на естрогенните рецептори е доказано ранно развитие на субклинична коронарна и периферна атеросклероза (303).

Изследването на хипотезата, че патологични отклонения в нивата на мъжките полови хормони (андрогените) са свързани с ранна поява и бърза прогресия на коронарната болест е по-трудно. В научната литература могат да бъдат открити ограничен брой индиректни доказателства за липса на пряка връзка между андрогените и сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. В две проучвания, изследващи ретроспективно периодите 1581-1858 г. и 1605-1764 г., не се установява по-кратка продължителност на живота при оперни певци-кастрати (180, 276). В настоящето, проследяване на пациенти с мутации на андрогенния рецептор и андрогенна резистентност, при които генетичния мъжки пол се съчетава с изцяло женски фенотип, би могло да е информативно. Досега такава изследване липсва, вероятно поради етични причини. Налице са алтернативни данни от голямо проучване, включващо 293 трансексуални жени, приемащи високи дози андрогени. Резултатите му не показват повишена сърдечно-съдовата заболеваемост, в сравнение с общата популация (394). Продължителното действие, но на сравнително по-ниски нива на андрогени при жени със синдром на овариална поликистоза, също не се асоциира с риска за по-ранна клинично проявена коронарна болест във всички проучвания (304, 410). При професионални спортисти, на фона на временна злоупотреба с анаболни стероиди, са описани неблагоприятни събития като миокарден инфаркт, аритмии, белодробен емболизъм, инсулт и внезапна сърдечна смърт. Преобладават обаче, докладите под формата на отделни клинични случаи. При част от тях могат да се установят и други подлежащи отклонения в здравното състояние, които допринасят значимо за сърдечно-съдовия риск (242).

Дехидроепиандростеронът (DHEA) е хормон, секретирани от надбъбречните жлези при човека, който заедно с естерифицираната си форма – дехидроепиандростерон-сулфат (DHEA-S), претърпява биотрансформация до андрогени и естрогени в периферните тъкани. Концентрацията на този слаб надбъбречен андроген е стотици пъти по-висока от тази на тестостерона и естрогените. Биологичните функции на DHEA и DHEA-S остават недоизяснени. Предполага се, че той представлява значим прекурсор за по-мощните полови хормони. Идеята за протективните свойства на тези надбъбречни стероиди, в процеса на атеросклероза, е предложена за пръв път от Каск през 1959 г. (187). Проведените до момента обсервационни проучвания имат противоречиви резултати и демонстрират негативна, неутрална или позитивна връзка между нивата на DHEA и DHEA-S и коронарната атеросклероза (155, 202, 273, 291, 351). По-големите интервенционални проучвания с DHEA са с кратка продължителност и показват липса на влияние на този хормон за прогресията на коронарната болест (32, 279). Ефектите му върху сърдечно-съдови рискови фактори са незначими (279).

III. Литературен обзор

Рискови фактори, клинично представяне и лечение на острите коронарни синдроми – свързани с пола различия

1.1. Рискови фактори

Остър коронарен синдром при жените се регистрира за пръв път с почти десетилетие по-късно в сравнение с мъжете (2, 26). Проучването Framingham предоставя най-ранните доказателства за наличието на различия между половете в рисковите фактори за коронарна болест (185). Според проведеното по-късно проучване INERHEART, по-ниската честота на миокарден инфаркт при млади жени, се обяснява с по-малкия брой рискови фактори в сравнение с мъжете на същата възраст (26). Артериалната хипертония, захарният диабет, умереният редовен прием на алкохол и физическият инактивитет определят, специфично при женския пол, значим дял от риска за развитие на миокарден инфаркт и коронарна смърт (1, 4, 26).

Традиционните рискови фактори за атеросклероза имат различно, прогностично значение при пациентите с коронарна болест от двата пола (2, 4, 349, 253). При жените систолното артериално налягане нараства с възрастта по-рязко и по-изразено в сравнение с мъжете (229). Граничното и умерено повишено артериално налягане при тях са свързани с по-ранната изява на съдови увреждания и сърдечно-съдови усложнения (229). Захарният диабет елиминира протективния ефект на естрогените при този пол. Нарушенията в глюкозната обмяна при жените се асоциират с по-висок риск от фатален миокарден инфаркт, независимо от по-добрата прогноза в тази група при исхемична болест в отсъствие на захарен диабет (1, 4, 45, 170). Проучвания на пациенти с остър миокарден инфаркт в България показват, че артериалната хипертония и захарният диабет след 60-годишна възраст се срещат с по-голяма честота при пациентите от женски пол и определят специфично повишената смъртност при коронарна болест в тази група (4). Във връзка със социални и културни ограничения в някои общества, тютюнопушенето остава по-слабо разпространено при жените, което обяснява половоспецифичното значение на този фактор за развитие на усложнения при коронарна болест (26).

Традиционно при дислипидемии, вероятността за изява на исхемична болест на сърцето при двата пола, се асоциира с повишението на общия холестерол и липопротеините с ниска плътност (LDL). Плазмените концентрации на тези две липидни фракции са по-високи при мъжете до 50 години. След тази възраст, нивата им нарастват при жените – промяна, специфично свързана с менопаузалния преход (245, 272). HDL е независим фактор за плакова ерозия/руптура при жените във всички възрасти, който няма сигнификантно прогностично значение при мъжете в късна възраст (9, 239). Това се дължи на факта, че въпреки известно понижаване след менопаузалния период, плазмените концентрации на HDL остават по-високи при жените (59).

Анализ на проучването MIRACL показва, че при пациенти след ОКС нивата на триглицеридите на фона на терапия със статини са свързани, независимо от пола с повишен краткосрочен и отдалечен риск за исхемично-обусловени рехоспитализации,

миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и смърт (343 А). По-малки изследвания на групи, съставени само от пациенти от женски пол показва, че триглицеридите за разлика от HDL, нямат независима половоспецифична роля като показател за сърдечно-съдови усложнения, въпреки високата честота на хипертриглицеридемия (9).

В млада възраст абдоминалният тип затлъстяване се среща по-често при мъжкия пол. При жените в периода след менопауза честотата му нараства. То корелира с установяването на неблагоприятен рисков профил – дислипидемии, инсулинова резистентност, артериална хипертония (59).

Значителна част от миокардните инфаркти при млади жени се предизвикват от специфични за женския пол състояния: гинекологични заболявания, водещи до отклонения в нивата на половите хормони и нерегулярни менструални цикли, ранна менопауза, усложнения на бременността (пreekламсия, еклампсия, гестационен диабет, спонтанни аборти, мъртвораждания, раждане на дете с ниско за възрастта тегло). Nurses' Health Study проследява 82 500 жени в продължение на 14 години. Резултатите му показват, че жените с нерегулярен менструален цикъл имат значимо повишен риск за развитие на исхемична болест на сърцето и фатален миокарден инфаркт (358). Vertuccio и сътр. описват връзка между анамнезата за олигоменорея и настъпването на нефатален миокарден инфаркт в анализ на група от 605 жени (63). Синдромът на овариална поликистоза (PCOS), който се характеризира с хиперандрогенизъм, овариална поликистоза и олиго-ановулация е често срещано репродуктивно нарушение - засяга 5-10% от жените във фертилна възраст (409, 410). Анализ на данните от проекта WISE (Women Ischaemia Evaluation Study) демонстрира повишен 5-годишен риск за сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и по-висока честота на многосъдова болест при жени след менопауза, които изявяват класически белези на PCOS (349). Високите андрогенни нива са основен и независим фактор за метаболитните нарушения, повишената възпалителна активност и протромботичното състояние, които характеризират синдрома (81). Натрупването на повече рискови фактори за атеросклероза, повишението на възпалителните маркери (CRP и др.) съответстват на по-високи андрогенни нива и се наблюдават по-често при „класическата“ в сравнение с овулаторната форма на PCOS. Нивата на андрогенния ексцес определят индивидуалния сърдечно-съдов риск на жените с PCOS в напреднала възраст (81, 409).

Няколко проучвания демонстрират повишена честота на остър коронарен синдром и други съдови инциденти (коронарна реваascularизация, мозъчно-съдова, периферна съдова болест и сърдечно-съдова смърт) при жени с бременност, усложнена с гестационна хипертония, еклампсия, отлепване или инфаркт на плацентата (55, 247, 314). След усложнена с еклампсия бременност, рискът от миокарден инфаркт и коронарна смърт персистира и при дългогодишно проследяване (175). Други усложнения на бременността - преждевременното раждане, раждането на дете с ниско за възрастта тегло, също са свързани в по-късна възраст с риск от фатален и нефатален миокарден инфаркт при майките (153, 175). Гестационният захарен диабет (GDM) е често срещано състояние (2-4% от бременните жени) и освен неблагоприятен изход от бременността, създава и повишен риск за коронарна болест след раждането (346). Проучване, сравняващо 13 888 жени с гестационен захарен диабет с 71 831 бременни без диабет

показва, че нарушеният въглехидратен толеранс през бременността корелира с честотата на последващ миокарден инфаркт (319).

В проучвания на жени, използващи хормонална контрацепция е регистрирана повишена честота на миокарден инфаркт и мозъчен инсулт в сравнение с общата популация. Този риск нараства при наличие на други фактори за тромбоза, при предходна анамнеза за тромботичен инцидент, високи дози на естрогенната съставка в препаратите и продължителен прием (219). Един от механизмите на този тип миокарден инфаркт е спонтанната дисекация на коронарна артерия, в резултат от промяна в синтеза на колаген и еластин в артериалната стена, под влияние на по-високите естрогенни нива (429).

Честотата на миокарден инфаркт нараства при ранна менопауза и особено при изкуствено предизвикана (хистеректомия и/или двустранна аднексектомия по повод на гинекологично заболяване) (47). В проучвания средната възраст, при която се установява менопаузалния преход, е значимо по-ниска при жените с преживан, в сравнение с тези без анамнеза за миокарден инфаркт (съотв. $41,5 \pm 3,5$ г. и $47,5 \pm 5,3$ г.) (178, 334). Общата продължителност на репродуктивния период (максималната ендогенна секреция на естрогени), корелира негативно с броя на преживените миокардни инфаркти (334). Късната менопауза (след 55 годишна възраст), също се обсъжда като рисков фактор за коронарна болест (178). Проатерогенната промяна на липидния профил е единственият сърдечно-съдов рисков фактор, специфично асоцииран с прекъсването на ендогенната естрогенна секреция (245, 416). Докато изявата на други традиционни атеросклеротични рискови фактори през този период, е свързана с възрастта (245).

Противоположно на резултатите от ранни епидемиологични проучвания, най-нови данни показват, че хормонзаместителната моно- и комбинирана терапия (ХЗТ) не предизвиква регресия на коронарната атеросклероза (Estrogen Replacement in Atherosclerosis, ERA) и дори повишава честотата на съдовите инциденти, включително на острите коронарни синдроми (158, 225, 329, 337). Естрогените самостоятелно или в комбинация с гестагени коригират някои коронарни рискови фактори (дислипидемия) (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions, PEPI), но едновременно с това повишават нивата на възпалителни маркери и коагулационни фактори, което предразполага към усложнения при установена атеросклероза (386). По-късно проведеното проучване Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study II (HERS II) демонстрира неутрален ефект на хормоналните препарати по отношение на миокардния инфаркт. От голямо значение при започване на ХЗТ е времето, изминало след менопаузата. Положителните ефекти на естрогените могат да се изявяват само в отсъствие на атеросклероза, дори в най-ранен стадий (258). Проучването Kronos Early Estrogen and Progestin Trial, KEEPS има за цел да изследва връзката на ХЗТ, стартирана рано в постменопаузалния период с предимно сърдечно- и мозъчно-съдовите усложнения (143, 151, 387). На настоящия етап, не се препоръчва назначаване на ХЗТ за превенция на сърдечно-съдови заболявания, поради опасност от прогресия на налична атеросклероза.

Използването на всички традиционни рискови фактори не позволява точна оценка на коронарния риск при пациентите от женски пол. Фамилната анамнеза за ранна атеросклероза, анемията, депресивната симптоматика са свързани специфично с

усложненията на исхемичната болест при този пол. Включването на фамилната анамнеза за ранна ИБС (<65 г. при майките и <55 г. при бащите) в традиционните алгоритми за оценка на риска за остър коронарен синдром, подобрява значимо стратификацията на жените (93, 323). Интерес представлява факта, че е налице взаимодействие между пола и унаследяването на вероятността за ранна коронарна болест – само индивидите от женски пол предават предразположение за остър коронарен синдром в ранна възраст в потомството (56).

Преди менопаузалния преход анемиите са по-често срещани при пациентите от женски пол, във връзка с железен дефицит от периодична кръвозагуба с менструалния цикъл, както и поради по-високата честота на хемоглобинопатии. При анемия се повишава активността на възпалението. Анемиите са една от причините за полови различия в честота на усложнения при коронарна атеросклероза (30, 338, 375, 435).

За разлика от пациентите от мъжки пол, при жените с депресия при остър коронарен синдром е налице по-висок риск от камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт, поради полови различия в реполяризационния резерв (166, 220, 238, 393, 406, 407).

Извод

При пациентите с остър коронарен синдром някои традиционни рискови фактори за атеросклероза са разпространени с различна честота в зависимост от пола. Предполага се, наличието на специфични за женския пол рискови фактори за ОКС.

1.2. Клинично представяне

Специфичната патоморфология и патогенеза на коронарната атеросклероза при жените определят особености в клиничната картина на острия коронарен синдром при този пол и съставляват част от половите различия при остра коронарна болест.

Проявите на исхемия при пациентите от женски пол се различават от класическите ангинозни оплаквания. Различното възприемане на болката от сърдечен произход, интерпретиране, съобщаване на симптомите и характерни за този пол патогенетични механизми на исхемичните епизоди, обясняват по-честата изява на атипични стенокардни симптоми (79, 316). При диабетици и възрастни е описана промяна във възприемането на болката на нивото на аферентните рецептори, зависими от нервния растежен фактор (NGF), продукти на неезимното гликиране, ядрения фактор каппа В (NF-kB) (316). Жените с ОКС са по-възрастни и честотата на захарен диабет в тази група е по-висока. Може да се предположи, че при тях ще има модулиране на болковите усещания чрез посочените механизми. По-високите нива на ендорфините във връзка с ендогенна секреция на естрогени и прогестерон при жените, вероятно са друг фактор за променена ноцицепция на нивото на мозъчната кора при тях и за по-честите епизоди на „тиха” исхемия (20, 316).

В част от проучванията откриваме данни за съществуването на полови различия по отношение на социални и културни фактори (склонност за съобщаване на симптомите и липса на усещане за риск), които вероятно са от значение за различно описание на стенокардната болка при индивидите от двата пола, въпреки еднаквите им възприятия.

В същото време, по-голямата честота на безпокойство и депресия при жените може да обясни характеризирането на ангинозните симптоми, като по-интензивни и по-продължителни (20, 316). В проучвания при описание на ангинозните пристъпи жените съобщават по-голям брой симптоми (4, 230). Преобладават изследванията, в които информация във връзка с клиничната картина е получена ретроспективно. Това е възможен източник на грешки. Изследване на симптомите по време на перкутанна интервенция от Маскау и сътр. демонстрира, че типичната стенокардна болка, броя и вида на атипичните симптоми по време на исхемичните епизоди, както и обективната изява на исхемия (честота и степен на отклонение на ST сегмента в ЕКГ записи), не се различават сигнификантно във връзка с пола. В хода на ангинозните пристъпи жените съобщават по-често само два атипични симптома: недостиг на въздух и болки в долната челюст и шията. Извън периодите на исхемия, те са склонни да си припомнят по-голям брой оплаквания (230). Според Маскау и сътр. липсата на полови различия в симптоматиката, при двата пола по време на исхемия, се дължи на по-кратките периоди на раздуване на балон в коронарните артерии в изследваната група жени (230). В проучване със сходен дизайн Тамуга и сътр. получават същите резултати (липса на сигнификантни различия в честотата на изява на типична стенокардна симптоматика между двата пола), но при еднаква продължителност на оклузия в интервенираната артерия. Тази зависимост не се променя при отчитане тежестта на коронарната атеросклероза, възрастта, честотата на тютюнопушене и захарен диабет (383).

Както вече беше отбелязано, жените с остър коронарен синдром са по-възрастни и имат по-често придружаващи хронични заболявания (26, 214, 350, 393, 405). При тях се наблюдава забавяне на необходимото лечение, поради по-късно осъществен първи медицински преглед, по-рядко провеждане на насочени изследвания за поставяне на диагнозата остър коронарен синдром и високата честота на негативни ензимни маркери за некроза (13, 39, 208, 414). В резултат, при хоспитализацията те са в по-увредено състояние, по-често с белези на остра левостранна сърдечна недостатъчност (Killip > II клас), независимо от по-ниската честота на предходна систолна дисфункция (39, 65, 208).

Жените имат по-рядко анамнеза за преживян миокарден инфаркт, реваскуларизация или аорто-коронен байпас и по-малко критични стенози при ангиографско изследване (65, 136, 139). Аутопсионни проучвания на пациенти, починали от остър коронарен синдром, показват, че при еднакъв плаков товар, за разлика от мъжете, те са с по-разпространена коронарна болест - по-изразена възпалителна съдова инфилтрация (132, 209). Във възрастта до 65 години, мъжете имат сигнификантно по-голям брой атероми, по-голям обем на атеросклеротичните плаки, по-малко фиброзни плаки. Острите коронарни синдроми при необструктивна коронарна болест и коронарните ерозии, като причина за фатален миокарден инфаркт се установяват по-често при пациентите от женски пол (136, 209). Наличието на атероми с тънки фиброзни шапки, а не минималната площ на лумена на атеросклеротичните плаки, е със специфични прогностично значение за женския пол, след преживян коронарен синдром (209).

Нестабилната стенокардия и острият коронарен синдром без ST елевация са преобладаващите форми на остра коронарна болест при този пол, поради по-висока честота на субендотелна исхемия при левокамерна хипертрофия и механизми за остър

коронарен синдром, различни от плаковата руптура и острата коронарна тромбоза (спонтанната коронарна дисекция, синдром на апикално балониране, коронарен микросъдов спазъм) (138, 208).

Извод

Независимо от високата честота на остър коронарен синдром без ST елевация, необструктивна коронарна болест и съхранена левокамерна систолна функция, при хоспитализацията за остър коронарен синдром жените са в по-увредено общо състояние (по-често с придружаващи хронични заболявания и остра левостранна сърдечна недостатъчност).

1.3. Лечение

Жените с коронарна болест получават по-рядко доказалото ефективност в големи проучвания медикаментозно лечение (23, 65, 75). Назначаването на бета-блокери, ACE-инхибитори, липидопонижаваща терапия и аспирин при тях е неоптимално (2, 23, 75). Неефективното използване на определени класове антиисхемични медикаменти е мотивирано от страх от нежелани странични ефекти на терапията, които се изявяват по-често при пациентите от женски пол във връзка с напредналата възраст и високата честота на застойна сърдечна недостатъчност. Неадекватното диагностициране и рисковата стратификация, отчасти свързани и с решението да не провежда инвазивно изследване при хоспитализираните жени, са други причини за неуспешно приложение на антиангиозната терапия (23, 25, 75, 90).

На настоящия етап няма съобщения за различна ефективност, свързана с пола на пациента по отношение на лечението с бета-блокери и нитрати (161, 176). Тези класове медикаменти се препоръчват, съответно за вторична профилактика и облекчаване на ангиозните симптоми при исхемия след остър коронарен синдром в отсъствие на контраиндикации.

Терапията със статини подобрява дългосрочната прогноза. Препоръчва се ранното ѝ назначаване при всички пациенти с остър коронарен синдром. Поради относително по-малката честота на включване на жени в клинични проучвания, ползата от лечението със статини при тях доскоро не беше доказана. Проучването PROSPER, в което са еднакво представени пациенти от двата пола с анамнеза, рискови фактори и известна съдова болест, отчита положителен ефект от статиновата терапия само в групата на мъжете със съдова болест (350). Резултатите от PROVE IT-TIMI 22 показват еднаква степен на редукация на исхемичните усложнения и смъртността при двата пола, а от SATURN - по-изразено забавяне развитието на коронарна атеросклероза при пациентите от женски пол, на фона на интензивно лечение с росувастатин и аторвастатин (308, 315, 389). Жените са предразположени към изява на странични ефекти при терапия с този клас липидопонижаващи медикаменти (234). Въпреки това, при краткосрочно проследяване, половоспецифичният ефект на статините според последното проучване не отслабва, вероятно поради ниската честота на регистрирани нежелани лекарствени реакции (234).

ACE - инхибиторите и анготензин II (AT II) - рецепторните блокери (ARB) понижават сходно риска за камерно ремоделиране и подобряват преживяемостта след

миокарден инфаркт (176, 413). Фармакологичната блокада на ренин-ангиотензин алдостероновата система е индицирана при всички пациенти с левокамерна дисфункция след остър коронарен синдром или с придружаващ захарен диабет, артериална хипертония. Преобладават данните за еднаква ефективност, независимо от пола на тези два класа медикаменти (129). По-нови изследвания демонстрират антиатерогенни ефекти на ACE инхибиторите, които не са свързани с влиянието им върху левокамерната систолна функция (126). Инхибирането на ангиотензин-конвертиращия ензим променя баланса между нивата на АТ-II и брадикинина, в резултат на което се установява понижен оксидативен стрес, възпаление и апоптоза в съдовия ендотел. Проучванията EUROPA и SMILE демонстрират забавяне прогресията на атеросклерозата, както и редуция на риска за сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, реваскуларизация, инсулт на фона на терапия с ACE инхибитори (125, 126). От друга страна половообусловени различия в отговора на брадикинин, зависими от нивата на 17β -естрадиол при жените, обясняват различна степен на ефективност при двата пола на този клас медикаменти, при използването им за вторична профилактика на коронарната болест (419). Според резултатите от проучването SMILE, Zofenopril понижава риска от смърт след остър коронарен синдром по-ефективно при мъжете (125).

Използването на аспирин е свързано с различна степен на редуция в зависимост от пола в риска от определени неблагоприятни съдови събития: при мъжете се регистрира по-голямо понижение в честотата на миокарден инфаркт, а при жените - от инсулт и сърдечно-съдова смърт (61). Тромбоцитните антиагреганти (АДФ-рецепторните антагонисти и GP 2b/3a инхибиторите), прибавени към лечението с аспирин понижават по-ефективно тромботичните инциденти и сърдечно-съдовата смъртност след остър коронарен синдром. Според метаанализ на проучванията CURE, CREDO, CLARITY-TIMI 28, COMMIT и CHARISMA, за разлика от аспирина не се установяват значими половообусловени различия в антитромбоцитния ефект на АДФ-рецепторния антагонист клопидогрел. Честотата на нежеланите реакции е също еднаква при двата пола (с незначимо нарастване на големите кръвоизливи при жените) (61).

Проучването TRITON-TIMI 18, сравнява действието на празугрел и клопидогрел, всеки от тях в комбинация с аспирин, при пациенти с остър коронарен синдром. То показва еднакво понижение на неблагоприятните сърдечно-съдови събития, независимо от пола при използването на двете комбинации, но за сметка на повишен риск за животозастрашаващи кръвоизливи при жените на фона на терапия с празугрел (415). Според PLATO обратимият АДФ-рецепторен антагонист тикагрелор редуцира в по-голяма степен в сравнение с клопидогрел, честотата на сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, стентови тромбози и общата смъртност при пациентите с остър коронарен синдром. При лечение с тикагрелор не са регистрирани половообусловени различия в клиничните ползи, както и във връзка с риска от кървене (169).

Метаанализ на шест проучвания (PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON-A, PARAGON-B, PURSUIT, GUSTO-IV ACS) с използването на GP 2b/3a инхибитори самостоятелно или в комбинация с хепарин при нестабилна стенокардия и ОКС без ST елевация демонстрира половоспецифично при пациентите от мъжки пол редуция на 30-дневната смъртност. При пациентите от женски пол се отчита полза от провеждането на

терапия с GP 2b/3a инхибитори, единствено в подгрупата с повишени ензимни маркери за миокардна некроза (66).

Прибавянето на нискомолекулни хепарини към антиагрегантната терапия при остър коронарен синдром, е свързано с подобрена краткосрочна прогноза в сравнение с използването на нефракциониран хепарин. Проучването FRISC демонстрира значителна редукция на риска от смърт и нов миокарден инфаркт с далтепарин, с еднаква при двата пола ранна полза от лечението (227). Европейското ръководство за лечение на остър коронарен синдром препоръчва използването на синтетичния пентазахарид фондапарин с предимство при жени, които са рискова група за кръвоизливи при антиагулантна терапия, поради по-добрия му профил на безопасност (150, 401).

Женският пол е независим фактор за повишена честота на кръвоизливи при прилагане на GP 2b/3a инхибитори при остър миокарден инфаркт. Анализ на проучванията ACUTY и ISAR-REACT 4 показва, че лечението с директния тромбинов инхибитор бивалирудин в сравнение с GP 2b/3a инхибитори, които са използвани самостоятелно или в комбинация с хепарин при инвазивно лечение на ОКС без ST елевация, редуцира в еднаква степен при двата пола честотата на смърт, миокарден инфаркт и спешна реваскуларизация (252, 366).

Фибринолитичната терапия има благоприятен ефект, независимо от пола на пациента (381). Приложението ѝ при жени с остър миокарден инфаркт е по-ограничено, поради забавяне на първия медицински контакт и по-висок риск от кръвоизливи (250, 381). Въпреки по-ниския риск за перинфарктни усложнения с катетър-базирана реваскуларизация в сравнение с фибринолитичната терапия, женският пол се свързва с неоптимално използване на ранното инвазивно лечение (25, 75, 90, 139).

Преобладават проучвания, според които исхемичните инциденти (реваскуларизации, повторен миокарден инфаркт, смърт) след остър коронарен синдром са по-чести при женския пол (2, 4, 25, 65, 177, 208, 214, 251, 298, 379). Тази зависимост се обяснява до голяма степен с влиянието на възрастта, високата честота на придружаващи хронични заболявания и усложненията от терапията. При остър миокарден инфаркт, жените по-млади от 55 години имат значително по-лоша прогноза от тази на мъжете в същата възрастова група, независимо от рисковите им характеристики (85, 288, 393).

При остър коронарен синдром без ST елевация вида на терапевтична стратегията при женския пол, може да определя по-лош клиничен изход (23, 208, 378). В проучването FRISC II ранната инвазивна терапия не редуцира риска от бъдещи коронарни инциденти при пациентите от женски пол и този резултат е потвърден в проучването RITA - 3 (90, 203). Според FRISC II по-лошата прогноза при рутинно инвазивно лечение, се дължи на по-високата смъртност в групата на жените, подложени на спешна оперативна реваскуларизация (203). Метаанализ на проучвания, който включва данни от OASIS-5, както и данни от регистъра SWEDENHEART показват, че жените нямат полза от рутинното първично стентирание при остър коронарен синдром без ST елевация (23). При тях то е свързано с тенденция за повишена честота на перипроцедурни усложнения и смърт (23, 208, 378). Полза, сходна с тази при пациентите от мъжки пол, се отчита само при еднаква тежест на коронарната болест и еднакъв тип реваскуларизация (23). По-различни данни са получени в проучването TACTICS TIMI-18. То отчита тенденция за

положителен ефект от ранната инвазивна стратегия в подгрупата на жените с остра коронарна болест и повишен тропонин (139). Видът на острия коронарен синдром е свързан също с половите различия в успеха на инвазивното лечение. Първичната перкутанна интервенция при остър миокарден инфаркт понижава значимо риска от реинфаркт и смърт в еднаква степен при пациентите от двата пола (105, 177, 250, 379, 393).

Инвазивното лечение на острите коронарни синдроми при жените се асоциира с по-голяма честота на съдови усложнения (коронарни дисекации, големи хематоми, остра тромбоза), изискващи оперативно лечение (122, 208, 252). Напредналата възраст, пониското телесно тегло, половообусловени различия в отговора на антикоагуланти, пониският креатининов клирънс, по-голямата честота на хепарин-индуцирана тромбоцитопения, са предразполагащи фактори за кръвоизливи на фона на антитромботична терапия при пациентите от женски пол (124, 208, 401). Кръвоизливите активират процесите на възпаление и тромбоза, което заедно с прекъсването на антитромботичната терапия, поради активното кървене, определя повишен риск от исхемични събития (22). Според проучването EASY радиалният съдов достъп също води до по-висока честота на кръвоизливи при пациентите от женски пол (388). Използването на медикамент-излъчващи стентове понижава, без значими полови различия, риска за перипроцедурни усложнения в сравнение с непокритите метални стентове (367). Въпреки значителното редуциране на съдовите усложнения при катетър-базирана реваскуларизация, в резултат на усъвършенстване на използваните технически средства, честотата им остава по-висока при пациентите от женски пол (208). Другите усложнения на инвазивното лечение на острия коронарен синдром (перипроцедурен миокарден инфаркт, ритъмни и проводни нарушения, смърт) са зависими от вече изброените фактори, както и от забавянето на хоспитализацията, ангиографската тежест на обструктивната коронарна болест, гликемията при приема, възпалителната активност (нива на hsCRP), предходна анемия (14, 53, 62, 342).

Изводи и дефиниране на проблема

Особености в рисковия профил, патоморфологията на коронарната болест, симптомите и лечението при пациентите от женски пол са причина за половобусловените различия в клиничното представяне, лечение и прогноза при остър коронарен синдром.

2. Полови хормони – 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат

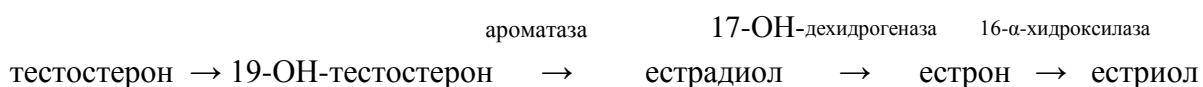
Всички стероидни хормони са производни на циклопентанперхидрофенантрена (норестран). В зависимост от структурата (броя на въглеродните атоми, C - атоми), половите стероиди се разделят в три главни групи - гестагените (прогестерон и др.) са C-21 стероиди, андрогените (тестостерон, дихидротестостерон, дехидроепиандростерон, андростендион и др.) - C-19 стероиди, а естрогените (естрадиол, естрон, естриол) са C-18 стероиди. Въпреки че, половите хормони могат да бъдат синтезирани от прекурсори на холестерола, главният източник за гонадната стероидогенеза са плазмените липопротеини.

2.1. Синтез на надбъбречни андрогени и естрогени

Андрогените, синтезирани в надбъбрека са дехидроепиандростеронът (DHEA), дехидроепиандростерон-сулфатът (DHEA-S) и андростендионът. Надбъбречните естрогени са естрадиолът (E2) и естронът (E3).

Синтезът на надбъбречни андрогени се извършва в няколко етапа от холестерол и прегненолон. Премахва през прогестерон, DHEA, DHEA-S и андростендион, като се катализира от няколко ензима, един от които е 3- β -хидроксистероид дехидрогеназата (3- β -HSD).

Изключително малки количества естрогени се секретират от надбъбречните жлези. Маснатата тъкан съдържа значително количество ензими за синтез на естрогени. Субстрати за естрогенната продукция в маснатата тъкан са DHEA, DHEA-S и андростендион, след трансформиране в тестостерон с участието на ензима ароматаза:



2.2. Регулация на надбъбречната продукция на полови хормони

Адренкортикотропният хормон (АСТН), произвеждан от кортикотрофите в предния дял на хипофизата, е основният регулатор на андрогенната и кортизолова продукция. При пациенти с протрахирано, критично за живота състояние понижението на нивата на DHEA и DHEA-S е резултат от пренасочването на метаболизма в надбъбречната кора от синтез на полови стероиди към синтез на минерал- и глюкокортикоиди или от увреждането ѝ при персистиращата хипотония и хипоперфузия (100, 294).

2.3. Овариална стероидогенеза

Яйчникът е главният източник на естрадиол (E2) - естрогенът с най-голяма плазмена концентрация при жените в репродуктивна възраст. Овариалната стероидогенеза започва с конверсията на холестерола в прегненолон и продължава по два пътя: Δ -5 пътя, към 17-OH-прегненолон и DHEA и Δ -4 пътя (доминиращ), към прогестерон, 17-OH-прогестерон и андростендион. Андрогените са основен прекурсор на естрогените в тека-клетките на овариалната тъкан. Тестостеронът се включва в реакции, които протичат в гранулозните клетки на яйчниковите фоликули, при което се получава естрадиол. Естронът (E1) е другият естроген, който се секретира в значителни количества от яйчника. Синтезът на естрона преминава през естрадиол. Естриолът (E3) се получава чрез периферна конверсия на биологично по-активните естрогени: естрадиол и естрон. Той не представлява секреторен продукт на яйчника. Тестостеронът е продукт и на двата пътя. При здрави жени в репродуктивна възраст плазмените концентрации на естрадиола, в зависимост от фазата на маточния цикъл, са в следните граници: 231-606 pmol/l – фоликуларна фаза; 536-1930 pmol/l – овулаторна фаза и 250-719 pmol/l – лутеинова фаза. Нормалните нива на плазмен естрадиол при жените след менопауза са: 0-136 pmol/l.

Основните андрогени, произведени от яйчника са DHEA, андростендион и тестостерон. Свободните андрогени се превръщат в маснатата тъкан в свободни

естрогени. В женския организъм надбъбречните жлези представляват основен източник за циркулиращите андрогени. Много малки количества андростендион, DHEA и DHEA-S могат да се конвертират в тестостерон в самата zona reticularis на надбъбрека. Двадесет и пет процента от тестостерона в женския организъм се секретират непосредствено от надбъбрека и яйчника. Приблизително 50% от тестостерона се дължи на периферната конверсия на андростендиона. Въпреки че, DHEA и DHEA-S се секретират в най-големи количества, по-важен надбъбречен андроген е андростендионът, тъй като в периферията по-лесно се превръща в тестостерон и дихидротестостерон. Жените с централен тип затлъстяване имат по-високи андрогенни нива, които могат да осигурят, дори в постменопаузалния период, нива на естрогени близки до тези в репродуктивния период. При жените нормално секрецията на общия тестостерон е много ниска, независимо от фазата на менструалния цикъл - 0,49-2,64 nmol/l.

Над 90% от DHEA при жените има надбъбречен произход. Под действие на сулфокиназата DHEA се превръща в DHEA-S още в надбъбрека. Нормалните нива на DHEA-S при двата пола са зависими от възрастта. При здрави жени плазмените концентрации на DHEA-S са: 0,8-5,4 $\mu\text{mol/l}$ (за възрастта 50-59 г.); 0,4-3,5 $\mu\text{mol/l}$ (за възрастта 60-69 г.) и 0,5-2,4 $\mu\text{mol/l}$ (за възрастта 70-79 г.).

2.4. Регулация на овариалната стероидогенеза

Адекватната овариална стероидогенеза се осъществява от двата гонадотропни хормона на предния дял на хипофизата – лутеинизиращ (LH) и фоликулостимулиращ (FSH). Важна функция на LH е стимулиране на навлизането на холестерола в митохондриите - началният етап на стероидогенезата. Под действието на LH текалната тъкан произвежда андрогени, които чрез FSH-индуцирана ароматизация (катализирана са от ензима CYP19A1 - ароматаза), се превръщат в естрогени в гранулозните клетки.

2.5. Тестикуларна стероидогенеза

Синтезът на андрогените в Лайдиговите клетки на тестисите – се осъществява по два пътя Δ -5 пътя и Δ -4 пътя. Те са идентични с описаните при овариалната стероидогенеза, като се предполага, че за разлика от женските гонади, в тестисите Δ -5 пътят е доминиращ. В Лайдиговите клетки се произвеждат и малки количества 17β -естрадиол с участието на ензима ароматаза. Повече от 95% от тестостерона в кръвообръщението се образува в половите жлези и около 5% от надбъбречната кора. Нормално плазмените нива на тестостерон при мъжете са: 8,36-26,7 pmol/l, а на естрадиол - 0-191 pmol/l.

Самите надбъбречни андрогени имат малка андрогенна активност, но се превръщат в периферните тъкани в по-мощните андрогени - тестостерон и дихидротестостерон. Нормалните концентрации на DHEA-S при мъжете също се променят с възрастта и са: 1,9-8,4 $\mu\text{mol/l}$ (във възрастта 50-59 г.); 1,1-7,9 $\mu\text{mol/l}$ (във възрастта 60-69 г.) и 0,8-4,8 $\mu\text{mol/l}$ (във възрастта 70-79 г.).

2.6. Регулация на тестикуларната стероидогенеза

Биосинтезът на тестостерон в Лайдиговите клетки е под контрол на LH. FSH не участва пряко в регулацията на андрогенната стероидогенеза при мъжа. Половите

хормони (тестостерон, естрадиол), от своя страна, упражняват отрицателна обратна връзка на ниво хипоталамус и хипофиза.

2.7. Молекулни механизми на действие на половите хормони

Действието на стероидните хормони на субклетъчно ниво е свързано с регулирането на синтеза на протеини. За да изпълнят функциите си, стероидните хормони се свързват с рецептори в клетъчната цитоплазма, които имат висок афинитет за съответния хормон. Последва трансфер на хормон-рецепторния комплекс в клетъчното ядро. Естрогенните и андрогенните рецептори са транскрипционни фактори - те взаимодействат с регулаторни области в ядрената ДНК, като активират или потискат експресията на определени гени. Предполага се, че половите хормони могат да осъществяват някои от ефектите си чрез бърз, независим от експресията на гени механизъм, с участието на рецептори на повърхността на клетката (402). При двата пола действието на андрогените, след попадането им в клетката, в зависимост от вида на прицелните органи, може да се реализира по три различни пътя. Например в цитоплазмата на клетки на простатната жлеза и кожата, преди да се свърже с андрогенния рецептор, тестостеронът се превръща в дихидротестостерон (DHT) – реакция, която се катализира от ензима 5 α -редуктаза тип 1 и 2 (137). Подобна конверсия на тестостерон до андрогени (DHT и др.) е доказана и в клетки на съдовата стена, но биологичните последици от нея остават неясни на настоящия етап (133, 259, 274). В други тъкани (главния мозък и костите) действието на тестостерона се променя вътреклетъчно, поради метаболизирането му до естрадиол, който се свързва с вътреклетъчните естрогенни рецептори. Според голям брой изследователи, тази конверсия обяснява протективните ефекти на андрогените при мъжкия пол. Чрез имунохистохимични изследвания е доказано наличието на ароматаза и естрогенни рецептори в човешки коронарни артерии (110). В някои тъкани (скелетната мускулатура) тестостеронът реализира ефектите си непосредствено, без превръщане в други хормони. Само малка фракция от тестостерона (<5%) претърпява описаните три типа локална трансформация в тъканите. Вътреклетъчното превръщане на тестостерона в други хормони усилва или променя напълно биологичното му действие.

Ефектите на половите хормони могат да бъдат модулирани от полиморфизми в гените за техните рецептори и ензимите, участващи във вътреклетъчната им трансформация. Броят на нуклеотидните CAG повтори в определен участък на гена за андрогенния рецептор корелира негативно с чувствителността към действието на андрогените. По-малкият брой CAG повтори е причина за по-слабо свързване на андрогените със специфичния им рецептор, в резултат на което се изявяват рискови фактори за коронарна болест - неблагоприятен липиден профил (ниски нива на HDL) и нарушена съдова реактивност (434). Единичен нуклеотиден полиморфизъм (G1733A) в гена за андрогенния рецептор се асоциира специфично при женския пол с предразположението за ранна коронарна болест (29). В едно проучване вариантен алел на гена, кодиращ ароматазата се асоциира с нарастване на риска от смърт, миокарден инфаркт и инсулт при изследваните мъже с преживян остър коронарен синдром и в същото време определя по-ниска честота на описаните неблагоприятни събития при

пациентите от женски пол (52). Някои проучвания доказват, че активирането на естрогенния рецептор (ER α) при миокарден инфаркт корелира с по-ограничени инфарктна зона, активност на възпалението и оксидативен стрес. Връзката на често срещаните генни полиморфизми на този рецептор -397T>C и 351A>C с миокардния инфаркт остава непотвърдена в научни изследвания (330). Допълнителни проучвания на клетъчното действие на половите хормони могат да изяснят ролята на тези стероиди във връзка с коронарната болест.

2.8. Полови хормони и риск за изява на остра коронарна болест - епидемиологични проучвания

Според наскоро публикуван анализ на Copenhagen Heart Study екстремно ниските нива на естрадиол се асоциират с риска за изява на коронарна болест при женския пол (58). В обсервационни проучвания се описва и негативна корелация между продължителността на ендогенната секреция на естрогени и риска от миокарден инфаркт при този пол (34, 334). Оптималната продължителност на действието им при жените е свързана не само с късна възраст на настъпване на остър миокарден инфаркт, но и с по-нисък риск от повторен инфаркт (334). За характеризиране на понятието „ранна менопауза” в различните проучвания се посочва различна възраст. Поради това, някои изследователи установяват само умерена връзка между коронарната болест и постменопаузалното състояние. Тази зависимост е по-изразена при изкуствено предизвикана менопауза (178, 293, 334).

В друга група проучвания персистирането на по-високи от средните нива на ендогенните естрогени при възрастни жени е предразполагащ фактор за остър миокарден инфаркт (115, 293). В тази връзка менопаузата с късно начало (след 55-годишна възраст) също се асоциира, от някои изследователи с риск за остър коронарен синдром (293). Следователно, получените към момента научни доказателства за ролята на естрогените в патогенезата на острата коронарна болест са недостатъчни и противоречиви.

При жени с клинични и лабораторни данни за PCOS рискът за нефатален миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смърт са повишени (348). При, тях по-често, се установява сигнификантна и многосъдова коронарна болест в постменопаузалния период, а ангиографската степен на обструктивната атеросклероза корелира позитивно с високите нива на свободен тестостерон (348). Дори в отсъствие на хиперандрогенно състояние е налице тенденция за по-високи нива на тестостерон при пациентки в пери- и постменопауза с остър миокарден инфаркт в сравнение с контролни групи (115, 136, 211). За разлика от естрогените отклоненията от нормалните плазмени концентрации на общ и свободен тестостерон са свързани допълнително с риск за усложнения при установена коронарна болест (реинфаркт, реваскуларизации и смърт) при женския пол (58, 211).

Три са големите проучвания при жени, проведени в последните години, които изследват зависимостта между ендогенните нива на DHEA-S и вероятността от смърт в резултат на остър коронарен синдром. Първоначалният анализ на най-продължителното проучване - Rancho Bernardo Study показва повишена честота на фатални миокардни инфаркти в групата на изследваните жени с по-високи от средните нива на DHEA-S. Тази закономерност отслабва до статистически незначима, след отчитане влиянието на

влиятието на възрастта, фамилната анамнеза за исхемична болест на сърцето и други рискови фактори за атеросклероза (46). Според Shufelt и сътр. ниските нива на DHEA-S при жените корелират, зависимо от тежестта на коронарната болест, с повишена смъртност от миокарден инфаркт (351). Само в едно голямо проучване, високите ендогенни концентрации на DHEA-S, се асоциират специфично с риск за нефатален остър коронарен синдром в групи жени, предимно в постменопауза (291). Наличните научни данни са недостатъчни да докажат непосредствена връзка между ендогенната секреция на DHEA-S и острата исхемична болест при женския пол.

Данните за зависимост между нивата на половите хормони и изявата на коронарна болест при мъжкия пол са противоречиви (300, 301). След преживян миокарден инфаркт в млада възраст (преди 40 години), нивата на общия и биоактивния тестостерон са пониски при пациентите от мъжки пол в сравнение с контролни групи, при сходни концентрации на общ и свободен естрадиол (344). След 50 години, при мъжете сигнификантното повишение на общия и свободен естрадиол, а не нивата на андрогените корелира позитивно с риска от миокарден инфаркт (344). Нови проучвания показват необходимост от бъдещо изследване на проблема. В едно наскоро проведено популационно-базирано изследване на 3 650 мъже на възраст 65 г. рискът за коронарна и мозъчно-съдова болест е свързан не само на крайно ниските, но и с високите ендогенни плазмени концентрации на общ и биоактивен тестостерон (357).

При мъжкия пол наличните научни данни показват, както липса на връзка, така и зависимост между ниските, но в референтни граници нива на DHEA-S с риск за фатален миокарден инфаркт (33, 202, 273). Едно малко проучване демонстрира, че този слаб андроген е в по-високи от средните плазмени концентрации при мъжете с коронарна атеросклероза (155).

2.9. Патифизиология на коронарната атеросклероза – роля на половите хормони

С експериментални изследвания е установено, че 17β -естрадиолът, тестостеронът и дехидроепиандростерон-сулфатът регулират клетъчни и молекулни механизми, свързани с развитието на коронарната болест. Ефектите на 17β -естрадиола - антиисхемичен, понижаване на оксидативния стрес, противовъзпалителен и при увреда на съдовата стена, обясняват протективната му роля в процеса на атеросклероза при женския пол (254, 341, 374, 399).

Тестостеронът е силен коронарен вазодилататор. В проучвания при мъже високите плазмени концентрации са свързани с повишен праг за исхемия (283). При този пол терапията с тестостерон коригира рискови фактори, като хиперхолестеролемиа и затлъстяване. Тя е свързана с редуция на повишените нива на проинфламаторни цитокини при захарен диабет и метаболитен синдром (236). Въпреки това, голям брой експериментални изследвания предоставят доказателства, че тестостеронът има проатерогенен потенциал. Този ефект се обяснява основно с по-интензивната апоптоза в в ендотела, понижението в броя на прогениторните клетки и развитието на ендотелна дисфункция (67, 131). Тестостеронът благоприятства прогресията на съдовите стенози, коронарната атеротромбоза и исхемично-реперфузионното увреждане при миокарден инфаркт (133, 168, 189). При установена коронарна болест нивата на андрогените се

понижават допълнително, поради нарушен синтез, под влияние на персистиращо повишените нива на възпалителните цитокини (248).

Изследвания на ефектите на DHEA и неговия сулфатен естер - DHEA-S, предимно чрез експериментални модели показват, че този слаб надбъбречен андроген би могъл да има атеропротективен потенциал при човека. Предполага се, че DHEA и DHEA-S благоприятстват синтеза на азотен оксид (ендотел протективен ефект), инхибират експресията на адхезионни молекули за левкоцитите в съдовата стена, повлияват негативно нивата на възпалителните цитокини (противовъзпалителен ефект), имат аниоксидантни свойства (24, 190, 223, 226, 420).

С напредването на възрастта, при индивиди от двата пола без известна исхемична болест на сърцето се установява връзка между нивата на ендогенните естрогени и повишението на маркерите на възпалението (левкоцити, фибриноген, високосензитивен С-реактивен протеин - hsCRP, интерлевкин-6 - IL-6) (233, 270, 369). Bowling и сътр. за пръв път демонстрират, че възрастта е в състояние да модулира ефектите на женските полови хормони върху възпалението, независимо от пола. Естрадиолът потиска образуването на възпалителни цитокини от клетки на млади опитни животни и усилва възпалителната реакция при възрастни (68). Bowling и сътр. изказват предположението, че при възрастни индивиди естрогените съдействат за развитието на атеросклероза, като активират специфично възпалението. Данни за подобен провъзпалителен ефект, свързан с ниски ендогенни плазмени концентрации на тестостерон при мъжете и високи андрогенни нива в постменопаузалния период при жени, са получени в няколко големи наблюдателни проучвания (130, 233, 270, 369).

2.10. Полови хормони и тежест на коронарната атеросклероза

Част от проведените към момента изследвания сочат негативна зависимост на плазмените нива на естрадиол с разпространението и степента на коронарните стенози при пациентите от женски пол (302, 334). Подобна закономерност се установява и в проучвания на пациенти с остър коронарен синдром, анализирани независимо от пола (147). При възрастни мъже високите концентрации на този естроген са свързани с риска за прогресия към обструктивна коронарна атеросклероза, но без ясна корелация на нивата му с ангиографската тежест на атеросклерозата (77, 344, 354).

Тестостерон и дихидротестостерон близки до максималните референтни нива, се асоциират с високостепенна и разпространена коронарна атеросклероза при женския пол (302, 349, 409). Противоположна е зависимостта между атеросклеротичния плаков товар и плазмените концентрации на андрогените при мъжете (113, 300, 344). Изследванията, проведени към момента показват, че високите ендогенни нива на дехидроепиандростерона и неговият сулфатен естер са свързани слабо и зависимо от пола и други фактори с патологичните промени при коронарна атеросклероза (102, 351).

2.11. Връзка на половите хормони със загубата на витален миокард при ОКС

Половите хормони естрадиол и тестостерон имат противоположно влияние върху процесите на апоптоза и активността на възпалението при исхемия-реперфузия. Потенциалът на естрогените да потискат апоптозата и възпалението, като повлияват

активността на ендогенни антиоксиданти и вътреклетъчни сигнални системи, вероятно е в основата на по-ограничено исхемично-реперфузионното увреждане при женския пол (7, 78, 305). При същите условия хиперандрогенемията се асоциира с по-голяма загуба на миокард (68, 399).

Резултатите от обсервационните проучвания се различават значимо от изложените експериментални данни. При мъже с нестабилна стенокардия и остър миокарден инфаркт се установява позитивна корелация между плазмените концентрации на естрадиол и тези на маркерите за миокардна некроза (СРК, LDH) (84). Високите нива на този естроген са свързани с „no-reflow“ и обширна миокардна некроза при жени с остър коронарен синдром и проведено инвазивно лечение (116). От издирените проучвания получихме само индиректни доказателства за зависимост между нивата на общия тестостерон и големината на инфарктната зона (84). При мъже с остър миокарден инфаркт хипотестостеронемията (нива на $T < 2,5$ ng/ml) се асоциира с висока честота на неуспешна реперфузия при първична перкутанна интервенция (274).

2.12. Полови хормони и левокамерна дисфункция след ОКС

Експериментални модели с опитни животни показват, че тестостеронът предразполага към негативно миокардно ремоделиране след коронарен инцидент, а естрадиолът има противоположен ефект, независимо от пола (82). Тези резултати наподобяват само част от получените от интервенционални проучвания при здрави индивиди (217, 331, 356). Едно проучване при стабилна стенокардия демонстрира връзка между ниските нива на биоактивен тестостерон с влошената систолна функция на лявата камера при изследваните пациенти от мъжки пол (113). Не открихме данни в литературата за ефект на DHEA-S във връзка със степента на миокардна некроза и нарушението на миокардната контрактилна функция при остър коронарен синдром (223, 226). DHEA-S е прекурсор на естрогените в миокарда и съдовата стена. Може да се предполага, че ефектът му върху левокамерното ремоделиране след инфаркт, ще е сходен с този на естрогените.

2.13. Полови стероиди - риск от исхемични усложнения след ОКС

Рискът от смърт, реинфаркт и исхемичен инсулт след остър коронарен синдром при хоспитализацията и дългосрочно проследяване е половообусловен и по-висок при женския пол, независимо от придружаващите високорискови характеристики, типа на реваскуларизация и реперфузионната терапия (25, 65, 76, 108, 214). При пациенти, помлади от 65 години с остър миокарден инфаркт и проведено инвазивно лечение, смъртността е по-висока в групата на жените (85, 288).

Половите хормони повлияват честотата на усложнения след коронарен инцидент и при двата пола. Високите ендогенни концентрации на биоактивната фракция на тестостерона и екстремно ниските нива на общия тестостерон са свързани с честотата на реинфаркти, реваскуларизациите и сърдечно-съдовата смъртност при жени в постменопаузалния период с коронарна болест (58, 211). При мъжете след миокарден инфаркт ниските ендогенни нива на общ и биоактивен тестостерон, както и на DHEA-S са прогностичен фактор за смъртността (44, 192, 236). Противоположна е зависимостта

между DHEA-S и честотата на смърт от сърдечен произход при пациентите от женски пол (46).

Налице са научни данни за полови различия, зависими от нивата на хормоните по отношение на риска за развитие и тежестта на мозъчното увреждане при мозъчен инсулт. Според експериментални данни само естрогените във физиологични плазмени концентрации при женския пол имат протективен ефект при мозъчно-съдова болест (240). Резултатите от обсервационни проучвания при човека демонстрират противоположни зависимости. Високите в референтни граници нива на естрадиол се асоциират с тенденция за повишена честота от мозъчен инсулт в групи жени в постменопаузалния период (340). Понижените в нивата на андрогените (тестостерон и дихидротестостерон) прогнозира, независимо от други фактори, риска от исхемичен инсулт при възрастни мъже (424).

Няколко са вероятните механизми, които опосредстват развитието на усложнения при коронарна болест при отклонения в нивата на половите хормони. Атеропротективното действие на естрогените при женския пол се обяснява основно с положителни ефекти върху метаболизма и интензивността на оксидативния стрес (254, 255). В същото време са налице данни, че нива на естрогените близки до максималните референтни граници са в състояние да акцелерират процеса на атеросклероза при възрастни чрез активиране на възпалението (68, 232, 233). Високите нива на биоактивен тестостерон, независимо от тези на общия тестостерон, са предразполагащ фактор за затлъстяване, дислипидемия, инсулинова резистентност, захарен диабет, метаболитен синдром и свързания с тях риск за атеросклероза при постменопаузални жени (211). Според същото изследване, ниските плазмени концентрации на общия тестостерон са показател за окултно системно заболяване или индикатор за субклинична сърдечна болест и това обяснява връзката им със смъртността при този пол (211). По-високите нива на тестостерон при мъжкия пол се асоциират с благоприятен сърдечно-съдов рисков профил - модифицират HDL, TG, телесното тегло, риска за захарен диабет (192). DHEA-S действа като андроген, поради което има кардиопротективен ефект само при мъжкия пол. Друга логична хипотеза, която да обяснява половоспецифичния сърдечно-съдов ефект на DHEA-S е, че той е източник на естрогени при възрастните мъже и осигурява сходни или по-високи нива на тези хормони в сравнение с жените в постменопауза (424).

Изводи и дефиниране на проблема

17 β -естрадиолът, тестостеронът и дехидроепиандростерон-сулфатът се асоциират с появата и прогресията и съдовите усложнения при коронарна болест при двата пола. Проведените към момента проучвания включват предимно пациенти със стабилна стенокардия. Налице са малко данни за участието на половите хормони в миокардното увреждане при остър коронарен синдром. Влиянието им върху клиничния изход след коронарен инцидент (честотата на реинфаркт, ревакуларизация, мозъчен инсулт, смърт) също е слабо проучено.

3. Дислипидемии и оксидативно - модифицирани липопротеини с ниска плътност

3.1. Патогенетична роля на дислипидемията в развитието на ОКС

Съществува връзка между нивата на някои фракции на липидите и склонността към бърза прогресия на атеросклеротичния процес в резултат на ерозия или руптура на „уязвими“ коронарни плаки. Основната функция на липопротеините с висока плътност (HDL) е обратният транспорт на холестерола, от съдовата стена и останалите тъкани към черния дроб. Освен нея, HDL притежават и противовъзпалителна активност. HDL потиска, индуцираната от възпалителни цитокини експресия в артериалната стена на повърхностни молекули за адхезия на възпалителни клетки. Способността на HDL да инхибират апоптозата в ендотела е механизъм, свързан с понижен риск за коронарни ерозии и развитие на остър коронарен синдром. Установено е, че в острата фаза на миокарден инфаркт, HDL са загубили способност да инхибират апоптозата и възпалителната реакция в най-вътрешния слой на артериите (290, 323). Проучване с оптична кохерентна компютърна томография, проведена преди интервенционално лечение при пациенти с остър коронарен синдром показва, че ниските нива на HDL са свързани с наличието на тънки фибро-атероматозни шапки и нестабилни атеросклеротични коронарни плаки (290). Установената коронарна болест променя биологичните свойства на HDL и понижава плазмените им концентрации – процес, който се асоциира позитивно с честотата на исхемични събития след преживян коронарен инцидент (87, 118).

Патологично високите нива на триглицеридите играят роля за установяване на протромботично състояние. При пациенти с преживян миокарден инфаркт повишението на коагулационни (фактор VII) и антифибринолитични фактори (инхибитор на плазминоген активатор, PAI-1) корелира със степента на хипертриглицеридемия и с риска от реинфаркт (27). Интензивната липидопонижаваща терапия при тези пациенти нормализира нивата на HDL и TG, редуцира риска от повторни неблагоприятни съдови инциденти (368).

3.2. Влияние на острата възпалителна реакция върху липидния профил

Острата възпалителна реакция индуцира промени в липидния и липипропротеиновия метаболизъм (327). Плазмените нива на триглицеридите (TG) се повишават заедно с тези на липопротеините с много ниска плътност (VLDL) в резултат на чернодробна липогенеза. При персистиране на възпалителната реакция се понижава активността на липопротеинлипазата, поради инхибиране от цитокини, с което нараства скоростта на превръщане на LDL в TG и VLDL, плазмените нива на последните нарастват допълнително, а тези на LDL се понижават (327). Промяна в концентрацията на протеините, участващи в метаболизма на HDL при остро възпаление, е свързана с понижен обратен транспорт на холестерол от съдовата стена и повишен прием от макрофагите (327). Персистиращите промени в структурата, функцията и нивата на липопротеините настъпват след 48-мия час от началото на възпалителната реакция. Физиологичната роля на промените в липидния профил позволяват HDL да остане в тъканите, където служи за източник на регенерация (327).

3.3. Влияние на стероидните хормони върху нивата на серумните липиди

При мъже без установена исхемична болест нивата на общия и биоактивния тестостерон корелират позитивно с тези на HDL (149, 218) и негативно с общия холестерол (149), липопротеините с висока плътност (149) и триглицеридите (16, 148, 218). Повечето от посочените зависимости остават статистически сигнификантни, след отчитане на влиянието на възрастта, индекса на телесната маса, кръвно-захарните нива, артериалното налягане. Понижената ендогенна секреция на естрадиол при мъжкия пол нарушава нормалния синтез на атеропротективната липидна фракция HDL (36, 218). Според друго проуване високите естрогенни нива при възрастни мъже имат противоположен, проатерогенен ефект върху липидния метаболизъм (ниски нива на HDL и хипертриглицеридемия) (423). Нормални и горногранични плазмени концентрации на DHEA-S определят благоприятен липиден профил, основно също свързан с нивата на HDL и триглицеридите при мъжкия пол. Не липсват и данни за неутрален ефект на DHEA-S върху липидния метаболизъм (149, 423).

Резултатите от проучвания при пациенти с коронарна болест, показват, че промяната в отношението между плазмените концентрации на андрогените и естрогените, както и абсолютните нива на тези хормони модулират тежестта на нарушенията в липидния профил и съдовото засягане при коронарна атеросклероза (102, 344, 433). При пациенти от мъжки пол е налице негативна корелация между високите в нормални граници нива на естрадиол с тези на LDL и позитивна - с HDL холестерола. Понижението на общия тестостерон при коронарна болест при този пол се асоциира с хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия (344, 433). Получените към момента данни не са еднозначни. В проучвания при мъже с преживян миокарден инфаркт не се утвърждава връзка между нивата на половите хормони и дислипидемията (102).

Ефектите на естрогените върху липидния метаболизъм и оксидативния стрес при женския пол, благоприятстват късното начало и ниската честота на обструктивна коронарна атеросклероза (47, 54, 74, 205, 265). Преди настъпването на менопауза жените имат по-ниски нива на атерогенните липидни фракции - общ холестерол и липопротеини с ниска плътност, в сравнение с мъжете на същата възраст при по-високи плазмени концентрации на атеропротективната липидна фракция - HDL (74). Проследяване на ендогенните плазмени концентрации и липидите в различните фази на менструалния цикъл показва, че отделните фракции се променят значимо във връзка с промяната в нивата на естрадиола. За HDL корелацията с естрадиола е позитивна, а за TChol, LDL и TG – негативна (265).

В отсъствие на коронарна атеросклероза редуцията на ендогенната продукция на полови хормони с възрастта е свързана значимо с развитието на атерогенен липиден профил при женския пол (47, 48, 54, 74, 205, 272). Данните за връзката на половите хормони с липидните нива в постменопаузалния период са противоречиви. Според едни проучвания, след менопаузата ендогенните естрогени продължават да определят по-ниски нива на някои серумни липиди – TG и LDL (74). Ендогенните концентрации на естрогена, основният феминизиращ хормон в постменопаузата, корелират сигнификантно позитивно с нивата на атеропротективната фракция HDL (287). Заместителната хормонална терапия с естрогени коригира проатерогенната промяна на липидните нива в постменопаузалния период (272). От друга страна са налице проучвания, които показват, че високите нива на ендогенен естрадиол в този период са свързани с изявата

на дислипидемия (54). Връзката между нивата на ендогенните полови стероиди с промяната в липидния профил, при жени в постменопауза с нисък сърдечно-съдов риск, е зависима до голяма степен от други фактори - затлъстяване, инсулинова резистентност (54, 205, 417).

При пациенти от женски пол, нива на тестостерон в рамките на референтните корелират с повишен общ и LDL холестерол. Тази промяна в липидния профил се асоциира специфично с изявата на коронарна болест (183, 208). Изследвания предимно в постменопаузалния период показват, че DHEA-S няма значима роля за изява на дислипидемии (286, 423).

3.4. Участие на половите стероиди в липидния метаболизъм

Данните от експериментални проучвания показват, че половите хормони модулират активността на ензими, които участват в транспорта и метаболизма на серумните липопротеини. Типа на тази регулация е зависим от биологичния пол и възрастта на пациента. Нарушението на функциите им има значение за развитието на коронарна болест (35, 70, 162, 292). При мъже с миокарден инфаркт ниските ендогенни нива на тестостерон определят понижена активност на липопротеин-липазата, ниски нива на HDL и по-разпространена коронарна болест (70). Генен вариант на този ензим е свързан с по-висока честота на остър коронарен синдром при мъжете, независимо от възрастта и при жените в периода след менопаузата (70). За разлика от тези две групи, при жени в репродуктивна възраст, хомозиготи за вариантния алел на ензима, не се отчита повишен риск за коронарна тромбоза (162). Тези данни предполагат, че естрогените модулират половоспецифично връзката между генетично детерминираната активност на липопротеин-липазата и острата коронарна болест (162). Подобен половообусловен риск при мъжкия пол се установява за генни варианти на друг белтък, участващ в метаболизма на ендогенните липопротеини (холестерил-естер транспортния протеин, CETP) (292).

3.5. Дислипидемии – прогностично значение след ОКС

Дислипидемии се асоциират с честотата на неблагоприятни събития след ОКС. Хипертриглицеридемията и недостатъчното повишение на HDL на фона на терапия, при ниски нива на LDL са от значение за прогресията на стенозите в нереваскуларизираните коронарни артерии, честотата на ин-стенст рестенозите, повторния миокарден инфаркт, сърдечната и несърдечно-съдова смърт след ОКС (253, 426). За разлика от другите липидни фракции (LDL, VLDL, TG), ниските нива на HDL имат установено, допълващо TIMI рисковата скала значение за прогнозата по отношение на рецидиви на исхемия, нефатален миокарден инфаркт, смърт (87, 96). Неоптималният медикаментозен контрол на триглицеридите от една страна индуцира допълнителни нарушения в липидния метаболизъм (повишено образуване на малки плътни LDL, редукция на HDL) и бавна прогресия на обструктивната атеросклероза, а от друга - е свързан с протромботично състояние и риск за остра коронарна тромбоза (27, 368, 426).

3.6. Роля на OxLDL в патогенезата на коронарната атеросклероза и острите коронарни синдроми

Окислението на липопротеините с ниска плътност (LDL) играе централна роля в иницирането на процеса на атерогенеза (228, 347). Най-ранната възпалителна реакция в ендотела, “ендотелното активиране”, е резултат от действието на различни атеросклеротични рискови фактори, от които най-значима е ролята на повишението на LDL. При по-високи концентрации в плазмата LDL се натрупват в субинтимата на артериалната стена, където се свързват с протеоглици. Този процес предразполага към окислителното им модифициране. Окислираните LDL (oxLDL) притежават проатерогенни свойства. Те иницират възпалителна реакция в съдовата стена и натрупване на компоненти на атеросклеротичната плака (347). Изследването на oxLDL в плазмата дава представа за степента на протичане на процесите на окисление в организма (оксидативен стрес). OxLDL са повишени при пациенти със стабилна стенокардия в сравнение с индивиди без данни за коронарна болест (8, 163, 404). Допълнителното нарастване на нивата им при коронарна болест е диагностичен маркер за развитието на остър коронарен синдром (120, 181). OxLDL участват в няколко процеса патогенетично свързани с острата коронарна болест - повишаване интензивността на възпалителната реакция с дестабилизиране на налични атеросклеротични лезии и активиране на тромбообразуването (200, 213, 216, 310). Локалното ангажиране на възпалителни клетки е фактор за продължаващо окислително модифициране на LDL. Лектиноподобният рецептор за LDL тип 1 (LOX-1) свързва оксидативно модифицираните LDL към съдовия ендотел (228). Според наскоро публикувани данни, острофазовият възпалителен белтък С-реактивен протеин е друг лиганд за LOX-1. След свързване с него, CRP индуцира проинфламаторни гени в ендотела (347). Следователно oxLDL и CRP действат синергично в еволюцията на атеросклеротичния процес. При остър коронарен синдром нивата на oxLDL нарастват, по-значимо в сравнение с тези при стабилна стенокардия (120, 181, 269). Експресията на LOX-1 е също повишена и е свързана със степента на миокардна увреда, ремоделирането на лява камера и честотата на последвалите усложнения (повторен ОКС и смърт) (228). Нивата на oxLDL в острата фаза се корелират позитивно с плазмените концентрации на CRP (201, 431). От експериментални проучвания получаваме представа за механизма на взаимодействие на оксидативния стрес и възпалението в острата фаза на коронарен синдром. В контакт с oxLDL, моноцити получени от пациенти с нестабилна стенокардия експресират голямо количество ядрен фактор капа В (NF- κ B) - транскрипционен фактор, свързан със синтез на проинфламаторни цитокини (92). Следователно oxLDL са в състояние да амплифицират възпалителната реакция при остра исхемия.

OxLDL са имуногенни. Освобождаването на oxLDL от атеросклеротичните плаки при руптурата им и допълнително при провеждането на перкутанна интервенция индуцира формиране на автоантитела и имунни комплекси (5, 390, 391). Последните осъществяват клиърънс на oxLDL от плазмата, поради което корелират негативно с нивата на възпалителни маркери (hs-CRP, IL-6, VCAM, ICAM). Автоантитела срещу oxLDL, образувани в хроничната фаза на коронарния синдром, са проатерогенни (5, 390).

3.7. Връзка между половите хормони и оксидативно модифицираните LDL

В млада възраст интензивността на оксидативния стрес е характерно по-висока при мъжкия пол (172). Менопаузата и създания с нея хипоестрогенизъм са рисков фактор за активиране на оксидативните процеси в отсъствие на коронарна атеросклероза (335). Наличието на коронарна болест допълнително модифицира половите различия в нивата на оксидативен стрес. При възрастни жени със стабилна стенокардия се установяват по-високи стойности на оксидативните маркери (396).

Предполага се, че понижението на концентрацията на тестостерона при мъжкия пол с възрастта, в отсъствие на атеросклероза повишава оксидативното модифициране на LDL или имунния отговор към тях (69, 221). При синдрома на овариална поликистоза интензивността на оксидативните процеси е повишена и корелира с високите плазмени нива на общ тестостерон (249).

Връзката на DHEA-S с оксидативния стрес е слабо проучена извън експериментални модели. Едно изследване показва, че нивата на оксидативните маркери при PCOS не са свързани с повишението на този слаб андроген (397).

В експериментални проучвания хормоните 17β -естрадиол и DHEA-S се отнасят като антиоксиданти. При хормонална терапия на фона на по-високи плазмени концентрации се доказва образуването на съединение между E2 и LDL, в резултат на което се повишава резистентността им към окисление (332, 352). В областите на разклоняване на артериите, силите на триене на кръвотока повишават активността на ензими на окислителното модифициране - оксидази. Естрадиолът значимо понижава индуцираното от силите на триене окисление на LDL в тези области (171).

Атеропротективните ефекти на DHEA-S се обясняват с влияние върху нивата на серумните липиди и антиоксидантните им свойства. Последните се реализират по няколко различни механизма: директно захващане на свободните радикали, стабилизиране на липидите в LDL частиците и възстановяване на други естествени антиоксиданти в структурата им (190). Инхибиране на натрупването на холестеролови естери в макрофагите е друг ефект на DHEA-S, със значение за забавяне прогресията на коронарната атеросклероза (384). DHEA-S повишава интензивността на метаболизма на мастните киселини и понижава честотата на развитие на централен тип затлъстяване (420). Атеропротективните ефекти на естрадиола и DHEA-S са резултат от ограничаване на оксидативния стрес.

3.8. OxLDL - прогностично значение при остър коронарен синдром

OxLDL са свързани с наличието на остър коронарен синдром, но само в отделни изследвания степента на повишението им отразява вида му (120, 181, 163). OxLDL са често използван маркер за оксидативен стрес. Нивата на oxLDL са независим прогностичен показател за повишен риск от повторен миокарден инфаркт, животозастрашаващи аритмии, ин-стент рестенози и нови реваскуларизации, сърдечно-съдова и несърдечна смърт и като цяло по-лоша шестмесечна прогноза след коронарен инцидент (140, 181, 271, 392).

Изводи и оценка на проблема

Изводите, които могат да се направят от изложеното дотук, са следните:

1. Определени типове липидни нарушения имат прогностично значение след ОКС.
2. При млади жени патологично високите нива на тестостерон, а при мъжете хипоандрогенизмът, са свързани с нарушения в липидната обмяна. При възрастни индивиди се предполга, че редукцията на полови хормони с възрастта предразполага към развитието на атерогенен липиден профил при двата пола.
3. Естрадиолът и DHEA-S са естествени антиоксиданти, а тестостеронът има прооксидативен ефект.
4. Оскидативно модифицираните LDL участват в развитието на коронарната болест и усложненията ѝ.
5. Връзката на оксидативния стрес с тежестта на миокардното увреждане при двата пола в условията на остра исхемична болест е слабо проучена.

4. Роля на антиоксидантния ензим есSOD и на генния вариант R213G за свързани с пола различия при остър коронарен синдром

4.1. Изоформи на супероксиддисмутаза

Основната изоформа на SOD в съдовата стена е екстрацелуарната супероксиддисмутаза (еcSOD). ЕcSOD е изолирана и описана от Marklund и сътр. през 1982 г. (241). Разполага се във всички слоеве на съдовата стена. Най-голяма е концентрацията ѝ между ендотелния и мускулния слой. ЕcSOD е локализирана извънклетъчно, като се свързва с протеоглигани в екстрацелуарния матрикс. Главни функции на еcSOD са обезвреждането (редукция) на супероксидните аниони с участие на ендогенните антиоксидантни ензими глутатион-пероксидаза (GPx) и каталаза (CAT), и запазване на биологичната активност на получения от ендотела релаксиращ фактор (EDRF, азотен оксид - NO) (289). Предполага се, че еcSOD е основната изоформа на ензима, която протектира NO при дифузията му през съдовата стена до мястото, където функционира - гладко-мускулния слой на артериите.

4.2. Модулиране на активността на еcSOD от половите хормони

Според проучвания активността на ендогенните антиоксиданти глутатион-пероксидаза, супероксиддисмутаза е по-висока при женския пол (235, 374). В експериментални модели и проучвания при здрави жени в репродуктивна възраст естрадиолът и дехидроепиандростерон-сулфатът повишават експресията на еcSOD (50, 374). При жени в периода след менопаузата и при мъже на фона на ниски плазмени концентрации на тестостерон, активността на ендогенните антиоксиданти е понижена (106). Мета-анализ на проучвания на PCOS демонстрира повишена активност на еcSOD (266). При PCOS, абнормно високите нива на тестостерон корелират с нивата на продукти на оксидативния стрес. Високият общ антиоксидантен капацитет при жени с този синдром, също се асоциира с повишен индекс на свободните андрогени, но не е свързан с нивата на DHEA-S (397). Антиоксидантна активност най-вероятно е маркер за интензивността на оксидативния стрес при тези болни и не отразява пряко повишен синтез на ензима.

4.3. *ecSOD – роля при остър коронарен синдром*

Концентрацията на *ecSOD* се променя при хипертония, коронарна атеросклероза, захарен диабет (207, 370). Лечението с ARB и ACE инхибитори нормализира липидните нарушения и нивата на *ecSOD* при пациенти, в най-ранния функционален стадий на атеросклерозата (306).

Понижението в плазмената активност на *ecSOD* се асоциира с риска за миокарден инфаркт при пациенти с известна коронарна болест (398). В острата фаза на коронарен синдром нараства образуването на реактивни кислородни радикали (ROS). То предизвиква активиране на ендогенни антиоксидантни ензими (супероксиддимуताза, каталаза) и изчерпване на неезимните антиоксиданти в организма (витамин С, витамин Е, глутатион) (37). Реперфузията възстановява доставката на кислород в исхемичните зони. При исхемия с последваща реперфузия нарушеното съотношение между образуването на реактивни кислородни съединения и недостига на антиоксиданти предизвиква миокардно увреждане (377).

При пациенти с остър коронарен синдром повишението в плазмената активност на *ecSOD* е по-голямо при пациенти с по-големи зони застрашен миокард (при преден в сравнение с долен миокарден инфаркт). Активността на *ecSOD* корелира позитивно с левокамерната систолна функция след реперфузия. Тя не е повишена при “no-reflow” феномен. При активиране на *ecSOD* се установяват по-малки размери на инфарктната зона (по-нискостепенно нарастване на ензимните маркери за некроза) (282, 382). Нивата на активност на *ecSOD* при остър коронарен синдром без инвазивно лечение се понижават в подострия стадий (7-21 ден), а при проведена ангиопластика до осмия час от интервенцията (164).

Изчерпването на ендогенни антиоксиданти след миокарден инфаркт се съпътства с повишена интензивност на възпалението, ремоделиране на миокарда и развитие на сърдечна недостатъчност (160, 164, 191, 278, 431).

Изводи и оценка на проблема

Активността на екстрацелуларната супероксиддисмутаза е повишена в острата фаза на коронарен синдром, като реакция на оксидативния стрес и корелира с подобрението на левокамерната функция при успешна реперфузия. Разглежданите полови хормони модулират активността на *ecSOD* в отсъствие на коронарна болест. Полови различия в активността на изследвания антиоксидантен ензим в острата фаза на коронарен синдром, възката ѝ с нивата на половите хормони, оксидативния стрес, възпалението, миокардното увреждане и прогностичното ѝ значение в зависимост от пола на пациента, не са били обект на проучвания при човека.

4.4. *Генен полиморфизъм R213G на ecSOD*

Ензимът *ecSOD* се разполага нормално в интерстициалните пространства на тъканите: сърце, плацента, бял дроб, бъбреци, панкреас, скелетни мускули, черен дроб (241). След синтез, *ecSOD* се секретира извън клетката. На повърхността на съдовете концентрацията ѝ е десетки пъти по-висока от тази в плазмата. Връзката на *ecSOD* с тъканите се осъществява между хепарин-свързващ домейн на ензима и протеоглици в интерстициума на тъканите. Група от шест позитивно заредени аминокиселини на

позиции 210-215 в полипептидната верига на есSOD формира основна част от хепарин-свързващия домейн (336). При човека гена за есSOD се намира в локус 4p15.3-4p15.1 на четвърта хромозома. В резултат на заместване на един нуклеотид - гуанин с друг, цитозин на 760-та позиция (760 G>C) в кодон 213 на екзон 3 в гена за есSOD (единичен нуклеотиден полиморфизъм, SNP) настъпва промяна на аминокиселината аргинин (Arg) на 213-та позиция в молекулата на ензима с глицин (Gly). В резултат на описания SNP хепарин-свързващия домейн се скъсява (336, 421). При хомозиготните и хетерозиготни носители на вариантния алел, активността на ензима в плазмата е силно увеличена (10 до 30 пъти), поради по-слабо свързване и по-лесно отделяне на ензима от повърхността на артериалната стена. В същото време ниската му концентрация в артериалната стена корелира с отслабен в различна степен антиоксидантен и противовъзпалителен ефект. В различните проучвания се съобщава за различна честота на разпространение на полиморфния алел в общата популация: 2,4% - 6% (182). Налице са данни, че есSOD-R213G се среща по-често при женския пол (182). Хетерозиготното носителство е свързано с честотата на изява на рискови фактори за коронарна болест (хипертриглицеридемия, повишено телесно тегло) (241). В отделни проучвания вариантният алел има значение за усложненото протичане на заболявания, в чиято патогенеза основна роля играе оксидативния стрес (88, 182, 421). Доказване на носителството на есSOD-R213G при исхемична болест на сърцето има по-силна прогностична стойност от установяване на повишени плазмени нива и активност на ензима (182).

Изводи и оценка на проблема

Наличието на полови различия в честотата на изява на генния полиморфизъм есSOD-R213G е потвърдено само в общата популация, но не и при пациенти с остър коронарен синдром. Ролята му в патогенезата на коронарната атеросклероза, чрез модулиране на оксидативния стрес е хипотетична. Липсват проучвания, изследващи връзката на половите хормони с честотата на вариантния алел, въпреки данните за влияние на естрадиола и тестостерона върху оксидативния стрес и активността на есSOD. Може да се предполага половообусловено прогностично значение на генния вариант есSOD-R213G при остър коронарен синдром, въпреки че към момента няма научни доказателства за подобни полови различия.

5. Възпалителни маркери – левкоцитен брой и С-реактивен протеин

5.1. С-реактивен протеин – маркер и патогенетичен фактор при ОКС

През 1974 г. Ross и сътр. предлагат теория, според която атеросклерозата се инициира като възпалителна реакция, в “отговор на увреда” на съдовата стена и по-късно я описват по-точно, като процес на хронично възпаление с ниска степен на активност (328). Ridker и сътр. съобщават, че пациентите с повишен риск от остър коронарен синдром имат персистиращо повишени нива на възпалителни биомаркери, някои от които са с различна прогностична стойност в зависимост от пола на пациента (322).

С-реактивният протеин е острофазов белтък, който се образува от хепатоцитите след въздействие на възпалителен стимул (цитокините: интерлевкин 6, IL-6 и тумор

некротичен фактор – α , TNF- α , отделени от активираните макрофаги) (427). При активен възпалителен процес в организма CRP е значително повишен (>10 mg/l). С-реактивният протеин (CRP) е един от най-изследваните нови маркери за атеросклероза. Тест за високоспецифичен CRP (high-sensitive C- reactive protein, hsCRP) позволява откриването на много ниски плазмени нива на белтъка. Трайно повишените над 3 mg/l стойности на hsCRP, са показател за прогресиращ процес на атеросклероза и повишен сърдечно-съдов риск. Според популационно-базирани проучвания при женския пол нивата на CRP са по-високи, като по-често се установяват плазмени концентрации >3 mg/l, независимо от други рискови фактори за коронарна болест (193, 204). Полиморфизми в гена за CRP са свързани с повишение в нивата му, но към момента нито един от тях, не се асоциира в проучвания с по-висока честота на остри коронарни синдроми (144). В същото време, CRP има специфично при женския пол значение за определянето на коронарния риск. Включването на CRP в рисковата стратификация на жените, подобрява прогностичната оценка (93, 323). Повишението на CRP и левкоцитния брой в плазмата са диагностични и прогностични маркери при остър коронарен синдром (10, 15, 73, 198, 296, 322, 355, 428). Според проучването PROVE IT-TIMI 22, женският пол се асоциира с по-високи нива на CRP няколко месеца след остър коронарен синдром, независимо от провеждането на терапия със статини (315). За разлика от мъжете с коронарна болест, при пациентите от женски пол персистиращо повишените нива на CRP корелират с честотата на неблагоприятни събития, независимо от прогресията на обструктивната атеросклероза (296).

Експериментални изследвания показват, че С-реактивният протеин е не само показател за възпалителна активност, но и участва в патогенезата на миокардното увеждане при коронарна болест. Свързвайки се с рецептори върху човешките неутрофили, CRP ги активира (295). В стената на коронарните артерии С-реактивният протеин съдейства за дестабилизиране на формирани атеросклеротични плаки, като повишава възпалителната инфилтрация (експресията на адхезионни молекули - ICAM-1, VCAM-1, Р-селектин, хемокини - моноцитен хемоатрактантен протеин - MCP-1), синтеза на матриксини металопроотеинази - MMP-9 (89, 112, 295, 422). Като повлиява фактори на кръвосъсирването и фибринолизата (тъканен плазминоген активатор - t-PA, инхибитор на плазминоген активатор тип 1 - PAI-1), CRP създава условия за установяването на протромботично състояние (107, 353). Локалният ефект върху ендотелните клетки – индукция на експресията на Р-селектин, също благоприятства коронарната атеротромбоза (142). Налице са данни, че CRP потиска апоптозата на неутрофилите, а повишената преживяемост на активираните неутрофили е фактор, който усилва възпалителната реакция (195). Интензивността на натрупването на CRP в миокарда корелира позитивно с големината на инфарктната зона. Установено е, че в тъканите с активно възпаление естественият CRP (nCRP) се дисоциира на отделни субединици – мономерен CRP (mCRP). Те претърпяват структурни промени и придобиват свойства на антигени (112). В неговата нативна пентамерна конформация С-реактивният протеин разпознава фосфохолинови групи в увредените клетки и активира системата на комплемента за унищожаването им, което е един от механизмите за задълбочаване на миокардната некроза при ОКС (43). Повишението на hsCRP 48 часа след реперфузия при

остър миокарден инфаркт е независим от пола показател за тежестта на настъпилото миокардно увреждане и левокамерното ремоделиране на трети месец след коронарен инцидент (243).

5.2. Значение на възпалителните клетки за миокардното увреждане при ОКС

Известно е, че в патогенезата на острите коронарни синдроми участват възпалителни клетки, привлечени от съединения, образувани от исхемичния миокард. Те освобождават оксидативни ензими и ензими, които разграждат екстрацелуларния матрикс (321, 329). Образуваните реактивни кислородни съединения активират миокардни фибробласти (329). По този начин левкоцитите участват едновременно в необратимото увреждане и процесите на тъканна регенерация. В зони с възстановена перфузия се наблюдава блокиране на терминалните разклонения на коронарните артерии от агрегати от левкоцити, еритроцити, фибрин и оток на съдовата стена (123). Микроваскуларното увреждане, в което участват и левкоцитите е свързано с по-голяма загуба на миокард и по-голяма зона на инфаркт. Не на последно място неутрофилните левкоцити и по-специално моноцитите играят роля в процеса на развитие на рестенози след перкутанти интервенции с имплантане на стент (224).

5.3. Връзка на CRP и левкоцитите с половите хормони

Налице са научни доказателства за влияние на половите хормони върху интензивността на възпалителната реакция (17, 135, 142, 204). Експериментални проучвания демонстрират сигнификантно понижение в експресията на CRP от възпалително-активирани клетъчни култури при приложение на естрогени. Това се съпровожда от понижено отлагане в миокарда на CRP и комплемент, и ограничаване зоната на инфаркта (98). Голям брой обсервационни проучвания при хора демонстрират ролята на половите хормони за активиране на възпалението (232, 233, 270). В определени субпопулации бели кръвни клетки са доказани рецептори за естрогени, тяхната преживяемост и брой са зависими от нивата на естардиола (260, 261).

Изводи и състояние на проблема

Като обобщение може да се каже, че нивата на С-реактивния протеин и левкоцитите, се различават в зависимост от пола и са свързани с нивата на някои полови хормони. Все още липсват достатъчно данни за клиничната значимост на половите различия, свързани с възпалението при остър коронарен синдром.

6. Сърдечна честота, QTc интервал, дисперсия на QTc интервала

6.1. Сърдечна честота – полови различия и прогностично значение

Ранни обсервационни проучвания показват, че жените имат по-висока сърдечна честота в покой (49). Сърдечният цикъл (RR интервалът) корелира негативно с високите плазмени концентрации на тестостерон при мъжете (72, 395).

Проучванията Framingham или French IPC предоставят доказателства за ролята на сърдечната честота, като фактор за сърдечно-съдова смъртност в общата популация (57, 185). В отсъствие на съдова болест и брадикардна терапия, екстремните стойности на

сърдечната честота в покой се свързват половонеспецифично с риска за нестабилна стенокардия, реваскуларизации, миокарден инфаркт, коронарна смърт (166). Сходна зависимост е получена в по-късни изследвания - CASS, CRUSADE при пациенти със стабилна стенокардия и остър коронарен синдром (41, 94, 111, 154). Резултатите от поданализ по полов признак показват еднаква зависимост при пациентите от мъжки и женски пол (199). Сърдечната честота е включена в рутинно използвани прогностични скали като GRACE и TIMI като независим прогностичен маркер за оценка на риска от реинфаркт и смърт след остър коронарен синдром (119, 263). Механизмът на действие на високите сърдечни честоти по отношение на прогресията на коронарната болест е свързан с нарастването на тангенциално действащите сили на артериалния кръвоток (shear stress) върху съдовата стена, което създава условия за плакова руптура (159). При остър миокарден инфаркт тахикардията е индикатор за контрактилна дисфункция, настъпила поради загуба на миокард. Тя индуцира нарастване на кислородната консумация и предразполага към рецидиви на исхемия, които могат да предизвикат животозастрашаващи аритмии и сърдечна смърт (101, 320).

6.2. QT и QTc интервали – дефиниция, динамика и връзка с аритмогенния риск при остър коронарен синдром

QT интервалът е показател за продължителността на периодите на камерна деполяризация и реполяризация (188). Коригираният спрямо сърдечната честота QT интервал (QTc) по формулата на Bazett ($QTc = QT/(RR)^{1/2}$) отчита физиологичното скъсяване на QT при високи сърдечни честоти (49). При много висока камерна честота се наблюдават значими грешки в стойността на коригирания QT. Сега се препоръчва използването на формули, включващи линейна регресия за изчисляването на QTc (313). Въпреки това, в част от проучванията липсва сигнификантно влияние на метода, чрез който се определя QTc върху получените резултати (103). Според ръководството на АНА/ACCF/HRS за интерпретация на ЕКГ, като абнормно удължен се означава QTc >460 ms при жени и QTc >450 ms при мъже, а за скъсен QTc <390 ms (313).

В най-ранния стадий на миокардния инфаркт (<12 часа от началото на симптоматиката) настъпва скъсяване на QT интервала, което често остава нерегистрирано (101). Последва различното му по степен удължаване (101). Подлежащият механизъм е аноксия, ацидоза и повишение на извънклетъчния K^+ . Корелационната зависимост между зоната на миокардния инфаркт и степента на удължаване на QT интервала е слаба. Независимо от това, стойностите на QT се различават в зависимост от локализацията на инфаркта – удължаването на QT е по-значимо при преден в сравнение с долен миокарден инфаркт (99). В повечето случаи QT се нормализира до седмия ден след началото на миокардния инфаркт (101). В експериментални модели удължаването на QT интервала предизвиква появата на ранни следдеполяризации. Следдеполяризиациите с достатъчно голяма амплитуда, за да създадат преждевременни акционни потенциали, могат да индуцират камерни аритмии, камерно мъждене, внезапна сърдечна смърт (ВСС) (101). Нарастването на дисперсията на рефрактерността в миокарда може да доведе до формиране на функционален риентри кръг - друг механизъм за периинфарктни камерни аритмии (101). Автономната дисфункция с повишен симпатиков тонус в острата фаза, има синергично с

удължаването на QTc проаритмично действие. Продължителността на QTc интервала, при която са регистрирани камерни аритмии в условията на остър миокарден инфаркт се различава значително в различните проучвания: от значимо удължен QTc (>480 ms) до гранични на референтните стойности (>440 ms) (101). При коронарна болест удължаването на QTc се асоциира и с други маркери за неблагоприятна прогноза. QTc корелира негативно с левокамерната фракция на изтласкване и позитивно с тежестта и разпространението коронарните стенози (101, 299).

6.3. Прогностично значение на QTc - половообусловени различия

Удължаването на QTc е свързано с повишен риск от смърт при коронарна болест, независимо от пола на пациента (104). Продължителността на реполяризацията в отсъствие на коронарна болест е по-голяма при женския пол (188, 257). Най-нови данни показват взаимодействие между пола на пациента и значението на QTc интервала като прогностичен маркер. Резултатите от отделните проучвания се различават значимо. В общата популация при мъже удължаването на QTc интервала се асоциира с повишена сърдечно-съдова смъртност. При жените по-кратката продължителност на минималните QT интервали е свързана с подобен риск (275). Според друго проучване при мъжкия пол продължителността на QTc се асоциира позитивно с повишен риск от смърт при исхемична болест, докато при жените се установява подобна връзка само с общата смъртност (343). Някои популационно-базирани изследвания показват, че както екстремно кратките, така и удължените QTc интервали са свързани, еднакво за двата пола с повишен риск от коронарна смърт, независимо от анамнезата за преживян остър коронарен синдром (430).

В същото време анализ на пациенти с преживян миокарден инфаркт показва, че женският пол остава независим рисков фактор за удължен QTc интервал, но рискът от смърт, свързан с нарастване на QTc интервал е по-висок при мъжкия пол (411).

6.4. QTcd - дефиниция и динамика при остър коронарен синдром

Дисперсията на QTc интервала (QTcd) е неинвазивен метод за оценка на еднородността в регионалната миокардна реполяризация (времето за възстановяване на електрическия потенциал на покой на миокарда). Дефинира се като разликата между най-дългия и най-краткия QTc интервал, оценени със стандартна ЕКГ, от повърхността на тялото (258).

Стойностите на QTcd са най-високи в първите часове от развитието на миокарден инфаркт, понижават се при успешна реперфузия и остават значително повишени при пациенти, при които се развива камерно мъждене. В хроничната фаза нехомогенността в електрическото инактивиране на камерите е също повишена, но стойностите ѝ са по-ниски в сравнение с острата фаза (101, 159).

6.5. Прогностично значение на QTcd - половообусловени различия

За мъжкия пол е характерна по-голямата регионална нехомогенност на реполяризацията (188). Това е свързано с половообусловен по-нисък праг за развитие на камерни аритмии и по-висока честота на внезапна сърдечна смърт (339). В същото проучване се установява влияние на възрастта върху прогностичната роля на дисперсията на QT. В общата популация, групата на жените във възрастта 30-49 г.

стойностите на QTcd са по-високи и се асоциират с по-висок риск от внезапна сърдечна смърт в сравнение с мъжете на същата възраст (339).

Нарастването на QTcd след миокарден инфаркт корелира негативно с размера на виталната тъкан. Повишени стойности на QTcd съответстват на обширни зони на постинфарктен цикатрикс (342). QTcd и честотата на камерни аритмии, внезапна сърдечна смърт, остават сигнификантно по-високи при пациентите с индуцируема исхемия след преживян остър коронарен синдром (199, 362). Тези болни са с повишен риск от реинфаркт, спешна реваскуларизация, смърт по несърдечни причини. Те са показани за инвазивно лечение при наличие на нетретирани високостепенни коронарни стенози (173, 199, 425).

6.6. Ефекти на половите хормони върху сърдечната честота и камерната реполяризация

Сравнение на ЕКГ параметри на индивиди от мъжки и женски пол демонстрира съществуването на различия в електрофизиологията на сърцето. Възрастните мъже имат по-кратък QT и QTc интервал в сравнение с жените - белег, който не се открива при раждането и липсва в детска възраст (188, 257, 268, 371).

Обсервационни проучвания демонстрират влияние на андрогените върху продължителността на реполяризацията при индивиди от двата пола (86, 249, 280, 312, 372, 395). През пубертета нарастване нивата на андрогените при индивидите от мъжки пол е свързано със скъсяване на QT интервала (312). С възрастта нивата на тестостерона се понижават при мъжете, с което QTc постепенно се удължава и към 50-годишна възраст се изравнява по продължителност с този при жените (372). В групи от жени в пременопауза със синдрома на овариална поликистоза, както и при жени в постменопаузалния период, с установена коронарна атеросклероза високите плазмени концентрации на андрогените корелират негативно с продължителността на QTc интервала (249, 280).

Ендогенните нива на естрадиол при мъжете не са свързани с продължителността на реполяризацията (430). В отсъствие на установена коронарна атеросклероза данните за връзка между естрадиола и продължителността на QTc интервала при женския пол са противоречиви. След двустранна оваректомия нивата на 17 β -естрадиол се понижават сигнификантно, без да настъпи значима промяна в продължителността на QTc (333). Заместителната терапия с естрогени или комбинация от естрогени и прогестагени не удължава сигнификантно QTc интервала, но понижават QTcd (210). В част от проучванията естрадиолът е свързан гранично позитивно с продължителността на QT интервала (430).

При жените по-рядко се индуцират камерни аритмии при провеждане на електрофизиологично изследване (114). Според някои изследователи протективни фактори за риска от камерна тахикардия/камерно мъждане (КТ/КМ) при женския пол при установена коронарна атеросклероза са високите постинфарктни фракции на изтласкване. Дори след отчитане влиянието на последните, мъжкият пол е независим маркер за появата на КТ/КМ и внезапна сърдечна смърт, след преживян миокарден инфаркт при лека до умерена сърдечна недостатъчност (199). Предходни проучвания

показват, свързани с пола различия във функцията на автономната нервна система, които определят нисък риск от камерни аритмии при женския пол. Парасимпатиковото активиране повлиява негативно честотата и тежестта на аритмиите. При жени в репродуктивна възраст тонусът на парасимпатиковата нервна система е повишен, на симпатиковата по-нисък във връзка с по-високите нива на естрогените (117). Половите различия в дисперсията на реполяризацията се запазват и след развитието на коронарна болест и сърдечна недостатъчност. Женският пол остава един от независимите фактори с протективна роля за развитието на камерни аритмии при пациенти с коронарна болест (206).

6.7. Молекулни аритмогенни механизми, зависими от пола

Експериментални проучвания показват роля на андрогените и естрогените в регулацията на синтеза и функцията на йонни канали и вътреклетъчни молекули, участващи в камерната реполяризация. Понижена експресия на субединици на K^+ канали, на междуклетъчни връзки, както и синтез на специфични за женския пол изоформи на K^+/Na^+ АТФ-аза са свързани с удължаване на възстановителния период и висока честота на реполяризационни аритмии (аритмии при удължен QT интервал) (134). Хроничното приложение на физиологични дози андрогени при мъжки опитни животни предизвиква ускорена реполяризация в резултат на повишени K^+ йонни потоци (I_{Kr} и I_{K1}) (222). Естрогените имат противоположни ефекти - удължават реполяризационния период, като блокират K^+ канали и Ca^{2+} йонен поток към клетката (60). Половообусловените различия в аритмогенния риск се дължат на участие на половите хормони в регулацията на електрофизиологични механизми на клетъчно ниво.

Изводи и оценка на проблема

Съществува различно, зависимо от пола и нивата на полови хормони предразположение за развитието на камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт в общата популация. Патологичното ремоделиране на миокарда след остър коронарен синдром е свързано с промяна в електрическото активиране на сърцето. При пациентите от женски пол инвазивното лечение на ОМИ се свързва с по-добра миокардна реперфузия. Към момента липсват изследвания на половите различия в прогностични електрокардиографски показатели в условията на остра коронарна болест.

7. Кръвоток-медираната вазодилатация и индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия

7.1. Кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия при ОКС

Нарушената функция на ендотела е най-ранното засягане на коронарните артерии в процеса на атеросклероза (328). Предходни проучвания показват, че при индивиди от двата пола в общата популация и при пациенти след остър коронарен синдром ендотелната дисфункция в коронарната и периферна циркулация, оценена с различни методи, е свързана с риска от бъдещи неблагоприятни събития (64, 80, 127, 145, 146, 167).

Дилатацията на брахиалната артерия в отговор на хиперемия - кръвоток-медирана вазодилатация (FMD) е неинвазивен метод за оценка на ендотелната функция (97).

Съществува корелация между коронарната вазомоторна функция и ендотелната функция, оценена неинвазивно чрез кръвотока в брахиалната артерия (28). Въпреки това, много малък брой проучвания изследват кръвоток-медираната вазодилатация (FMD) в острата фаза на коронарен синдром. FMD има висока чувствителност (100%) и висока сензитивност (87,54%) за разграничаване на болни с остър миокарден инфаркт (12). Ендотел-зависимата дилатация на брахиалната артерия може да се използва като прогностичен показател след остър коронарен синдром, независим от пола на пациента (64, 80, 145, 186, 400, 418). Стойности на FMD <1,9% в острата фаза на коронарен инцидент са свързани с по-висока честота на рецидиви на нестабилна ангина, повторен миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, сърдечно-съдова смърт, независимо от нивата на тропонин, проведената реваскуларизация, тежестта на коронарната атеросклероза, фракцията на изтласкване (186). Ендотелната дисфункция благоприятства вазоконстрикцията, руптурата на „уязвими“ атеросклеротични плаки и коронарната тромбоза. Запазената функция на ендотела с освобождаване на молекули с противовъзпалителни, антитромботични и антипролиферативни свойства (азотен оксид, простагландини, хиперполяризиращ фактор) е също от основно значение за проходимостта на коронарните артерии след имплантация на стент. Персистиращото тежко ендотелно увреждане, корелира с риска за развитие на ин-стент рестенози при болни след остър коронарен синдром, лекуван инвазивно (64, 297).

7.2. Промяна на кръвоток-медираната вазодилатация в условията на ОКС

Ендотелната функция е значително потисната при остър коронарен синдром и се подобрява сигнификантно при проследяване, достигайки стойности, сходни с тези при пациенти със стабилна стенокардия (64, 80). Причините за това нарушение са неясни. Подобреното на FMD няколко месеца след коронарен синдром показва, че факторите, отговорни за промяната ѝ, са преходни. Предполага се, че генерализираната възпалителна реакция в острата фаза е такъв фактор (361). Въпреки това, малко проучвания към момента успяват да докажат връзката между стойностите на FMD на брахиалната артерия и плазмените концентрации на възпалителни маркери (CRP) (80). При налична левокамерна систолна дисфункция, след преживян коронарен инцидент стойностите на кръвоток-медираната вазодилатация са патологично променени, поради компенсаторно активиране на симпатико-адреналната система. FMD не се подобрява при проследяване в тези случаи, а персистиращото ѝ понижение се асоциира с левокамерното ремоделиране (64).

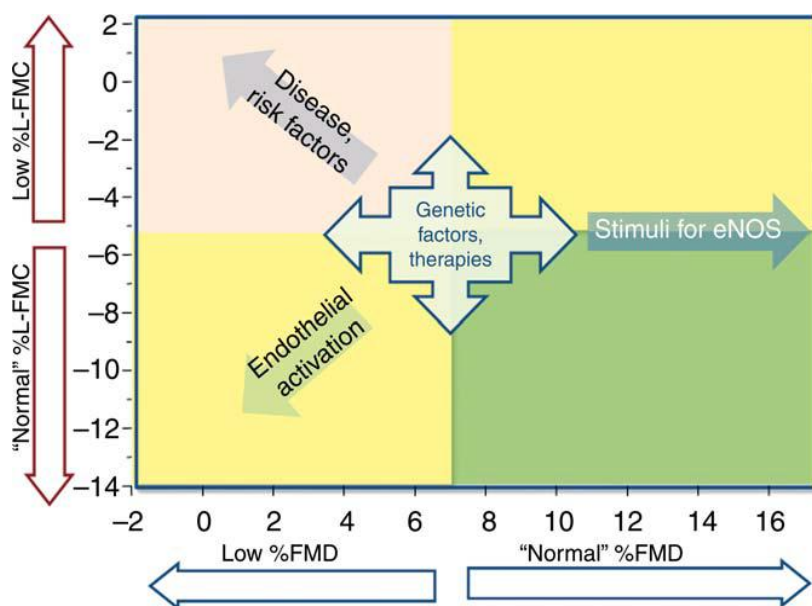
7.3. Кръвоток-медирана вазодилатация - половообусловени различия

Стойностите на кръвоток-медираната вазодилатация на брахиалната артерия се различават, в зависимост от възрастта и пола при здрави индивиди и пациенти с коронарна атеросклероза (11, 83). Според други проучвания нарушената кръвоток-медирана вазодилатация е свързана половоспецифично (само при жените) с повишен сърдечно-съдов риск в ранен стадий на коронарната болест, при необструктивна коронарна атеросклероза (167). Отделни проучвания показват, че след остър коронарен синдром, лекуван инвазивно, нарушението на кръвоток-медираната вазодилатация има сходна прогностична значимост при двата пола (80, 145).

7.4. Медирана от редуциран кръвоток вазоконстрикция - дефиниция

Кръвоток-медираната вазодилатация описва способността на ендотела да реагира на провокирана хиперемия, но не дава информация за изходния артериален тонус (напр. за предшестваща вазодилатация). Такава допълваща FMD информация за системната вазомоторна функция предоставя изследването на индуцираната от понижен кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия. Вазоконстрикторният отговор на редуциран артериален кръвоток (кръвоток-медираната вазоконстрикция, L-FMC) е промяната в диаметъра на артерията, в сравнение с началния диаметър в последните 30 секунди от петминутната ѝ компресия, изразена в проценти (361). Подобно на FMD, кръвоток-медираната вазоконстрикция е индуцирана от тангенциално действащите сили на кръвотока върху съдовата стена (141, 361). Степента на вазоконстрикция отразява степента на намаление на кръвотока след мястото на компресия (141). Тя е резултат от действието на вазоконстрикторни и от инхибирането на вазодилататорни съединения, образувани от ендотелните съдови клетки. Ендотелин-1, ET-1 един от най-мощните ендогенни вазоконстриктори, активира ET_A и ET_B рецепторите в гладкомускулните клетки на съдовата стена и предизвиква вазоконстрикция, клетъчна пролиферация и хипертрофия. ET_B рецептори опосредствяват артериалната вазодилатация в присъствие на азотен оксид (NO) и осъществяват клиърънс на циркулиращия ET-1. ET_A рецепторите са преобладаващия рецепторен субтип в артериите. Блокирането на ET_A-рецепторите с антагонист и понижава L-FMC (359). Кръвоток-медираната вазоконстрикция е обект на малък, но не незначим, брой проучвания в последните 20 години. През 1987 г. Levenson и сътр. съобщават, че компресията на китката с маншет предизвиква 4% констрикция на брахиалната артерия (215). Filitti и Levinson докладват за понижена кръвоток-медираната вазоконстрикция при хипертоници и при пациенти с хиперхолестеролемия (128, 215). Стойностите на FMC при индивиди без съдово заболяване варират според различните изследователи (28, 264, 359) (фиг. 1). При индивиди без известна коронарна болест се установява слаба позитивна корелация между FMD и L-FMC, докато при пациенти с коронарна атеросклероза такава зависимост липсва (141, 361).

Фигура 1. Зависимост между L-FMC и FMD. При съдово заболяване или рискови фактори за атеросклероза двата показателя са понижени (като абсолютна стойност). Ендотелното активиране (напр. от възпалителна реакция) е свързано с нарастване на стойностите на L-FMC и понижение на FMD. Терапия, която повишава бионаличността на NO, подобрява FMD, като оставя NO-независимата L-FMC непроменена (Gori T., Parker J.D. and Munzel T. Flow-mediated constriction: further insight into a new measure of vascular function. Eur Heart J. 2011; 32: 784-787)



7.5. Промяна на L-FMC при остър коронарен синдром

L-FMC се различава при пациенти със стабилна стенокардия и остър коронарен синдром без ST елевация. В последния случай се отчитат по-ниски стойности (361). Тежестта на нарушението на FMD отразява ангиографската степен на коронарната болест. Такава зависимост по отношение на L-FMC до момента не е доказана (361). В острата фаза на коронарен синдром високите нива на реактивни кислородни радикали, изчерпването на NO, възпалителните цитокини, биха могли да променят вазомоторния баланс на ендотела на коронарните артерии в посока към вазоконстрикция. Непосредствено след първична перкутанна интервенция FMD се понижава, а L-FMC нараства в резултат от действието на молекули, секретирани от възпалително-активирания ендотел (141, 361). Едно проучване демонстрира статистически значима позитивна корелация между повишената активност само на левкоцитна миелопероксидаза (MPO), но не и на други възпалителни маркери с промяната на L-FMC при остър коронарен синдром (361). Ремоделиране на коронарната артериална стена в областта на усложнената плака настъпва при всички типове остри коронарни синдроми (6). Възстановяването на ендотела в хроничната фаза на коронарен синдром се съпътства от понижение в нивата на показателите за възпалителна активност (361).

7.6. Различия във вазоконстрикторния отговор в зависимост от пола

При млади жени коронарният вазоконстрикторен отговор при изометрично физическо усилие е по-нисък в сравнение с мъжете на същата възраст (262). Повишението на ендогенните естрогени по време на менструалния цикъл е свързано с понижен пресорен отговор на стрес и медикаменти (363). В друго проучване вазоконстрикторната реакция, оценена с венозна оклузивна плетизмография, не се различава в зависимост от пола (364). Получените към момента научни данни за съществуването на полови различия във връзка с вазоконстрикторната артериална реакция са недостатъчни.

7.7. Значение на L-FMC за миокардното увреждане при ОКС

Според някои изследователи кръвоток-медираната вазоконстрикция има прогностично значение. Spigo и сътр. предполагат, че вазоконстрикторен отговор, сходен по тежест с този в периферните артерии, настъпва и в съцето при пациенти с остър коронарен синдром без ST елевация. В този случай, забавеният кръвоток дистално от усложнената плака, ще предизвика продължителна вазоконстрикция и значимо необратимо миокардно увреждане, независимо от ранната реперфузия (361). Тежестта на миокардното увреждане би могла да се оцени качествено, чрез определяне на паралелно повишената вазоконстрикция, в отговор на понижен кръвоток (L-FMC) в периферна артерия (361).

Изводи и състояние на проблема

Индуцираната от понижен кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия (L-FMC) има допълваща FMD диагностична стойност при оценка на базалния и стимулирания съдов тонус. Кръвоток-медираната вазоконстрикция, вероятно е свързана с активността на възпалителната реакция и съучаства в исхемичното миокардно увреждане. В тази връзка тя може да има прогностична роля след ОКС. Съществуването на сигнификантни различия в стойностите на L-FMC между двата пола и клиничната им значимост при ОКС не са били обект на изследвания към момента.

IV. Цели и задачи

1. Цел

Цел на настоящето проучване е изследване на нивата на половите хормони, връзката им с оксидативния стрес, възпалението, прогностични електрокардиографски маркери и неинвазивни показатели за съдова реактивност при остра коронарна болест.

2. Задачи

1. Да се оцени наличието и вида на различия между двата пола в клиничното представяне и прогнозата при остър коронарен синдром.
2. Да се изследва връзката на половите стероиди 17β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат с оксидативния стрес, антиоксидантната ензимна активност, възпалението и клиничния изход при остра коронарна болест.
3. Да се анализира ролята на оксидативния стрес, ендогенни ензимни антиоксиданти и възпалението за миокардното увреждане и усложненията при острите форми на исхемична болест.
4. Да се изследва честотата и разпределението на генния вариант *esSOD-R213G* в зависимост от пола, връзката му с нивата на половите хормони, оксидативни маркери, тежестта на коронарната болест и с прогнозата при остър коронарен синдром.
5. Да се установят половосвързани различия в стойностите и прогностичното значение на електрокардиографските показатели – сърдечна честота (HR), коригиран QT интервал (QTc) и дисперсия на QTc (QTcd) и връзката им с нивата на половите хормони при остра коронарна болест.
6. Да се оценят и сравнят по полов признак, промените в предизвиканата от понижен кръвоток вазоконстрикция (L-FMC) и кръвоток-медираната вазодилатация (FMD) на брахиалната артерия при остър коронарен синдром, значението им за миокардното увреждане и клиничния изход.

V. Материали и методи

1. Материали

1.1. Изследвани лица

Изследвани са 326 пациенти (170 мъже, 52% и 156 жени, 48%), приети с диагноза остър коронарен синдром, в Кардиологична клиника на УМБАЛ „Александровска“, София. От тях 259 (144 мъже, 56% и 115 жени, 44%) са хоспитализирани в периода 01.07.2011 г. - 01.05.2014 г. и проследени за една година. Данните за 67 от пациентите с ОКС (44 жени и 23 мъже) са получени в периода 2006-2007 г. Тази група е проследена ретроспективно след средно седем години. При всички болни са регистрирани атеросклеротични рискови фактори, атипична стенокардна симптоматика, вида на провежданата антиишемичната терапия при хоспитализацията и честотата на настъпилите неблагоприятни събития (ишемично-обусловени рехоспитализации, реваскуларизации, повторен остър коронарен синдром, ишемичен инсулт и смърт, независимо от причината) (табл. 1-4).

Таблица 1. Демографски профил, рискови фактори за атеросклероза, сбор по SYNTAX, показатели за левокамерна систолна функция в изследваната група

Група/показател	Пациенти с ОКС n, %	Мъже с ОКС n, %	Жени с ОКС n, %
Пол (n,%)	326 (100%)	170 (52%)	156 (48%)
Възраст (год.)	63,9 ± 12,4	61,3 ± 13,0	66,8 ± 11,1
Хиперт. болест (n,%)	281 (86,2%)	141 (82,9%)	140 (89,7%)
Захарен диабет (n,%)	107 (32,8%)	56 (32,9%)	51 (32,7%)
Дислипидемия (n,%)	225 (70,3%)	119 (71,9%)	106 (69,3%)
Тютюнопушене (n,%)	135 (43,7%)	102 (63%)	33 (22,4%)
SYNTAX сбор	13,38 ± 10,11	15,05 ± 9,96	11,41 ± 9,99
ФИ1	52,01 ± 11,16	51,40 ± 10,29	53,18 ± 12,72
ИКСО1	33,11 ± 16,51	34,69 ± 16,08	29,95 ± 17,14
ФИ2	53,39 ± 10,89	52,05 ± 9,97	55,65 ± 12,15
ИКСО2	35,6 ± 18,73	38,32 ± 19,01	30,96 ± 17,66
ΔФИ	1,40 ± 8,15	1,36 ± 8,63	1,46 ± 7,42
ΔИКСО	3,23 ± 12,83	4,05 ± 14,84	1,88 ± 8,62

Таблица 2. Демографски профил и рискови фактори за атеросклероза при пациентите с нестабилна стенокардия (НАП)

Група/показател	Пациенти с НАП n, %	Мъже с НАП n, %	Жени с НАП n, %
Пол (n,%)	145 (44%)	60 (41%)	85 (59%)
Възраст (год.)	61,8 ± 10,9	59,2 ± 12,7	63,7 ± 9,2
Хиперт. болест (n,%)	123 (84,8%)	51 (85%)	72 (84,7%)
Захарен диабет (n,%)	43 (29,7%)	14 (23,3%)	29 (31,1%)
Дислипидемия (n,%)	95 (67,9%)	40 (70,2%)	55 (66,3%)
Тютюнопушене (n, %)	43 (29,7%)	28 (51,9%)	15 (19,7%)

Таблица 3. Демографски профил и рискови фактори за атеросклероза при пациентите с остър коронарен синдром без ST елевация (NSTEMI)

Група/ Показател	Пациенти с NSTEMI n, %	Мъже с NSTEMI n, %	Жени с NSTEMI n, %
Пол (n,%)	67 (21%)	31 (46%)	36 (54%)
Възраст (год.)	69,8 ± 12,6	69,6 ± 12,9	70,0 ± 12,4
Хиперт. болест (n,%)	64 (95,5%)	34 (94,4%)	30 (96,8%)
Захарен диабет (n,%)	23 (34,3%)	14 (38,9%)	9 (29%)
Дислипидемия (n,%)	51 (77,3%)	27 (75%)	24 (80%)
Тютюнопушене (n, %)	31 (46,3%)	23 (63,9%)	8 (25,8%)

Таблица 4. Демографски профил и рискови фактори за атеросклероза при пациентите с остър миокарден инфаркт (STEMI)

Група/ Показател	Пациенти със STEMI n, %	Мъже със STEMI n, %	Жени със STEMI n, %
Пол	114 (35%)	74 (65%)	40 (35%)
Възраст (год.)	63,1 ± 13,0	59,9 ± 11,7	71,1 ± 11,7
Хиперт. болест (n,%)	94 (82,5%)	56 (75,7%)	38 (96,8%)
Захарен диабет (n,%)	41 (36,0%)	28 (37,8%)	13 (32,5%)
Дислипидемия (n,%)	79 (69,3%)	52 (70,3%)	27 (67,5%)
Тютюнопушене (n, %)	61 (54,5%)	51 (70,8%)	10 (25%)

Пациентите, при които са изследвани липидния профил, показателите за възпаление, оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, електрокардиографските маркери и генния вариант ecSOD-R213G в острата фаза и при проследяване на шести месец (трети месец за FMD и L-FMC) са представени на табл. 5.

Таблица 5. Изследвани показатели в острата фаза и при проследяване след коронарен синдром - разпределение според пола

Група/ показател	Пациенти с ОКС n, %	Мъже с ОКС n, %	Жени с ОКС n, %	Проследени (мъже/жени)
TChol, LDL, HDL, TG	240 (73,6%)	111	129	-
E2, T, DHEA-S	136 (41,7%)	77	59	-
oxLDL	107 (32,8%)	57	50	40 (20/22)
ecSOD	71 (21,8%)	33	38	42 (20/20)
R213G	102 (31,3%)	55	47	-
hsCRP	199 (61%)	104	95	56 (32/24)
WBC	176 (54%)	95	81	-
HR, QTc, QTc min, QTc max, QTcd	121 (37,1%)	62	59	77 (39/38)
L-FMC	49 (15%)	28	21	22
FMD	73 (22,4%)	35	38	22

Критерии за изключване при подбора на пациентите са: известно ендокринно заболяване, засягащо хипофизата и надбъбречните жлези, диагностициран вторичен хипогонадизъм, остри възпалителни заболявания, хронични заболявания, свързани с повишена възпалителна активност (ревматологични, гастроентерологични и др.), неопластични процеси и голяма несърдечна оперативна интервенция в последните 14 дни.

Доброволното участие на всички изследвани лица е удостоверено с писмено информирано съгласие, което е в съответствие с изискванията на местната етична комисия и Декларацията от Хелзинки.

1.2. Биологичен материал

При пациентите е взета по 6 ml периферна кръв чрез венепункция в епруветки, съдържащи антикоагулант (КзЕДТА). Плазмата е отделена чрез центрофугиране за 15-20 min/5 000 xg. Пробите са съхранени при температура -20°C или -80°C за период от една година. От клетъчния концентрат е екстрахирана ДНК, която е замръзена до провеждане на тестовете.

2. Методи

2.1. Клинични методи

Диагнозата остър коронарен синдром е поставена при наличие, поне на два от следните критерии (в съответствие с ръководство на Европейското кардиологично дружество) (150):

- ЕКГ данни за новопоявила се и задържаща се депресия на ST сегмента >1 мм или негативна T вълна > 3 мм в две или повече ЕКГ отвеждания;
- новопоявило се сегментно нарушение в кинетиката на лява камера при ехокардиографско изследване;
- повишени стойности на креатин-фосфокиназа фракция MB или на високо-сензитивния тропонин T (СРК – MB и/или hsTnT).

Събрана е информация за традиционните рискови фактори. Диагнозата хипертонична болест е поставена според критериите на Европейското дружество по хипертония и Европейското кардиологично дружество (237). По отношение на диагнозата захарен диабет са спазвани дефинициите на Международната диабетна асоциация (21).

Нарушенията в липидния профил са диагностицирани като отклонения от препоръчителните стойности на липидните фракции при индивиди с нисък сърдечно-съдов риск на Европейското дружество по кардиология и Европейското общество по атеросклероза за лечение на дислипидемите (318).

За наличие на хронична бъбречна недостатъчност са приети случаите на трайно понижени нива на креатининов клирънс ($CrCl < 60$ ml/min), съгласно критериите на Международната асоциация по нефрология (412).

Гинекологичните заболявания и усложненията на бременността, за които се предполага, че повишават риска за остър коронарен синдром (патологична менопауза, прееклампсия, еклампсия, спонтанен аборт, преждевременно раждане, раждане на плод с ниско за възрастта тегло) са регистрирани по анамнестични данни и са съобразени с

дефинициите на Световната Здравна Организация, Американската асоциация по клинична ендокринология и Европейското кардиологично дружество (109, 317).

2.2. Биохимични методи

Нивата на TChol, LDL, HDL и TG са изследвани с ензимни колориметрични тестове. Оценката на плазмените нива на LDL и HDL е проведена в два последователни етапа: отделянето им от плазмата чрез разрушаване на другите липидни фракции (TG, VLDL) и специфични ензимни реакции, при които се получава холестерон. Холестеронът е определен количествено чрез реакция с хиноново багрило или хинонов пигмент. Концентрациите на липидните фракции са изчислени по формули от отношението на абсорбцията на светлина с определена дължина на вълната на пробата и готови реакционни смеси - калибратор или стандарт.

Активността на есSOD е изследвана в плазма чрез ензимен метод с използването на реактив на фирмата Sigma Aldrich (Buchs, Switzerland). Същността на метода се състои в образуване на супероксидни аниони от системата ксантин/хипоксантин. В присъствие на есSOD, част от супероксидните аниони се редуцират, а нивата на останалите са отчетени с промяна в оптичната плътност на съдържащия се хроматоген в сместа.

Определянето на активността на СРК в плазмата включва ензимен метод и няколко последователни етапа. След активиране с N-ацетил-цистеин (НАС), СРК е използвана като катализатор при дефосфорилиране на креатин-фосфат до креатин. В свързана реакция глюкозата е подложена на фосфорилиране, след което на окисление. Един от продуктите на последната реакция е редуцирания никотинамид-аденин-динуклетотид фосфат (NADPH). Скоростта на образуването на NADPH, която е пропорционална на активността на СРК, е определена фотометрично.

2.3. Имунологични методи

Активността на МВ изоформата на ензима СРК в плазмата е определена след инхибиране с антитяло на СК-М. Ензимна активност на ВВ изоформата на СРК се установява изключително рядко в серума. Поради това, активността на СК-В субединицата съответства на нивата на СК-М.

Определянето на плазмените концентрации на високосензитивният сърдечен тропонин Т, 17 β -естрадиола, тестостерона и дехидроепиандростерон-сулфата е проведено с имунологичен електро-хемилюминесцентен метод (ECLIA) с реактиви, контроли и калибратори на фирмата Roche Diagnostics (Manheim, Germany) и анализатор Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Същността на метода за четирите показателя е еднаква. Пробата е инкубирана с два вида моноклонални антитела - биотинилирано и белязано с рутений, специфични за сърдечния тропонин Т и хормоните. След образуването на комплекс са добавени покрити със стрептавидин микрочастици. В резултат на взаимодействието на биотин и стрептавидина, комплексът се свързва с твърдата фаза на подложка. Реакционната смес се аспирира в измервателна клетка, където микрочастиците се улавят магнитно на повърхността на електрод. Несвързаните вещества са отстранени с реактив. Към електрода е приложено напрежение, което индуцира хемилюминесцентна емисия. Последната е отчетена чрез светлинен усилвател

в апарата. При определяне на концентрациите на изследваните съединения са използвани калибрационни криви, създадени специфично за всяко от съединенията.

Нивата на oxLDL са определени количествено с конкурентен ензимен имуносорбентен тест (ELISA). Изследването на oxLDL е проведено с реактив OxiSelect Human MDA-LDL ELISA kit на фирмата CellBiolabs (San Diego, CA, USA). При ELISA методът антигенът и анти тялото се адсорбират върху повърхност - плаки с голям брой ямки с плоски дъна. На всеки етап реагентите, които не са свързани специфично, могат да се отмият. Свързаните остават в комплекс върху повърхността. В първия етап в ямките се накапва разтвор на антигена. Оставен е за известно време, да се залепи върху дъната и стените на ямките, след което остатъкът на антигена е отстранен. Ямките са запълнени за определено време с разтвор на индиферентен белтък, най-често е използван говежди албумин. Неговата роля е да блокира пластмасата, за да предотврати неспецифична абсорбция на следващите реагенти върху повърхността. След отмиване на ямките, е накапан разтвор на първото анти тяло. След период от време, необходимо за реакция с антигена и промиване на ямките е прибавено второ анти тяло. Добавен е субстрат за цветна реакция, катализирана от ензима, с които е белязано първото или второто анти тяло. Възможно е цветният продукт да е и неразтворим. На различните етапи от реакцията са оставени контроли – ямки без антиген, първо анти тяло и/или второ анти тяло. След протичане на реакцията, ямките - проби са сравнени с контролите. Резултатът е отчетен с фотометър (ELISA четец).

2.4. Усилена с частици имунонефелометрия

За определянето на плазмените концентрации на hsCRP е използван кит CradioPhasehsCRP на фирмата Simens. Пробите са изработени на имунонефелометрична система BN ProSpec (Dade Behring Inc).

При усилената с частици имунонефелометрия полистиролови частици, наслоени с моноспецифично анти тяло срещу hsCRP, аглутинират при свързването му с антигена от пробата. Интензитетът на разсеяната светлина зависи от концентрацията на hsCRP в пробата. Резултатът се изчислява автоматично по калибрационна крива, построена със стандарти с известна концентрация.

2.5. Генетичен анализ

2.5.1. Изолиране на високомолекулна ДНК от венозна кръв

2.5.1.1. Метод на изсолване на белтъците

Етапи

- разрушаване на ядрата на кръвните клетки с хипотоничен солеви разтвор;
- утаяване на ядрата чрез центрофугиране;
- лизиране на ядрата с буфер (еритроцит-лизиращ буфер) и протеиназа К в присъствието на детергент – натриев додецил-сулфат (SDS), при което протеините губят структурата си и така се създават условия за по-лесно действие на протеиназата;
- изсолване на остатъците от белтък с преситен разтвор на NaCl;
- утаяване на ДНК с абсолютен алкохол.

2.5.1.2. Метод на фенолна екстракция

Към 500 µl от пробата се добавя 250 µl и равен обем фенол (250 µl) хлороформ - изоамилов алкохол (24:1). Разбърква се добре на вортекс и се центрофугира на 10 000 rpm за 5 min. Аспирира се надутайката. Към 500 µl обем от супернатанта се добавя 200 µl 8M амониев ацетат и 700 ml изопропанол. Остава се да престои за едно денонощие при температура -20° C, след което се центрофугира 3000 rpm за 15 минути при 18°C. Получената ДНК се промива с 80%-ен етанол, изсушава се за 5 min, и се разтваря в ТЕ буфер или стерилна дестилирана вода в обем 300µl до 1,5 ml според количеството ДНК и се оставя на клатачка за 12 часа.

2.5.1.3. Концентриране (преутаяване, измиване и разтваряне) на ДНК

Този тип предварителна обработка на биологичния материал се прилага при невъзможност за екстракция на достатъчно количество нефрагментирана ДНК след последователно използване на описаните по-горе методи.

Към 100 µl ДНК и 100 µl дестилирана вода, след разбъркване за 30 сек. с Vortex се прибавят 50 µl амониев ацетат и 300 µl изопропилов алкохол. ДНК се оставя да преципитира едно денонощие при температура -20 °C, след което се центрофугира за 15 мин 10 000xg. Отлива се супернатанта и ДНК се промива с 500 µl 80%-тен етанол, след което се центрофугира за 15 мин x10 000xg. ДНК се изсушава за 30 мин. в термостат при температура 37 °C, след което се разтваря в ТЕ буфер или дестилирана вода.

2.5.2. Полимеразно-верижна реакция

Генетичният анализ за определяне есSOD-R213G е осъществен чрез амплификация и рестрикционен анализ. Полимеразно-верижната реакция (PCR) е метод, при който се извършва *in vitro* ензимно размножаване (амплификация) на избрани нуклеотидни последователности, ограничени от известни секвенции.

Във всяка амплификационна реакция участват:

- ДНК - едноверижна матрица, получена след термична денатурация на геномната ДНК;
- Таq-полимераза-осъществява процеса на размножаване на желаната ДНК последователност;
- праймери (зародиши) – представляват къси синтетични олигонуклеотиди (14–40 нуклеотида), комплементарни на участъци, ограничаващи размножаваната последователност. От тях започва синтезата на ДНК при всеки нов цикъл на PCR-реакцията. Нуклеотидната последователност на гена за есSOD в участък 4p15.3-4p15.1 се амплифицира като се използва следните сенс- и антисенс праймери:

SOD3-213F: 5'-GCGGCAACCA GGCCAGCGTG GA- 3'

SOD3-213R: 5'-GCGGCG CGAGAGCGAG TGCAA- 3'

- дезоксинуклеотидтрифосфати (дНТФ) - дАТФ, дГТФ, дТТФ, дЦТФ. Служат като субстрат за изграждане на новосинтезиращата се верига, като се включват избирателно на принципа на комплементарност. Задължително условие е четирите типа дНТФ да присъстват в еквимоларни количества в реакционната смес;
- реакционен буфер - осигурява подходящото рН. Компонентите на буфера могат да

варираат качествено и количествено, в зависимост от изискванията на конкретната Таq-полимераза.

2.5.2.1 Принцип на PCR

След първоначална продължителна денатурация, която цели разделяне на двойно-спиралната верига на геномната ДНК, амплифицирането на желания участък се осъществява при многократно повтаряне на серия от цикли с определена температура, всеки от които включва следните три стъпки: термична денатурация, хибридизация и нарастване. Термичната денатурация осигурява при температура 90 до 95°C пълно разделяне на двойноверижната ДНК до едновержни матрици за амплификация. Хибридизация (annealing) се осъществява между праймерите и комплементарните им участъци от матричната едновержна ДНК. Нарастване (extension) включва синтезиране на нова, комплементарна на матричната, ДНК верига в посока 5'–3' при температура 72°C.

2.5.2.2. Качествена оценка на амплифицираните чрез PCR фрагменти

Продуктите на PCR се идентифицират с помощта на молекулни маркери. При агарозна електрофореза, маркерът се нанася успоредно с анализираните проби, и така се определя дължината на продукта. Методът дава възможност и за ориентировъчна оценка за добива на ДНК. Чрез залагането на отрицателна контрола (съдържа всички компоненти, необходими за протичане на реакцията, с изключение на матричната ДНК) се доказва, че реакционната смес не е замърсена със случайно попаднала чужда ДНК-матрица.

2.5.3. Рестрикционен анализ

Характерно за метода е използването на рестрикционни ендонуклеази (рестриктази), които разпознават строго специфични последователности, като се създават или респективно се унищожават вече съществуващи, в резултат на нуклеотидни промени рестрикционни места. След амплификацията на изследвания ДНК участък PCR продуктите са обработени с рестрикционна ендонуклеаза – Eco52I (EagI), която разпознава създадената нуклеотидна промяна (подчертана по-горе, кодираща замяната на аминокиселината Arg с Gly) и унищожават рестрикционното място. Наличието на естествено присъстващо място за действие на рестриктазния ензим изключва фалшиво отрицателни резултати. Получените фрагменти се разделят по молекулна маса в агарозна електрофореза с 3%-тен гел.

2.5.4. Генетичен анализ на полиморфизма *ecSOD-R213G*

Първоначално локуса, в участък 4p15.3-4p15.1 беше идентифициран с онлайн програмата BLAST. В него беше определено мястото на полиморфния локус:

[GCGGCAACCA GGCCAGCGTG GAGAACGGGA ACGCGGGCCG GCGGCTGGCC](#) 24410859
[TGCTGCGTGG TGGGCGTGTG CGGGCCCGGG CTCTGGGAGC GCCAGGCGCG](#) 24410909
[GGAGCACTCA GAGCGCAAGA AGcggcgcgcg cgagagcgag tgcaaggcgg](#) 24410959
 cctgagcgcg gccccacc ggcggcggcc agggacccc gaggccccc 24411009
 tctgctttg agcttctct ct

и на праймерите.

При рестрикционния анализ е използвана рестриктаза Eco52I (EagI), която разпознава следния участък:



Последният гуанозинов участък в 3' края на reverse праймера, SOD3-213R не съответства с последователността в 5'-CGGCGG-3', близо до кодон 213 на гена за есSOD. Това създава рестрикционно място за ензима Eco52I (5'-CGGCCG-3') в продукта на PCR. Ако кодон 213 е CGG (кодира аргинин) от PCR продуктът, който съдържа ДНК с продължителност 104-bp се получават два ДНК фрагмента с големина 23 и 81-bp, след обработване с Eco52I. Ако кодон 213 е GGG (алел, кодиращ глицин), 104-bp PCR продукт не се срязва от ензима.

2.6. Инструментални методи

2.6.1. Ехокардиография

Ехокардиографското изследване е осъществено с помощта на апарати Aloka ProSound 10 (Hitachi Aloka Medical) и Sonos 5500 (Hewlett-Packard) с 2,5 – 4 MHz трансдюсер. При оценката на телесистолния обем и фракция на изтласкване на лявата камера е използван модифицирания метод на Симпсън и апикална позиция при пациент в ляво странично положение. Резултатите от измерванията в четирикухинен и двукухинен срез се осредняват.

2.6.2. Сърдечна катетеризация и селективна коронарна ангиография

Сърдечната катетеризация (СК) и селективна коронарна ангиография (СКАГ) - катетеризиране и впръскване на контрастно вещество в камерите и селективно в коронарните артерии са проведени в специално оборудвана ангиографска лаборатория с апарати Simens Coroscor Plus и Philips Alura XP 20. Чрез феморален достъп, с модифицирана техника по Seldinger, са сондирани последователно ствола на ЛКА и ДКА, като е осъществена селективна лява и дясна коронарна ангиография (СКАГ). Направени са задължително минимум пет проекции на лявата коронарна артерия (ЛКА) и минимум две ортогонални проекции на дясната коронарна артерия (ДКА). Определяне на степента на стенотичните промени на коронарните артерии е направено визуално и с програмите за количествена оценка на съветните ангиографски апарати.

2.6.3. Определяне продължителността на коригирания спрямо сърдечната честота QT интервал (QTc) и дисперсията на QTc (QTcd)

Продължителността на QT интервала е определена чрез измерване на разстоянието от началото на QRS комплекса до края на Т вълната в ЕКГ записи от повърхността на тялото. При наличие на U вълна, непосредствено след Т вълната, за край на QT интервала се приема точката на преход (границата) между Т и U вълната. Ако Т вълната не може да се оцени, поради нисък волтаж, не са направени измервания в тези отвеждания и те се изключват от анализа. Използвани са само ЕКГ, в които могат да се анализират поне осем отвеждания. Изключени са пациентите, провеждащи терапия с антиаритмици и други медикаменти, които удължават QT интервала, тези с предшестващо нарушение на вътрекамерната проводимост (ляв бедрен блок - ЛББ, десен

бедрен блок – ДББ, неспецифичен вътрекамерен блок), пациенти с постоянни електрокардиостимулатори и тези с левокамерна хипертрофия (МКП/ЗСЛК >12 мм). За изключване на ефекта на сърдечната честота върху QT интервала, последният е коригиран според формулата на Bazett: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ ($RR = 60/\sqrt{СЧ}$). Дисперсията на коригирания QT интервал е изчислена от разликата между максималния и минималния QT_c интервал в един електрокардиографски запис. За всеки пациент са анализирани сърдечната честота (HR), QT_c интервала, неговите минимални (QT_{cmin}) и максимални (QT_{cmax}) стойности, както и QT_{cd} интервала при хоспитализацията и след проведена перкутанна интервенция или няколкодневна медикаментозна терапия. Сърдечната честота и продължителността на QT_c са определени автоматично с ЕКГ апарат Schiller AT-102, а QT_{cmin} и QT_{cmax} ръчно. Методът е валидиран с оценка на последните показатели от двама независими изследователи в 20 случайно подбрани ЕКГ записи.

2.6.4. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия

Индуцираната от понижен кръвоток в брахиалната артерия вазоконстрикция (L-FMC) е оценена по методика, описана от Spiro и сътр. (361). Кръвоток-медираната вазодилатация на брахиалната артерия (FMD) е проведена по стандартен протокол, съобразен с ръководството за ултразвукова оценка на ендотел-зависимата кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия (97). Изследването се провежда сутрин, след дванадесетчасов интервал без прием на храна, кафе, алкохол, тютюнопушене. В деня на изследването пациентът не трябва да е приемал антихипертензивни медикаменти. При пациенти със стенокардна симптоматика, при необходимост е позволено използването на сублингвален нитроглицерин. Брахиалната артерия се изобразява с 3-11 MHz трансдюсер на апарат Hewlett-Packard Sonos 5500 на 2-10 см над олекранона в лонгитудинална проекция. Записва се сигнал в продължение на пет сърдечни цикъла. Осъществява се компресия на предмишницата с маншет на апарат за артериално налягане до 200 mmHg или 50 mmHg по-високо от измереното систолно налягане на пациента (приема се по-високата стойност). Задържа се пет минути, след което маншета рязко се отпуска. Отчитат се три стойности: изходния диаметър на брахиалната артерия, диаметърът на артерията в хода на компресията, след като са изминали 4 мин. и 30 сек. (индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция) и диаметърът на артерията след декомпресия (максималната вазодилатация в отговор на активна хиперемия). Диаметрите се определят като средна аритметична стойност от няколко измервания на различни нива по протежението на артерията, от ендотелна до ендотелна повърхност по линия, перпендикулярна на дългата ос на съда в теледиастола.

Кръвоток-медираната вазоконстрикция и вазодилатация се изчисляват като промяна в размера на брахиалната артерия в проценти спрямо изходния размер, след компресия в продължение на 4 мин. и 30 сек. за L-FMC и след отпускането на маншета, последвало 5-минутна компресия за FMD. Използвани са следните формули:

$$L-FMC = \frac{\text{Диаметър при компресия (4 мин. и 30 сек.)} - \text{Изм. диаметър}}{\text{Изходен диаметър}} \times 100$$

Изходен диаметър

$$\text{FMD} = \frac{\text{Диаметър след 5 мин. компресия} - \text{Изм. диаметър}}{\text{Изходен диаметър}} \times 100$$

Изследването е проведено в първите 48 часа след реваскуларизацията или в рамките на болничния престой при пациентите с консервативно лечение.

2.7. Статистически методи

2.7.1. Описателни методи

- a. описателна статистика на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, 95% доверителен интервал на средната;
- b. честотен анализ на качествени променливи - честоти, изразени като абсолютни стойности и в проценти.

2.7.2. Методи за проверка на хипотези

- a. тестове за проверка на вида на разпределението:
 - тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov). Не е в сила при големи извадки с екстремни стойности на променливата, както и при извадки с по-малко от 20 случая.
 - тест на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) - в посочените случаи, когато тестът на Колмогоров-Смирнов е неприложим.

2.7.3. Методи за проверка на зависимости

a. параметрични:

- Т-тест за две независими извадки и Т-тест за две зависими извадки – при проверка на зависимост между променливи, които имат нормално разпределение.
- еднофакторен дисперсионен анализ – приложим за оценка на зависимости на категорийна променлива с повече от две категории с количествени променливи, които имат нормално разпределение.

b. непараметрични:

- изследват зависимости между две категорийни променливи: хи-квадрат (χ^2 , Chi square test) тест и точни тестове на Фишър (Fisher's exact tests) - алтернатива на хи-квадрат теста, когато не са изпълнени условията за прилагането му;
- тест на Ман-Уитни (Man-Whitney U test) – прилага се при променливи в две големи (>20 случая) групи, поне едната от които няма нормално разпределение;
- тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis test) - анализира връзката между повече от две променливи, когато разпределението на количествените променливи, не е нормално и качествената променлива има >2 категории.

c. корелационен анализ:

- параметричен - изследва зависимост между две количествени променливи с нормално разпределение.
- непараметричен - изследва зависимост между две количествени променливи, поне една от които няма нормално разпределение.

d. оценка на силата на зависимости:

- <0,3 - слаба зависимост;
- 0,3-0,5 - умерено силна зависимост;

- 0,5-0,7 - значима зависимост;
- 0,7-0,9 - силна зависимост;
- >0,9 - много силна зависимост.

2.7.4. Регресионен анализ – изследва връзката между една дихотомна зависима променлива с качествени и количествени променливи.

2.8. Други статистически методи – ROC анализ (анализ на характеристикните криви) изследване на диагностичната стойност на даден маркер чрез определяне на стойност с максимални чувствителност и специфичност (cut-off point). С използване на **метода на Kaplan-Meier** са построени кривите на преживяемост.

Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (p-value) е по-малка от критично ниво на значимост $\alpha=0,05$.

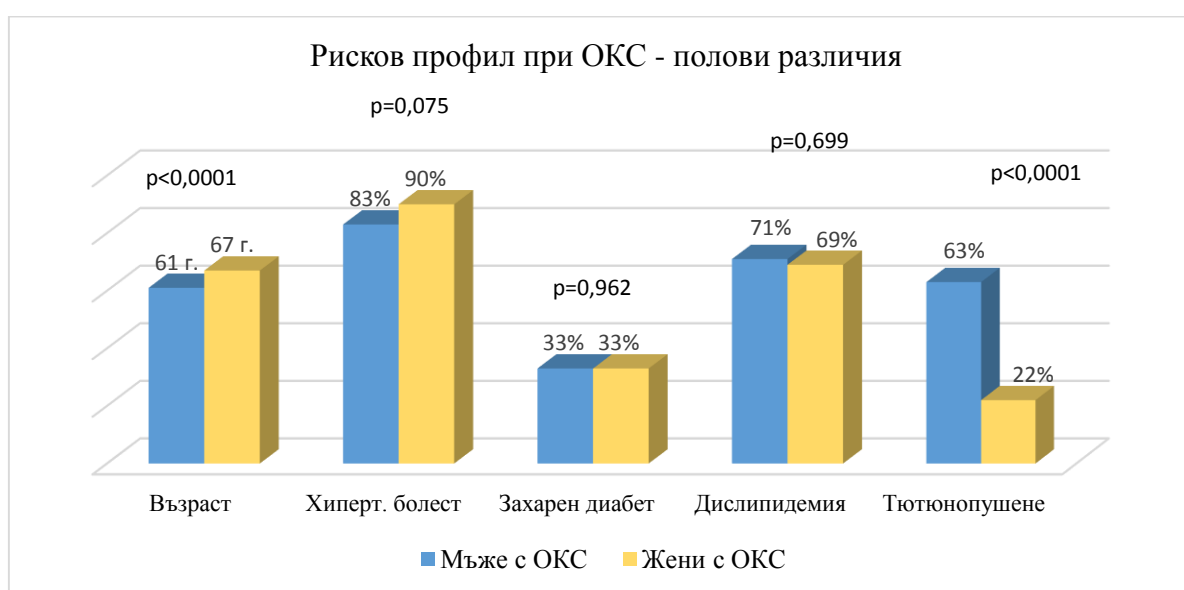
Статистическият анализ, свързан с дисертационния труд е проведен с програмата SPSS версия 19.0 (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA) за Windows.

VI. Резултати

1. Клинични, ангиографски характеристики и лечение на острата коронарна болест - свързани с пола различия

В изследваната група с остър коронарен синдром жените са значимо по-възрастни от мъжете (мъже vs жени, 61г. \pm 13г. vs 67 г. \pm 11 г., $p<0,0001$). Тютюнопушенето е другият рисков фактор с различно разпространение при двата пола (мъже vs жени – 63% vs 22%, $p<0,0001$). Наблюдава се тенденция за по-висока честота на хипертонична болест при жените с остър коронарен синдром (мъже vs жени, 83% vs 90%, $p=0,075$) (фигура 2).

Фигура 2. Традиционни рискови фактори при остър коронарен синдром - полови различия



Разпространението на усложненията на бременността и гинекологичните заболявания, които се свързват с повишен риск за развитие на коронарна болест при изследваните жени с остър коронарен синдром е представено на фигура 3.

Фигура 3. Честота на усложнения на бременността и гинекологични заболявания при жени с остър коронарен синдром



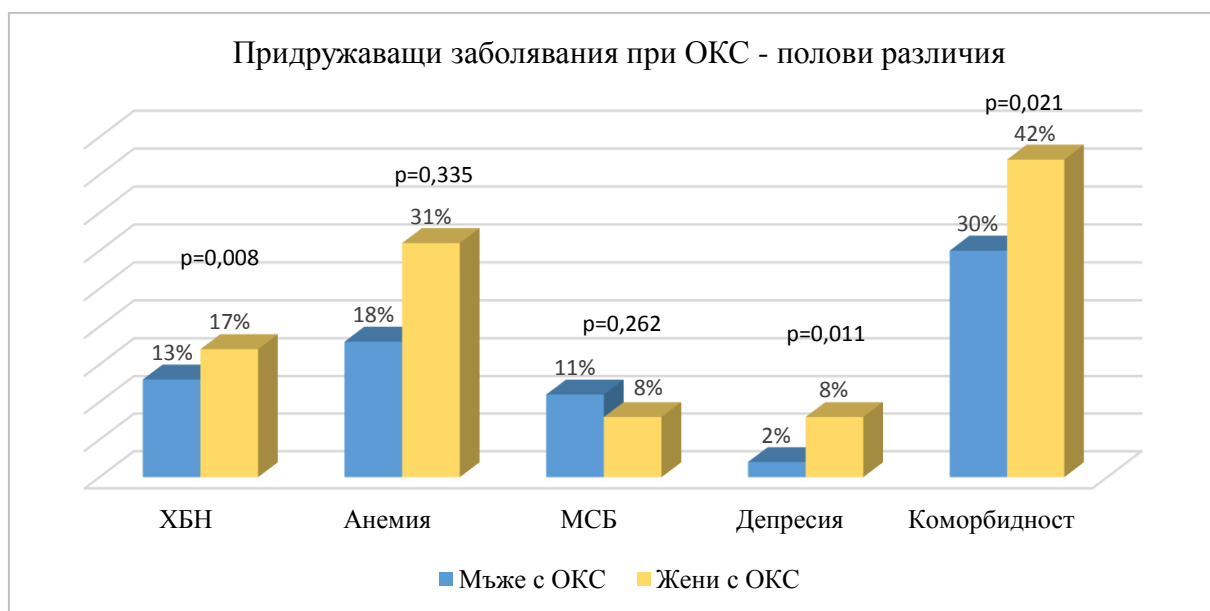
Таблица 6. Връзка между нивата на E2, T и DHEA-S и честотата на гинекологични заболявания и патологична бременност при жени с ОКС

Полови хормони, n-54	E2	T	DHEA-S	SYNTAX сбор	Вид ОКС
Усложнение на бременността/ гинекологично заболяване	p=0,116	p=0,798	p=0,242	p=0,002	p=0,137
Гинекологично заболяване	p=0,724	p=0,801	p=0,151	p<0,0001	p=0,249

Нивата на никой от половете хормони, не се асоциира значимо с честотата на съобщаваните от изследваните жени с остър коронарен синдром гинекологични и акушерски заболявания (табл. 6). Тази патология се среща значимо по-често при пациентките с по-високостепенна и разпространена обструктивна коронарна болест ($p=0,002$), но не се асоциира с вида на острия коронарен синдром ($p=0,137$). Подобни резултати се получават при изследване на гинекологичните заболявания, независимо от усложненията на бременността (табл. 6).

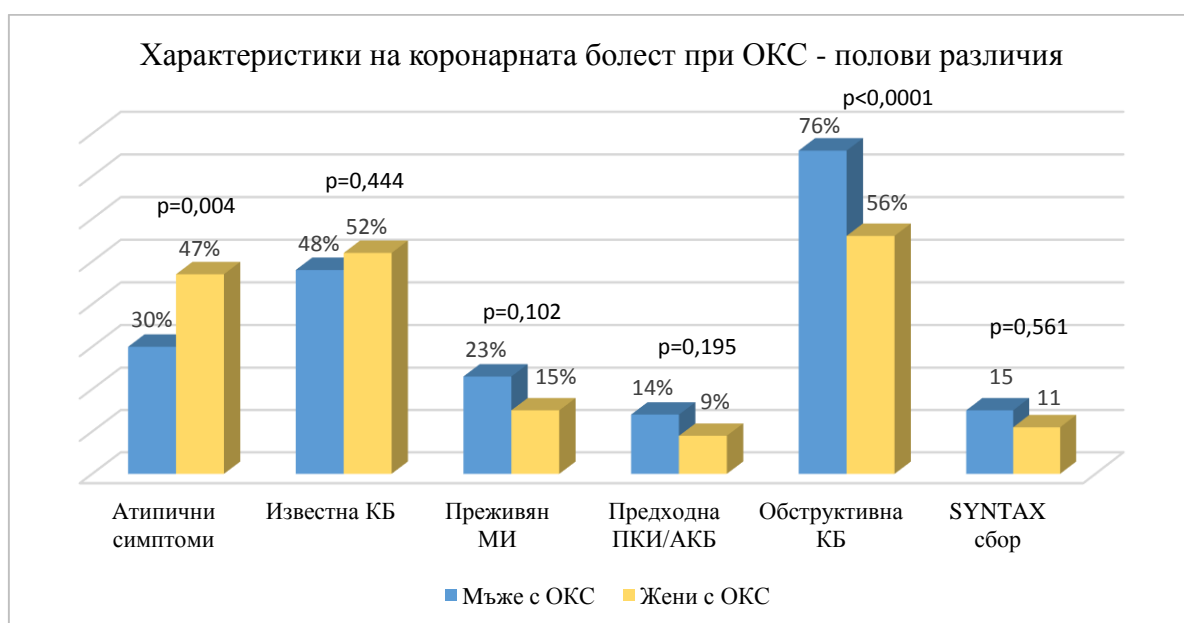
При значимо по-голям брой от жени с остър коронарен синдром се регистрира друго придружаващо хронично заболяване (30% vs 42%, $p=0,021$). От тях анемията (мъже vs жени - 18% vs 31%, $p=0,008$) и депресията (мъже vs жени - 2% vs 8%, $p=0,011$) самостоятелно са разпространени със сигнификантно по-голяма честота при пациентите от този пол (фиг. 4).

Фигура 4. Придружаващи заболявания при остър коронарен синдром – свързани с пола различия (ХБН – хронична бъбречна недостатъчност, МСБ – мозъчно-съдова болест)



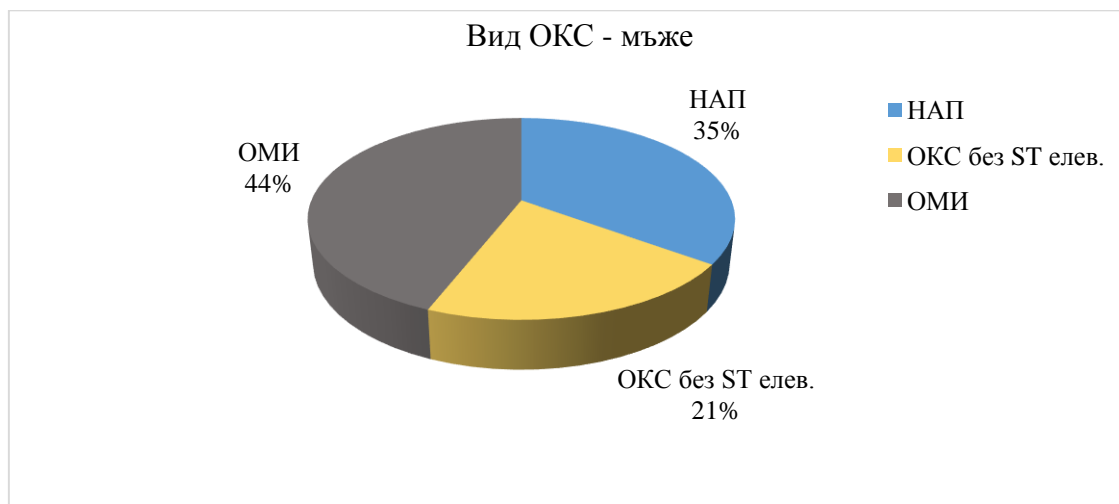
При хоспитализацията за остър коронарен синдром жените съобщават атипични симптоми по-често в сравнение с пациентите от мъжки пол (мъже vs жени - 30% vs 47%, $p=0,004$). Обструктивна коронарна болест се установява по-рядко при тях (мъже vs жени - 76% vs 56%, $p<0,0001$), но тежестта ѝ, оценена със SYNTAX сбора, е сходна при двата пола (мъже vs жени - 15 vs 11, $p=0,561$). Не установяваме, свързани с пола различия по отношение на анамезата за исхемична болест на сърцето (мъже vs жени - 48% vs 52%, $p=0,444$), преживян миокарден инфаркт (мъже vs жени - 23% vs 15%, $p=0,102$) и предшестваща реваскуларизация (мъже vs жени - 14% vs 9%, $p=0,195$) (фиг. 5).

Фигура 5. Характеристики на коронарната болест при пациенти с остър коронарен синдром в зависимост от пола

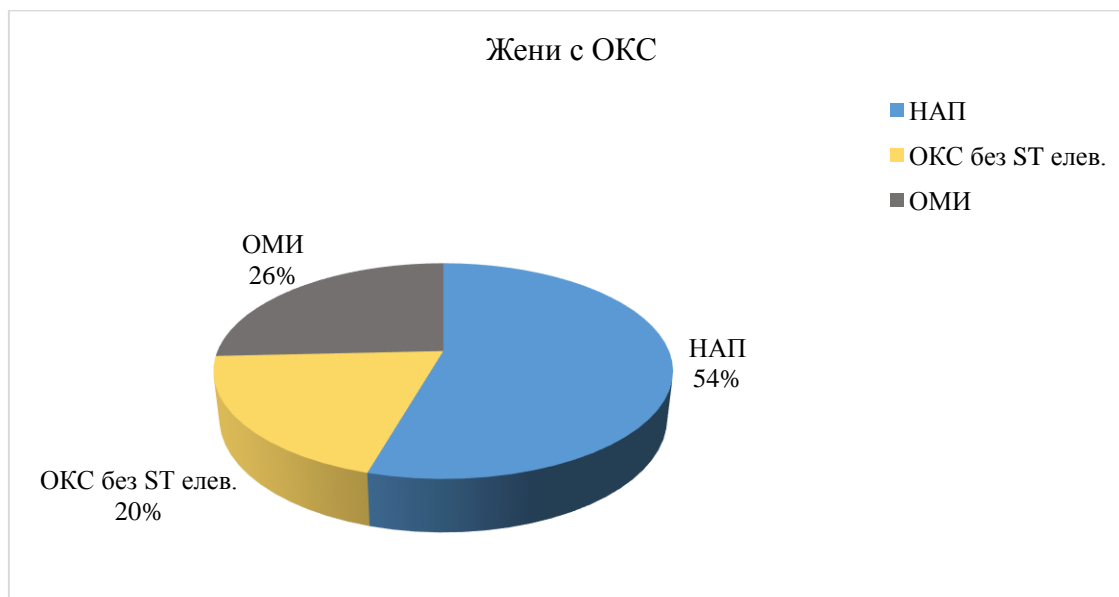


Острият коронарен синдром със ST елевация е значимо по-рядко срещана форма на остра коронарна болест при женския пол в това проучване (мъже vs жени – 44% vs 26%, $p < 0,0001$) (фиг. 6 и 7).

Фигура 6. Форми на остра коронарна болест - честота на изява при пациентите от мъжки пол

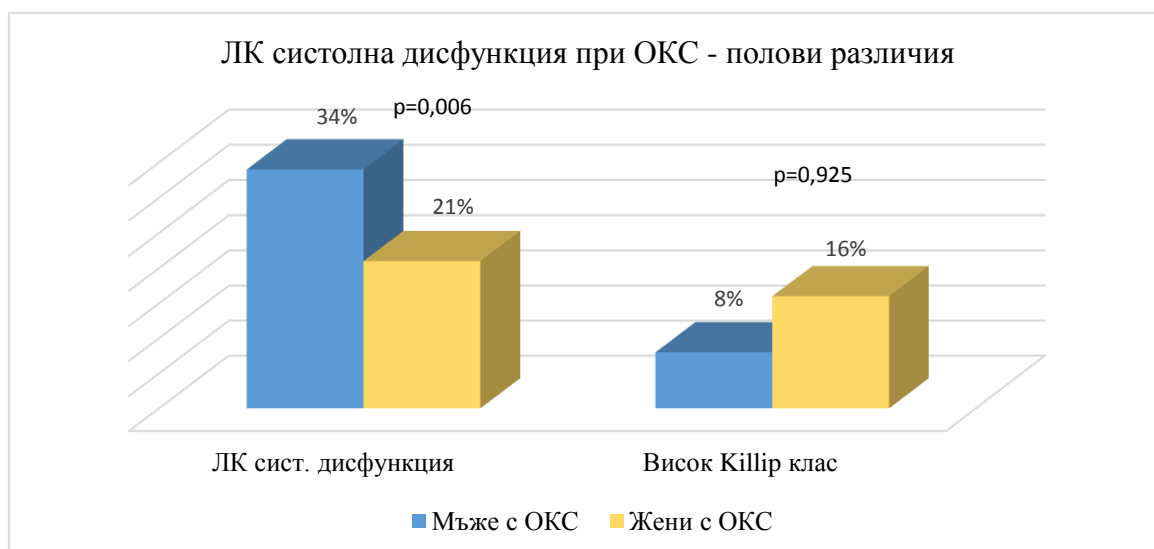


Фигура 7. Форми на остра коронарна болест - честота на изява при пациентите от женски пол



Честотата на левостранна сърдечна недостатъчност с висок Killip клас е сходна при пациентите с ОКС от двата пола (мъже vs жени - 8% vs 16%, $p = 0,925$), независимо от по-слабото разпространение на левокамерна систолна дисфункция в групата на жените (мъже vs жени - 34% vs 21%, $p = 0,006$) (фиг. 8).

Фигура 8. Честота на систолна дисфункция и изява на левостранна сърдечна недостатъчност при остър коронарен синдром – полови различия



При пациентите от двата пола се установяват значими различия в клиничните характеристики в зависимост от вида на острия коронарен синдром. В групата на мъжете е налице по-висока честота на хипертонична болест при NSTEMI ($p=0,039$) и на преживян миокарден инфаркт – в погрупата с НАП ($p=0,042$). При пациентите от женски пол анемия ($p=0,052$) и придружаващи заболявания са регистрирани по-често в подгрупата със STEMI ($p=0,011$). Левокамерна систолна дисфункция и обструктивна КБ и за двата пола се установяват по-често при STEMI (табл. 7).

Таблица 7. Различия в зависимост от вида на ОКС в честотата на рискови фактори, придружаващи заболявания и характеристика на коронарната болест при пациенти от двата пола

Показател	Различия между НАП/NSTEMI/STEMI	
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС
Група		
Възраст	$p<0,0001$	$p<0,0001$
ХБ	$p=0,039$	$p=0,074$
ЗД	$p=0,144$	$p=0,897$
Дислипидемия	$p=0,881$	$p=0,363$
Тютюнопушене	$p=0,095$	$p=0,752$
ХБН	$p=0,169$	$p=0,067$
Анемия	$p=0,293$	$p=0,052$
Депресия	$p=0,435$	$p=0,735$
МСБ	$p=0,361$	$p=0,708$
Придружаващи заболявания	$p=0,108$	$p=0,011$
Преживян МИ	$p=0,042$	$p=0,335$
Предходна ПКИ/АКБ	$p=0,135$	$p=0,233$
ЛК дисфункция	$p=0,001$	$p<0,0001$
Обструктивна КБ	$p<0,0001$	$p<0,0001$

Сравнението половите различия в рисковите фактори и клиничните характеристики в подгрупите с различен вид коронарен синдром показва поява на коронарен инцидент в по-ранна възраст ($p < 0,0001$), сигнификантно по-висока честота на атеросклеротични рискови фактори ($p = 0,005$ за ХБ) и придружаващи заболявания ($p = 0,042$ за анемия; $p = 0,027$ за друго хронично заболяване) в групата на жените със STEMI. Тютюнопушенето е единственият рисков фактор с по-висока честота при мъжете и при трите вида ОКС ($p < 0,0001$ за НАП; $p < 0,0001$ за NSTEMI; $p = 0,004$ за STEMI) (Табл. 7А).

Таблица 7 А. Полови различия в клиничните характеристики при различните форми на остра на коронарна болест

Признак	Полови различия		
	НАП	NSTEMI	STEMI
Група			
Възраст	$p = 0,022$	$p = 0,901$	$p < 0,0001$
ХБ	$p = 0,091$	$p = 0,373$	$p = 0,005$
ЗД	$p = 0,749$	$p = 0,777$	$p = 0,828$
Дислипидемия	$p = 0,202$	$p = 0,788$	$p = 0,662$
Тютюнопушене	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,004$
ХБН	$p = 0,853$	$p = 0,546$	$p = 0,258$
Анемия	$p = 0,558$	$p = 0,767$	$p = 0,042$
Депресия	$p = 0,853$	$p = 0,363$	$p = 0,187$
МСБ	$p = 0,194$	$p = 0,919$	$p = 0,821$
Придружаващи заболявания	$p = 0,760$	$p = 0,596$	$p = 0,027$
Преживян МИ	$p = 0,304$	$p = 0,159$	$p = 0,379$
Предходна ПКИ/АКБ	$p = 0,201$	$p = 0,749$	$p = 0,037$
ЛК дисфункция	$p = 0,194$	$p = 0,577$	$p = 0,647$
Обструктивна КБ	$p = 0,290$	$p = 0,091$	$p = 0,515$

Не установяваме полови различия в доболничната употреба на най-разпространените класове антиишемични медикаменти и медикаментозната терапия шест месеца след ОКС, с изключение на тенденция за по-честа употреба на триметазидин в групата на жените шест месеца след ОКС ($p = 0,053$) (фиг. 9; табл. 8).

Фигура 9. Антиисхемична терапия, преди хоспитализацията - полови различия

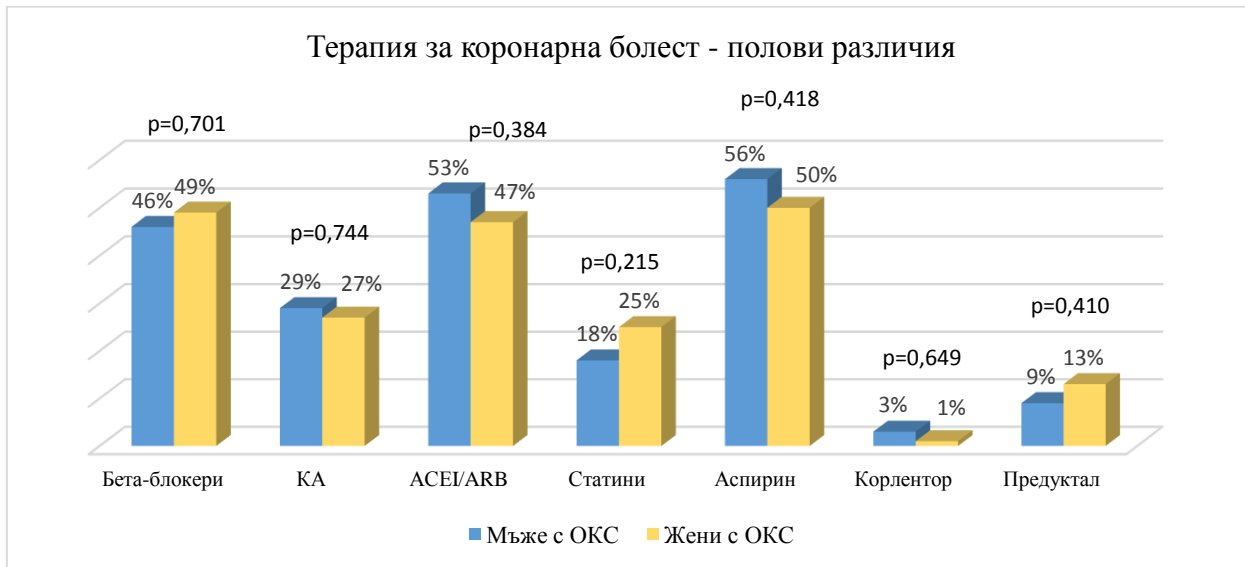


Таблица 8. Терапия на шести месец след ОКС – полови различия

Група	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Полови различия
Пол, n (%)	79 (56%)	61 (44%)	-
β - блокери	71 (89,9%)	51 (83,8%)	p=0,314
КА	19 (24,1%)	15 (24,6%)	p=0,941
АСЕ-I/АРВ	55 (69,5%)	39 (63,9%)	p=0,586
Нитрати	6 (7,6%)	10 (16,7%)	p=0,113
Статини	61 (77,2%)	41 (67,2%)	p=0,250
Аспирин	65 (82,3%)	48 (78,7%)	p=0,668
АДФ- антагонисти	56 (70,9%)	39 (63,9%)	p=0,466
Триметазидин	1 (1,3%)	4 (6,6%)	p=0,053
Корлентор	5 (6,3%)	2 (3,3%)	p=0,665

При едногодишно проследяване в групата на жените с ОКС употребата на β - блокери до шестия месец е свързана с тенденция за по-ниска честота на рехоспитализации (p=0,056) и редукция на исхемичните усложнения (p=0,025), а приемът на АДФ рецепторен антагонист (клопидогрел или тикагрелор) със сигнификантно по-ниска честота на реваскуларизации (p=0,016). При пациентите от мъжки пол терапията със статини се асоциира с по-нисък риск за рехоспитализации (p=0,028), а на нитрати - гранично с честотата на реваскуларизациите (p=0,055) (табл. 9).

Таблица 9. Влияние на антиисхемичната терапия върху едногодишната прогноза след ОКС в зависимост от пола

Тип усложнение	Рехоспитализации		Реваскуларизации		Исхемични усложнения	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени
β - блокери	p=0,460	p=0,056	p=0,707	p=0,072	p=0,411	p=0,025
КА	p=0,787	p=0,245	p=0,778	p=0,385	p=0,595	p=0,266
АСЕ-I/ARB	p=0,802	p=0,594	p=0,832	p=0,654	p=0,923	p=0,437
Нитрати	p=0,263	p=0,563	p=0,055	p=0,483	p=0,289	p=0,817
Статини	p=0,028	p=0,430	p=0,688	p=0,400	p=0,093	p=0,586
Аспирин	p=0,765	p=0,911	p=0,320	p=0,556	p=0,933	p=0,911
Клопидогрел	p=0,612	p=0,286	p=0,883	p=0,016	p=0,775	p=0,068
Триметазидин	p=0,198	p=0,919	p=0,493	p=0,282	p=0,186	p=0,919
Корлентор	p=0,923	p=0,171	p=0,678	p=0,454	p=0,423	p=0,131

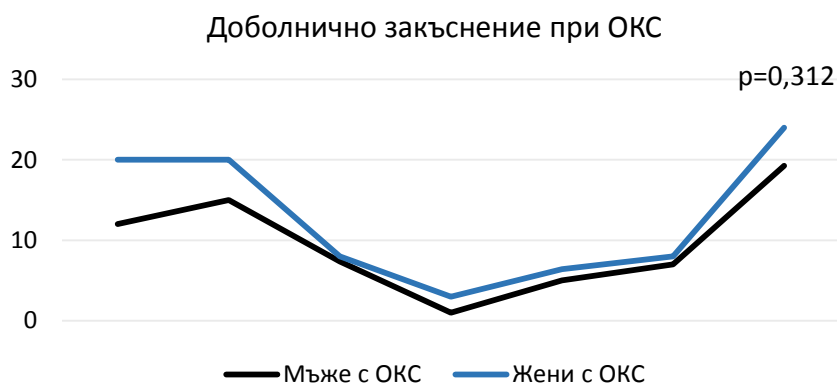
При пациентите от двата пола шестмесечната терапия с β-блокери, АСЕ-I/ARB, статини и аспирин след ОКС не променя значимо нивата на oxLDL, ecSOD и hsCRP (табл. 10).

Таблица 10. Ефект на антиисхемичната терапия върху нивата на oxLDL, ecSOD и hsCRP на шестия месец след ОКС

Плазмени нива	oxLDL2		ecSOD2		hsCRP2	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени
β - блокери	p=0,341	p=0,549	p=0,591	p=0,687	p=0,523	p=0,359
АСЕ-I/ARB	p=0,579	p=0,750	p=0,978	p=0,656	p=0,161	p=0,488
Статини	p=0,941	p=0,610	p=0,540	p=0,125	p=0,339	p=0,582
Аспирин	p=0,078	p=0,255	p=0,799	p=0,847	p=0,399	p=0,935

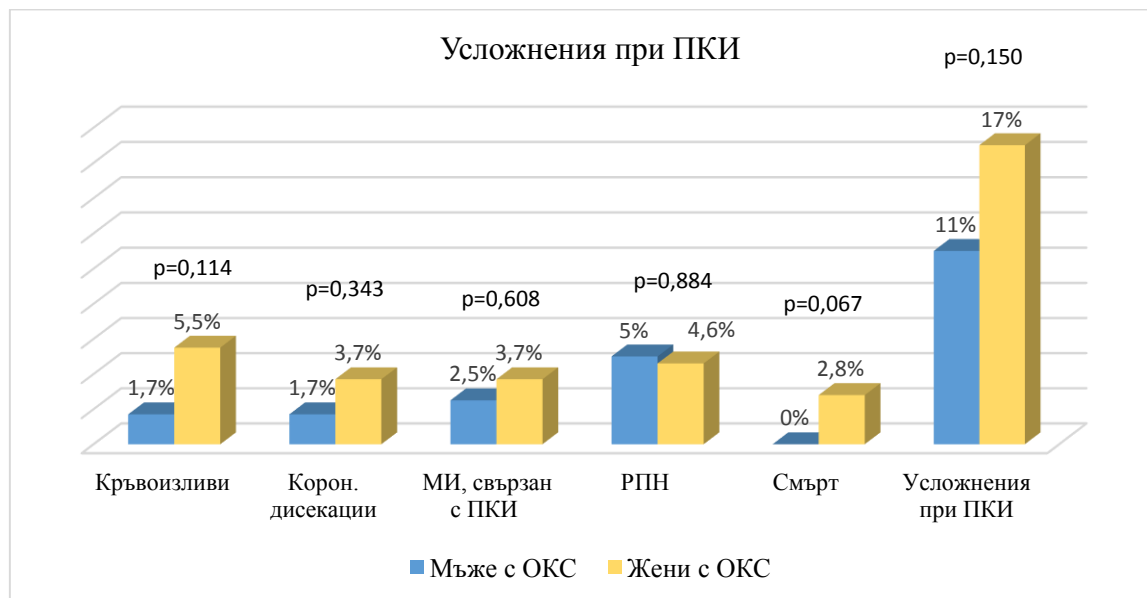
При жените се наблюдава статистически несигнификантно забавяне на хоспитализацията за остър коронарен синдром в сравнение пациентите от мъжки пол (фиг. 10).

Фигура 10. Доболнично закъснение при остър коронарен синдром – полови различия



Не се установяват значими полови различия в честотата на перипроцедурни усложнения при инвазивно лечение на остър коронарен синдром (кръвоизливи, коронарна дисекция, перипроцедурен миокарден инфаркт, ритъмни и проводни нарушения, смърт) (мъже vs жени – 11% vs 17%, $p=0,150$). Всички изброени усложнения, с изключение на ритъмните и проводни нарушения, са незначимо по-чести в групата на жените (фиг. 11).

Фигура 11. Усложнения при инвазивно лечение на ОКС - видове и честота в зависимост от пола



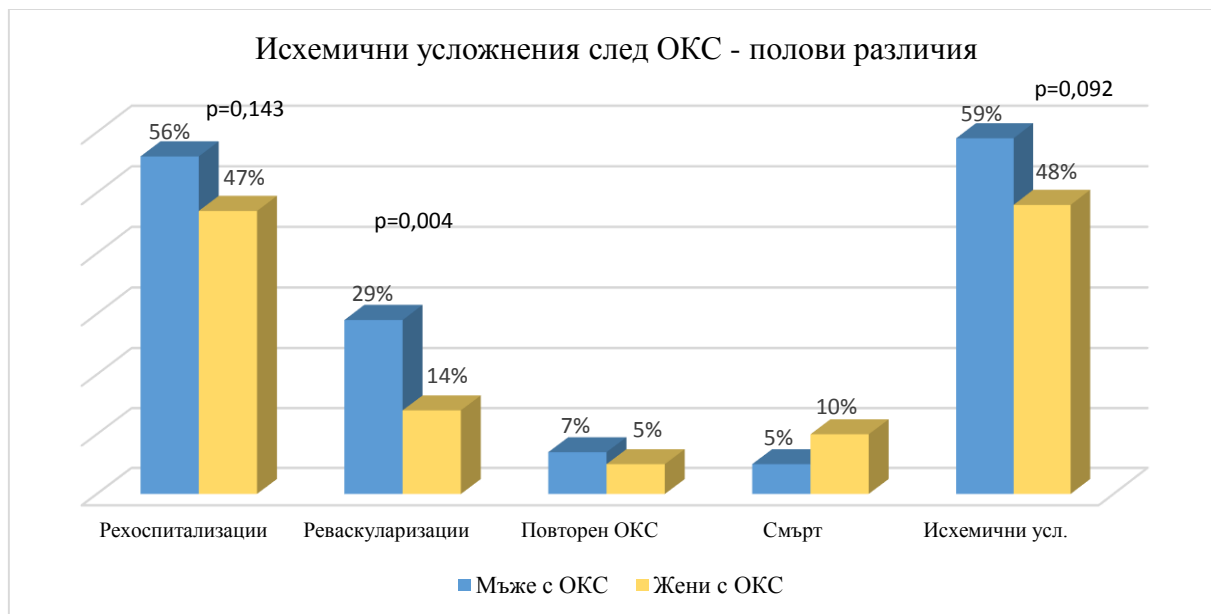
Рискът от перипроцедурни усложнения нараства с възрастта, тежестта на коронарната болест (SYNTAX сбора), наличието на бъбречна недостатъчност при изследваните жени и в цялата група (табл. 11). Резултатите от многофакторната логистична регресия показват, че значим фактор при женския пол е единствено SYNTAX сбора. Всяко негово увеличение с единица води до нарастване на риска за усложнение с 1,071 пъти (95% CI 1,007-1,140) (табл. 11).

Таблица 11. Усложнения при първична перкутанна интервенция със стентирание – връзка с рискови състояния

Показател	Перипроцедурни усложнения		
	Пациенти с ОКС	Мъже с ОКС	Жени с ОКС
Възраст	$p=0,007$	$p=0,507$	$p=0,010$
SYNTAX сбор	$p=0,005$	$p=0,306$	$p=0,002$
Бъбречна недостатъчност	$p=0,028$	$p=0,572$	$p=0,008$
Анемия	$p=0,779$	$p=0,458$	$p=0,772$
Тромбоцитен брой	$p=0,770$	$p=0,612$	$p=0,657$
hsCRP	$p=0,228$	$p=0,751$	$p=0,080$
Кръвна захар	$p=0,436$	$p=0,637$	$p=0,113$

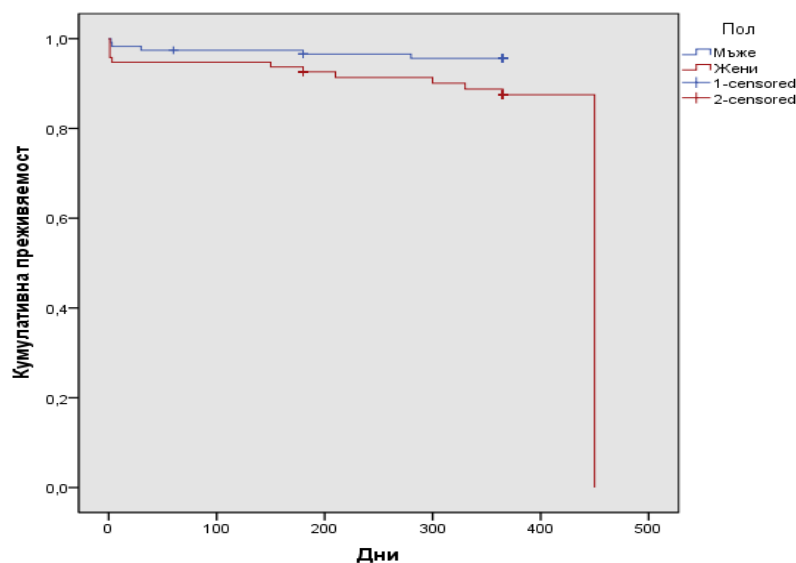
В групата на мъжете се регистрират значимо по-често повторни коронарни интервенции (мъже vs жени – 29% vs 14%, $p=0,004$) и тенденция за повишен риск за изява на исхемично усложнение, независимо от вида му (мъже vs жени – 59% vs 48%, $p=0,092$). В периода на проследяването при жените са настъпили незначимо по-голям брой смъртни случаи, независимо от причината (13 смъртни случая – 9,9% от изследваните жени) (фиг. 12).

Фигура 12. Полови различия в честотата на усложнения след остър коронарен синдром (едногодишно проследяване)



В това проучване преживяемостта една година след ОКС е значимо по-висока при пациентите от женски пол (412 дни; 95% CI 389,25-436,22) в сравнение с мъжете (353 дни; 95% CI 342,74-364,19) (log rank test – 4,254; $p=0,039$) (фиг. 13)

Фигура 13. Криви на преживяемост след остър коронарен синдром при одногодишно проследяване - полови различия



Показателите, свързани с риска за усложнения след остър коронарен синдром при еднофакторен анализ са представени на табл. 12, 13 и 14.

Таблица 12. Показатели, свързани с едногодишния риск от усложнения след остър коронарен синдром

Усложнения – рискови фактори	Мъже с ОКС OR (CI)	Жени с ОКС OR (CI)	Пациенти с ОКС OR (CI)
Възраст	p=0,019 OR 1,036 (1,005-1,067)	p=0,274	p=0,034 OR 1,023 (1,002-1,044)
АХ	p=0,166	p=0,782	p=0,257
ЗД	p=0,262	p=0,404	p=0,883
Дислипидемия	p=0,559	p=0,121	p=0,428
Тютюнопушене	p=0,179	p=0,988	p=0,657
Обструктивна КБ	p=0,603	p=0,090	p=0,057 OR 2,133 (0,963-4,725)
SYNTAX score	p=0,097	p=0,008, OR 1,062 1,062 (1,016-1,101)	p=0,056 OR 1,034 (0,999-1,070)
ЛК систолна дисфункция	p=0,059 OR 2,133 (0,963-4,725)	p=0,863	p=0,100
Вид ОКС	p=0,111	p=0,420	p=0,205
Преживян МИ	p=0,440	p=0,067	p=0,060
АКБ/ПКИ	p=0,118	p=0,912	p=0,173
МСБ	p=0,704	p=0,491	p=0,448
ХБН	p=0,081	p=0,135	p=0,028 OR 2,422 (1,083-5,417)
Анемия	p=0,065	p=0,766	p=0,448
Депресия	p=0,166	p=0,912	p=0,528
Придружаващи заболявания	p=0,060	p=0,565	p=0,126

Таблица 13. Маркери за едногодишен риск от реваскуларизации след остър коронарен синдром

Реваскуларизации рискови фактори	Мъже с ОКС OR (CI)	Жени с ОКС OR (CI)	Пациенти с ОКС OR (CI)
Възраст	p=0,013 OR 1,039 (1,007-,072)	p=0,893	p=0,130
АХ	p=0,464	p=0,121	p=0,199
ЗД	p=0,087	p=0,722	p=0,158
Дислипидемия	p=0,638	p=0,052 OR 4,121 (0,895-8,977)	p=0,091
Тютюнопушене	p=0,673	p=0,598	p=0,108
Обструктивна КБ	p=0,001 OR 1,507 (1,312-0,732)	p=0,007 OR 14,960 (1,912-7,033)	p<0,0001 OR 29,205 (3,946-16,173)
SYNTAX score	p=0,042 OR 1,046 (1,002-1,092)	p=0,677	p=0,240
ЛК систолна дисфункция	p<0,0001 OR 4,370 (1,914-9,977)	p=0,732	p=0,001 OR 2,930 (1,558-5,509)
Вид ОКС	p=0,104	p=0,043	p=0,003
Преживян МИ	p=0,047 OR 2,413 (0,898-5,833)	p=0,742	p=0,078
АКБ/ПКИ	p<0,0001 OR 6,800 (2,126-1,745)	p=0,545	p<0,0001 OR 4,341(1,82-10,354)
МСБ	p=0,808	p=0,550	p=0,590
ХБН	p=0,001 OR 5,4 (1,785-18,337)	p=0,949	p=0,028 OR 2,35 (1,092-5,059)
Анемия	p=0,004 OR 4,092 (1,511-1,083)	p=0,841	p=0,143
Депресия	p=0,131	p=0,719	p=0,784
Придружаващи заболявания	p=0,002 OR 3,653 (1,595-,368)	p=0,781	p=0,029 OR 1,984 (1,065-3,697)

Таблица 14. Фактори, свързани с честотата на рехоспитализации след остър коронарен синдром

Рехоспитализации рискови фактори	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС
Възраст	p=0,034 OR 1,031 (1,002-1,062)	p=0,896	p=0,326
АХ	p=0,305	p=0,833	p=0,454
ЗД	p=0,307	p=0,166	p=0,123
Дислипидемия	p=0,826	p=0,166	p=0,339
Тютюнопушене	p=0,418	p=0,567	p=0,922
Обструктивна КБ	p=0,492	p=0,654	p=0,223
SYNTAX score	p=0,143	p=0,852	p=0,077
ЛК систолна дисфункция	p=0,038 OR 2,268 (1,038-4,958)	p=0,092	p=0,493
Вид ОКС	p=0,038	p=0,968	p=0,166
Преживян МИ	p=0,448	p=0,543	p=0,643
АКБ/ПКИ	p=0,066	p=0,482	p=0,253
МСБ	p=0,525	p=0,227	p=0,715
ХБН	p=0,195	p=0,996	p=0,488
Анемия	p=0,233	p=0,593	p=0,987
Депресия	p=0,138	p=0,995	p=0,624
Придружаващи заболявания	p=0,147	p=0,317	p=0,979

2. Полови различия в маркерите за оксидативен стрес, възпаление и миокардна увреда

При ОКС, независимо от терапевтичната стратегия се установяват сигнификантни различия в нивата на изследваните полови хормони между групите на мъжете и жените (с изключение на сходни нива на Е2 при двата пола при STEMI). Плазмените нива на всички маркери за миокардна некроза са по-високи, а показателите за левокамерна систолна функция в острата фаза (ФИ1 и ИКСО1) и фракциите на изтласкване на шести месец (ФИ2) - по-лоши в групата на мъжете (табл.15).

При реваскуларизираните пациенти са налице сигнификантни полови различия за нивата на половите хормони, hsCRP, ензимните маркери за миокардна некроза и индексите на телесистолните обеми в острата фаза (ИКСО1) (табл.15). При реваскуларизираните мъже с NSTEMI се установява по-лоша левокамерна систолна функция при хоспитализацията за индексното събитие и по-високи телесистолни обеми на шестия месец в сравнение с жените в същата подгрупа. При инвазивно лекуваните пациенти с STEMI, единствено пиковите нива на общата СРК са сигнификантно по-високи в групата на пациентите от мъжки пол (табл.15).

Таблица 15. Полови различия в маркерите за оксидативен стрес, възпаление и миокардна увреда при остър коронарен синдром, независимо от лечебната стратегия и в групата с инвазивно лечение

Показатели	Полови различия при ОКС	Полови различия реваскуларизирани	Полови различия реваскуларизирани NSTEMI	Полови различия реваскуларизирани STEMI
E2	p<0,0001	p<0,0001	p=0,021	p=0,593
T	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
DHEA-S	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,004
SYNTAX score	p=0,561	p= 0,155	p=0,299	p=0,559
oxLDL1	p=0,208	p=0,539	p=0,478	p=0,887
oxLDL2	p=0,937	p=0,830	p=0,738	p=0,683
ecSOD1	p=0,161	p=0,944	p=0,720	p=0,669
ecSOD2	p=0,277	p=0,862	p=0,722	p=0,972
WBC	p=0,134	p=0,594	p=0,787	p=0,570
hsCRP1	p<0,0001	p=0,044	p=0,109	p=0,211
hsCRP2	p=0,002	p=0,136	p=0,357	p=0,148
CPK	p<0,0001	p=0,001	p=0,067	p=0,015
CPK-MB	p<0,0001	p=0,006	p=0,204	p=0,068
hsTnT	p<0,0001	p=0,009	p=0,067	p=0,181
ФИ1	p<0,0001	p=0,417	p=0,013	p=0,079
ИКСО1	p<0,0001	p=0,012	p=0,021	p=0,693
ФИ2	p<0,0001	p=0,182	p=0,150	p=0,687
ИКСО2	p=0,111	p=0,127	p=0,022	p=0,938
Δ ФИ	p=0,251	p=0,962	p=0,443	p=0,444
Δ ИКСО	p=0,945	p=0,461	p=0,094	p=0,580

При инвазивно лекуваните пациенти от двата пола, се установява по-високостепенно повишение в нивата на маркерите за миокардна некроза, по-лоши показатели за ЛК функция в острата фаза (ФИ1) и на шестия месец (ФИ2 и ИКСО2) в подгрупата със STEMI в сравнение с NSTEMI. В групата с остър миокарден инфаркт и проведена реваскуларизация броят на левкоцитите при мъжете, и нивата на hsCRP, T и DHEA-S при жените са значимо по-високи в сравнение с NSTEMI. При реваскуларизираните жени hsCRP на шестия месец след остър миокарден инфаркт остават значимо по-високи в сравнение с подгрупата с NSTEMI (табл. 16).

Таблица 16. Различия в оксидативни, възпалителни маркери и показатели за миокардна увреда в зависимост от вида на ОКС при пациентите от мъжки и женски пол

Група	Мъже		Различия	Жени		Различия
	NSTEMI	STEMI	p-value	NSTEMI	STEMI	p-value
E2	144,66±50,16	162,57 ± 82,95	p=0,475	99,99 ± 94,42	140,48±165,40	p=0,403
T	14,62 ± 7,49	13,50 ± 4,15	p=0,822	0,97 ± 1,7	2,69 ± 4,11	p=0,022
DHEA-S	4,31 ± 2,38	4,51 ± 2,55	p=0,204	1,36 ± 0,58	2,54 ± 1,58	p=0,015
Syntax score	14,5 ± 8,4	16,68 ± 9,75	p=0,334	11,91 ± 8,67	14,89 ± 7,86	p=0,349
oxLDL1	9,52 ± 6,39	11,91 ± 8,69	p=0,304	9,78 ± 2,10	9,46 ± 6,75	p=0,906
oxLDL2	5,42 ± 3,08	4,92 ± 1,9	p=0,377	5,43 ± 1,67	5,91 ± 2,38	p=0,997
ecSOD1	0,74 ± 0,58	0,59 ± 1,04	p=0,353	0,78 ± 0,73	0,98 ± 1,26	p=0,897
ecSOD2	0,45 ± 0,36	0,38 ± 0,26	p=0,833	0,42 ± 0,42	0,42 ± 0,45	p=0,900
WBC	9,16 ± 2,85	11,33 ± 4,07	p=0,012	10,77 ± 3,1	11,33 ± 4,07	p=0,228
hsCRP1	27,33 ± 35,89	41,61 ± 54,64	p=0,230	14,24 ± 17,89	26,91 ± 38,16	p=0,057
hsCRP2	3,41 ± 4,30	4,39 ± 4,14	p=0,399	1,67 ± 1,3	2,71 ± 2,82	p=0,022
CPK	435,04±778,94	1330,33±1124,34	p<0,0001	140,43 ± 107,67	667,1 ± 634,55	p<0,0001
MB	46,92 ± 77,71	161,53±178,82	p<0,0001	25,09 ± 25,42	83,71 ± 58,04	p=0,005
hsTnT	0,98 ± 2,06	3,21 ± 3,41	p<0,0001	0,2 ± 0,28	2,02 ± 2,46	p<0,0001
ФИ1	51,5 ± 10,78	51,3 ± 10,19	p=0,013	59,09 ± 9,99	45,94 ± 12,14	p=0,001
ИКСО1	33,61 ± 14,35	35,58 ± 17,3	p=0,150	61,62 ± 7,42	49,69 ± 13,24	p=0,231
ФИ2	33,61 ± 14,35	35,58 ± 17,3	p=0,021	26,8 ± 18,55	33,65 ± 15,01	p=0,011
ИКСО2	37,53 ± 17,68	38,88 ± 20,26	p=0,022	23,77 ± 11,86	39,45 ± 15,01	p=0,027
Δ ФИ	1,94 ± 7,84	1,00 ± 9,22	p=0,729	- 0,33 ± 7,84	3,38 ± 6,81	p=0,232
Δ ИКСО	7,71 ± 14,02	1,35 ± 15,14	p=0,184	0,00 ± 8,81	4,09 ± 8,24	p=0,256

Фракцията на изтласкване в острата фаза (ФИ1) и на шести месец (ФИ2) при мъжете и в цялата група, са свързани с по-висока честота на реваскуларизации и исхемични усложнения, независимо от вида. По-високите телесистолни обеми в острата фаза (ИКСО1) се асоциират с по-висока едногодишна честота на исхемични усложнения, независимо от пола. Подобна сигнификантна зависимост се наблюдава и по отношение на ангиографската степен на коронарната болест, оценена със сбора по SYNTAX при жените (p=0,008) и в цялата група (p=0,017). По-високите SYNTAX сборове при мъжете (p=0,042) и независимо от пола (p=0,007) определят риска от реваскуларизация и усложнения, независимо от вида след ОКС (табл. 17, 18 и 19).

Таблица 17. Тежест на коронарната болест, левокамерна систолна функция при ОКС – връзка с едногодишната прогноза при пациенти от мъжки пол

Група	Мъже с ОКС		
	Рехоспитализации	Реваскуларизации	Исх. усложнения
SYNTAX score	p=0,726	p=0,042	p=0,606
ФИ1	p=0,269	p<0,0001	p=0,035
ИКСО1	p=0,246	p=0,074	p=0,229
ФИ2	p=0,091	p=0,001	p=0,091
ИКСО2	p=0,797	p=0,816	p=0,797

Таблица 18. Ангиографска степен на коронарната болест и показатели за левокамерна систолна функция – прогностично значение при жени след ОКС

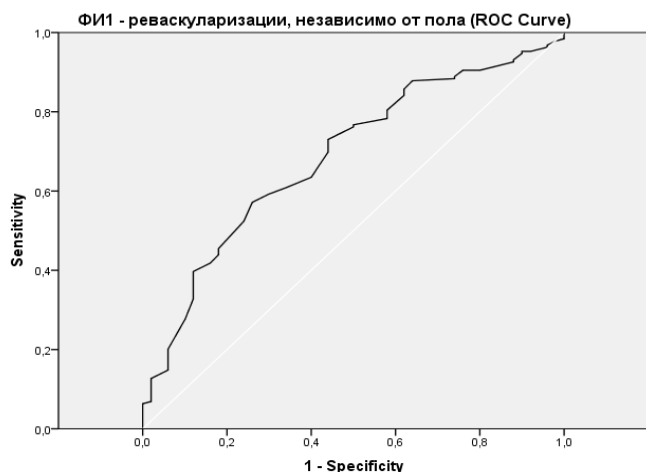
Група	Жени с ОКС		
	Рехоспитализации	Реваскуларизации	Исх. усложнения
SYNTAX score	p=0,099	p=0,128	p=0,008
ФИ1	p=0,578	p=0,555	p=0,121
ИКСО1	p=0,161	p=0,205	p=0,641
ФИ2	p=0,092	p=0,925	p=0,636
ИКСО2	p=0,826	p=0,220	p=0,358

Таблица 19. Сбор по SYNTAX, фракции на изтласкване и индекси на телесистолните обеми в острата и хронична фаза – връзка с едногодишната честота на усложнения след ОКС

Група	Пациенти с ОКС		
	Рехоспитализации	Реваскуларизации	Исх. усложнения
SYNTAX score	p=0,094	p=0,007	p=0,017
ФИ1	p=0,627	p<0,0001	p=0,009
ИКСО1	p=0,123	p=0,070	p=0,037
ФИ2	p=0,823	p=0,003	p=0,501
ИКСО2	p=0,538	p=0,758	p=0,538

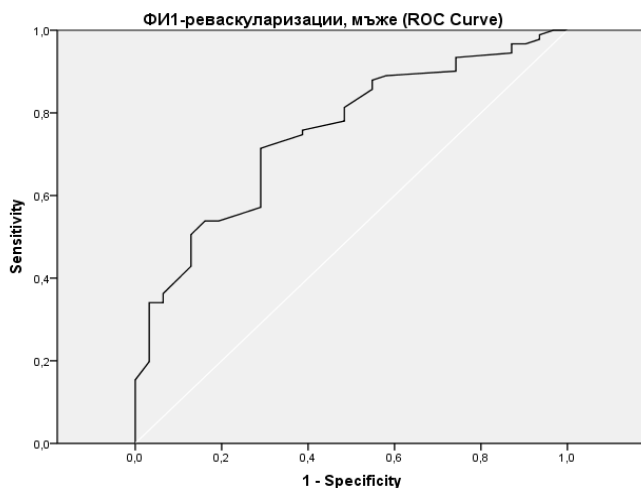
Независимо от пола честотата на реваскуларизации за едногодишен период е сигнификантно по-ниска при пациентите с левокамерни фракции на изтласкване при остър коронарен синдром, по-високи от 56% (предиктивна стойност - 68%; 95% CI 0,607-0,766; 61% сензитивност и 66% специфичност; p<0,0001) (фиг. 14).

Фигура 14. ROC анализ на зависимостта между фракцията на изтласкване в острата фаза (ФИ1) и едногодишната честота на реваскуларизации при пациенти с остър коронарен синдром



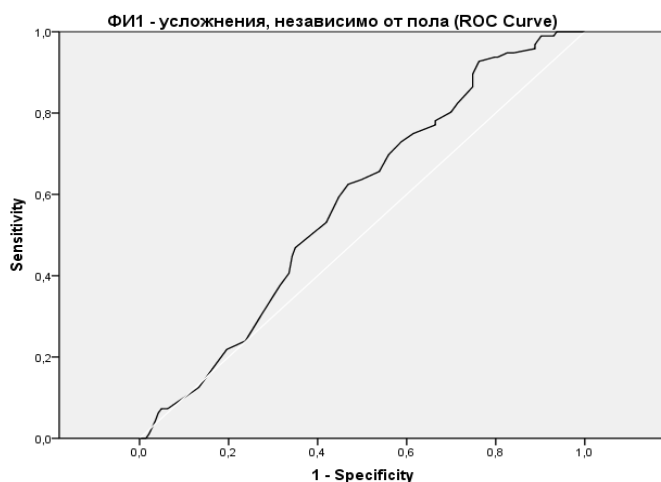
При мъжете с левокамерни фракции на изтласкване в острата фаза, по-ниски от 52%, се установява сигнификантно по-висока честота на реваскуларизации за едногодишен период (предиктивна стойност - 75%; 95% CI 0,656-0,845; 71% сензитивност и 71% специфичност; $p < 0,0001$) (фиг. 15).

Фигура 15. ROC анализ на връзката между фракцията на изтласкване в острата фаза (ФИ1) и едногодишната честота на реваскуларизации след коронарен инцидент при пациенти от мъжки пол



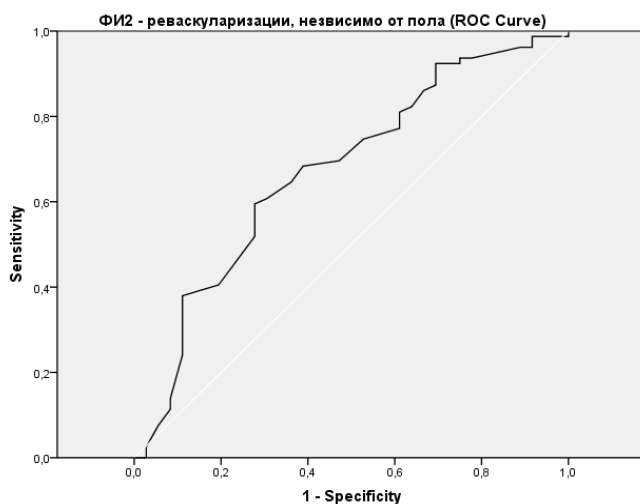
Независимо от пола, левокамерни фракции на изтласкване в острата фаза, по-високи от 56% се асоциират с по-ниска честота на исхемични усложнения (предиктивна стойност - 58%; 95% CI 0,507-0,651; 62% сензитивност и 53% специфичност; $p = 0,038$) (фиг. 16).

Фигура 16. ROC крива на отношението между фракцията на изтласкване (ФИ1) и риска от исхемични усложнения една година след остър коронарен синдром



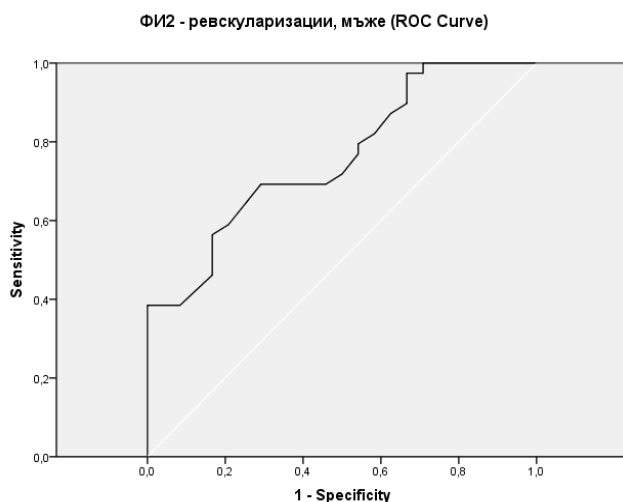
Независимо от пола, левокамерни фракции на изтласкване по-високи от 55% при проследяване на шести месец, са свързани с по-ниска честота на реваскуларизации след индексната хоспитализация (предиктивна стойност - 67%; 95% CI 0,565-0,781; 68% сензитивност и 62% специфичност; $p=0,003$) (фиг. 17).

Фигура 17. Зависимост между фракцията на изтласкване на шести месец (ФИ2) и честотата на реваскуларизации до една година след остър коронарен синдром (ROC крива)



Левокамерни фракции на изтласкване по-високи от 55% шест месеца след острия инцидент определят по-ниска честота на повторни коронарни интервенции в групата на пациентите от мъжки пол (предиктивна стойност - 76%; 95% CI 0,641-0,876; 69% сензитивност и 71% специфичност; $p=0,003$) (фиг. 18).

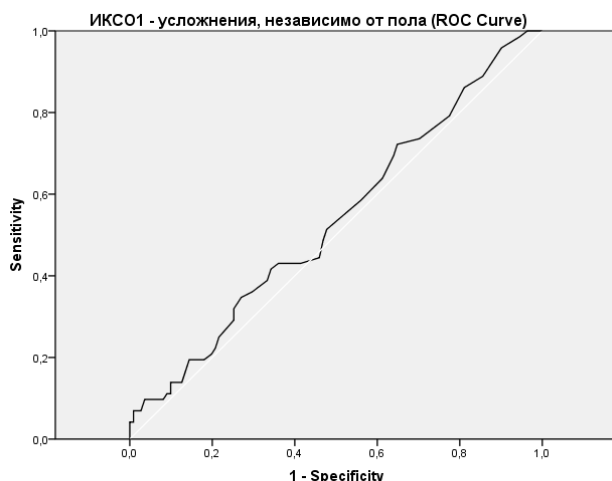
Фигура 18. Отношение между фракцията на изтласкване на шести месец (ФИ2) и риска от реваскуларизации след ОКС при пациенти от мъжки пол (ROC крива)



Независимо от пола, в острия фаза на коронарен синдром левокамерни телесистолни обеми, по-високи от 24,5 ml, се асоциират с с повишен риск за исхемични

усложнения за едногодишен период (53% - прогностична стойност; 95% CI 0,451-0,622; 51% сензитивност и 53% специфичност; $p=0,044$) (фиг. 19).

Фигура 19. ROC анализ на зависимостта между индексите на телесистолните обеми (ИКСО) и риска от усложнения при пациенти с ОКС



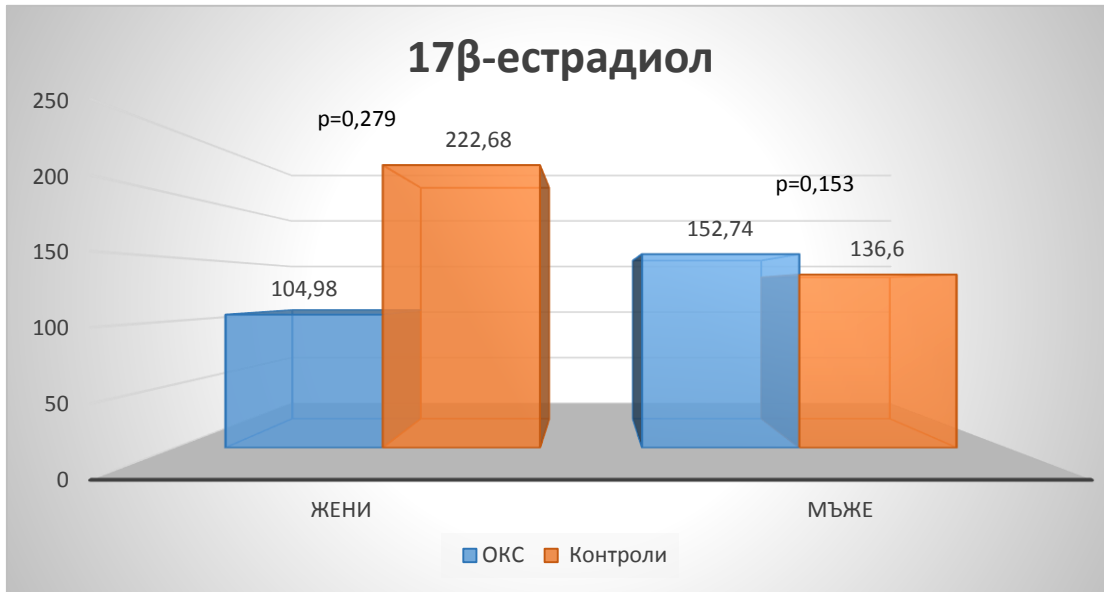
3. Полови хормони

Нивата на половите хормони при пациентите и здравите контроли от двата пола са представени на фигури 20-22. В острата фаза на коронарния синдром се установяват значими полови различия в нивата на E2, T и DHEA-S ($p<0,0001$ за E2, T и DHEA-S). Интерес представлява фактът, че плазмените концентрации на естрадиола са сигнификантно по-високи при пациентите от мъжки пол в сравнение с жените с остър коронарен синдром. При контролните индивиди зависимостта е противоположна. При сравнение на пациенти с контролни лица единствено плазмените концентрации на DHEA-S са значимо по-ниски в групата на пациентите от женски пол (табл. 20, фиг. 20-22).

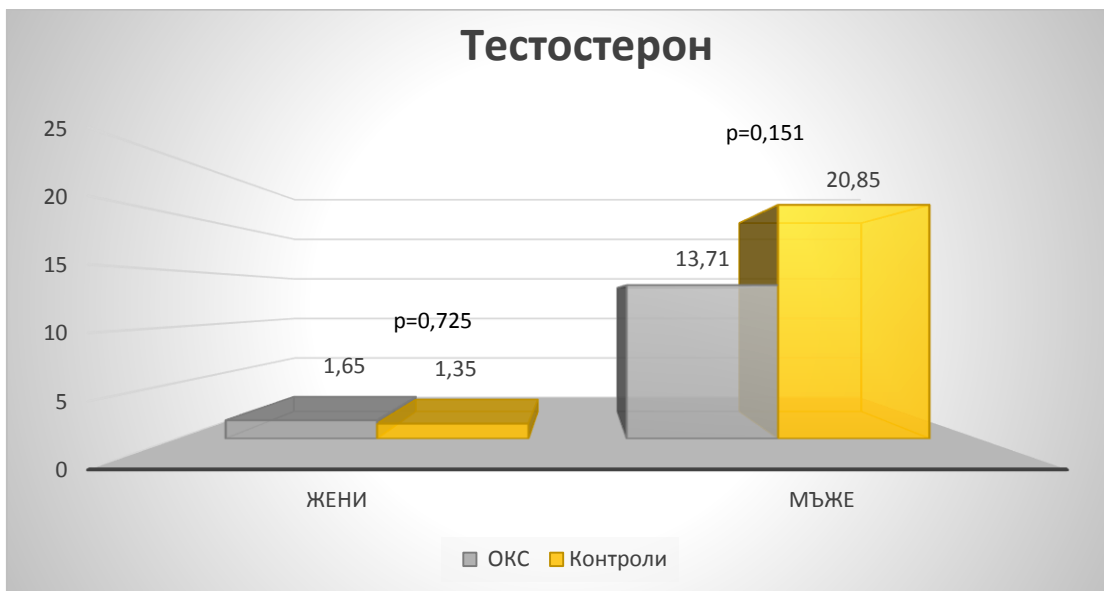
Таблица 20. Нива на 17β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат (DHEA-S) при пациенти с остър коронарен синдром

Полови хормони/група	Пол	ОКС	Различия	Контроли
17β-естрадиол pmol/l	Жени	104,98±57,08	$p<0,0001$	222,68±36,11
	Мъже	152,74±36,31		136,6±46,21
Тестостерон pmol/l	Жени	1,65±0,26	$p<0,0001$	1,35±2,36
	Мъже	13,71±1,25		20,85±12,15
DHEA-S μmol/l	Жени	2,06±1,08	$p<0,0001$	2,88±1,14
	Мъже	3,96±0,55		4,92±3,11

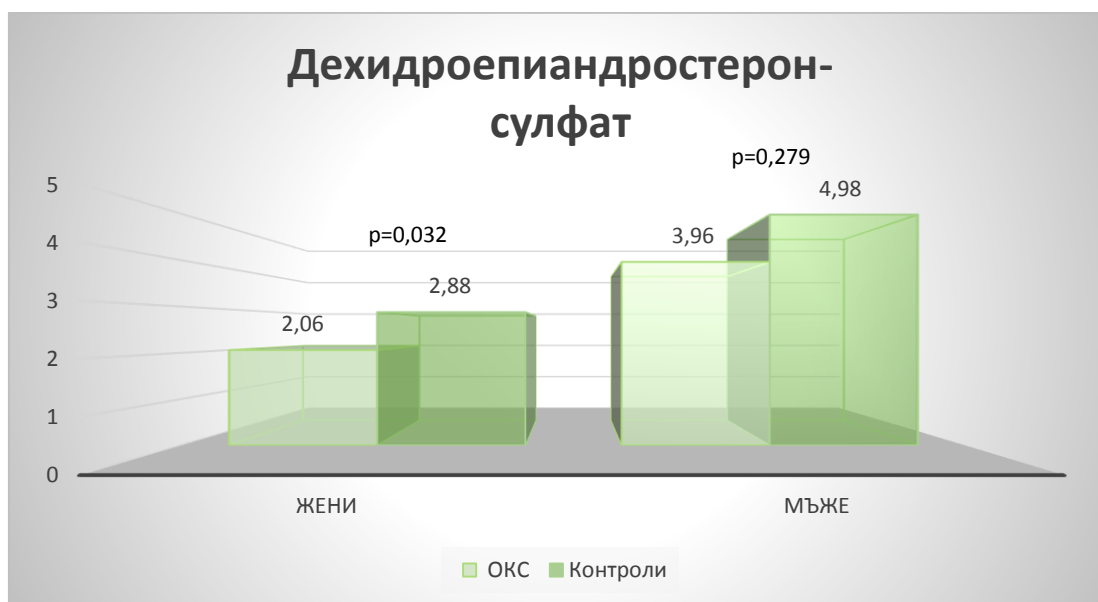
Фигура 20. Нива на 17β -естрадиол при пациенти с остър коронарен синдром и индивиди без коронарна болест (контроли), различия



Фигура 21. Нива на тестостерон при пациенти с остър коронарен синдром и контролни лица от двата пола, различия



Фигура 22. Плазмени нива на дехидроепиандростерон-сулфат (DHEA-S) при пациенти с остър коронарен синдром и контролни лица



Нивата на Е2 корелират позитивно с нивата на DHEA-S при мъжете ($r=0,272$, $p=0,037$) и жените с остър коронарен синдром ($r=0,367$, $p=0,01$), както и с концентрациите на плазмения Т ($r=0,469$, $p=0,001$) при пациентите от женски пол. Нивата на Т корелират позитивно с нивата на DHEA-S при пациентите ($r=0,572$, $p<0,001$) и контролните лица от женски пол ($r=0,638$, $p=0,019$) (табл. 21).

Таблица 21. Зависимости между нивата на половите хормони при пациенти и контролни лица

Полови хормони	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	$r=0,272$, $p=0,037$	$p=0,745$	$r=0,367$, $p=0,010$	$p=0,239$
Полови хормони	Тестостерон		Тестостерон	
Група	Мъже с ОКС	Контроли	Жени с ОКС	Контроли
DHEA-S	$p=0,571$	$p=0,993$	$r=0,572$, $p<0,001$	$r=0,638$, $p=0,019$

Нивата на Е2 корелират позитивно с интензивността на възпалителния отговор в острата фаза на коронарния синдром при пациентите от мъжки пол ($r=0,264$, $p=0,048$ за hsCRP и $r=0,255$, $p=0,042$ за броя на левкоцитите - WBC) и женски пол ($r=0,264$, $p=0,012$ за hsCRP). Естрадиолът се асоциира гранично с по-голям брой, високостепенни стенози ($r=0,255$, $p=0,057$), сигнификантно с тежестта на миокардната некроза и с по-ниски фракции на изтласкване на лява камера в острата фаза само при пациентите от мъжки пол ($p=0,05$ за СРК-МВ; $p=0,002$ за hsTnT; $r= -0,266$, $p=0,044$ за ФИ1). В групата на мъжете по-високите нива на общ тестостерон са свързани с по-нисък ($r= -0,264$, $p=0,050$), а в групата на жените - с по-висок левкоцитен брой в острата фаза ($r=0,344$, $p=0,017$). При пациентите от мъжки пол нивата на DHEA-S корелират значимо позитивно с нивата на СРК ($r=0,283$, $p=0,030$) и гранично сигнификантно с високосензитивния сърдечен

тропонин Т ($r=0,243$, $p=0,063$), но не са свързани с понижението на ЛК систолна функция (табл. 22).

Таблица 22. Връзка между нивата на половите хормони Е2, Т и DHEA-S със степента на коронарната болест, маркери за възпаление и миокардна увреда при ОКС

Полови стероиди	Мъже с ОКС			Жени с ОКС		
	Е2	Т	DHEA-S	Е2	Т	DHEA-S
SYNTAX score	$r=0,251$, $p=0,057$	$p=0,362$	$p=0,298$	$p=0,435$	$p=0,933$	$p=0,316$
WBC	$r=0,255$, $p=0,042$	$r= - 0,264$, $p=0,050$	$p=0,164$	$p=0,074$	$r=0,344$, $p=0,017$	$p=0,164$
hsCRP1	$r=0,264$, $p=0,048$	$p=0,148$	$p=0,445$	$r=0,367$, $p=0,012$	$p=0,902$	$p=0,945$
hsCRP2	$p=0,433$	$p=0,919$	$p=0,534$	$p=0,502$	$p=0,260$	$p=0,311$
СРК	$r=0,396$, $p=0,09$	$p=0,786$	$r=0,283$, $p=0,030$	$p=0,600$	$p=0,527$	$p=0,334$
СРК-МВ	$r=0,256$, $p=0,05$	$p=0,868$	$p=0,147$	$p=0,616$	$p=0,297$	$p=0,302$
hsTnT	$r=0,396$, $p=0,002$	$p=0,550$	$p=0,063$	$p=0,447$	$p=0,428$	$p=0,803$
ФИ1	$r= - 0,266$, $p=0,044$	$p=0,107$	$p=0,140$	$p=0,137$	$p=0,998$	$p=0,562$
КСО1	$p=0,498$	$p=0,940$	$p=0,217$	$p=0,338$	$p=0,805$	$p=0,075$
ФИ2	$p=0,078$	$p=0,473$	$p=0,914$	$p=0,237$	$p=0,436$	$p=0,438$
ИКСО2	$p=0,345$	$p=0,498$	$p=0,259$	$p=0,063$	$p=0,769$	$p=0,230$

При пациентите, независимо от пола нивата на Е2 и Т и корелират позитивно с тежестта на обструктивната коронарна болест (SYNTAX сбор), маркерите за възпаление, миокардна некроза, индексите на крайните систолни обеми и негативно с фракциите на изтласкване в острата фаза и при проследяване на шести месец (с изключение на липса на зависимост между Т и WBC, hsCRP2). Високите плазмени концентрации на DHEA-S са свързани със степента на острофазовото възпаление, миокардната некроза и влошаването на крайните систолни обеми в острата фаза (табл. 23).

Таблица 23. Връзка между нивата на половите хормони със сбора по SYNTAX, показатели за възпаление, миокардна некроза, левокамерна функция в острата фаза и на шести месец, независимо от пола

Полови хормони/ показател	17 β -естрадиол	Тестостерон	DHEA-S
SYNTAX score	r=0,290, p=0,001	r=0,231, p=0,007	p=0,065
WBC	r=0,255, p=0,004	p=0,297	r=0,267, p=0,003
hsCRP1	r=0,463, p<0,0001	r=0,223, p=0,009	r=0,238, p=0,005
hsCRP2	r=0,315, p=0,015	p=0,263	p=0,885
СРК	r=0,276, p=0,002	r=0,342, p<0,0001	r=0,355, p<0,0001
СРК-МВ	r=0,258, p=0,004	r=0,308, p<0,0001	r=0,299, p<0,0001
hsTnT	r=0,326, p<0,0001	r=0,309, p<0,0001	r=0,378, p<0,0001
ФИ1	r= - 0,281, p=0,009	r= - 0,274, p= 0,002	p=0,225
ИКСО1	r=0,337, p<0,0001	r=0,331, p<0,0001	r=0,209, p=0,017
ФИ2	r= - 0,313, p=0,009	r= - 0,215, p=0,076	p=0,463
ИКСО2	r=0,288, p=0,007	r=0,394, p=0,001	p=0,137

При инвазивно лекуваните мъже с NSTEMI високите нива на E2 се асоциират с по-висок левкоцитен брой и ангиографска степен на коронарната болест. В подгрупата на мъжете с остър миокарден инфаркт и проведена ревазуларизация високите нива на E2 са свързани с острата левокамерна дисфункция (влошени ФИ1 и ИКСО1) и левокамерно ремоделиране при проследяване на шести месец (по-високи ИКСО2). Плазмените концентрации на E2 корелират позитивно с максималните нива на hsCRP и негативно с ФИ в острата фаза в подгрупата на жените. Налице е негативна зависимост между високите нивата на общ тестостерон и левкоцитния брой при ревазуларизираните мъже със STEMI (табл. 24 и 25).

Таблица 24. Връзка на нивата на E2, T и DHEA-S със SYNTAX сбора, маркери за възпаление, некроза и левокамерна систолна функция при ревазуларизирани мъже

Група	Мъже с NSTEMI			Мъже със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Хормони						
SYNTAX	r=0,498, p=0,025	p=0,516	p=0,840	p=0,236	p=0,470	p=0,650
WBC	r=0,481 p=0,041	p=0,207	p=0,894	p=0,143	r= - 0,408, p=0,011	p=0,118
hsCRP1	p=0,079	p=0,213	p=0,936	p=0,140	p=0,132	p=0,060
СРК	p=0,516	p=0,385	p=0,576	p=0,548	p=0,982	p=0,112
СРК-МВ	p=0,279	p=0,803	p=0,565	p=0,811	p=0,904	p=0,418
hsTnT	p=0,100	p=0,750	p=0,279	p=0,179	p=0,706	p=0,123
ФИ1	p=0,227	p=0,493	p=0,509	r= - 0,346, p=0,033	p=0,494	p=0,219
ИКСО1	p=0,862	p=0,079	p=0,590	r=0,614 p<0,0001	p=0,641	p=0,545
ФИ2	p=0,746	p=0,175	p=0,989	p=0,076	p=0,107	p=0,851
ИКСО2	p=0,840	p=0,749	p=0,431	r=0,433, p=0,044	p=0,868	p=0,423

Таблица 25. Зависимост между нивата на E2, T и DHEA-S и SYNTAX сбора, маркери за възпаление, показатели за левокамерно увреждане при реваскуларизираните жени с ОКС

Група	Жени с NSTEMI			Жени със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Хормони						
SYNTAX	p=0,726	p=0,894	p=0,448	p=0,181	p=0,650	p=0,179
WBC	p=0,890	p=0,089	p=0,239	p=0,364	p=0,193	p=0,596
hsCRP1	p=0,778	p=0,894	p=0,528	r=0,870 p=0,000	p=0,687	p=0,338
СРК	p=0,335	p=0,405	p=0,465	p=0,450	p=0,112	p=0,252
СРК-МВ	r= - 0,618, p=0,032	p=0,128	p=0,302	p=0,268	p=0,418	p=0,040
hsTnT	p=0,713	p=0,829	p=0,217	p=0,901	p=0,123	p=0,636
ФИ1	p=0,414	p=0,751	p=0,344	r= - 0,498, p=0,042	p=0,219	p=0,292
ИКСО1	p=0,947	p=0,765	p=0,247	p=0,184	p=0,705	p=0,052
ФИ2	p=0,745	p=0,763	p=0,492	p=0,350	p=0,731	p=0,268
ИКСО2	p=0,553	p=0,628	p=0,943	p=0,845	p=0,929	p=0,423

Таблица 26. Връзка на половите хормони с възпалението, миокардната некроза и левокамерната функция при инвазивно лекуваните пациенти с ОКС, независимо от пола

Група	Пациенти с NSTEMI			Пациенти със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Хормони						
SYNTAX	p=0,071	p=0,781	p=0,567	p=0,063	p=0,805	p=0,686
WBC	p=0,113	p=0,314	p=0,977	p=0,123	p=0,415	p=0,126
hsCRP1	p=0,482	p=0,927	p=0,813	r=0,447 p=0,001	p=0,414	p=0,092
СРК	p=0,269	p=0,272	r=0,337 p=0,059	r=0,301 p=0,024	p=0,256	p=0,073
СРК-МВ	p=0,772	p=0,435	p=0,330	r=0,302 p=0,025	p=0,606	p=0,150
hsTnT	p=0,077	p=0,560	p=0,246	p=0,077	p=0,912	r=0,319 p=0,017
ФИ1	p=0,670	p=0,135	p=0,915	r= - 0,371, p=0,007	p=0,320	p=0,126
ИКСО1	p=0,400	r=0,512 p=0,001	p=0,294	r=0,435 p=0,001	p=0,944	p=0,117
ФИ2	p=0,861	p=0,089	p=0,697	p=0,086	p=0,360	p=0,334
ИКСО2	p=0,950	r=0,519 p=0,027	p=0,454	r=0,406 p=0,023	p=0,539	p=0,302

При реваскуларизираните пациенти със STEMI, независимо от пола високите нива на E2 са свързани с по-високи нива на hsCRP и маркерите за миокардна некроза, с

влошена ЛК систолна функция при индексната хоспитализация и миокардното ремоделиране на шестия месец (табл. 26).

Нивата на естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат не се асоциират статистически сигнификантно с честотата на усложнения при едногодишно проследяване след остър коронарен синдром (табл. 27 - 30). Такава зависимост липсва в групите на пациентите, след разделяне по пол, както и при пациентите с проведена перкутанна интервенция при първоначалната хоспитализация. Изключение е връзката между високите нива на общ тестостерон и повишената честота на реваскуларизации при мъжете с NSTEMI и инвазивно лечение (табл. 29).

Таблица 27. Полови стероиди - половоспецифична прогностична роля след ОКС

Полови хормони/ показател	17 β -естрадиол		Тестостерон		DHEA-S	
	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже
Рехоспитализации	p=0,508	p=0,463	p=0,628	p=0,579	p=0,455	p=0,143
Реваскуларизации	p=0,148	p=0,887	p=0,405	p=0,130	p=0,779	p=0,489
Усложнения	p=0,508	p=0,463	p=0,590	p=0,678	p=0,455	p=0,143

Таблица 28. Прогностично значение на E2, T и DHEA-S при пациенти една година след коронарен синдром, независимо от пола

Полови хормони/ вид усложнение	17 β -естрадиол	Тестостерон	DHEA-S
Рехоспитализации	p=0,909	p=0,256	p=0,061
Реваскуларизации	p=0,149	p=0,075	p=0,086
Усложнения	p=0,909	p=0,256	p=0,061

Таблица 29. Полови стероиди - прогностична роля при инвазивно лекувани мъже

Вид ОКС	Мъже с NSTEMI			Мъже със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Рехоспит.	p=0,935	p=0,882	p=0,758	p=0,972	p=0,893	p=0,258
Реваскул.	p=0,521	p=0,027	p=0,741	p=0,548	p=0,749	p=0,360
Исх. усл.	p=0,935	p=0,882	p=0,758	p=0,972	p=0,893	p=0,258

Таблица 30. Полови стероиди - прогностична роля при реваскуларизирани жени

Вид ОКС	Жени с NSTEMI			Жени със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Рехоспит.	p=0,679	p=0,440	p=0,477	p=0,523	p=0,476	p=0,285
Реваскул.	p=0,399	p=0,392	p=0,495	p=0,781	p=0,671	p=0,482
Исх. усл.	p=0,679	p=0,440	p=0,477	p=0,523	p=0,476	p=0,285

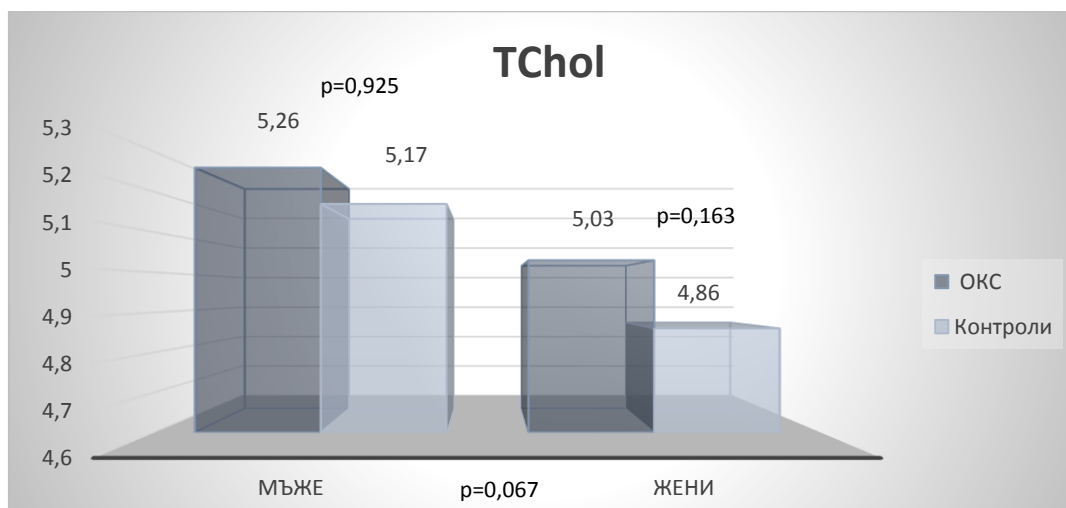
4. Дислипидемии и оксидативно модифицирани липопротеини с ниска плътност

Плазмените концентрации на липидите при пациентите с ОКС не се различават сигнификантно от тези на индивиди без коронарна атеросклероза на същата възраст и при двата пола (фиг. 26). При жените с ОКС нивата на LDL и TG са статистически значимо по-ниски, а на HDL - по-високи в сравнение с пациентите от мъжки пол (табл. 31, фиг. 23-26).

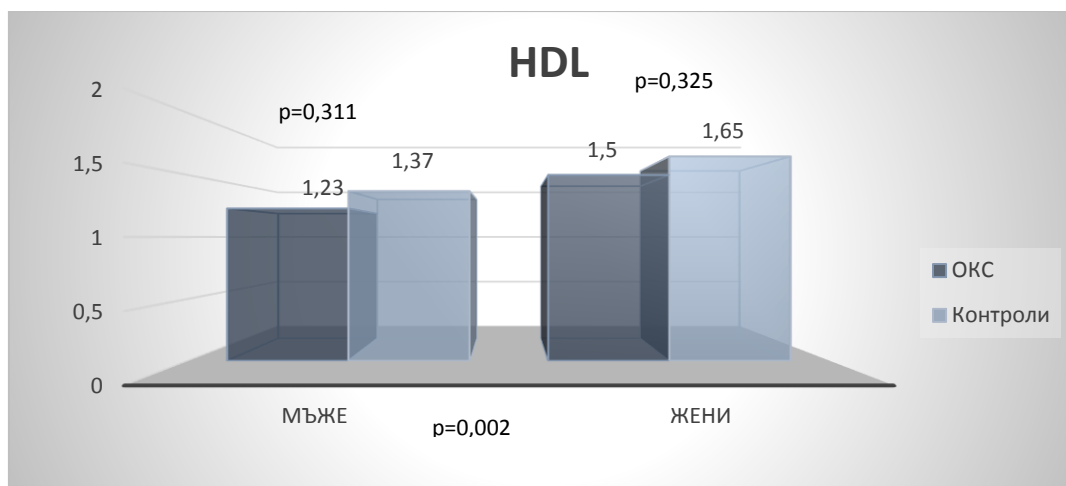
Таблица 31. Средни плазмени концентрации на липидите при пациентите с ОКС и здрави индивиди и различията между тях

Пол	Жени			Мъже		
	ОКС	Контр.	Различия	ОКС	Контр.	Различия
TChol mmol/l	5,03±1,48	4,86±0,49	p=0,925	5,26±1,25	5,17±1,1	p=0,163
HDL mmol/l	1,5±0,43	1,65±0,31	p=0,325	1,23±0,32	1,37±0,35	p=0,311
LDL mmol/l	2,78±1,25	2,72±0,39	p=0,301	3,25±1,13	2,99±0,88	p=0,807
TG mmol/l	1,33±0,85	3,45±0,38	p=0,056	1,64±0,78	1,33±0,46	p=0,090

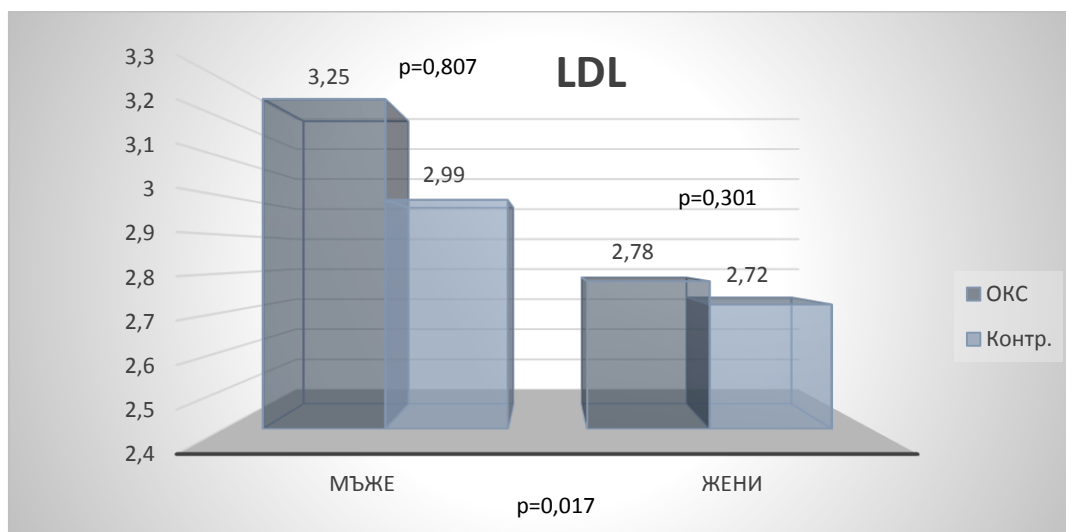
Фигура 23. Средни нива на общ холестерол при пациентите с ОКС и контролни индивиди от двата пола



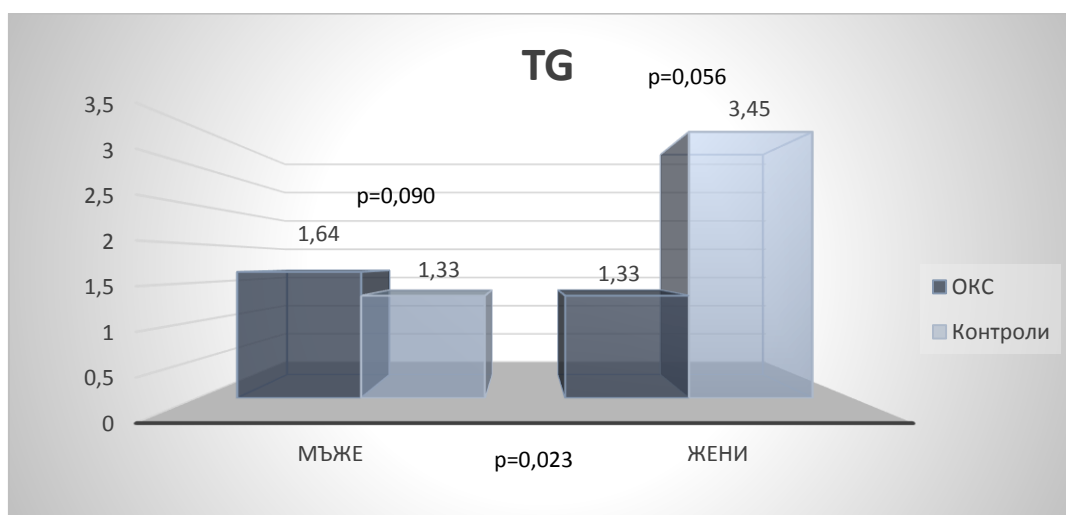
Фигура 24. Средни нива на HDL при пациентите с ОКС и контролна група



Фигура 25. Средни концентрации на LDL при пациентите с ОКС и контролни индивиди



Фигура 26. Нива на триглицеридите при пациентите с ОКС и индивиди без коронарна болест



При мъжете с ОКС нивата на тестостерон определят благоприятен липиден профил – свързани са с по-ниски стойности на общия холестерол и триглицеридите. При пациентите от женски пол по-високите плазмени нива на тестостерон корелират с проатерогенна промяна в липидните нива – ниски концентрации на HDL (табл. 32). При жените и при пациентите, независимо от пола нарушенията в липидния профил, се асоциират сигнификантно с ангиографската тежест на коронарната атероклероза, повишението на oxLDL и възпалителните маркери (брой левкоцити, hsCRP1 и hsCRP2) (табл. 33 и 34). В групата на мъжете се установява корелация единствено с броя на левкоцитите в острата фаза (табл. 32).

Таблица 32. Плазмени концентрации на липидите – корелации с половите хормони, тежестта на КБ, маркери за оксидативен стрес и възпаление в групата на мъжете с ОКС

Група	Мъже с ОКС			
	TChol	HDL	LDL	TG
E2	p=0,732	p=0,873	p=0,861	p=0,880
T	r= - 0,269, p=0,038	p=0,331	p=0,398	r= - 0,363, p=0,004
DHEA-S	p=0,158	p=0,902	p=0,608	p=0,152
oxLDL1	p=0,167	p=0,816	p=0,168	p=0,568
oxLDL2	p=0,086	p=0,821	p=0,369	p=0,473
ecSOD1	p=0,823	p=0,897	p=0,498	p=0,510
ecSOD2	p=0,806	p=0,646	p=0,509	p=0,303
SYNTAX сбор	p=0,491	p=0,816	p=0,942	p=0,567
hsCRP1	p=0,695	p=0,288	p=0,309	p=0,367
hsCRP2	p=0,342	p=0,736	p=0,168	p=0,766
WBC	r=0,234, p=0,043	p=0,725	p=0,087	p=0,110

Таблица 33. Зависимост между плазмените концентрации на липидите и половите хормони, сбора по SYNTAX, маркери за оксидативен стрес и възпаление при изследваните жени с ОКС

Група	Жени с ОКС			
	TChol	HDL	LDL	TG
E2	p=0,590	p=0,254	p=0,970	p=0,543
T	p=0,949	r= - 0,345, p=0,017	p=0,821	p=0,457
DHEA-S	p=0,949	p=0,235	p=0,883	p=0,760
oxLDL1	r=0,268, p=0,049	p=0,784	p=0,169	r=0,359, p=0,016
oxLDL2	p=0,301	p=0,873	p=0,984	p=0,193
ecSOD1	p=0,446	p=0,674	p=0,528	p=0,350
ecSOD2	p=0,412	p=0,434	p=0,811	r= - 0,500, p=0,041
SYNTAX сбор	p=0,787	r= - 0,300, p=0,033	p=0,154	r=0,336, p=0,016
hsCRP1	p=0,602	p=0,496	p=0,700	r=0,369, p=0,007
hsCRP2	p=0,850	p=0,966	p=0,613	p=0,106
WBC	p=0,147	p=0,449	p=0,154	p=0,069

Таблица 34. Зависимост между плазмените концентрации на липидите и половите хормони, сбора по SYNTAX, маркери за оксидативен стрес и възпаление в цялата група с остър коронарен синдром

Група	Пациенти с ОКС			
	TChol	HDL	LDL	TG
E2	p=0,986	r= - 0,208, p=0,023	p=0,482	p=0,571
T	p=0,111	r= - 0,287, p=0,002	p=0,531	p=0,178
DHEA-S	p=0,739	p=0,067	p=0,538	p=0,489
oxLDL1	p=0,095	p=0,663	p=0,315	r=0, 204, p=0,045
oxLDL2	r=0,391 p=0,030	p=0,537	p=0,326	p=0,878
ecSOD1	p=0,470	p=0,766	p=0,578	p=0,813
ecSOD2	p=0,815	p=0,375	p=0,558	r= - 0,362, p=0,028
SYNTAX сбор	r=0,391, p=0,030	r= - 0,173, p=0,051	p=0,689	r=0,689, p=0,070
hsCRP1	p=0,539	p=0,741	p=0,697	r=0,183, p=0,038
hsCRP2	p=0,408	p=0,317	p=0,184	r=0,274, p=0,031
WBC	r=0,215, p=0,016	p=0,299	r=0,208, p=0,020	r=0,219, p=0,015

При пациентите от мъжки пол и в цялата група високите нива на триглицеридите се асоциират с риска за исхемични усложнения при едногодишно проследяване (табл. 35 - 37).

Таблица 35. Прогностично значение на дислипидемиите в групата на мъжете с ОКС

Мъже с ОКС	TChol	HDL	LDL	TG
Рехоспитализации	p=0,299	p=0,489	p=0,146	p=0,835
Реваскуларизации	p=0,846	p=0,839	p=0,922	p=0,945
Усложнения	p=0,875	p=0,758	p=0,770	p=0,058

Таблица 36. Прогностично значение на дислипидемиите при изследваните жени с ОКС

Жени с ОКС	TChol	HDL	LDL	TG
Рехоспитализации	p=0,792	p=0,191	p=0,480	p=0,243
Реваскуларизации	p=0,182	p=0,404	p=0,226	p=0,694
Усложнения	p=0,533	p=0,971	p=0,885	p=0,340

Таблица 37. Прогностично значение на дислипидемиите след ОКС, независимо от пола

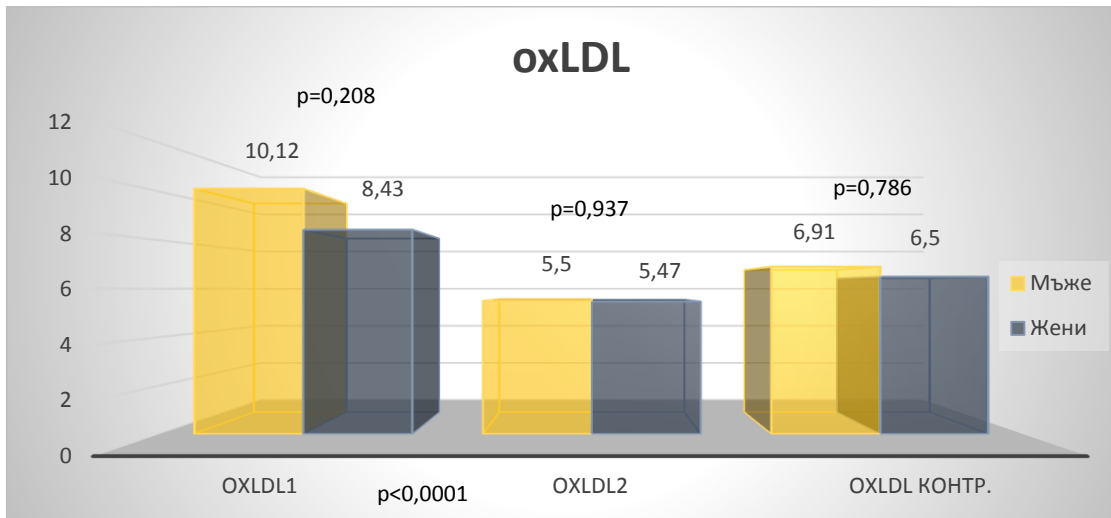
Пациенти с ОКС	TChol	HDL	LDL	TG
Рехоспитализации	p=0,337	p=0,320	p=0,218	p=0,068
Реваскуларизации	p=0,368	p=0,975	p=0,460	p=0,276
Усложнения	p=0,694	p=0,862	p=0,850	p=0,041

В острата фаза на коронарния синдром нивата на oxLDL са значимо по-високи в сравнение с хроничната фаза ($p < 0,0001$). Не се установяват сигнификантни полови различия в плазмените концентрации на oxLDL в изследваните групи, независимо от незначимо по-високите нива в острата фаза при мъжете и по-ниските в хроничната фаза при пациентите от женски пол и контролната група (табл. 38, фиг. 27).

Таблица 38. Нива на oxLDL в острата фаза (oxLDL1), шест месеца след коронарен синдром (oxLDL2) и при контролни лица (oxLDL контроли), полови различия

Показател/пол	Жени	Мъже	Полови различия
oxLDL 1 mg/dl	8,43±4,24	10,12±7,15	p=0,208
oxLDL 2 mg/dl	5,47±2,97	5,5±2,38	p=0,937
oxLDL контроли mg/dl	6,5±2,67	6,91±2,61	p=0,786

Фигура 27. Нива на oxLDL при остър коронарен синдром и контролни лица



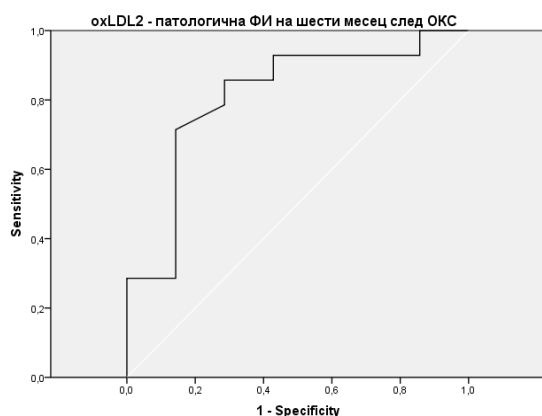
Не установяваме връзка между нивата на oxLDL в острата фаза (oxLDL1) и на шестия месец (oxLDL2) с изследваните полови стероиди. По-високите плазмени концентрации на oxLDL в условията на остра исхемия и некроза са свързани с понижена активност на есSOD в хроничната фаза в групата на пациентите от мъжки пол и в цялата група ($r = -0,521$, $p=0,046$; $r = -0,406$, $p=0,021$). Активността на възпалителната реакция в острата фаза при мъжете (пикови нива на hsCRP) е зависима от хронично по-високите нива на оксидативен стрес ($r=0,549$, $p=0,015$). Нивата на oxLDL при проследяване корелират позитивно с по-разпространена обструктивна коронарна атеросклероза ($r=0,516$, $p=0,001$) и се асоциират с патологично ниски фракции на изтласкване (ФИ) при пациентите, независимо от пола ($p=0,015$) (табл. 39).

Таблица 39. Корелации между нивата на oxLDL и половите хормони, сбора по SYNTAX, активността на есSOD, маркери на възпалението, миокардната некроза и показатели за левокамерна систолна функция при ОКС и проследяване на шести месец

Група	Жени с ОКС		Мъже с ОКС		Пациенти с ОКС	
	oxLDL1	oxLDL2	oxLDL1	oxLDL2	oxLDL1	oxLDL2
E2	p=0,205	p=0,816	p=0,715	p=0,232	p=0,251	p=0,554
T	p=0,117	p=0,604	p=0,393	p=0,611	p=0,258	p=0,369
DHEA-S	p=0,944	p=0,840	p=0,814	p=0,267	p=0,975	p=0,426
SYNTAX score	p=0,784	p=0,150	p=0,232	p=0,642	p=0,334	r=0,516, p=0,001
SOD1	p=0,346	p=0,591	p=0,152	p=0,744	p=0,523	p=0,900
SOD2	p=0,818	p=0,596	r= - 0,521, p=0,046	p=0,391	r= - 0,406, p=0,021	p=0,734
WBC	p=0,655	p=0,701	p=0,537	p=0,080	p=0,183	p=0,292
hsCRP1	p=0,751	p=0,580	p=0,926	r=0,549, p=0,015	p=0,936	p=0,441
hsCRP2	p=0,620	p=0,894	p=0,891	p=0,834	p=0,269	p=0,556
CPK	p=0,279	p=0,848	p=0,474	p=0,601	p=0,277	p=0,487
CPK-MB	p=0,936	p=0,716	p=0,820	p=0,550	p=0,690	p=0,510
hsTnT	p=0,676	p=0,216	p=0,494	p=0,766	p=0,478	p=0,264
ФИ1	p=0,164	p=0,599	p=0,585	p=0,934	p=0,120	p=0,691
ИКСО1	p=0,244	p=0,623	p=0,269	p=0,905	p=0,103	p=0,991
ФИ2	p=0,388	p=0,550	p=0,728	p=0,484	p=0,260	p=0,882
ИКСО2	p=0,615	p=0,570	p=0,205	p=0,333	p=0,096	p=0,880
Патологична ФИ	p=0,957	p=0,906	p=0,395	p=0,254	p=0,606	p=0,015
Патологичен КСО	p=0,443	-	p=0,206	p=0,300	p=0,148	p=0,285

Нива на oxLDL2 по-високи от 4 mg/dl, са свързани с повишен риск за левокамерна систолна дисфункция, персистираща на шести месец след коронарния синдром, независимо от пола (p=0,015). Този показател определя със 75% сензитивност и 78% специфичност вероятността за контрактилна дисфункция при проследяване (фиг. 28).

Фигура 28. ROC анализ на зависимостта между нивата на oxLDL и патологичните ФИ на шестия месец след остър коронарен синдром, независимо от пола и типа лечение



Плазмените концентрации на тестостерон корелират позитивно с тези на oxLDL в острата фаза на коронарния синдром при инвазивно лекуваните жени с NSTEMI (табл. 40).

Таблица 40. OxLDL при ревакуларизирани пациенти в острата фаза - връзка с нивата на E2, T и DHEA-S, показатели за миокардна некроза и левокамерна систолна функция

Група	NSTEMI		STEMI	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени
Показател	oxLDL1	oxLDL1	oxLDL1	oxLDL1
E2	p=0,150	p=0,318	p=0,808	p=0,238
T	p=0,859	r=0,833, p=0,003	p=0,093	p=0,801
DHEA-S	p=0,606	p=0,837	p=0,052	p=0,309
СРК	p=0,815	p=0,259	p=0, 815	p=0,918
СРК-МВ	p=0,698	p=0,735	p=0, 698	p=0,602
hsTnT	p=0,573	p=0,191	p=0, 573	p=0,350
ФИ1	p=0,224	p=0,380	p=0, 224	p=0,509
ИКСО1	p=0,947	p=0,469	p=0,134	p=0,256

При пациентите със сигнификантна коронарна болест, лекувани инвазивно нивата на оксидативен стрес на шестия месец след ОКС не корелират с тежестта на коронарната болест, възпалението и показатели за левокамерна систолна функция (табл. 41).

Таблица 41. Връзка на oxLDL със сбора по SYNTAX, нивата на hsCRP, фракциите на изтласкване и индексите на телесистолните обеми при ревакуларизирани след ОКС

Група	Пациенти с ОКС
Показател	oxLDL2
hsCRP2	p=0,849
SYNTAX score	p=0,218
ФИ2	p=0,115
ИКСО2	p=0,921
Патологична ФИ	p=0,071
Патологичен ИКСО	p=0,070

Независимо от вида на лечебната стратегия (инвазивна или консервативна), персистиращо високите нива на oxLDL на шести месец, са свързани половоспецифично в групата на пациентите от женски пол с по-висока честота на всички усложнения (табл. 42 - 44).

Таблица 42. Връзка на oxLDL в острата фаза с риска за исхемични усложнения една година след остър коронарен синдром, независимо от лечението

Показател	oxLDL1		
	Жени с ОКС	Мъже с ОКС	Пациенти с ОКС
Рехоспитализации	p=0,598	p=0,346	p=0,775
Ревакуларизации	p=0,992	p=0,315	p=0,121
Усложнения	p=0,830	p=0,687	p=0,788

Таблица 43. OxLDL в хронична фаза - прогностична роля след остър коронарен синдром, независимо от типа на лечението

Показател	oxLDL2		
	Жени с ОКС	Мъже с ОКС	Пациенти с ОКС
Рехоспитализации	p=0,182	p=0,068	p=0,105
Реваскуларизации	p=0,272	p=0,360	p=0,115
Усложнения	p=0,021	p=0,174	p=0,638

Таблица 44. Нива на oxLDL при реваскуларизирани пациенти с остър коронарен синдром - прогностично значение

Показател	oxLDL1	
	NSTEMI	STEMI
Рехоспитализации	p=0,805	p=0,974
Реваскуларизации	p=0,957	p=0,985
Исхемични усложнения	p=0,788	p=0,959

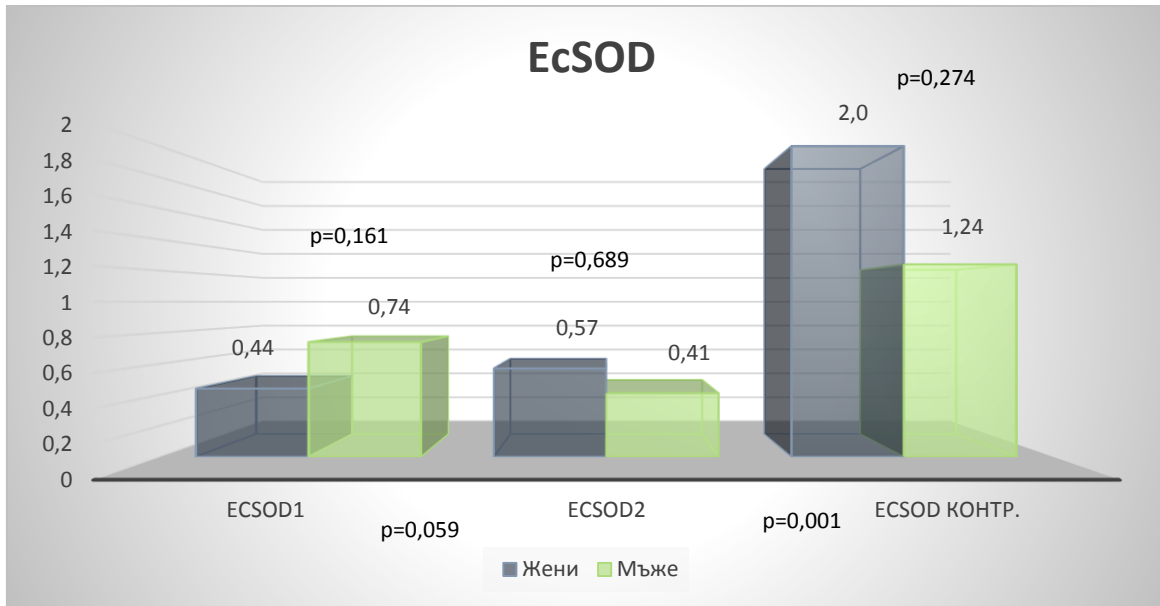
5. Екстрацелуларна супероксиддисмутаза

Нивата на активност на ecSOD при пациентите с ОКС и контролни индивиди са представени на таблица 45 и фигура 29. За разлика от контролни лица активността на ecSOD е значимо понижена при пациентите с коронарна болест (p=0,001). В острата фаза, независимо от пола, се наблюдава гранично значимо нарастване в сравнение с плазмените концентрации на шестия месец след индексното събитие (p=0,059). Активността на ecSOD е несигнификантно по-висока при пациентите от мъжки пол в острата фаза, докато шест месеца след индексното събитие и в контролната група - при жените. (табл. 45, фиг. 29).

Таблица 45. Активност на екстрацелуларната супероксиддисмутаза при пациенти и контролни индивиди, полови различия

Активност на ecSOD U/ml	Жени с ОКС	Мъже с ОКС	Полови различия
ecSOD1	0,44±0,59	0,74±1,19	p=0,161
ecSOD2	0,57±0,37	0,41±0,32	p=0,689
ecSOD контроли	2,0±2,05	1,24±0,92	p=0,274

Фигура 29. Нива на активност на екстрацелуларната супероксиддисмутаза при пациенти в острата фаза (ecSOD1), на шестия месец след коронарен синдром (ecSOD2) и при лица без коронарна болест (ecSOD контр.), различия в зависимост от пола



Активността на ecSOD не се асоциира с нивата на 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат, тежестта на обструктивната коронарна атеросклероза, нивата на маркерите на възпалението, ензимните маркери за миокардна некроза, както в цялата група с ОКС така и при пациентите, след разделяне в групи според пола. Високата антиоксидантна активност в острата фаза и на шестия месец след коронарния синдром, се асоциира с негативното миокардно ремоделиране (високи ИКСО) при жените и независимо от пола. В същото време максималното повишение в активността на ecSOD в острата фаза е свързано с по-високи фракции на изтласкване на шестия месец в групите на мъжете и жените (табл. 46).

Таблица 46. Връзка между активността на ecSOD в острата фаза на коронарния синдром и след шестмесечно проследяване с нивата на половите хормони, показателите за възпаление, миокардна некроза и левокамерна систолна функция

Група	Жени с ОКС		Мъже с ОКС		Пациенти с ОКС	
	ecSOD1	ecSOD2	ecSOD1	ecSOD2	ecSOD1	ecSOD2
E2	p=0,692	p=0,334	p=0,547	p=0,520	p=0,133	p=0,698
T	p=0,380	p=0,115	p=0,988	p=0,247	p=0,525	p=0,588
DHEA-S	p=0,792	p=0,417	p=0,236	p=0,967	p=0,780	p=0,917
SYNTAX score	p=0,713	p=0,291	p=0,650	p=0,154	p=0,881	p=0,481
hsCRP 1	p=0,655	p=0,418	p=0,114	p=0,900	p=0,658	p=0,519
hsCRP2	p=0,160	p=0,156	p=0,244	p=0,941	p=0,864	p=0,082
WBC	p=0,588	p=0,387	p=0,207	p=0,383	p=0,080	p=0,728
CPK	p=0,929	p=0,283	p=0,136	p=0,496	p=0,480	p=0,789
CPK-MB	p=0,861	p=0,064	p=0,181	p=0,337	p=0,477	p=0,597
hsTnT	p=0,923	p=0,527	p=0,405	p=0,677	p=0,724	p=0,268
ФИ1	p=0,979	p=0,745	p=0,476	p=0,634	p=0,359	p=0,687
ИКСО1	p=0,796	r= 0,611, p=0,007	p=0,737	p=0,306	p=0,881	p=0,107
ФИ2	p=0,972	p=0,157	r=0,472, p=0,031	p=0,821	p=0,255	p=0,666
ИКСО2	r=0,590, p=0,015	p=0,066	p=0,338	p=0,257	p=0,407	r=0,361, p=0,039
Патологична ФИ	p=0,312	p=0,163	p=0,455	p=0,948	p=0,585	p=0,602
Патологичен ИКСО	p=0,227	p=0,767	p=0,088	p=0,094	p=0,148	p=0,138

При реваскуларизираните пациенти повишението в активността на ecSOD в острата фаза в групата на жените с остър коронарен синдром без ST елевация корелира с по-високи максимални нива на креатин-фосфокиназата (CPK), а при остър миокарден инфаркт в цялата група - с повишението на крайните систолни обеми (табл. 47).

Таблица 47. Нива на активност на ecSOD в острата фаза (ecSOD1) при реваскуларизирани пациенти - корелации с маркери за миокардна некроза и показатели за левокамерна систолна функция

Вид ОКС	NSTEMI		STEMI	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени
Показател	ecSOD1	ecSOD1	ecSOD1	ecSOD1
E2	p=0,314	p=0,396	p=0,715	p=0,314
T	p=0,759	p=0,808	p=0,197	p=0,795
DHEA-S	p=0,204	p=0,337	p=0,067	p=0,142
CPK	p=0,436	r=0,842, p=0,018	p=0,160	p=0,436
CPK-MB	p=0,432	p=0,124	p=0,075	p=0,432
hsTnT	p=0,337	p=0,759	p=0,501	p=0,337
ФИ1	p=0,795	p=0,807	p=0,190	p=0,795
ИКСО1	p=0,290	p=0,636	r=0,606, p=0,048	r=0,788, p=0,004

При пациенти със сигнификантна коронарна болест и проведена реваскуларизация липсва статистически значима корелационна зависимост между активността на есSOD с нивата на hsCRP, тежестта на обструктивната коронарна болест и левокамерната систолна функция шест месеца след коронарния синдром (табл. 48).

Таблица 48. Зависимост между активността на есSOD с нивата на hsCRP, SYNTAX сбора и показателите за левокамерна систолна функция на шестия месец след остър коронарен синдром при реваскуларизирани пациенти

Показател	есSOD2
Група	Реваскуларизирани пациенти
CRP2	p=0,585
SYNTAX	p=0,570
ФИ2	p=0,849
ИКСО2	p=0,196
Патологична ФИ	p=0,789
Патологичен ИКСО	p=0,196

Промяната в активността на есSOD в острата фаза и при проследяване на шестия месец, не са свързани в цялата група и при реваскуларизираните пациенти с честотата на усложнения (табл. 49 и 50).

Таблица 49. Активност на есSOD в острата фаза и при проследяване – прогностична роля

Група	Пациенти с ОКС	
	есSOD1	есSOD2
Рехоспитализации	p=0,558	p=0,200
Реваскуларизации	p=0,060	p=0,315
Усложнения	p=0,887	p=0,211

Таблица 52. Активност на есSOD при остър коронарен синдром - връзка с едногодишната прогноза при реваскуларизирани пациенти

Показател	Реваскуларизирани пациенти	
Група	есSOD1	
Вид ОКС	NSTEMI	STEMI
Рехоспитализации	p=0,388	p=0,779
Реваскуларизации	p=0,280	p=0,143
Ишемични усложнения	p=0,298	p=0,780

6. Генен вариант есSOD-R213G

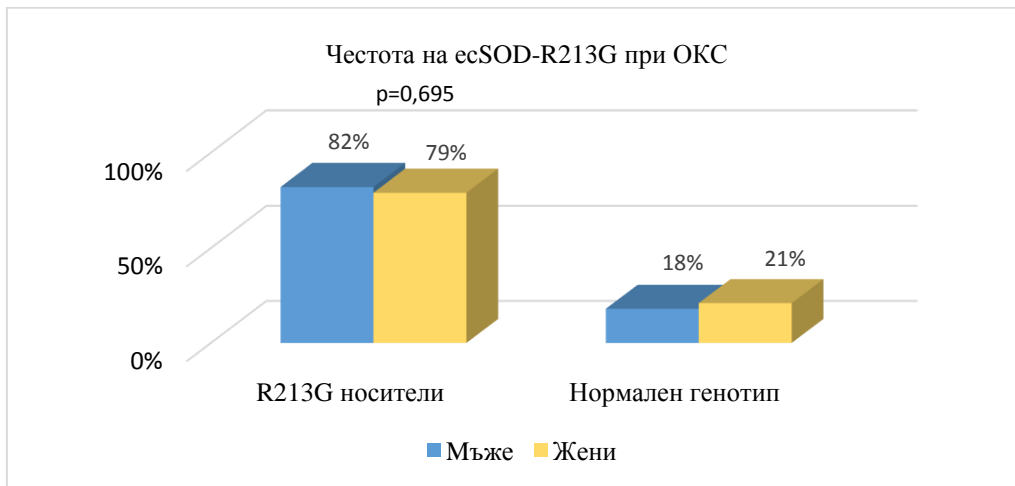
На таблица 51 и фигура 30 са представени генотипната и фенотипната честота и разпределението според пол на единичния нуклеотиден полиморфизъм R213G за ензима есSOD при пациенти с остър коронарен синдром. Честотата на есSOD-R213G е

по-висока при изследваните мъже с остър коронарен синдром (мъже vs жени - 82% vs 79%, $p=0,695$) (табл. 51, фиг. 30).

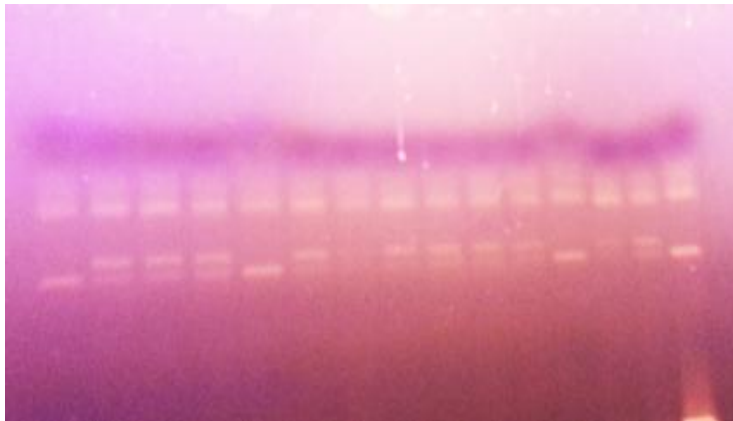
Таблица 51. Генен вариант есSOD-R213G - генотипна и фенотипна честота при ОКС

R213G генотип	Фенотип	Пациенти с ОКС	Мъже с ОКС	Жени с ОКС
Хомозиготи	Gly/Gly	20 (20%)	12 (22%)	8 (17%)
Хетерозиготи	Arg/Gly	62 (60%)	33 (60%)	29 (62%)
Нормален тип	Arg/Arg	20 (20%)	10 (18%)	10 (21%)

Фигура 30. Разпределение според пола на есSOD-R213G при остър коронарен синдром



Снимка 1. Резултат от рестрикционен анализ на локус за свързващия домейн на есSOD-R213G в участък 4p15.3-4p15.1.



Не установяваме по-висока честота на носителството на вариантния алел при пациентите с анамнеза за ранна съдова болест ($p=0,474$) и настъпили усложнения след ОКС ($p=0,646$) (табл. 52).

Таблица 52. Честота на фамилна анамнеза за ранна съдова болест и усложнения след остър коронарен синдром в зависимост от разпределението на есSOD-R213G при двата пола

Усложнения/група	R213G носители	Нормален генотип	p-value
Пациенти с ОКС (n-96)	36 (78,3%)	10 (21,7%)	p=0,646
Мъже с ОКС (n-51)	21 (75%)	7 (25%)	p=0,159
Жени с ОКС (n-45)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	p=0,716
Фамилна анмнеза за съдова болест (n-96)	22 (76,9%)	4 (15,3%)	p=0,474

Честотата на генния вариант R213G при остър коронарен синдром не е свързана с нивата на ендогенните полови хормони - 17 β -естрадиол (p=0,185), тестостерон (p=0,318) и дехидроепиандростерон-сулфат (p=0,481), oxLDL1 (p=0,686), активността на ecSOD1 (p=0,342) в острата фаза, нито с ангиографската степен на коронарната атеросклероза, оценена със SYNTAX сбора (p=0,867) (табл. 53).

Таблица 53. Честота на ecSOD-R213G при ОКС – връзка с нивата на полови хормони, маркери на оксидативен стрес и тежестта на коронарната болест

Показател	Плазмени нива		p-value
	Носители на R213G	Нормален генотип	
17 β -естрадиол (n-59)	159,08 \pm 134,47	102,62 \pm 70,15	p=0,185
Тестостерон (n-59)	7,88 \pm 8,62	9,11 \pm 7,52	p=0,318
DHEA-S (n-59)	2,99 \pm 2,84	2,98 \pm 1,80	p=0,481
oxLDL1 (n-60)	11,57 \pm 10,03	9,36 \pm 4,33	p=0,686
ecSOD1 (n-37)	0,70 \pm 0,660	0,96 \pm 1,651	p=0,342
SYNTAX score (n-89)	11 \pm 11	10 \pm 10	p=0,867

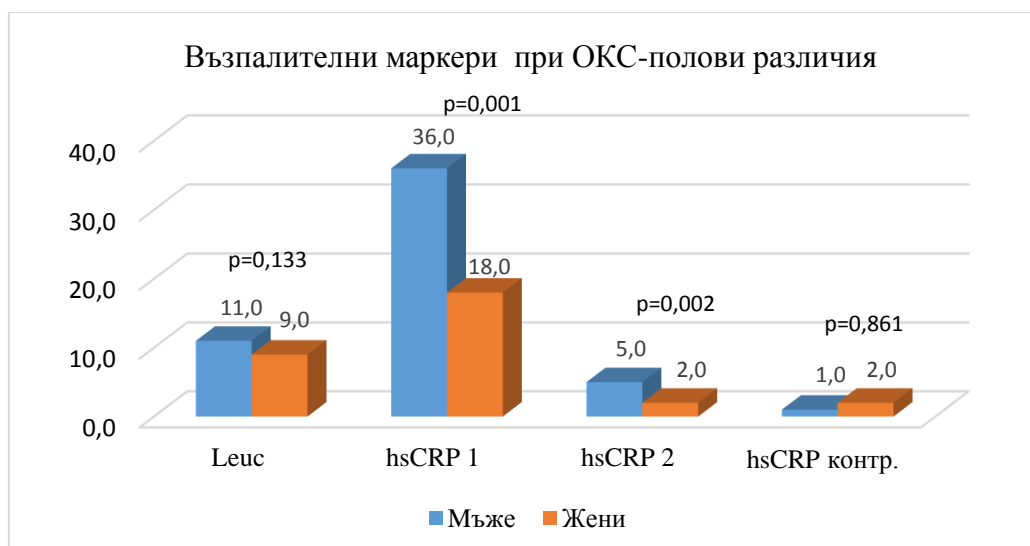
7. Възпалителни маркери – левкоцитен брой и С-реактивен протеин

На таблица 54 и фигура 31 са означени средните стойности на възпалителните маркери hsCRP и брой левкоцити в острата фаза (hsCRP1 и WBC), на шестия месец след коронарен синдром (hsCRP2) и при контролни индивиди (hsCRP контр.). Нивата на hsCRP са значимо по-високи при мъжете в острата фаза (p=0,001), при проследяване на шести месец (p=0,002) и незначимо по-високи в контролната група жени (табл. 54, фиг. 31).

Таблица 54. Нива на възпалителни маркери при пациенти с остър коронарен синдром и контролни лица

Група, n		Показател		p-value
Мъже с ОКС	(n-93)	WBC	11,35 ± 8,58	p<0,0001
	(n-86)	hsCRP1	36,36 ± 49,28	p<0,0001
	(n-86)	hsCRP2	4,62 ± 4,41	p=0,245
	(n-15)	hsCRP контр.	1,54 ± 1,33	p=0,008
Жени с ОКС	(n-81)	WBC	9,48 ± 3,52	p=0,200
	(n-78)	hsCRP1	17,95 ± 31,93	p<0,0001
	(n-78)	hsCRP2	1,84 ± 1,81	p=0,389
	(n-14)	hsCRP контр.	2,0 ± 1,83	p=0,012
Пациенти с ОКС	(n-76)	WBC	10,48 ± 6,76	p<0,0001
	(n-164)	hsCRP1	27,60 ± 42,81	p<0,0001
	(n-164)	hsCRP2	3,42 ± 3,78	p=0,020
	(n-29)	hsCRP контр.	1,76 ± 1,58	p=0,070

Фигура 31. Възпалителни маркери при пациенти с ОКС и при контролни индивиди



При двата пола се установява еднакво слаба до умерена позитивна корелация между броя на левкоцитите, нивата на високосензитивния С-реактивен протеин и ензимните маркери за миокардна некроза в острата фаза на коронарния синдром (табл. 55). В цялата група и при мъжете повишението на високосензитивния С-реактивен протеин е свързано с влошени показатели за ЛК систолна функция в острата фаза и при проследяване при първоначалната хоспитализация. По-високостепенната левкоцитоза в посочените групи при индексната хоспитализация е свързана единствено с понижението на фракциите на изтласкване на шестия месец. При жените нивата на hsCRP и левкоцитозата корелират негативно единствено с фракцията на изтласкване при хоспитализацията за индексното събитие (ФИ1) (табл. 55 и 56).

Таблица 55. Корелации на високосензитивния С-реактивен протеин в острата фаза с ензимите за миокардна некроза и показатели за левокамерна систолна функция

Показател	hsCRP1		
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС
СРК	r=0,341, p=0,001	r=0,375, p=0,001	r=0,421, p<0,0001
СРК-МВ	r=0,472, p<0,0001	r=0,333, p=0,002	r=0,463, p<0,0001
hsTnT	r=0,411, p<0,0001	r=0,458, p<0,0001	r=0,466, p<0,0001
ФИ 1	r= - 0,328, p=0,003	r= - 0,237, p=0,035	r=0,338, p<0,0001
ИКСО 1	r=0,327, p=0,003	p=0,198	r=0,327, p<0,0001
ФИ2	r= - 0,316, p=0,032	p=0,779	r= - 0,299, p=0,009
ИКСО2	r=0,420, p=0,005	p=0,330	r=0,328, p=0,004

Таблица 56. Зависимост между броя на левкоцитите с нивата на ензимите за миокардна некроза и показатели за левокамерна систолна функция при остър коронарен синдром

Показател	WBC		
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС
СРК	r=0,339, p=0,001	r=0,288, p= 0,010	r=0,339, p= 0,001
СРК-МВ	r=0,422, p<0,0001	p=0,112	r=0,422, p<0,0001
hsTnT	r= 0,385, p<0,0001	r= 0,359, p= 0,001	r=0,385, p<0,0001
ФИ1	p=0,147	r= - 0,267, p= 0,017	p= 0,147
ИКСО1	p=0,361	p= 0,537	p= 0,230
ФИ2	r= - 0,379, p= 0,012	p=0,103	r= - 0,370, p= 0,001
ИКСО2	p= 0,127	p=0,795	p=0,120

При реваскуларизираните мъже с NSTEMI пиковите нива на hsCRP корелират позитивно с тежестта на миокардната некроза и остро повишение на телесистолните обеми. При инвазивно лекуваните мъже със STEMI, по-високите максимални нива на hsCRP в острата фаза се асоциират с по-ниски фракции на изтласкване, а в цялата подгрупа с влошаване на ЛК систолна функция (ФИ и ИКСО) в острата фаза и при проследяване (табл. 57).

Таблица 57. Зависимости между нивата на hsCRP и показатели за миокардно увреждане при реваскуларизирани

Показател	hsCRP1					
	Мъже с ОКС		Жени с ОКС		Пациенти с ОКС	
Вид ОКС	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI
СРК	r=0,409, p=0,027	p=0,306	p=0,428	p=0,646	r=0,361, p=0,009	r=0,389, p=0,001
СРК-МВ	r=0,442, p=0,016	p=0,270	p=0,672	p=0,884	r=0,345, p=0,013	r=0,372, p=0,002
hsTnT	r=0,406, p=0,029	p=0,159	p=0,121	p=0,155	r=0,345, p=0,013	r=0,392, p=0,001
ФИ 1	p=0,396	p=0,397	p=0,739	p=0,857	p=0,199	p=0,089
ИКСО 1	r=0,365, p=0,034	p=0,297	p=0,383	p=0,528	r=0,265, p=0,037	r=0,265, p=0,039
ФИ2	p=0,462	r= - 0,443, p= 0,027	p=0,132	p=0,221	p=0,782	r= - 0,395, p=0,011
ИКСО2	p=0,821	p=0,181	p=0,547	p=0,351	p=0,257	r=0,415, p=0,009

При реваскуляризираните пациенти със STEMI повишението на левкоцитите е свързано с по-високи пикови нива на някои от ензимите за миокардна некроза (СРК-МВ, hsTnT) в групата на жените и независимо от пола. При пациентите от мъжки пол левкоцитозата в острата фаза корелира негативно с фракцията на изтласкване при проследяване, а в цялата подгрупа и с по-високи ИКСО на шести месец (табл. 58).

Таблица 58. Брой левкоцити - зависимости с показатели за миокардна некроза и левокамерна систолна функция при остър коронарен синдром с инвазивно лечение

Показател	WBC					
	Мъже		Жени		Пациенти	
Вид ОКС	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI
СРК	p= 0,183	p= 0,380	p= 0,112	p=0,170	p=0,512	p=0,071
СРК-МВ	p= 0,155	r= 0,614, p= 0,001	r=0,268, p=0,065	p=0,590	p=0,795	r=0,256, p=0,034
hsTnT	p= 0,589	p= 0,464	r=0,406, p=0,004	r=0,490, p=0,015	p=0,376	r=0,379, p=0,001
ФИ1	p= 0,927	p= 0,268	p=0,698	p=0,498	p=0,286	p=0,460
ИКСО1	p= 0,858	p= 0,290	p=0,224	p=0,985	p=0,752	p=0,579
ФИ2	p=0,711	r=-0,638, p<0,0001	p=0,711	p=0,632	p=0,599	r= - 0,426, p=0,006
ИКСО2	p=0,512	p=0,117	p=0,782	p=0,251	p=0,979	r=0,334, p=0,037

Нивата на hsCRP на шести месец след индексната хоспитализация не се асоциира с влошаването на левокамерната систолна функция при реваскуляризираните пациенти и независимо от терапията (табл. 59 и 60).

Таблица 59. Корелации между нивата на hsCRP с показатели за степента на коронарната болест и левокамерната систолна функция при шестмесечно проследяване

Показател	hsCRP2		
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС
SYNTAX score	p=0,482	p=0,334	p=0,331
ФИ2	p=0,759	p=0,399	p=0,655
ИКСО2	p=0,275	p=0,186	p=0,971
Патологична ФИ	-	-	p=0,521
Патологичен ИКСО	-	-	p=0,501

Таблица 60. Зависимост на нивата на hsCRP с тежестта на коронарната атеросклероза и левокамерната функция след ОКС - реваascularизирани пациенти

Показател	hsCRP2
SYNTAX score	p=0,935
ФИ2	p=0,986
ИКСО2	p=0,789
Патологична ФИ	p=0,867
Патологичен ИКСО	p=0,504

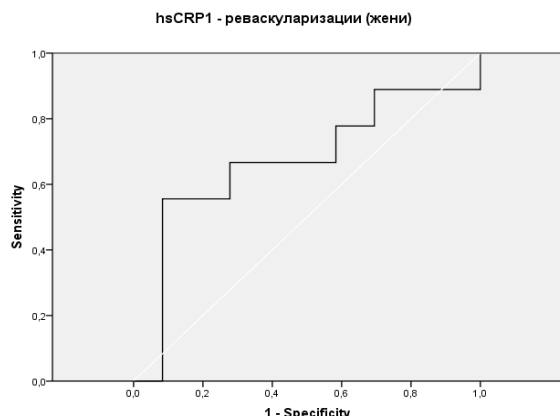
Независимо от първоначалната терапевтична стратегия по-високите максимални стойности на високосензитивния С-реактивен протеин се асоциират с повишена едногодишна честота на реваascularизациите при изследваните жени (p=0,027) и са свързани гранично (p=0,052) с риска от исхемични усложнения, независимо от пола. Персистирането на високи нива на hsCRP на шестия месец определя с по-висока едногодишна честота на реваascularизации (p=0,056) в цялата група (табл. 61).

Таблица 61. Високсензитивен CRP и левкоцитен брой - прогностично значение ОКС

Група	Маркер	Рехоспитализции	Реваascularизации	Усложнения
Мъже	WBC	p=0,324	p=0,101	p=0,915
	hsCRP1	p=0,983	p=0,149	p=0,469
	hsCRP2	-	-	-
Жени	WBC	p=0,221	p=0,097	p=0,691
	hsCRP1	p=0,672	p=0,027	p=0,175
	hsCRP2	-	-	-
Всички	WBC	p=0,252	p=0,099	p=0,938
	hsCRP1	p=0,373	p=0,335	p=0,052
	hsCRP2	p=0,112	p=0,056	p=0,112

Стойности на hsCRP>14,5 mg/l в острата фаза на коронарен синдром са свързани с по-висока едногодишна честота на реваascularизации в групата на жените със сензитивност 63% и специфичност 73% (p=0,027) (фиг. 31).

Фигура 31. ROC анализ на връзката между hsCRP1 и риска за повторни коронарни интервенции след остър коронарен синдром в групата на жените



При инвазивно лекуваните пациенти повишението на левкоцитите в острата фаза на коронарния синдром се асоциира с гранична статистическа значимост с висок риск за реваскуларизации при мъжете с NSTEMI ($p=0,013$), сигнификантно при жените ($p=0,006$) и в цялата група със STEMI ($p=0,023$) (табл. 50). При мъжете с NSTEMI с високи нива на високосензитивния CRP в острата фаза се установява тенденция за по-висок едногодишен риск за коронарни интервенции ($p=0,054$) (табл. 62).

Таблица 62. Прогностично значение на високосензитивния CRP при пациенти с ОКС, подложени на реваскуларизация

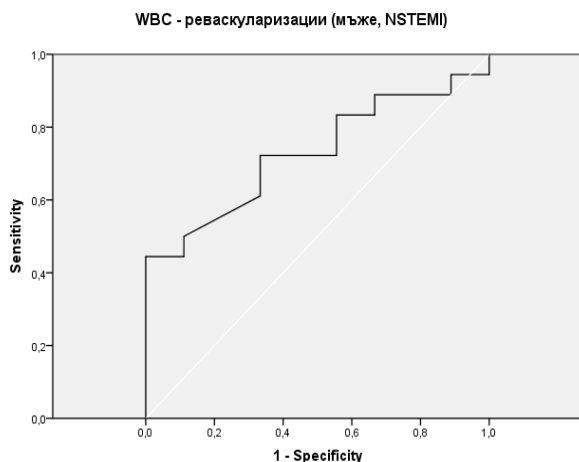
Показател	hsCRP1					
	Мъже с ОКС		Жени с ОКС		Пациенти с ОКС	
Група	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI
Вид ОКС						
Рехоспитализации	$p=0,877$	$p=0,217$	$p=0,792$	$p=0,674$	$p=0,375$	$p=0,724$
Реваскуларизации	$p=0,054$	$p=0,192$	$p=0,239$	$p=0,898$	$p=0,538$	$p=0,720$
Исхемични усл.	$p=0,861$	$p=0,792$	$p=0,317$	$p=0,671$	$p=0,375$	$p=0,724$

Таблица 63. Прогностично значение на левкоцития брой при пациенти с ОКС и инвазивно лечение

Показател	WBC					
	Мъже с ОКС		Жени с ОКС		Пациенти с ОКС	
Група	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI
Вид ОКС						
Рехоспитализации	$p=0,145$	$p=0,103$	$p=0,567$	$p=0,315$	$p=0,162$	$p=0,089$
Реваскуларизации	$p=0,013$	$p=0,409$	$p=0,688$	$p=0,006$	$p=0,062$	$p=0,023$
Исхемични усл.	$p=0,188$	$p=0,770$	$p=0,344$	$p=0,557$	$p=0,900$	$p=0,538$

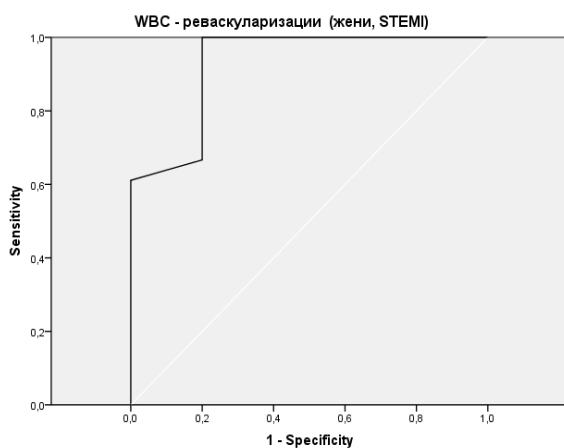
В групата на мъжете с NSTEMI левкоцитоза над 9,1 G/L е свързана с по-висока едногодишна честота на реваскуларизации със 62% сензитивност и 69% специфичност ($p=0,033$) (фиг. 32).

Фигура 32. ROC анализ на зависимостта между левкоцитния брой и честотата на реваскуларизации за една година след ОКС при мъже с NSTEMI и инвазивно лечение



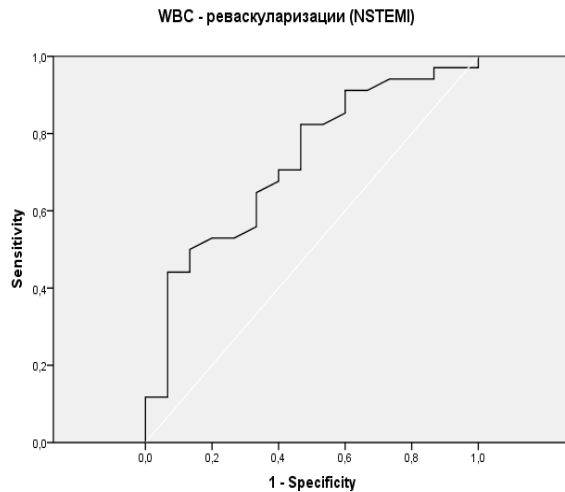
Левкоцитният брой над 10,2 G/L при инвазивно лекуваните жени с остър миокарден инфаркт определя повишена честота на повторни коронарни интервенции при едногодишно проследяване, със 72% сензитивност и 83% специфичност ($p=0,004$) (фиг. 33).

Фигура 33. ROC крива на зависимостта брой левкоцити-реваскуларизации за една година при жени със STEMI и инвазивно лечение

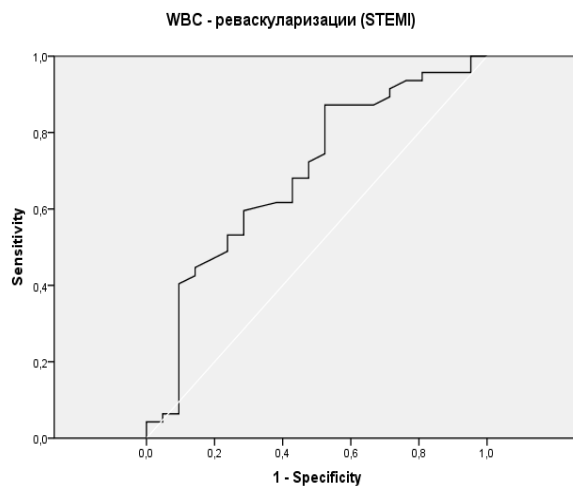


Левкоцитоза над 9,2 G/L е свързана с повишен риск от реваскуларизации в групата с NSTEMI (62% сензитивност и 67% специфичност, $p=0,014$), а над 10,7 G/L при пациентите със STEMI, независимо от пола (59% сензитивност, 70% специфичност, $p=0,013$) (фиг. 33 А и 34).

Фигура 33 А. ROC крива на зависимостта брой левкоцити-реваскуларизации за една година при NSTEMI и инвазивно лечение, независимо от пола



Фигура 34. ROC анализ на зависимостта между повишението на левкоцитите и едногодишната честота на повторни коронарни интервенции при пациентите със STEMI, независимо от пола



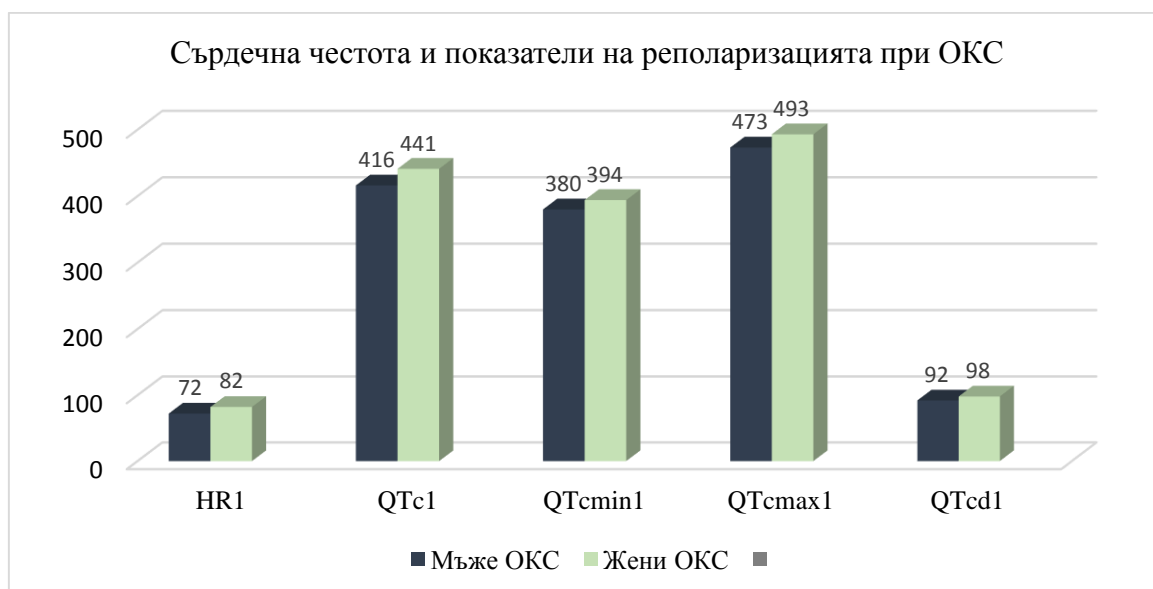
8. Сърдечната честота, QTc интервал и дисперсия на реполаризацията (QTcd)

На фигури 35-37 и табл. 64 са представени средните стойности на сърдечната честота, минималните, максималните и обичайните стойности на коригирания спрямо сърдечната честота QT интервал (QTcmin, QTcmax, QTc), дисперсията на QTc (QTcd) при пациенти с ОКС преди, след реваскуларизация и при контролни индивиди и нивата на значимост при сравнението им.

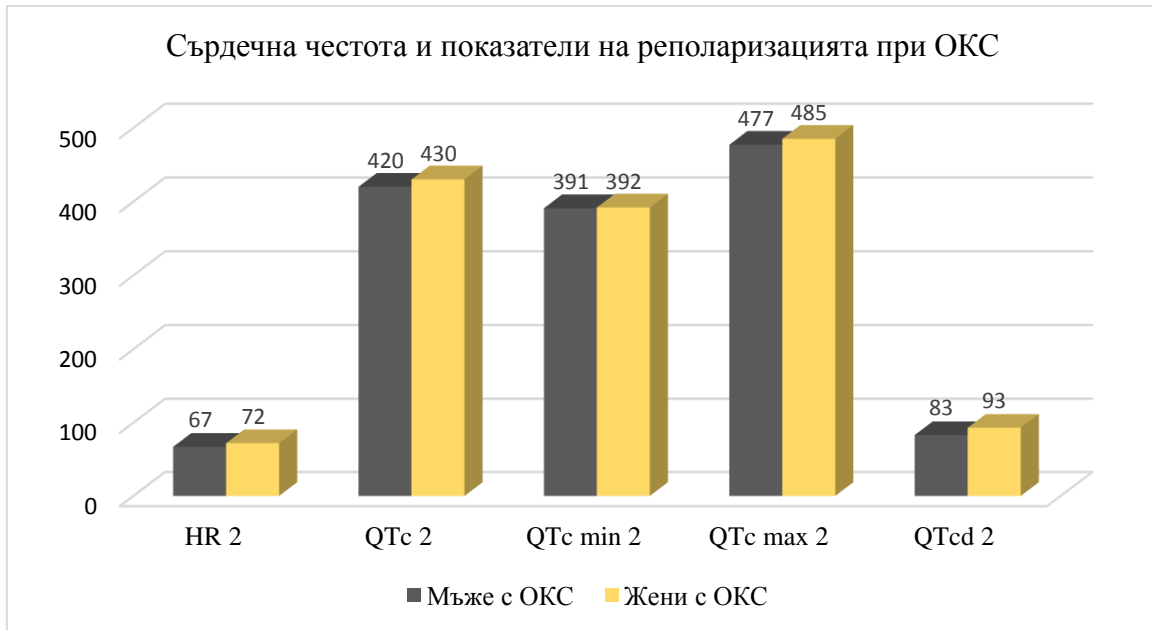
Таблица 64. Средни стойности на сърдечната честота (HR), минималния, максималния QTc (QTcmin1, QTcmax1), дисперсията на QTc (QTcd) при пациенти с ОКС, преди и след лечение и при контролни лица

Преди лечение	Мъже (n-62)	Жени (n-59)	Различия
HR1	71,8±15,4	82,0±25,5	p=0,011
QTc1	417,0±88,5	441,5±37,1	p=0,234
QTcmin1	380,6±31,6	391,3±40,7	p=0,041
QTcmax1	473,6±47,6	493,2±66,7	p=0,064
QTcd1	92,2±39,0	98,3±53,6	p=0,468
Преди лечение	Мъже (n-39)	Жени (n-37)	
HR2	67,0±12,1	72,2±16,3	p=0,095
QTc2	420,1±29,6	430,5±34,1	p=0,104
QTcmin2	390,9±44,2	391,8±48,9	p=0,886
QTcmax2	476,5±60,7	485,3±56,7	p=0,409
QTcd2	83,9±41,5	93,3±43,8	p=0,301
Пациенти, независимо от пола	Преди лечение (n-121)	След лечение (n-77)	
HR	76,9±21,5	69,5±14,4	p=0,014
QTc	429,1±88,9	425,2±32,1	p=0,012
QTcmin	387,3±36,8	391,3±46,3	p=0,418
QTcmax	403,2±58,3	480,8±58,5	p=0,718
QTcd	95,2±46,6	88,5±42,6	p=0,229
Контроли	Мъже (n-10)	Жени (n-10)	
HR	65,9±12,1	61,7±9,6	p=0,414
QTc	401,2±37,4	426,0±22,1	p=0,101
QTcmin	373,6±39,4	373,3±33,4	p=0,988
QTcmax	448,6±49,0	455,6±43,1	p=0,720
QTcd	70,0±32,0	82,2±36,1	p=0,400

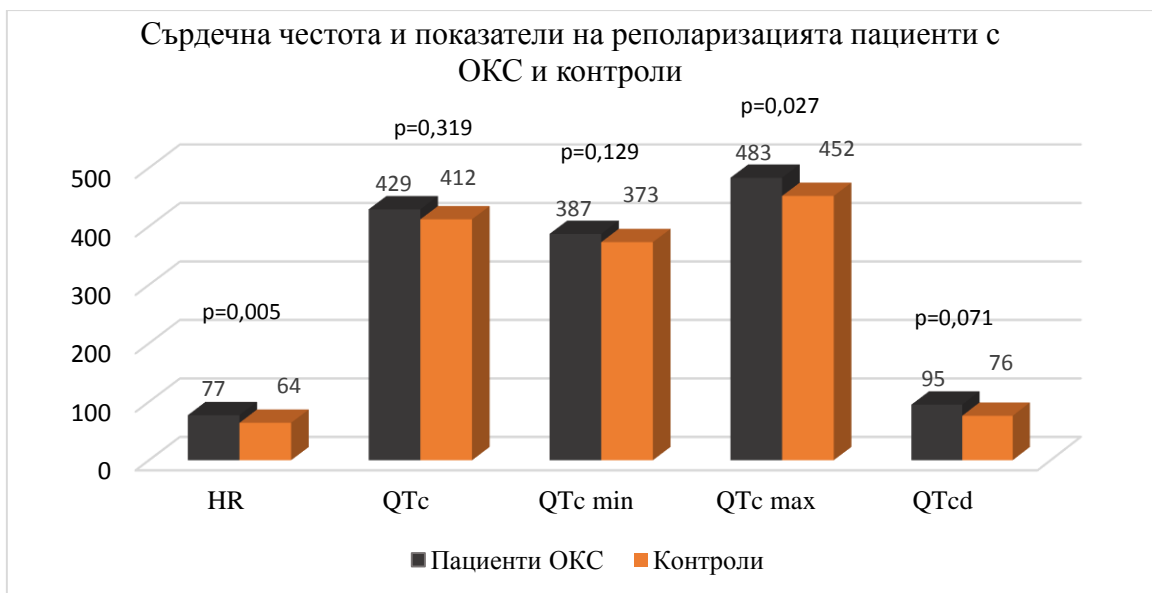
Фигура 35. Сърдечна честота и показатели на реполаризацията при остър коронарен синдром преди лечение



Фигура 36. Средни стойности на сърдечната честота и показатели на реполаризацията при остър коронарен синдром след лечение



Фигура 37. Показатели на реполаризацията и сърдечната честота, независимо от пола преди лечение и при контролни лица



Различията в зависимост от пола - по-висока сърдечна честота (HR), тенденция за по-голяма продължителност на максималния коригиран QT интервал (QTc max) при жените и сигнификантно по-къси минимални QTc (QTcmin) при мъжете, които установяваме в острата фаза на коронарния синдром, изгубват статистическата си значимост след ревакуларизация и/или медикаментозна терапия. В контролната група не се наблюдават сигнификантни полови различия по отношение на изследваните ЕКГ показатели (фиг. 35 - 37, табл. 64).

Сравнението, след разделянето в подгрупи според пола, на пациентите преди и тези след проведена терапия, показва по-висока сърдечна честота при жените с ОКС и по-къси средни QTc интервали при изследваните мъже в условията на остра исхемия. Установените, половоспецифични зависимости отслабват до статистически

несигнификантни след лечение. Подобни резултати се получават и при анализ по полов признак на ЕКГ данните на пациенти и контролни лица (табл. 65 и 66).

Таблица 65. Различия в електрокардиографските показатели, преди и след провеждането на терапия при пациенти от мъжки и женски пол

Групи	Мъже преди терапия/ мъже след терапия	Жени преди терапия/ жени след терапия
HR	p=0,084	p=0,040
QTc	p=0,013	p=0,136
QTc min	p=0,189	p=0,942
QTc max	p=0,865	p=0,526
QTcd	p=0,271	p=0,487

Таблица 66. Електрокардиографски показатели на пациенти преди, след терапия и контроли - сравнение в подгрупите, съставени по полов признак

Групи	Мъже преди терапия/мъже контроли	Мъже след терапия/мъже контроли	Жени преди терапия/жени контроли	Жени след терапия/жени контроли
HR	p=0,257	p=0,857	p=0,022	p=0,071
QTc	p=0,042	p=0,094	p=0,280	p=0,728
QTc min	p=0,491	p=0,271	p=0,161	p=0,261
QTc max	p=0,423	p=0,200	p=0,107	p=0,146
QTcd	p=0,093	p=0,351	p=0,361	p=0,539

При мъжете с остър коронарен синдром и при пациентите, независимо от пола, нивата на тестостерон корелират негативно със стойностите на сърдечната честота в острата фаза на коронарния синдром, преди лечение (табл. 67, 69). След провеждане на няколкодневна терапия и/или ревскуларизация се установява негативна корелация между плазмените нива на тестостерон и продължителността на QTc в цялата група и позитивна - между естрадиола и максималните стойности на коригирания QT интервал (QTcmax) при жените и в цялата група с остър коронарен синдром (табл. 68, 69).

Таблица 67. Зависимости между сърдечната честота, показателите на реполяризацията и нивата на половите хормони при мъже с ОКС преди и след лечение

Група	Мъже с ОКС			Мъже с ОКС след лечение		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
HR	p=0,777	r= - 0,265; p=0,032	p=0,839	p=0,260	p=0,369	p=0,440
QTc	p=0,059	p=0,251	p=0,783	p=0,788	p=0,344	p=0,920
QTc min	p=0,272	p=0,379	p=0,942	p=0,936	p=0,334	p=0,906
QTc max	p=0,433	p=0,344	p=0,172	p=0,165	p=0,136	p=0,401
QTcd	p=0,949	p=0,996	p=0,094	p=0,077	p=0,073	p=0,424

Таблица 68. Зависимости на сърдечната честота, QTc, QTcd с нивата на половите хормони при жени с остър коронарен синдром, преди и след терапия

Група	Жени с ОКС			Жени с ОКС след лечение		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
HR	p=0,091	p=0,620	p=0,893	p=0,352	p=0,453	p=0,267
QTc	p=0,788	p=0,091	p=0,581	p=0,860	p=0,733	p=0,427
QTcmin	p=0,370	p=0,983	p=0,259	p=0,348	p=0,499	p=0,351
QTcmax	p=0,500	p=0,363	p=0,956	r=0,544; p=0,009	p=0,189	p=0,297
QTcd	p=0,877	p=0,493	p=0,587	p=0,095	p=0,081	p=0,221

Таблица 69. Корелации между E2, T и DHEA-S и електрокардиографски показатели при пациенти с ОКС, независимо от пола, преди и след лечение

Група	Пациенти с ОКС			Пациенти с ОКС след лечение		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
HR	p=0,869	r= - 0,209; p=0,027	p=0,997	p=0,071	p=0,546	p=0,638
QTc	p=0,063	p=0,915	p=0,225	p=0,751	r= - 0,279; p=0,045	p=0,317
QTcmin	p=0,533	p=0,426	p=0,474	p=0,186	p=0,948	p=0,888
QTcmax	p=0,556	p=0,253	p=0,125	r=0,329; p=0,017	p=0,765	p=0,340
QTcd	p=0,711	p=0,950	p=0,540	p=0,181	p=0,282	p=0,349

Плазмените нива на естрадиола и DHEA-S са свързани с удължаване съответно на максималния и средния коригиран QT интервал при индивиди от двата пола без коронарна болест на средна възраст (контроли) (табл. 70).

Таблица 70. Зависимости на сърдечната честота и показателите на реполяризацията с нивата на половите хормони – E2, T и DHEA-S при контролни индивиди

Група	Контроли		
	E2	T	DHEA-S
HR	p=0,094	p=0,875	p=0,186
QTc	p=0,884	p=0,132	r=0,734; p=0,004
QTc min	p=0,353	p=0,817	p=0,952
QTc max	r=0,579; p=0,030	p=0,578	p=0,201
QTcd	p=0,537	p=0,387	p=0,176

В групата на жените сърдечната честота и максималният коригиран QT интервал са свързани с повишена честота на неблагоприятни събития (камерни тахикардии, рецидиви на исхемия, ревакуларизации, повторен ОКС, инсулт, смърт) при едногодишно проследяване (табл. 71).

Таблица 71. Връзка на сърдечната честота, QTc, QTcmin, QTcmax и QTcd в острата фаза, преди лечение с честотата на усложнения след ОКС

Усложнения	HR 1	QTc 1	QTc min 1	QTc max 1	QTcd 1
Мъже с ОКС	p=0,620	p=0,607	p=0,917	p=0,456	p=0,431
Жени с ОКС	p=0,018	p=0,709	p=0,144	p=0,016	p=0,067
Пациенти	p=0,265	p=0,789	p=0,495	p=0,149	p=0,212

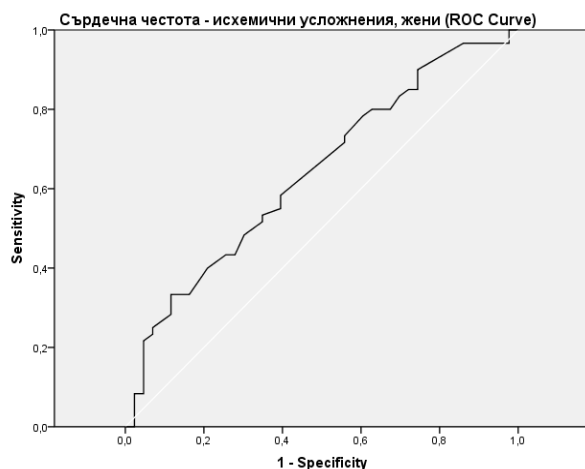
След проведена реваскуларизация и медикаментозна терапия никой от изследваните показатели за електрическа активност на сърцето не се асоциира с изявата на усложнения (камерни тахикардии, исхемично обусловени реваскуларизации, остър коронарен синдром, инсулт, смърт) след коронарен инцидент (табл. 72).

Таблица 72. Връзка на сърдечната честота, QTc, QTcmin, QTcmax и QTcd при пациенти след лечение с риска за усложнения

Усложнения	HR 2	QTc 2	QTc min 2	QTc max 2	QTcd 2
Мъже с ОКС	p=0,772	p=0,530	p=0,052	p=0,449	p=0,530
Жени с ОКС	p=0,522	p=0,685	p=0,244	p=0,965	p=0,301
Пациенти	p=0,960	p=0,717	p=0,687	p=0,583	p=0,777

При пациентите от женски пол сърдечна честота в покой, по-висока от 75 уд./мин. в острата фаза, преди лечение е свързана с повишен риск от усложнения след остър коронарен синдром (58% специфичност и 60% сензитивност) (p=0,016; CI 0,532-0,747) (фиг. 38).

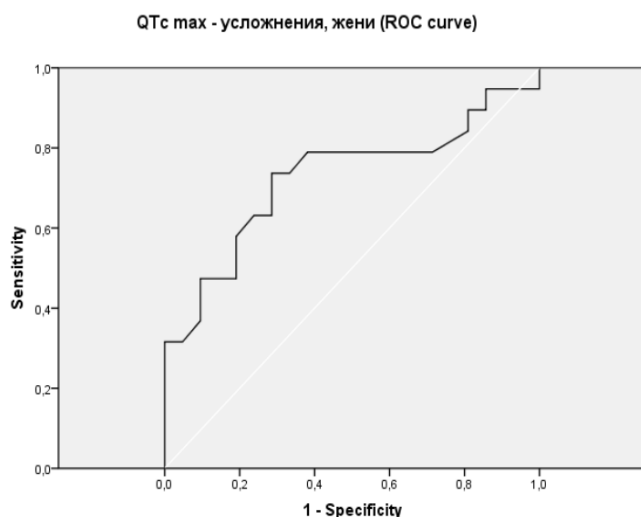
Фигура 38. ROC крива на зависимостта между сърдечната честота и риска от исхемични усложнения след остър коронарен синдром при изследваните жени



При жените рискът за исхемични усложнения, независимо от вида след коронарен инцидент е по-висока в подгрупата на жените с максимална продължителност на QTc по-

голяма от 487 ms (73% прогностична стойност; 95% CI 0,559-0,892; 71% специфичност и 63% сензитивност; $p=0,015$) (фиг. 39).

Фигура 39. ROC анализ на връзката между QTc max и едногодишната честота на усложнения при жени с остър коронарен синдром



Не се установяват различия в стойностите на QTcmin, QTcmax, и QTcd при изследване от двама независими изследователи - interobserver variability (Н.С. и П.П.) и от един изследовател - intraobserver variability (Н.С.) (табл. 73).

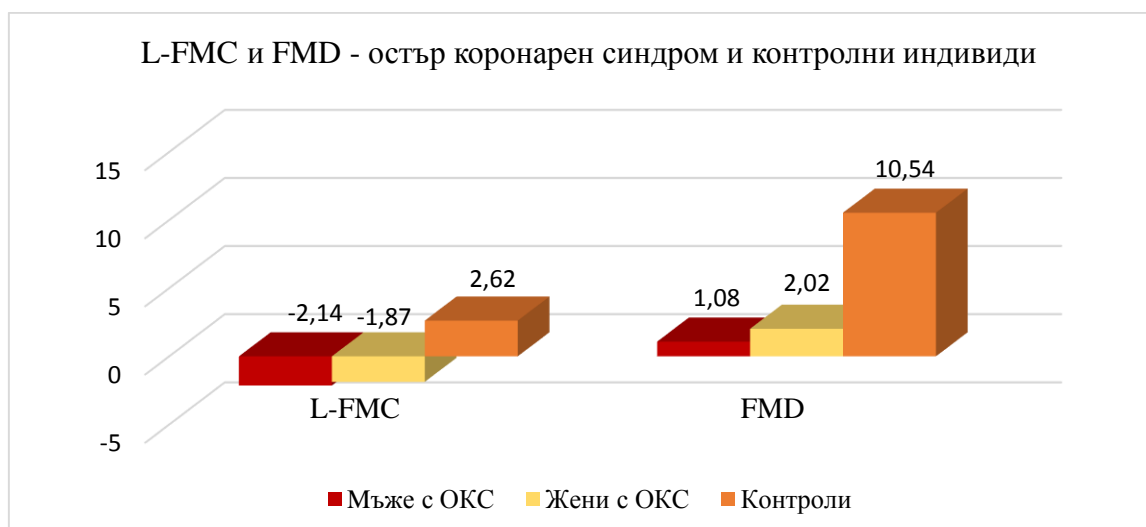
Таблица 73. Изследване на QT cmin, QTcmax, QTcd - валидиране на метода

Тест	Intraobserver variability			Interobserver variability		
	msec	p-value	Коефициент на корелация	msec	p-value	Коефициент на корелация
QTcmin	1,0±41,3	p=0,915	r=0,605	7,6±23,2	p=0,148	r=0,824
QTcmax	4,0±31,5	p=0,577	r=0,627	3,8±22,7	p=0,446	r=0,735
QTcd	2,0±37,2	p=0,813	r=0,371	28,6±91,3	p=0,109	r=0,167

9. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия

Средните стойности на L-FMC и FMD на брахиалната артерия при пациентите в острата фаза на коронарния синдром, при проследяване на третия месец и при контролни индивиди са представени на фигура 40.

Фигура 40. Кръвоток-медирана вазоконстрикция и вазодилатация на брахиалната артерия при пациенти с ОКС, независимо от пола и контролни лица

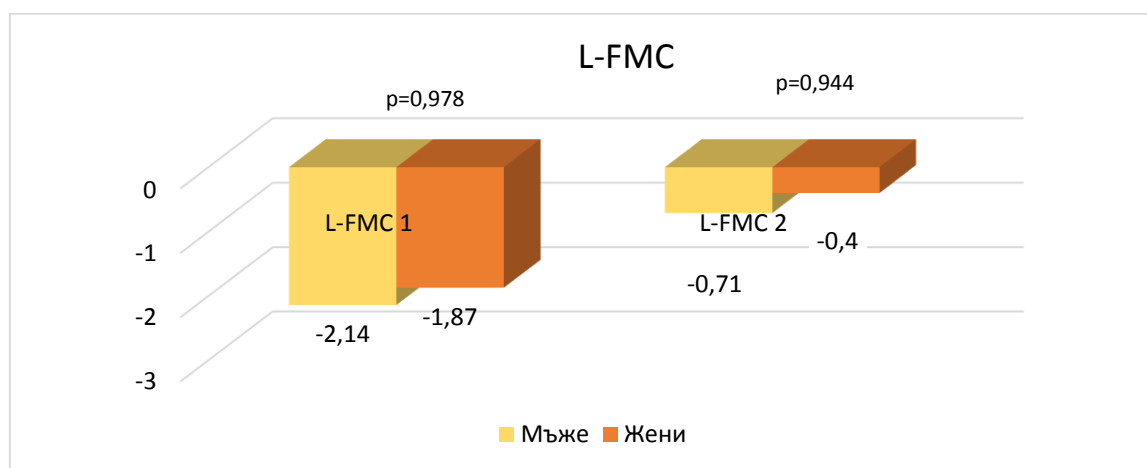


При проследяване (на трети месец) след ОКС установяваме статистически несигнификантно подобрене в способността за вазодилатация при реактивна хиперемия и понижена степен на вазоконстрикция, дистално от мястото на компресия на брахиалната артерия при пациентите от двата пола (табл. 74, фиг. 41 и 42).

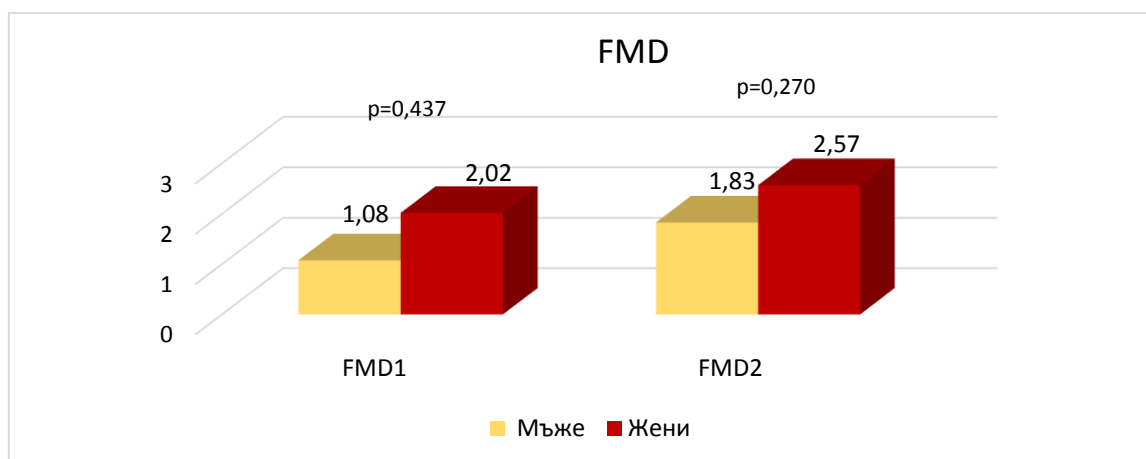
Таблица 74. Различия в стойностите на L-FMC и FMD три месеца след ОКС (L-FMC2 и FMD2) в сравнение с острата фаза (L-FMC1 и FMD1) при пациенти от двата пола

Показател/ група	Различия	
	L-FMC 1/L-FMC 2	FMD 1/FMD 2
Мъже	p=0,492	p=0,955
Жени	p=0,672	p=0,368

Фигура 41. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция в острата фаза и на трети месец след ОКС - полови различия



Фигура 42. Кръвоток-медирирана вазодилатация в острата фаза и при проследяване след коронарен синдром при пациенти от двата пола



При жените в острата фаза на коронарния синдром по-високите нива на L-FMC и FMD се асоциират с по-ниски максимални стойности на ензимните маркери за некроза - CPK и CPK-MB (табл. 75).

Таблица 75. Корелация на L-FMC и FMD с плазмените нива на hsCRP и показатели за миокардно увреждане в острата фаза и шест месеца след ОКС в групата на жените

Група	Жени с ОКС			
	L-FMC1	FMD1	L-FMC2	FMD2
SYNTAX score	p=0,085	p=0,557	p=0,672	p=0,459
hsCRP1	p=0,954	-	p=0,536	-
CPK	r= - 0,434, p=0,030	p=0,083	p=0,190	p=0,484
CPK-MB	p=0,170	r= - 0,363, p=0,045	p=0,096	p=0,750
hsTnT	p=0,626	p=0,277	p=0,247	p=0,937
ФИ1	p=0,552	p=0,588	p=0,654	p=0,200
ИКСО1	p=0,649	p=0,655	p=0,693	p=0,385
ФИ2	p=0,109	p=0,359	p=0,229	p=0,246
ИКСО2	p=0,323	p=0,119	p=0,866	p=0,836

L-FMC корелира негативно с острото повишение на възпалителния маркер hsCRP само при изследваните мъже ($r = - 0,571$; $p = 0,041$). При пациентите от мъжки пол персистиращо по-високите стойности на FMD са свързани с по-високи фракции на изтласкване при проследяване на третия месец след индексната хоспитализация (табл. 76).

Таблица 76. Корелация на L-FMC и FMD с плазмените нива на hsCRP и показатели за миокардно увреждане при пациентите от мъжки пол в острата фаза и при проследяване

Група	Мъже с ОКС			
	L-FMC1	FMD1	L-FMC2	FMD2
SYNTAX score	p=0,849	p=0,221	p=0,178	p=0,421
hsCRP1	r= - 0,571, p=0,041	-	p=0, 705	-
СРК	p=0,300	p=0,502	p=0,555	p=0,670
СРК-МВ	p=0,185	p=0,785	p=0,750	p=0,689
hsTnT	p=0,130	p=0,946	p=0,555	p=0,770
ФИ1	p=0,410	p=0,361	p=0,327	p=0,300
ИКСО1	p=0,174	p=0,718	p=0,516	p=0,805
ФИ2	p=0,244	p=0,996	p=0,076	r=0,730, p=0,040
ИКСО2	p=0,606	p=0,853	p=0,086	p=0,171

Независимо от пола нивата на L-FMC и FMD в острата фаза корелират негативно с маркерите за миокардна некроза (СРК и СРК-МВ). Персистиращо високите нива на L-FMC и FMD са свързани с по-високи фракции на изтласкване при проследяване на третия месец в цялата група с ОКС (табл. 77).

Таблица 77. Корелация на L-FMC и FMD с плазмените нива на hsCRP и показатели за миокардно увреждане в острата фаза и на трети месец след ОКС, независимо от пола

Група	Пациенти с ОКС			
	L-FMC1	FMD1	L-FMC2	FMD2
SYNTAX score	p=0,178	p=0,234	p=0,652	p=0,248
hsCRP2	p=0,109	p=0,328	p=0,514	p=0,516
СРК	r= - 0,294, p=0,053	r= - 0,267, p=0,039	p=0,089	p=0,318
СРК-МВ	r= - 0,308, p=0,044	r= - 0,261, p=0,044	p=0,084	p=0,570
hsTnT	p=0,186	p=0,345	p=0,128	p=0,529
ФИ1	p=0,328	p=0,860	p=0,851	p=0,114
ИКСО1	p=0,648	p=0,201	p=0,561	p=0,612
ФИ2	p=0,113	p=0,648	r=0,547, p=0,035	r=0,586, p=0,022
ИКСО2	p=0,303	p=0,401	p=0,117	p=0,218

При пациентите от мъжки пол и в цялата група се установяват статистически значими корелации между L-FMC и FMD в острата фаза и три месеца след острия коронарен синдром. Изключение е гранично значимата корелация между L-FMC и FMD в цялата група (табл. 78).

Таблица 78. Корелация на L-FMC с FMD при остър коронарен синдром

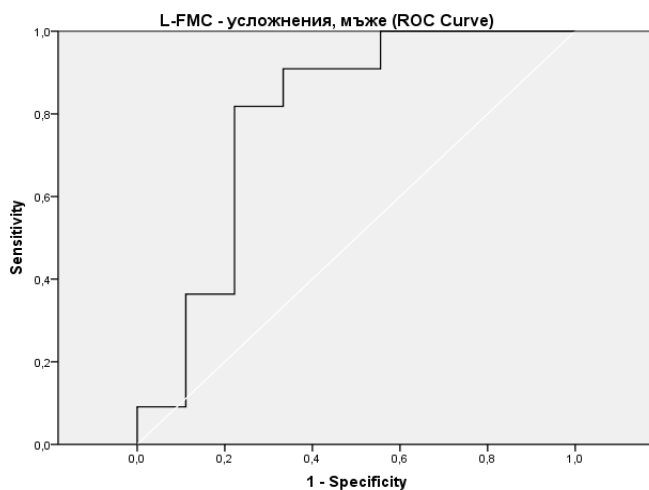
Корелационна зависимост	L-FMC1/ FMD1	L-FMC2/FMD2
Мъже с ОКС	r=0,528, p=0,014	r=0,933, p<0,0001
Жени с ОКС	p=0,732	p=0,708
Пациенти с ОКС	r=0,284, p=0,051	r=0,543, p=0,009

При едногодишно проследяване след L-FMC (-3,2 %) е свързана специфично при мъжкия пол с риска за исхемични усложнения (рехоспитализации, реваскуларизации, повторен остър коронарен синдром) (предиктивна стойност - 79%; сензитивност 82%; специфичност 77%; 95% CI 0,564 - 1,000, p=0,012) (табл. 79).

Таблица 79. L-FMC и FMD при остър коронарен синдром - прогностично значение

Показатели	Исхемични усложнения		
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС
L-FMC	p=0,012	p=0,460	p=0,193
FMD	p=0,963	p=0,660	p=0,466

Фигура 43. ROC анализ на зависимостта между L-FMC и едногодишната честота на усложнения след остър коронарен синдром при пациентите от мъжки пол



10. Показатели и корелационни зависимости при ОКС – полови различия

Таблица 80. Показатели при ОКС, независимо от вида лечебната стратегия

Пациенти с ОКС, независимо от вида на терапията	Полови различия	
	p	М>Ж
E2	p<0,0001	М>Ж
T	p<0,0001	М>Ж
DHEA-S	p<0,0001	М>Ж
HDL	p=0,002	М<Ж
LDL	p=0,017	М>Ж
TG	p=0,023	М>Ж
hsCRP1	p=0,001	М>Ж
hsCRP2	p=0,002	М>Ж
СРК	p<0,0001	М>Ж
СРК-МВ	p<0,0001	М>Ж
hsTnT	p<0,0001	М>Ж
HR	p=0,011	М<Ж
QTc min	p=0,041	М<Ж
Възраст	p<0,0001	М<Ж
Депресия	p=0,011	Ж – по-често
Анемия	p=0,008	Ж – по-често
Обструктивна КБ	p<0,0001	М – по-често
Вид ОКС	p=0,001	М по-често STEMI
Killip клас	p=0,006	Ж – по-често Killip ≥ II клас
ЛК систолна дисфункция	p=0,033	М – по-често
hsCRP1	p<0,0001	М>Ж
СРК	p<0,0001	М>Ж
СРК-МВ	p<0,0001	М>Ж
hsTnT	p<0,0001	М>Ж
ФИ1	p<0,0001	М<Ж
ИКСО1	p<0,0001	М>Ж
ФИ2	p<0,0001	М<Ж

Таблица 81. Показатели при реваскуларизирани пациенти с ОКС – полови различия

Група	ОКС - реваскуларизирани	Полови различия
СРК	p=0,001	М>Ж
СРК-МВ	p=0,006	М>Ж
hsTnT	p=0,009	М>Ж
ИКСО1	p=0,012	М>Ж
Група	NSTEMI - реваскуларизирани	Полови различия
СРК	p=0,017	М>Ж
hsTnT	p=0,037	М>Ж
ФИ1	p=0,002	М<Ж
ИКСО1	p=0,003	М>Ж
Група	STEMI - реваскуларизирани	Полови различия
СРК	p=0,005	М>Ж
СРК-МВ	p=0,039	М>Ж

Таблица 82. Свързани с пола зависимости при пациенти с ОКС

Мъже с ОКС, независимо от вида на лечението		Жени с ОКС, независимо от вида на лечението	
17β-естрадиол		17β-естрадиол	
hsCRP1/ E2	r=0,264, p=0,048	hsCRP1/ E2	r=0,367, p=0,012
WBC/ E2	r=0,255, p=0,042		
СРК/ E2	r=0,396, p=0,009		
СРК-МВ/ E2	r=0,256, p=0,05		
hsTnT/ E2	r=0,396, p=0,002		
SYNTAX score/ E2	r=0,251, p=0,057		
ФИ1/ E2	r= - 0,266, p=0,044		
Тестостерон		Тестостерон	
WBC/ T	r= - 0,264, p=0,050	WBC/ T	r=0,344, p=0,017
hsCRP		hsCRP	
СРК/ hsCRP1	r=0,341, p=0,001	СРК/ hsCRP1	r=0,375, p=0,001
СРК-МВ/ hsCRP1	r=0,472, p<0,0001	СРК-МВ/ hsCRP1	r=0,333, p=0,002
hsTnT/ hsCRP1	r=0,411, p<0,0001	hsTnT/ hsCRP1	r=0,458, p<0,0001
ФИ1/ hsCRP1	r= - 0,328, p=0,003	ФИ1/ hsCRP1	r= - 0,237, p=0,035
ИКСО1/ hsCRP1	r=0,327, p=0,003		
ФИ2/ hsCRP1	r= - 0,316, p=0,032		
ИКСО2/ hsCRP1	r=0,420, p=0,005		
Левкоцитен брой		Левкоцитен брой	
СРК/ WBC	r=0,339, p=0,001	СРК/ WBC	r=0,288, p= 0,010
СРК-МВ/ WBC	r=0,422, p<0,0001		
hsTnT/ WBC	r= 0,385, p<0,0001	hsTnT/ WBC	r=0,359, p=0,001
		ФИ1/ WBC	r= -0,267, p=0,017
ФИ2/ WBC	r= - 0,379, p=0,012		

Таблица 83. Свързани с пола зависимости при пациенти с ОКС и инвазивно лечение

Реваскуларизирани мъже с NSTEMI		Реваскуларизирани жени с NSTEMI	
17β-естрадиол			
SYNTAX/E2	r=0,498, p=0,025	hsCRP1/ E2	r=0,870, p<0,0001
WBC/E2	r=0,481, p=0,041	ФИ1/ E2	r= - 0,498, p=0,042
		hsCRP1/ E2	r=0,870, p=0,000
hsCRP		Левкоцитен брой	
СРК/ hsCRP1	r=0,409, p=0,027		
СРК-МВ/ hsCRP1	r=0,442, p=0,016	СРК-МВ/ WBC	
hsTnT/ hsCRP1	r=0,406, p=0,029	hsTnT/ WBC	r=0,268, p=0,065
ИКСО1/ hsCRP1	r=0,365, p=0,034		
Реваскуларизирани мъже със STEMI		Реваскуларизирани жени със STEMI	
17β-естрадиол			
ФИ1/ E2	r= - 0,346, p=0,033		
ИКСО1/ E2	r=0,614, p<0,0001		
ИКСО2/ E2	r=0,433, p=0,044		
Тестостерон			
WBC/ Т	r= - 0,408, p=0,011		
hsCRP1			
ФИ2/ hsCRP1	r= - 0,443, p=0,027		
Левкоцитен брой		Левкоцитен брой	
СРК-МВ/ WBC	r=0,614, p=0,001	hsTnT/ WBC	r=0,490, p=0,015
ФИ2/ WBC	r= - 0,638, p<0,0001		

11. Прогностично значение на пола при остър коронарен синдром

Показателите, асоциирани значимо при еднофакторен анализ с честотата на исхемичните усложнения при двата пола, една година след остър коронарен синдром и свързания с тях относителен риск са представени на табл. 84 и 87. В множествен регресионен модел повишението в нивата на hsCRP в острата фаза на коронарен синдром при жените е единственият значим прогностичен показател за риска от повторни коронарни интервенции при едногодишно проследяване ($p=0,028$) (табл. 84). Повисоките максимални плазмени концентрации на hsCRP1 повишават половоспецифично шанса за ревакуларизация за едногодишен период 1,043 пъти (95% CI 1,003 – 1,085; Hosmer-Lemeshow test, $p=0,056$) (табл. 85).

Таблица 84. Прогностични показатели за риск от повторни коронарни интервенции при ОКС

Прогностичен показател	Ревакуларизации след ОКС (мъже)	Odds ratio (CI)
SYNTAX сбор	$p=0,042$	1,046 (1,002-1,092)
Обструктивна КБ	$p=0,001$	1,435 (0,660-0,840)
ЛК систолна дисфункция	$p<0,0001$	4,37 (1,917-9,974)
Анемия	$p=0,006$	4,092 (1,511-11,023)
Хронични заболявания	$p=0,002$	3,653 (1,595-8,368)
ФИ1	$p<0,0001$	6,581 (2,685-16,134)
ФИ2	$p=0,045$	5,418 (1,809-16,211)
Нитрати	$p=0,001$	4,952 (0,842-29,116)

Таблица 85. Прогностични показатели за риск от ревакуларизация след ОКС

Прогностичен показател	Ревакуларизации след ОКС (жени)	Odds ratio (CI)
Обструктивна КБ	$p=0,001$	14,96 (1,912-117,03)
hsCRP1	$p=0,027$	1,043 (1,003-1,085)
АДФ антагонист	$p=0,016$	9,333 (1,222-77,618)

Таблица 86. Прогностични маркери за усложнения след ОКС при мъже

Прогностичен показател	Усложнения след ОКС (мъже)	Odds ratio (CI)
Атипични симптоми	$p=0,006$	3,957 (1,486-10,537)
ФИ1	$p=0,035$	0,964 (0,930-1,000)
L-FMC	$p=0,048$	7,5 (0,921-61,047)

Таблица 87. Прогностични маркери за усложнения след ОКС при жени

Прогностичен показател	Усложнения след ОКС (жени)	Odds ratio (CI)
SYNTAX сбор	p=0,008	1,062 (1,016-1,111)
HR1	p=0,023	1,032 (0,921-61,047)
oxLDL2	p=0,021	3,333 (1,174-9,462)
QTc max	p=0,024	1,013 (1,001-1,025)
β - блокери	p=0,025	4,96 (0,965-25,483)

VII. Обсъждане

1. Клинична, ангиографска характеристика и лечение на острата коронарна болест - половообусловени различия

Получените резултати показват, свързани с пола различия в честотата на рискови фактори за остър коронарен синдром. Според нашите данни жените с остър коронарен синдром са по-възрастни с около шест години, а тютюнопушенето е статистически по-разпространено при мъжкия пол. Подобни полови различия при пациенти с ОКС са докладвани в предходни проучвания (2, 6, 26, 132, 348). Оценката на влиянието на традиционните рискови фактори за атеросклероза за едногодишния риск от неблагоприятни събития, след коронарен инцидент в това проучване показват, че единствено промяната във възрастта има прогностично значение - асоциира се половоспецифично при мъжете с риска за реваascularизации и исхемични усложнения, независимо от вида им. Това половообусловено влияние на възрастта върху клиничния изход е в противоречие с получените към момента данни (26, 65, 75). Според нашето изследване, възрастта се асоциира с наличие на голям брой други показатели за исхемични усложнения при пациентите от мъжки пол - обструктивна КБ, ХБН, анемия и придружаващи заболявания, което обяснява и прогностичното ѝ значение при този пол.

Значима група от изследваните жени с ОКС съобщават за предходни гинекологични заболявания и усложнения на бременността, за които има данни, че определят половоспецифично риска за коронарен инцидент в по-късна възраст. По-краткият период на протективен ефект на ендогенните естрогени при ранна менопауза, проатерогенните ефекти на високите андрогенни нива при синдрома на овариална поликистоза, по-високият генетичен риск за тромбофилия и концентриране на метаболитни нарушения при жените с плацентарна патология са само част от предполагаемите механизми, които свързват тези състояния с коронарната атеросклероза (55, 152, 319). Получените от нас зависимости не потвърждават научните хипотези в тази област. В изследваната група нивата на E2, T и DHEA-S, не се асоциират статистически значимо с честотата на гинекологични заболявания и патология на бременността, нито с по-честа изява на някои от трите вида остър коронарен синдром. Тази закономерност не се променя при отделен анализ на пациентките с анамнеза за гинекологични заболявания. Значима промяна в ендогенните плазмени концентрации на половите хормони в постменопаузалния период биха могли да заличат връзка с честотата на исхемичната болест на сърцето, характерна за по-млади пациенти. Въпреки това, в подгрупата на жените с данни за гинекологична и акушерска патология установяваме по-висок сбор по SYNTAX, което е индиректно доказателство за ролята на нарушенията в секрецията на половите хормони в патогенезата на ранните стадии на коронарна атеросклероза.

При жените с остър коронарен синдром в това проучване е налице по-ниска честота на левокамерна систолна дисфункция, по-висока - на необструктивна коронарна болест и екстракардиални хронични заболявания. Самостоятелно анемията и депресията се срещат значимо по-често в сравнение с групата на мъжете с ОКС. Предходни проучвания при остър коронарен синдром демонстрират подобни полови различия (6, 13, 25, 31, 39, 65, 132, 136, 204, 349, 416).

Резултатите от оценка на половите различия в рисковите фактори и клиничните характеристики в подгрупите с различен вид ОКС показват, че общите тенденции в изследваната група: поява на коронарен инцидент в по-късна възраст при женския пол; сигнификантно по-високата честота на атеросклеротични рискови фактори и придружаващи заболявания при жените, се дължат на значимо по-висока честота в групата на най-възрастните пациенти - тези с остър миокарден инфаркт. В същото време в подгрупата с нестабилна стенокардия, в която са и най-младите мъже (средна възраст 59 ± 13 г.) се установяват значимо по-често данни за предходен миокарден инфаркт в сравнение с NSTEMI и STEMI. В допълнение при мъжете със STEMI честотата на предходна реваскуларизация (ПКИ/АКБ) е също по-висока в сравнение с подгрупата на жените. Следователно половоспецифичното разпределение в клиничните характеристики на пациентите с ОКС показва по-ранната изява на остър миокарден инфаркт при мъжете и по-изразеното таргетно органно увреждане (по-разпространена обструктивна коронарна атеросклероза и влошена миокардна контрактилна функция) при мъжкия пол, независимо от по-ниската честота на съпътстващи хронични заболявания.

Обструктивна коронарна болест и тежестта ѝ са клиничните показатели с изразено влияние върху прогнозата едновременно при двата пола. Прави впечатление по-голямото им значение в групата на жените - 14,96 пъти по-висок риск за повторни коронарни интервенции в случаите на обструктивна КБ при индексната хоспитализация. За сравнение рискът, свързан с тежестта на коронарната атеросклероза при мъжкия пол е слабо повишен ($p=0,001$; OR 1,435, 95% CI 0,660-0,840 за обструктивна КБ; $p=0,042$; OR 1,507, 95% CI 1,312-1,732 за SYNTAX сбор). Въз основа на този резултат и по-ниската честота на усложнения в групата на жените, може да се направи извод за по-слабо предразположение на женският пол към исхемични събития след преживян коронарен синдром. Тази тенденция може да се обясни също с ендогенни протективни механизми, ограничаващи прогресията на коронарната атеросклероза.

Проучванията CRUSADE, CURE, FRISC II, RITA 3, SWEDENHEART показват наличие на взаимодействие между пола, вида на острия коронарен синдром, типа на лечебната стратегия и други рискови характеристики (повишен TIMI сбор и тропонин), което повлиява краткосрочната и отдалечена прогноза. Обобщено те демонстрират по-висок риск от усложнения при женския пол (смърт, реинфаркт, сърдечна недостатъчност, мозъчен инсулт и хеморагични усложнения) при ранно инвазивно лечение на NSTEMI (23, 25, 65, 348, 414). Реваскуларизациите са единственото усложнение с разпределение, различаващо се статистически значимо в зависимост от пола и с по-голямо разпространение в групата на мъжете в проведеното от нас проучване. Тежестта на коронарната болест при изследваните пациенти от мъжки пол обяснява за този резултат. Другите клинични характеристики - левокамерната систолна дисфункция, наличието на анемия или друго придружаващо хронично заболяване, атипичната стенокардна симптоматика имат значение за риска от исхемични усложнения, също единствено при пациентите от мъжки пол. Еднофакторният статистически анализ показва, че от тях най-силно е прогностичното влияние на левокамерната систолна дисфункция (OR 4,37; 95% CI 1,914-9,977). Реваскуларизацията при доказана обратима миокардна исхемия и левокамерна систолна дисфункция се предприема в опит за подобряване на миокардния

контрактилитет, въпреки непотвърден изцяло в проучвания ефект (91, 194). Половите различия в прогнозата след остър коронарен синдром, в проведеното от нас изследване до голяма степен да се определят с по-високата честота на обструктивна КБ и левокамерна систолна дисфункция в групата на мъжете. Данните, които получихме от изследването на половите различия в липидния профил показват специфичен за жените протективен ефект на по-високите нива на HDL, който корелира с установяване на по-нискостепенна коронарна атеросклероза. В същото време тютюнопушенето е единственият рисков фактор с по-висока честота в групата на мъжете и при трите вида ОКС, поради което вероятно има изразено половоспецифично значение за по-бързата прогресия и установяване на обструктивна коронарна атеросклероза.

Повишеният риск от исхемични усложнения при наличие на атипични стенокардни симптоми показва друга, свързана с пола тенденция при българските пациенти с коронарна болест, че неразпознаване и подценяване на стенокардната симптоматика може да повлияе прогнозата при мъжкия пол чрез неоптимално провеждане на поддържаща медикаментозна терапия. Получените резултати в известен смисъл противоречат на установеното в редица проучвания в други държави, а именно че по-високата честота на атипична стенокардна симптоматика при жените с , неоптималното приложение на инвазивната диагностика и лечение при остър коронарен синдром определят и съответно половите различия в краткосрочната и отдалечена прогноза (CURE, CRUSADE, OASIS-WSS) (25, 65, 75, 139, 203, 378).

Сравнението на провежданата антиисхемична терапия на шестия месец след индексното събитие също показва липса на значими полови различия. Изключение е тенденцията за по-висока честота на употреба на триметазидин при проследяване след ОКС в групата на пациентите от женски пол. В същото време наблюдаваме половоспецифичен прогностичен ефект на антиисхемичната терапия. Връзката между използването на бета-блокери и по-ниският риск за усложнения и специално на рехоспитализации в групата на жените, може да се обясни с характерното за женския пол неблагоприятно прогностично влияние на по-високите сърдечни честоти в покой. Протективният ефект на АДФ-рецепторните антагонисти по отношение на реваскуларизациите, наблюдаван в същата група отразява по-високата тромбоцитна активност при жените с коронарна атеросклероза и по-слабата ефективност на аспирина самостоятелно за вторична профилактика на коронарната болест (61, 196 А). Редукцията в броя на рехоспитализациите от терпията със статини и на реваскуларизациите от лечението с нитрати в групата на пациентите от мъжки пол, са най-вероятно резултат от по-разпространената сигнификантна коронарна болест при този пол.

Жените с остър коронарен синдром в това изследване съставляват високорискова група (в по-напреднала възраст, по-често с хронични заболявания в сравнение с мъжете), но без значимо по-висока честота на усложнения при инвазивно лечение (кръвоизливи, коронарна дисекция, перипроцедурен миокарден инфаркт и смърт). Ритъмни и проводни нарушения по време на реваскуларизацията регистрирахме малко по-често при пациентите от мъжки пол. Сравнително малкият брой изследвани болни и регистрирани събития е свързан с получените статистически незначими резултати.

В други проучвания рискът от неблагоприятни събития при перкутани интервенции се обяснява с няколко фактора: пол, възраст, хронична бъбречна

недостатъчност, по-малка телесна повърхност (показател за размера на коронарните артерии), захарен диабет и периферна съдова болест (14, 18, 62, 65, 121, 122, 174, 208, 251, 325, 360, 378, 401). Последните фактори определят риска за перипроцедурни съдови усложнения (122, 174). Поради забавянето на реваascularизацията жените по-често реализират перипроцедурен миокарден инфаркт, независимо от високата честота на спонтанна реперфузия и по-добри реперфузионни показатели при инвазивно лечение (7, 208). Отделни автори оспорват независимата роля на женския пол, като маркер за успешна реваascularизация и свързват риска за усложнения от инвазивното лечение, изцяло с наличието на по-разпространена обструктивна коронарна болест (53). Друг независим показател за неуспех на реваascularизацията, по данни от проучвания, е по-високата активност на възпалението в острата фаза (62). В проведеното от нас изследване напредналата възраст, бъбречната недостатъчност, нивата на креатининовия клирънс и тежестта на коронарната болест (по-висок SYNTAX сбор) повишават риска за неуспешно интервенционално лечение в цялата група и половоспецифично при жените. Най-силно влияние има степента на обструктивна коронарна болест. Прилагането на многофакторна логистична регресия показва, че всяко увеличаване на SYNTAX сбора с единица води до нарастване на риска за усложнение, свързано с ПКИ с 1,071 пъти.

Освен клиничните характеристики, по-високата активност на острата възпалителна реакция (по-високи нива на hsCRP) и интензивност на оксидативния стрес (повишени нива на oxLDL) на шести месец след коронарния инцидент, имат половоспецифична роля за риска съотв. от реваascularизации и исхемични усложнения, независимо от вида им. При множествен регресионен анализ единствено пиковите нива на hsCRP в острата фаза са значим прогностичен показател - свързват се специфично с изявата на повторни перкутанни коронарни интервенции в групата на жените. В проучванията към момента липсват данни за подобно, свързано с пола значение на острата възпалителна реакция след коронарен синдром (206, 322). Възможна интерпретация на този резултат е, че той не отразява причинно-следствена връзка, а повишената коронарна възпалителна инфилтрация при по-разпространена необструктивна атеросклероза при женския пол, и съответната значима честота на исхемични усложнения.

Заклучения

1. При остър коронарен синдром женският пол се асоциира с коронарна болест с по-малка тежест, при по-малък брой рискови фактори и по-голяма честота на придружаващи хронични заболявания. Активността на възпалителната реакция в групата на жените е най-силния прогностичен фактор след коронарен инцидент.
2. Анамнезата за гинекологични заболявания и усложнения на бременността, се асоциира с по-разпространена обструктивна коронарна атеросклероза.

2. Полови хормони - E2, T, DHEA-S

2.1. E2, T, DHEA-S - връзка с тежестта на коронарната болест

Установяваме тенденция за зависимост между горнограничните нива на 17β -естрадиол при мъжете и в цялата група с високостепенна разпространена коронарна атеросклероза. Подобни данни са получени и в отделни други проучвания (77). В допълнение при изследваните мъже е налице тенденция за позитивна корелация между ангиографската степен на коронарната болест и съотношението E2/T ($r=0,218$, $p=0,068$), което е маркер за по-интензивна периферна конверсия на тестостерона в естрадиол (повишена активност на ароматазата). При възрастни с рискови фактори за атеросклероза, по-високи от средните нива на естрадиол се асоциират с персистиращо нискостепенно активране на възпалението (232, 233, 270). Известно е, че женските полови хормони могат да повлияят прогресията на атеросклерозата, чрез промяна в регулацията на вътреклетъчни сигнални системи в съдовата стена (258). Данните за участие на естрогените в регулацията на възпалителния процес са противоречиви (68, 98, 309).

Статистически значимата половонеспецифична зависимост между високите нива на общ тестостерон и ангиографската степен на коронарната болест, оценена със сбора по SYNTAX е трудна за интерпретация. Може да отразява, преобладаващ в цялата група неблагоприятен ефект на тестостерона върху липидния метаболизъм и оксидативния стрес, данни за което откриваме в групата на пациентите от женски пол. Не може да се изключи и случайна зависимост при наличие на значима корелация между нивата на естрадиол и тестостерон в цялата група.

2.2. Полови хормони и възпалителна реакция при ОКС

Настоящото проучване показва, че при болните с остър коронарен синдром, разглеждани независимо от пола плазмените нива на E2, T и DHEA-S се асоциират позитивно с активността на острата възпалителна реакция. Подобна връзка на ендогенните естрогени и андрогени с възпалителни маркери (hsCRP, фибриноген, левкоцитен брой, IL-6) е описана при възрастни индивиди от двата пола, дори в отсъствие на коронарна болест (130, 232, 233, 270, 396). Една от възможните хипотези е, че тя отразява промяна в ефектите на половите хормони по отношение на активността на възпалителната реакция с възрастта (68).

В острата фаза на коронарния синдром наблюдавахме противоположна при двата пола корелация на плазмените концентрации на тестостерон с броя на левкоцитите (негативна - при жените, позитивна - при пациентите от мъжки пол). Тя съответства на данните от експериментални проучвания и демонстрира, зависим от пола дисморфизъм в биологичните ефекти на тестостерона (179, 244, 260, 261).

2.3. Връзка между нивата на половите хормони и левокамерното увреждане при ОКС

Високите в референтни граници плазмени концентрации на някои от изследваните полови стероиди (общ тестостерон и естрадиол - в цялата група, естрадиол - специфично при мъжете) са свързани с по-разпространена миокардна некроза, остро и персистиращо нарушена левокамерна систолна функция. В това проучване нивата на общ тестостерон са по-ниски, макар и несигнификантно, а на естрадиол - по-високи при пациентите от мъжки пол, в сравнение с контролната група мъже. Доказана е връзка между ниските нива на тестостерон и миокардното ремоделиране след коронарен

синдром по няколко механизма: по-разпространено тромбообразуване, неуспешна миокардна реперфузия при катетър-базирана реваскуларизация и директно влияние върху синтеза и функцията на протеини в миокарда в хроничната фаза (19, 113, 130, 189, 196, 307, 367, 374, 403). С-реактивният протеин има независима роля в процеса на коронарна тромбоза, свързана с тромбоцитната агрегация и инхибирането на фибринолитичната система (107, 142, 353). След изключване на пациентите с необструктивна коронарна болест, тежестта на коронарната атеросклероза не се различава сигнификантно между двата пола, но нивата на hsCRP и степента на некрозата в острата фаза на коронарния синдром, остават по-високи при мъжете. Тези данни ни позволяват да обсъждаме hsCRP, като половоспецифичен медиатор за миокардно увреждане при остра коронарна болест в групата на мъжете.

По-трудно могат да се обяснят промените в левокамерната систолна функция, в зависимост от нивата на половите хормони, при пациентите от женски пол. Според някои проучвания повишената естрогенна секреция е свързана с преходна левокамерна дисфункция при здрави жени (331). В условията на остър миокарден инфаркт високите нива на естрадиол при този пол се асоциират с риск за “no-reflow” при перкутанни интервенции и персистиращо ниски фракции на изтласкване (114). Данните, получени от проучвания като цяло са противоречиви (82, 216, 259). Независимо от позитивната корелация на E2 с активността на острофазовото възпаление, в групата жените липсва връзка между нивата на половите хормони със степента на миокардната некроза и левокамерната систолна дисфункция. Този резултат може да се обсъжда във връзка с функционирането на специфични за пола защитни механизми при исхемия-реперфузия, зависими от естрогените (по-висока активност на антиоксидантни ензими, по-ниска степен на оксидативен стрес). Тази хипотеза е подкрепена от голям брой научни доказателства (7, 78, 82, 164, 305, 374, 382).

Установяваме позитивна корелация между нивата на DHEA-S и големината на инфарктната зона (повишението на ензимите за миокардна некроза), и негативна с левокамерната фракция на изтласкване в острата фаза на коронарния синдром. Научните данни към момента не подкрепят връзката на този хормон с остро миокардно увреждане (50, 51). DHEA-S е прекурсор за естрогените и част от ефектите му се осъществяват от естрадиола, до който той се трансформира в миокарда. Други изследвания на тези клинични проблеми, биха могли да демонстрират допълнителни механизми на влияние на половите хормони при остър коронарен синдром и да допринесат за по-точно обяснение на получените зависимости.

2.4. Прогностично значение на половите хормони

В проведеното изследване нивата на естрадиола, тестостерона и дехидро-епиандростерон-сулфата не показват връзка с едногодишната прогноза след остър коронарен синдром. Тези резултати се различават от наличните данни, сочещи прогностичното им значение (47, 58, 115, 133, 178, 211, 300, 304, 334, 340, 379, 424). Те отразяват известни недостатъци на проведеното проучване. Нивата на половите хормони се променят в острата фаза на коронарния синдром в сравнение с хронична исхемична болест (Pugh). Тази промяна не е отчетена в нашето проучване. Друг недостатък на проведеното изследване е, че кръвните проби за хормоните не са получени по едно и

също време на деня при всички пациенти, а ендогенните плазмени концентрации на някои от тях (напр. тестостерон) имат изразена денонощна вариация. Не е оценено влиянието на някои фактори (например затлъстяване), които биха могли значимо да модифицират нивата на стероидните хормони.

Въпреки че нивата на DHEA-S нямат сигнификантно прогностично значение след коронарен синдром, единствено те са значимо понижени в групата на пациентите от женски пол в сравнение с контролната група. DHEA-S е независим показател за смъртността при коронарна болест и при двата пола, но само едно голямо проучване установява непосредствена връзка между нивата му и риска за миокарден инфаркт (44, 202, 273, 291, 351). Жените с ОКС в настоящето изследване са по-възрастни, с по-висока честота на придружаващи хронични заболявания. Възможно клинично тълкуване на промяната в плазмените концентрации на DHEA-S при тях е, че този андроген не е свързан непосредствено с острата коронарна болест, а играе роля на неспецифичен показател за надбъбречна дисфункция при пациенти, с персистиращо нарушение на хемодинамиката и критични за живота състояния (100, 204).

2.5. Полови хормони при ревакуларизирани пациенти

При инвазивно лекуваните пациенти се запазват корелациите между нивата на E2 и hsCRP, отслабват до статистически несигнификантни зависимостите с ензимните маркери за миокардна некроза. Не се променят връзките между естрадиола и показателите, характеризиращи левокамерната систолна функция. Във всички подгрупи ревакуларизирани мъже се установява позитивна зависимост между нивата на този естроген и тежестта на коронарната атеросклероза. При мъжете с NSTEMI тя е най-силна. Тя се наблюдава половоспецифично при липса на различия в ангиографската степен на коронарната болест и нивата на серумен естрадиол между ревакуларизираните мъже и жени. Може да се направи заключението, че високите ендогенни нива на този естроген са специфично свързани при мъжкия пол с високостепенна разпространена коронарна болест.

При инвазивно лекуваните пациенти с остър миокарден инфаркт от двата пола високите плазмени концентрации на 17 β -естрадиол се асоциират с острата левокамерна дисфункция, а специфично при мъжкия пол и с миокардното ремоделиране на шестия месец (по-високи индекси на телесистолните обеми). Зависимостите в тази подгрупа мъже доминират при инвазивно лекуваните пациенти със STEMI, независимо от пола. Тези резултати насочват, че при остър миокарден инфаркт, високите в референтни граници ендогенни нива на естрадиол са свързани половоспецифично при мъжете с разпространена обструктивна коронарна атеросклероза, с по-големи исхемични зони и съответно с левокамерното ремоделиране при проследяване.

В контекста на получените данни е сложна интерпретация зависимостта между нивата на 17 β -естрадиол и възпалителните маркери в подгрупата на пациентите с проведена ревакуларизация. Този анализ показва, че сигнификантни корелации между нивата на този естроген и hsCRP или левкоците при мъжете са налице само в подгрупата с NSTEMI, а при жените - в подгрупата със STEMI. За възпалителните маркери при ревакуларизираните жени е налице тенденция за по-голямо повишение на hsCRP при STEMI в сравнение с NSTEMI (14,24 mg/l vs 26,91 mg/l, p=0,057), а при инвазивно

лекуваните мъже - статистически значимо по-високостепенна левкоцитоза при STEMI (9,16 vs 11,33 G/L, $p=0,012$). Тези различия могат да обяснят изявата на корелация между възпалителните маркери и E2 само при реваскуларизирани жени със STEMI. Въз основа на тези резултати, може да се направи единствено извод за наличие на позитивна връзка между нивата на естрадиол и степента на възпалителна активност при реваскуларизираните пациенти от двата пола в острата фаза на коронарен синдром.

В обсъждането трябва да вземе под внимание, че активното възпаление би могло да повиши ендогенните концентрации на естрадиол. Проучванията показват, че цитокините (IL-6 и TNF- α) регулират синтеза на женски полови хормони, като повишават активността на ензимите, участващи в синтеза им (ароматаза, 17 β -хидроксистероид-дехидрогеназа, естрон-сулфатаза). Макрофагите и лимфоцитите, след активиране са източник на повишено количество възпалителни медиатори. При патологични състояния като затлъстяване, неопластични процеси, това е свързано с повишен синтез на естрогени в инфилтрираните с възпалителни клетки мастна или туморна тъкан (309, 328). Следователно установената позитивна корелация между възпалителните маркери и високите нива на естрадиол в цялата група с остър коронарен синдром и при пациентите от мъжки пол, вероятно не е закономерно влияние на този естроген върху интензивността на възпалителната реакция, а по-скоро отразява повишен синтез на естрогени при активно възпаление. Допълнително доказателство за такава връзка е позитивната корелация между нивата на естрадиола и hsCRP при пациентите в хроничната фаза коронарния синдром ($r=0,315$; $p=0,015$). Като маркер за активиране на възпалението, естрадиолът отразява степента и разпространението на коронарната болест при пациентите от мъжки пол, без да има пряка роля в прогресията ѝ.

В подгрупата на мъжете със STEMI, при която активността на възпалението е най-висока, е налице значима негативна корелация между тестостерона и повишението на левкоцитите. Сходна закономерност се установява и при всички изследвани пациенти от мъжки пол. Тя потвърждава, доказан в проучванията противовъзпалителен ефект на тестостерона (236).

Заклучения

Високите ендогенни нива на 17 β -естрадиол отразяват, специфично за мъжете по-голяма тежест на коронарната болест и съответно на нея неблагоприятно миокардно ремоделиране след коронарен инцидент. В групата на пациентите от мъжки пол активността на възпалението в острата фаза е вероятната патогенетична връзка между естрадиола и миокардното увреждане. Острият възпалителен отговор при коронарен синдром е половообусловен показател за отдалечената левокамерна систолна дисфункция.

3. Дислипидемии и оксидативно модифицирани липопротеини с ниска плътност

Установяваме различия в зависимост от пола в нивата на липидните фракции. Плазмените концентрации на LDL и TG са значимо по-високи, а на атеропротективната

фракция HDL - по-ниски при пациентите от мъжки пол. В проучвания този по-благоприятен липиден профил при женския пол се дължи на ефекти на по-високите нива на естрогените в репродуктивна възраст (254). В същото време изследваната от нас група жени е съставена предимно от пациентки в периода на постменопауза, поради което при тях не се наблюдава значима корелация между плазмените нива на E2 и липидните фракции. Следователно, при жените този атеропротективен ефект персистира за даден период след менопаузалния преход и установяване на коронарна болест, или е налице друг липидопонижаващ фактор.

В експериментални модели нормалните и горногранични нива на андрогените повлияват благоприятно липидния метаболизъм при мъжете (70, 256). Нашите резултати потвърждават връзката, на физиологичните нива на тестостерон при мъжкия пол с по-ниски нива на TChol и TG. При пациентите, разглеждани независимо от пола по-високите в референтни граници плазмени концентрации на общ естрадиол и тестостерон имат проатерогенен потенциал (негативна корелация със серумния HDL холестерол), което може да се дължи на промяна с възрастта в биологичните ефекти на тези полови хормони. По-високи от средните андрогенни нива при изследваните жени са свързани с нарушения в липидната обмяна. Сходна закономерност е документирана в проучвания на синдрома на овариална поликистоза (16, 218, 231, 300, 344). При жените и в цялата група отклоненията в нивата на няколко липидни фракции се асоциират с по-висок SYNTAX сбор. Логично следва, че дислипидемиите, които са свързани с по-високи от средните нива на общ T при жените и на E2 и T в цялата група, са рисков фактор с половоспецифично влияние при женския пол за прогресията на атеросклеротичния процес.

Нашите резултати показват специфична за женския пол, но и установима в цялата група връзка на дислипидемиите с интензивността на оксидативния стрес и възпалението в острата фаза на коронарния синдром. Не се наблюдават изразени полови различия в плазмените концентрации на оксидативния маркер oxLDL в изследваната група, които да обяснат посочената корелация. Данните за връзката между оксидативния стрес и възпалението при коронарна болест са противоречиви. OxLDL се повишават значимо при остър коронарен синдром и нивата им отразяват тежестта на исхемичното увреждане и острата възпалителна реакция (5, 92, 120, 131, 163, 181, 201, 228, 278, 296, 347, 390). Проучвания при хронична ИБС по-скоро показват едновременното активиране на възпалението и оксидативния стрес, както и независимата им роля за последващи съдови инциденти (284, 311, 380, 432). Ние не наблюдаваме статистически значима връзка между оксидативните и възпалителни маркери в острата и хронична фази на коронарния синдром. От друга страна наличието на позитивна корелация при жените между нивата на няколко липидни фракции с тези на oxLDL от една страна, и с повишението на левкоцитите и hsCRP от друга, е по-скоро доказателство за закономерно влияние. Най-вероятната връзка между тези три нарушения (на липидната обмяна, оксидативните процеси и възпалението) е тежестта на коронараната болест, която според нашите резултати при жените е специфично зависима от отклоненията в нивата на липидите. Тя определя тежестта на исхемията и миокардната некроза, и съответно на това интензивността на оксидативния стрес и активността на острата възпалителна реакция при остър коронарен синдром.

Интересен е фактът, че триглицеридите – фракция, която отразява слабо хроничните нарушения в липидния метаболизъм, е свързана статистически сигнификантно с повишението на най-голям брой маркери при остър коронарен синдром (oxLDL, левкоцити, hsCRP). Високите нива на триглицеридите се асоциират в цялата група и половоспецифично, при пациентите от мъжки пол, с риска за усложнения една година след индексното събитие. Тази закономерност може да е характерна изява на усложнение на коронарната болест или на неспецифично нарушение в биологични процеси, свързани с преживяемостта.

Не установяваме връзка между нивата на oxLDL и тези на изследваните полови стероиди - 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат в групата с остър коронарен синдром. Този резултат е в противоречие с данните от проучвания при здрави индивиди или при пациенти с хронична исхемична болест (106, 231, 249, 335, 374, 397). Възможно е нарушение на налична зависимост, поради промяна в интензивността на процесите на окислително модифициране или нивата на половите хормони в условията на остър коронарен синдром.

Нашите резултати показват, че независимо от пола интензивността на оксидативния стрес при пациенти с преживян коронарен синдром, корелира позитивно с разпространението на сигнификантните коронарни атеросклеротични промени. Този резултат се потвърждава установеното само в отделни проучвания, проведени към момента (120, 181, 202). Налице са значителен брой научни доказателства за ролята на oxLDL в патогенезата на коронарната атеросклероза (200, 216, 269, 347). Оценката на коронарната болест като едно-, дву- или триклонова е недостатъчно точна, за да се изяви връзка с нивата на oxLDL при статистически анализ (181). Определянето на тежестта на коронарна атеросклероза, чрез използване на сбора по SYNTAX, предполага по-сигурен резултат.

Промяна в нивата на oxLDL при перкутанни интервенции, нарушаване на условията за получаване на кръвните проби при изследване на oxLDL или по-бавното развитие на процесите, чрез които oxLDL осъществяват увреждащ ефект върху миокарда (възпаление с активиране на комплемента, имунни реакции) обясняват липсата на връзка с тежестта на миокардната некроза и левокамерната систолна функция в острата фаза.

Установихме независима от пола на пациента връзка между персистиращо високите нива на oxLDL на шестия месец след индексната хоспитализация и ремоделирането на лявата камера. Сходна негативна зависимост между интензивността на оксидативния стрес и левокамерната фракция на изтласкване, съобщават Tsusui и сътр. при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност след преживян коронарен синдром (392). Повишеното образуване на реактивни кислородни съединения е краен процес, опосредствяващ действието на различни фактори за миокардно ремоделиране (катехоламини, ангиотензин II, цитокини, механично разтягане) (377, 392).

В настоящето проучване, по-високите нива на оксидативен стрес на шестия месец са свързани специфично при пациентите от женски пол с повишен риск за исхемично усложнение и общата смъртност. В научната литература липсват изследвания, които демонстрират половообусловена връзка на oxLDL с честотата на неблагоприятни събития (8, 140, 181, 271). OxLDL могат да съдействат за настъпване на коронарна атеротромбоза и исхемични инциденти, като модулират няколко различни процеса (200,

216, 269, 271, 347). Оксидативният стрес е свързан с развитие на левокамерна систолна дисфункция, а последната е и независим прогностичен фактор след остър коронарен синдром (238, 408). Негативното прогностично влияние на високите нива на oxLDL при коронарна болест, изявено само при женския пол, подчертава значенето на характерни за този пол протективни механизми (ендогенни антиоксидантни), както отпадат с възрастта.

3.1. Оксидативно модифицирани липопротеини с ниска плътност при реваскуларизирани пациенти

При анализиране на реваскуларизирани пациенти самостоятелно, не установяваме връзка на високите нива на оксидативен стрес на шестия месец след остър коронарен синдром с тежестта на коронарната атеросклероза и негативното миокардно ремоделиране. Предполагме, че след развитието на сигнификантна коронарна болест оксидативният стрес няма значима самостоятелна роля за прогресията на коронарната атеросклероза и за установяване на левокамерна систолна дисфункция.

Заклучения

1. При остра коронарна болест нива на общ тестостерон в най-високия квантил, определят само в групата на жените проатерогенен липиден профил и се асоциират позитивно със степента на коронарната атеросклероза, интензивността на оксидативния стрес и възпалението.
2. Персистиращо високата интензивност на оксидативния стрес, шест месеца след коронарен синдром, има специфично прогностично значение при женския пол.

4. Екстрацелуларна супероксиддисмутаза

Сигнификантно по-високата активност на есSOD при контролните индивиди в сравнение с пациентите с преживян коронарен синдром в това изследване потвърждава данните от проучвания, проведени към момента (3, 207). При установена коронарна атеросклероза активността и генната експресията на съдовата SOD е значително редуцирана под действието на няколко фактора. Такъв фактор са повишените плазмени концентрации на определени възпалителни цитокини (370).

Нашите резултати показват по-значимо активиране на есSOD в острата фаза на коронарен синдром при пациентите от мъжки пол и по-високи нива на антиоксидантна активност при жените с хроничната исхемична болест. Тази промяна съответства на наблюдаваните от нас полови различия в нивата на oxLDL. Тя покзва, че в хроничната фаза на коронарния синдром оксидативният стрес е по-добре компенсирен при пациентите от женски пол, в резултат на по-висока активност на есSOD. Въпреки това, липсват статистически значими полови различия в този показател, вероятно поради малкия брой пациенти, при които е изследван.

Не потвърждаваме връзката между активността на есSOD и плазмените концентрации на половите хормони, разпространението на стеноичните коронарни промени, интензивността на острата възпалителна реакция, както и тежестта на миокардното увреждане, доказана в предходни изследвания (164, 298, 431). Допълнителната промяна в синтеза на есSOD в съдовете с възрастта и при коронарна атеросклероза, може да доведе до нарушаване на зависимости, характерни за по-ранните стадии на процеса (298, 376). Други причини за подобен резултат са: сравнително малката група изследвани пациенти или получаването на материал за определяне на активността на SOD, преди или след установяване на пиковите ѝ нива (до осмия час след реперфузията).

Антиоксидантната активност в острата фаза и шест месеца след коронарния синдром няма прогностично значение при проследяване за едногодишен период. Наблюдаваме тенденция за зависимост между понижението ѝ и честотата на реваскуларизациите след ОКС. Наличните данни не позволяват да се определи, дали функционалният дефицит на есSOD е фактор за развитие на ин-стенд рестенози или маркер за по-разпространена обструктивна коронарна болест и повишен риск за перкутанни коронарни интервенции (212).

4.1. Екстрацелуарна супероксиддисмутаза при реваскуларизирани пациенти

Повишена активност на есSOD е свързана с влошаването на левокамерните телесистолни обеми в острата фаза на STEMI и с изолирано повишение в нивата на СРК при NSTEMI. Възможно клинично тълкуване е, че активността на супероксиддисмутазата при ОКС нараства значимо от излив в плазмата на интрацелуарните ензими форми, без пряко влияние на ензима в миокардното увреждане. Използването на неспецифичен тест за екстрацелуарната и интрацелуарните изоформи на супероксиддисмутаза в това проучване, подкрепя подобно предположение.

5. Генен вариант есSOD-R213G

Това изследване показва висока честота на носителство на вариантния алел есSOD-R213G при пациенти с остър коронарен синдром, без значими полови различия. Сходна висока честота на разпространение на есSOD-R213G се установява при пациенти със заболявания, свързани с повишен оксидативен стрес (88). Носителите на вариантния алел имат повишен риск за ранна изява на остър миокарден инфаркт, поради нарушено свързване на есSOD с естествения му лиганд в съдовата стена и компрометиран антиоксидантен ефект (336, 374). В сравнение с групи пациенти с коронарна атеросклероза разпространението на вариантния алел в общата популация е значително по-ограничено. Хетерозиготни носители са 2,4%, хомозиготи - 0,02% (182). Недостатък на проведеното от нас проучване е липсата на контролна група за оценка на честотата на изследвания вариант алел при индивиди без известна исхемична болест.

Женският пол е един от факторите, които определят вариациите в плазмената активност на есSOD в популационно-базирани проучвания. Той се асоциира и с по-висока активност на есSOD при установена коронарна болест (398). Значителното повишение в

активността на ензима, което е маркер за носителството на вариантния алел, се среща също по-често при женския пол (398). В същото време при генотипизиране в общата популация се установяват незначими междуполови различия в разпространението на есSOD-R213G (398). Честотата на генния вариант при пациенти с остър коронарен синдром, не е свързана с пола в това проучване, но в сравнително малка група изследвани пациенти.

Към момента е известно, че високите в референтни граници ендогенни концентрации на естрадиол при жените и тестостерон при индивидите от мъжки пол корелират, а DHEA-S не е свързан с плазмената активност на есSOD. Данните от проучванията показват, че естрадиолът повишава експресията на гена за есSOD (266, 374, 397). Ние не успяваме да докажем връзка между честотата на есSOD-R213G и нивата на изследваните полови хормони - 17β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат.

Малък брой проучвания оценяват значението на есSOD-R213G, като прогностичен показател и патогенетичната му връзка с процеса на атеросклероза. Те показват, че хетерозиготното носителство на есSOD-R213G се асоциира с нарушения в метаболизма - хипертриглицеридемия, повишено телесно тегло и се среща по-често при заболявания, в чиято патогенеза основна роля изпълнява оксидативния стрес (88, 241, 421). В проучванията, проведени към момента полиморфизмът на есSOD-R213G не се асоциира пряко с нивата на маркери за оксидативен стрес (182). Подобно изследване с автоантитела към оксидативно модифицираните LDL е проведено при индивиди от общата популация, с различна степен на сърдечно-съдов риск. Автоантителата към oxLDL са маркери за оксидативен стрес, но са и показатели за имунна реактивност. За разлика от Juul и сътр., ние разглеждаме връзката между вариантния алел и промяната на два специфични маркера за оксидативен стрес (oxLDL и активност на есSOD), като не успяваме да докажем зависимост между тях при коронарен синдром. Нивата на оксидативен стрес са изследвани в острата фаза на коронарния синдром, поради което са сходно повишени. Това може да промени, съществуваща при хронична исхемична болест, зависимост с генопита на пациентите.

В това проучване е приблизително еднаква честота на фамилна анамнеза за ранна съдова болест (мозъчно-съдова и коронарна) при пациентите, които са носители на вариантния алел и на тези с нормален генотип, но при сравнително малък брой болни, анализирани по този признак.

Честотата на вариантния генотип (хетеро- и хомозиготен) при пациенти с ОКС не е свързана и с тежестта на коронарната болест (ангиографския SYNTAX сбор). Получените резултати потвърждават представата за атеросклерозата, като полиетиологично заболяване, в което генетичните фактори имат слабо самостоятелно значение.

От всички пациенти, носители на генния вариант в проучването при сходен брой са регистрирани неблагоприятни събития. Следователно, независимо от пола вариантният генотип не модифицира риска за неблагоприятни събития при едногодишно проследяване след остър коронарен синдром. Тези данни са в противоречие с получените в други проучвания. Вариантът есSOD-R213G се асоциира с повишена смъртност от коронарна и мозъчно-съдова болест при болни със захарен диабет, провеждащи

хемодиализа (421). Доказването на носителството на есSOD-R213G има по-силно прогностично значение по отношение коронарната болест от установяването на повишени плазмени нива и активност на ензима (182). За разлика от цитираните проучвания, изследваната от нас група се състои изцяло от лица с известна коронарна болест, като сме търсили зависимост специфично с усложненията при пациенти след остър коронарен синдром. Краткият период на проследяване и малкият брой регистрирани събития са възможни причини за липсата на зависимост.

Заклучение

Това проучване демонстрира висока честота на носителство на вариантния алел есSOD-R213G при остър коронарен синдром, без значими полови различия. Не се установява връзка между честотата на есSOD-R213G с нивата на половите хормони, интензивността на оксидативния стрес в острата фаза, тежестта на коронарната атеросклероза, фамилната анамнеза за ранна съдова болест, както и с риска от неблагоприятни събития при едногодишно проследяване. Необходимо е изследване на по-голяма група и проследяване за по-продължителен период за статистически достоверна оценка на тези зависимости.

6. Възпалителни маркери – левкоцитен брой и С-реактивен протеин

6.1. Нива на възпалителни маркери - полови различия

В това проучване пиковите плазмени концентрации на hsCRP в острата фаза на коронарен синдром и в края на шестия месец са значимо по-високи при пациентите от мъжки пол. Такава закономерност е наблюдавана при индивиди в общата популация и при пациенти със стабилна стенокардия (135, 193, 314, 414). Подобен полов дисморфизъм, зависим предимно от нивата на естрадиола е описан в проучвания и по отношение на левкоцитния брой (17, 38, 135, 193, 277) Степента на левкоцитозата при остър коронарен синдром не се различава значимо между двата пола, но данни за повишението на левкоцитите в проведеното проучване, са налични за малък брой пациенти.

6.2. Възпаление и левокамерно увреждане - полови различия

При пациентите, независимо от пола в острата фаза отчитаме значима позитивна корелация между интензивността на възпалителната реакция (повишение на hsCRP и левкоцитите) и тежестта на миокардната некроза. Подобна е установена в предходни проучвания (73, 103, 281, 285, 355).

Настоящото изследване предоставя за пръв път доказателства за различна, свързана с пола роля на възпалението за персистиращо нарушение на левокамерната функция след остър коронарен синдром. В острата фаза тежестта на миокардното увреждане (ниски ФИ и високи ИКСО) е свързана с интензивността на възпалителната реакция при двата пола. В същото време връзка между острата възпалителна реакция и необратимата отдалечена левокамерна дисфункция се наблюдава, само при пациентите от мъжки пол. Механизмите на миокардното увреждане с участието на hsCRP и левкоцити се различават, но обобщено са резултат от активиране на комплемента, по-разпространено тромбоембразуване, малкосъдова обструкция. В научната литература към момента липсват данни за половоспецифично значение на възпалителните медиатори за

установяване на левокамерна систолна дисфункция след остър коронарен синдром (43, 107, 123, 142, 246, 285, 353).

6.3. Прогностично значение на възпалението при ОКС - половообусловени различия

Проведеното от нас изследване демонстрира висока честота на реваскуларизации при едногодишно проследяване при жените с по-високи максимални нива на hsCRP в острата фаза. Тези данни потвърждават ролята на острия възпалителен отговор при коронарен инцидент за клиничния изход и за пръв път демонстрират, че при той е половоспецифичен прогностичен маркер. Подобно значение за персистиращо по-високата хронична възпалителна активност след миокарден инфаркт е доказана в предходни изследвания (15, 73, 198, 222, 298, 323, 324, 353, 431). По-разпространената коронарна атеросклероза при жените е свързана с активността на възпалението в острата фаза на коронарен синдром и определя честотата на исхемични усложнения, налагащи повторни перкутанни интервенции след ОКС (132, 296).

6.4. Възпалителни маркери при реваскуларизираните пациенти

При реваскуларизираните жени с NSTEMI степента на острата възпалителна реакция се асоциира с ограничена миокардна некроза (повишение на СРК-МВ и hsTnT), а при мъжете е свързана с по-голяма инфарктна зона и с развитието на остра левокамерна дисфункция (патологично ниски фракции на изтласкване и повишени телесистолни обеми). При реваскуларизираните пациенти с NSTEMI се установява, характерна за пола връзка на определени възпалителни медиатори с миокардното увреждане. Тази връзка не може да е израз на специфично влияние на половите хормони върху активността на възпалителната реакция. При наличие на позитивни корелации на левкоцитозата при жените и повишението на hsCRP при мъжете с показателите за миокардна некроза и ЛК дисфункция при NSTEMI, липсва половообусловена зависимост на съответния възпалителен маркер с нивата на половите хормони. Връзката на hsCRP с по-големи зони на инфаркт и нарушен миокарден контрактилитет в групата на реваскуларизираните мъже с NSTEMI, при сходно за двата пола повишение (мъже vs жени - $p=0,401$ за hsCRP), е индиректно доказателство за ролята на hsCRP, като специфичен за мъжкия пол фактор за миокардно увреждане при остър коронарен синдром.

Резултатите от проведеното проучване сочат полови различия във връзка с ролята на острофазовата възпалителна реакция при коронарен синдром. Те са най-добре изразени в подгрупата на реваскуларизираните пациенти с остър миокарден инфаркт. При инвазивно лекуваните мъже със STEMI степента на левкоцитозата и повишението в нивата на hsCRP корелират статистически значимо с персистиращо по-ниски фракции на изтласкване на шестия месец, независимо от тежестта на миокардната увреда в острата фаза и провеждането на спешна реваскуларизация. В същото време при реваскуларизираните пациенти от женски пол, възпалението не е свързано с остра или необратима отдалечена левокамерна систолна дисфункция след коронарен инцидент.

Необходимо е да се подчертае, че в нито една от изследваните подгрупи пациенти, повишението на левкоцитите не се асоциира с влошаване на показателите, характеризиращи острата левокамерната функция (изключение е изолирана негативна

корелация с ФИ в групата на жените, независимо от стратегията на лечение). Това доказва липса на пряко влияние на левкоцитите за остро влошаване на миокардния контрактилитет. От друга страна степента на левкоцитозата в острата фаза е половообусловен маркер за необратимата отдалечена систолна дисфункция при пациентите от мъжки пол.

Сравнителният анализ на половите различия в миокардното увреждане (степената на некрозата и промяната в фракцията на изтласкване и индексите на КСО - ΔФИ и ДИКСО), показва сходно при двата пола подобрение в левокамерния контрактилитет в групите на NSTEMI и STEMI с ревакуларизация, въпреки по-високостепенното остро миокардно увреждане при мъжете (статистически сигнификантно за подгрупата на мъжете с NSTEMI). Подобна закономерност е налице и независимо от типа на терапевтичната стратегия. Женският пол се асоциира със значимо по-добри показатели за левокамерна систолна функция шест месеца след коронарния инцидент, но при по-добри изходни показатели и определено по-слабо активиране на възпалението.

Заклучение

В групата на пациентите от мъжки пол активността на възпалението в острата фаза е вероятната патогенетична връзка между естрадиола и миокардното увреждане, и е независим показател за отдалечената левокамерна систолна дисфункция.

7. Сърдечната честота и показатели на реполяризацията

Проведеното проучване е първото с подобен дизайн, демонстриращо наличие на полови различия в стойностите на електрокардиографски показатели при остра терапевтично неовладяна исхемия, връзката им с нивата на полови хормони (17β-естрадиол и тестостерон) и половоспецифичното им прогностично значение.

Получените от нас данни показват различия между двата пола в сърдечната честота и продължителността на реполяризацията при хоспитализацията, преди терапия. Сърдечната честота е по-висока и се наблюдава тенденция за по-голяма продължителност на максималните QTc интервали в групата на пациентите от женски пол, както и сигнификантно по-ниски стойности на минималните QTc интервали при мъжете. Наличието на по-висока сърдечна честота в покой при жените е добре документирано в общата популация (49). Отпадането на доминантността на парасимпатиковата автономна регулация във връзка с ниските нива на естрадиол в постменопаузалния период, високата честота на автономна невропатия и дисрегулация (при по-чести захарен диабет и депресия) при жените с коронарна болест, предразполагат към задълбочаване на половите различия (124, 166, 184). По данни от проучвания различията в продължителността на QTc интервала между двата пола са резултат от характерна за мъжете по-кратка продължителност на реполяризацията (86, 249, 268, 312, 372, 430). Нашите данни показват сходна честота при изследваните мъже и жени в доболничната употреба на медикаменти, които могат да окажат влияние върху сърдечната честота и рефрактерните периоди в миокарда (бета-блокери). В полза на половообусловена промяна в електрическата активност на сърцето при остра исхемия получваме, след разделяне на изследваните лица в подгрупи по полов признак и

сравнение на електрокардиографските показатели, преди и след провеждане на лечение, както и с тези при контролни лица. Оказва се, че антиисхемичната медикаментозна терапия и реваскуларизацията понижават предимно сърдечната честота в групата на жените и специфично средната продължителност на реполяризацията (QTc) при мъжете. Няколко дни след проведена терапия липсват половите различия в електрокардиографските маркери, характерни за състоянието на остра исхемия и некроза. В научната литература не открихме други подобни съобщения.

Нашите резултати показват наличие на връзка между нивата на някои от изследваните полови стероиди с електрокардиографските маркери при остър коронарен синдром. Негативната зависимост между нивата на тестостерона и стойностите на сърдечната честота, преди реперфузия в групата на мъжете вероятно не е пряка, а отразява влияние на тестостерона върху тежестта на коронарната болест (113, 167, 299). Позитивна корелация между максималната продължителност на QTc и плазмените нива на общ естрадиол при жените и половонеспецифичната негативна зависимост между средните QTc интервали и ендогенните нива на тестостерон се изявяват след реперфузия. Те наподобяват тенденции в контролната група. В обсервационни изследвания са описани сходни закономерности в общата популация (86, 210, 249, 257, 312, 345, 371, 372, 430). Нашите данни потвърждават хипотезата, че андрогените и естрогените повлияват нормално функциониращи електрофизиологични механизми на реполяризация, които са съхранени при пациенти с хронична исхемична болест. Ефектите на половите хормони (E2 и T) се нарушават в условията на остра миокардна исхемия.

С проведеното проучване не успяваме да докажем статистически значима връзка между нивата на DHEA-S и електрокардиографските показатели в острата фаза на коронарен синдром. Половонеспецифична умерено силна позитивна корелация между този слаб андроген и продължителността на максималните QTc е налице в контролната група. От експериментални модели е известно, че на клетъчно ниво високите концентрации на DHEA-S модулират междуклетъчния калциев метаболизъм, като предизвикват вазорелаксация на препарати от артериални съдове (42). Малкото налични данни показват, че нивата му не повлияват камерната реполяризация (345). Точна клинична интерпретация на връзката на DHEA-S с камерната реполяризация при лица без коронарна болест изисква изследване в по-голяма група.

Според нашите резултати, при проследяване след остър коронарен синдром сърдечната честота и продължителността на реполяризацията при хоспитализацията имат специфично за женския пол прогностично значение. Сърдечни честоти в покой по-високи от 75/мин., преди медикаментозна терапия и/или инвазивно лечение при изследваните жени се асоциират с повишен едногодишен риск за неблагоприятни събития (исхемично-обусловени рехоспитализации, реваскуларизации, повторен остър коронарен синдром, продължителна камерна тахикардия, исхемичен инсулт, смърт - OR 1,032; 95 % CI 0,921-61,047). В големи проучвания честоти, извън границите на 50-70 /мин. са фактор, който определя половонеспецифично риска за исхемични усложнения след остър коронарен синдром (41, 57, 94, 111, 124, 154, 166, 197). Неблагоприятният клиничен изход, свързан с промяната в този показател, може да се обясни с няколко механизма – повишаване на кислородната консумация, нарастване на тангенциално

действащите сили на артериалния кръвоток (shear stress), с предположение на „уязвими“ атеросклеротични плаки към руптура (157, 320).

Според най-нови данни минималната и максимална продължителност QTc се асоциират, характерно за пола на пациента с аритмогенния риск и смъртността. Само в част от проучванията този риск се модифицира значимо от анамнеза за преживян остър коронарен инцидент (275, 406, 407, 411, 430). Механизмите, чрез които в експериментални модели удължаването на QT интервала при исхемия индуцира камерни аритмии са: поява на ранни следдеполяризации и нарастване на дисперсията на реполяризацията с формиране на функционален рендери кръг (101). В научната литературна риск за аритмии, свързани с редуциран „реполяризационен резерв“ при остър коронарен синдром, е по-висок при пациентите от женски пол (326, 407). Установеното от нас половоспецифично прогностично значение на QTc max, е индиректно потвърждение на тези данни.

Недостатъци на проучването са: сравнително малкият брой изследвани пациенти; липсата на информация за серумните нива на Ca^{2+} , които имат отношение към камерната реполяризация; не е анализирана самостоятелно връзката между патологичните отклонения в нивата на половите хормони и електрокардиографските показатели.

Заключение

Налице са полови различия по отношение на електрофизиологични промени в острата фаза на коронарен синдром - по-висока сърдечна честота, максимална продължителност на реполяризацията при жените и по-кратки минимални QTc интервали при мъжете. Тестостеронът е маркер за тежестта на обструктивната коронарна болест и свързаната промяна в сърдечната честота. При коронарна болест е налице, специфично за женския пол влияние на ендогенния общ естрадиол, свързано с удължаване на максималните рефрактерни периоди в миокарда и противоположен половонезависим ефект на високите нива на общ тестостерон върху средните QTc интервали. Тези ефекти са нарушени при остра исхемия и се изясняват след реваскуларизация и/или медикаментозно лечение. Високата сърдечна честота в покой и QTcmax при жените имат неблагоприятно прогностично значение при едногодишно проследяване след коронарен синдром.

8. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия

Нашите резултати демонстрират, че склонността към артериална вазоконстрикция, оценена в периферна артерия при остра коронарна болест, може да се използва като диагностичен показател за степента на необратимото миокардно увреждане. Стойностите на L-FMC и FMD корелират значимо негативно с тежестта на миокардната некроза (повишението на СРК, СРК-МВ), независимо от пола. В същото време половоспецифично в групата на мъжете наблюдаваме зависимост на по-високите нива на FMD на третия месец, след индексната хоспитализация с показателите за систолна функция (по-високи фракции на изтласкване). Негативна половообусловена корелация в острата фаза на коронарен синдром се установява между нивата на

възпалителния маркер hsCRP и склонността към вазоконстрикция (промяната на L-FMC). Получените от нас резултати предоставят доказателство за половоспецифично прогностично значение на L-FMC при ОКС.

Зависимостта между интензивността на възпалителната реакция и съдовата функция при остра исхемична болест е оценявана в няколко други проучвания, но към момента, остава непотвърдена (80, 361). Получената от нас несигнификантна зависимост може да се обясни с недостатъци на проучването.

В проведеното изследване промяната на FMD не се асоциира с едногодишната честота на усложнения след коронарен инцидент. Данни за независима от пола диагностична и прогностична стойност на този индекс за ендотелна дисфункция при исхемична болест се откриват в редица други изследвания (64, 80, 145, 167, 186, 418). При валидиране на метода, кръвоток-медираната вазодилация на брахиалната артерия има диагностично и прогностично значение при коронарна болест (11, 12, 145). Полученият резултат насочва към различна сензитивност или различна информативност на двата теста за съдова реактивност.

Демонстрираме запазена корелация между L-FMC и FMD в острата фаза и три месеца след коронарния синдром в цялата група и при пациентите от мъжки пол. В предходни проучвания зависимост между двата показателя е налице само при здрави лица (361). Това предполага, че в изследваната от нас група като цяло липсва висока честота на пациенти със значимо генерализирано атеросклеротично съдово засягане.

Заклучения

1. Кръвоток-медираната вазодилатация и индуцираната от понижен кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия корелират с тежестта на миокардната некроза в острата фаза на коронарния синдром при пациентите, независимо от пола. FMD се асоциира с по-добра левокамерна систолна функция на третия месец от индексното събитие половоспецифично при мъжете и в цялата група.
2. Индуцираната от понижен кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия корелира негативно с активността на възпалителната реакция в острата фаза на коронарния синдром и е половообусловен прогностичен маркер при пациентите от мъжки пол за повишен риск от усложнения при едногодишно проследяване.

VIII. ИЗВОДИ

1. При остър коронарен синдром женският пол се асоциира с коронарна болест с по-малка тежест, при по-малък брой рискови фактори и по-голяма честота на придружаващи хронични заболявания. Активността на възпалителната реакция в групата на жените е единствения независим прогностичен фактор след коронарен инцидент.
2. Анамнезата за гинекологични заболявания и усложнения на бременността, се асоциира с по-разпространена обструктивна коронарна атеросклероза.
3. Високите ендогенни нива на 17 β -естрадиол са свързани, специфично за мъжете с по-голяма тежест на коронарната болест, с по-висока активност на острата възпалителна реакция, както и с миокардното ремоделиране на шестия месец след коронарен инцидент. В групата на пациентите от мъжки пол активността на възпалението в острата фаза е вероятната патогенетична връзка между естрадиола и миокардното увреждане, и е независим показател за отдалечената левокамерна систолна дисфункция.
4. При остра коронарна болест нива на общ тестостерон в най-високия квантил определят само в групата на жените проатерогенен липиден профил и се асоциират позитивно с интензивността на оксидативния стрес.
5. Персистиращо високата интензивност на оксидативния стрес шест месеца след коронарен синдром има специфично прогностично значение при женския пол.
6. Генният вариант R213G се среща с висока честота при остра коронарна болест, има сходно разпределение в зависимост от пола, което не е свързано с нивата на половите хормони. Хомозиготният за вариантния алел и хетерозиготният генотип не се асоциират с фамилната анамнеза за ранна атеросклероза, не повлияват интензивността на оксидативния стрес в острата фаза и едногодишната прогноза при тези болни.
7. Налице са полови различия по отношение на електрокардиографски промени при хоспитализацията за остър коронарен синдром, свързани с ендогенните нива на естрадиол и тестостерон.
8. При пациентите от женски пол високата сърдечна честота в покой и максималната продължителност на QTc имат половообусловено неблагоприятно прогностично значение след коронарен инцидент.
9. Във фазата на остра миокардна некроза се установява връзка между тежестта на некрозата и функционалните показатели за ендотелна функция. Индуцираната от понижено кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия корелира с активността на острофазовата възпалителна реакция и е половообусловен прогностичен маркер в групата на пациентите от мъжки пол за повишен риск от усложнения една година след коронарен синдром.

IX. Основни приноси според автора

С оригинален характер

1. За пръв път в България е проведено системно многопланово проучване на различията, обусловени от пола при остър коронарен синдром.
2. Установена е характерна връзка на стероидните хормони 17β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат с възпалението, оксидативния стрес и миокардното увреждане при остър коронарен синдром, която е модифицирана от биологичния пол.
3. За пръв път, включително в България е проведен анализ на честотата и половото разпределение на генния вариант *ecSOD-R213G* в група, съставена от пациенти само с остра коронарна болест, като е определена зависимостта между разпространението на вариантния алел и нивата на половите хормони, както и на специфични оксидативни маркери (*oxLDL* и *ecSOD*).
4. Кръвоток-медираната вазоконстрикция на брахиалната артерия е въведена като методика за неинвазивна оценка на ендотелната функция.
5. При остър коронарен синдром има данни за характерна за мъжкия пол връзка между кръвоток-медираната вазоконстрикция на брахиалната артерия и високо-сензитивния C-реактивен протеин и за половоспецифично прогностично значение на този показател при едногодишно проследяване.

С потвърдителен характер

1. Потвърдена е протективната роля на женския пол по отношение на тежестта на коронарна атеросклероза и клиничния изход след коронарен инцидент, независимо от по-тежкото клинично представяне.
2. Установена е връзка на *oxLDL* със степента и разпространението на коронарната атеросклероза, левокамерното ремоделиране и половоспецифичното им прогностично значение след остър коронарен синдром.
3. Възпалението корелира с тежестта на миокардната некроза и левокамерната систолна дисфункция в острата фаза на коронарен синдром.
4. Налице са данни за полови различия в нивата и прогностичната роля на антиоксидантната активност на *ecSOD* при остра коронарна болест.
5. Потвърждава се връзката на пола и половите хормони със сърдечната честота и реполяризационни показатели.
6. Проведеното проучване демонстрира, че сърдечната честота и максималните стойности на QTc интервала имат половоспецифично прогностично значение при коронарна болест.

Книгопис

1. Ангелов А. и Йотов Й. Клинична характеристика и медикаментозно лечение при болни хоспитализирани с остра сърдечна недостатъчност. Разлики между двата пола. Българска кардиология. 2013; 4: 46-50.
2. Витлянова К., Фесчиева Н., Шипковенска Е., и съавт. Различия в характеристиките и прогнозата по пол при пациенти, преживели остър миокарден инфаркт – петгодишно проследяване. Медицински преглед. 2004; 2: 43-49.
3. Гойчева П., Попов Б., Гаджева В. и Попова С. Зависимост между количеството на малондиалдехида, промените в активността на супероксиддисмутаза и каталазата и развитието на микроваскуларни усложнения при захарен диабет. Медицински преглед. 2008; 44: 48-52.
4. Григоров Ф. и Кермова Р. Полови различия в клиничното протичане и краткосрочната прогноза на острия миокарден инфаркт с Q зъбец. Медицински преглед: из опита на здравните заведения. 1997; 3: 10-15.
5. Гудев А. Автоантитела към окислително модифицирани LDL при болни с исхемична болест на сърцето. Дисертационен труд за придобиване на научна степен ‘доктор’. София, 1997: 1-149.
6. Денчев С. Коронарографска характеристика на стенозната морфология при остри форми на исхемична болест на сърцето. Дисертационен труд за присъждане на научната степен кандидат на медицинските науки. София, 1994: 1-199.
7. Димитров С. Изследване на миокардната реперфузия при болни с остър миокарден инфаркт и първична коронарна ангиопластика. Дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен ‘доктор’. София, 2006: 1-192.
8. Дончева Н., Тодорова М., Холвут П., и сътр. Роля на оксидирания LDL по отношение на коронарната съдова болест при пациенти със захарен диабет тип 2. Медицински преглед. 2006; 42: 88-92.
9. Йотов Й. и Сиракова В. Серумни липиди и остър коронарен синдром при жени. Българска кардиология. 2007; 1 : 26-32.
10. Постаджиян А., Цончева А., Койчева Н., и съавт. Прогностично значение на тропонин Т и С- реактивен протеин при болни с остър коронарен синдром без ST елевация. Българска кардиология. 2006; 3: 149-157.
11. Симова Я. Възможности на неинвазивните съдови неизобразителни методи за оценка на степента на коронарната атеросклероза. Дисертация за присъждане на научна и образователна степен ‘доктор’. София, 2008: 1-134.
12. Станева М. Ултразвукова диагностика на функционални и структурни промени на артериите при болни с коронарна атеросклероза. София, 2010: 1-139.
13. Стоянов В., Кръстев П., Шабани Ж. и съавт. Ретроспективно проследяване на пациенти с остър миокарден инфаркт, едноклонова коронарна болест и проведена първична ангиопластика в УМБАЛ ‘Св. Екатерина’ 2006-2009. Българска кардиология. 2010; прил. 1: 42-43.
14. Чернева Ж. Клинична оценка на нарушенията на гликемията и възпалението при пациенти с остър коронарен синдром. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен ‘доктор’. София, 2013: 1-131.

15. Agarwal S.K., Singal I., Hreybe H. and Saba S. Clinical predictors of late death in survivors of acute myocardial infarction. *Texas Heart Inst J.* 2009; 36: 24-30.
16. Agledahl I., Skjaerpe P.A., Hansen J.B. and Syartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides: The Tromsø study. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2008; 18: 256-262.
17. Ahmadi-Abhadi S., Luben R.N., Wareham N.J. and Khaw K.T. Seventeen year risk of all-cause and case-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-Norfolk study. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28: 541-550.
18. Ahmed B., Piper W.D., Maleka D., et al. Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009; 2: 423-429.
19. Ajayi A.A., Mathur R., Halushka P.V., et al. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation.* 1995; 91: 2742-2747.
20. Akhan S.E., Gürel T., Has R., et al. Effects of long-term oral hormone replacement therapy on plasma nitric oxide and beta-endorphin levels in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 54: 196–200.
21. Al Arouj M., Ascher P., Nielsen B., et al. Global Guidelines for type 2 diabetes. Clinical Guidelines Task Force. [www. idf. org/maddata/docs](http://www.idf.org/maddata/docs).
22. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T., et al. Sex differences in major bleeding with GP 2b/3a inhibitors: results from CRUSADE initiative. *Circulation.* 2006; 114: 1380-1387.
23. Alfredsson J., Lindback J., Wallentin L. and Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes. From SWEDEHEART. *Eur Heart J.* 2011; 32: 3128-3136.
24. Altman R., Motton D.D., Kota R.S., et al. Inhibition of vascular inflammation by dehydroepiandrosterone sulfate in human aortic endothelial cells: roles of PPAR-alpha and NF-kappa-B. *Vascul Pharmacol.* 2008; 48: 76-84.
25. Anand S.S., Xie C.C., Mehta S., et al. for the CURE investigators. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1845-1851.
26. Anand S.S., Islam S., Rosengren A., et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 932–940.
27. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovasc Pharmacolog.* 1992; 20 (Suppl 8): S29-31.
28. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1235–1241.
29. Aqiannitopoulos K., Bakalgianni A., Marouli E., et al. Gender specificity of a genetic variant of androgen receptor and risk of coronary artery disease. *J Clin Lab Anal.* 2015 Feb 25. [Epub ahead of print]
30. Arant C.B., Wessel T.R., Olson M.B., et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: Results

- from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 2009-2014.
31. Arbustini E., Dal Bello B., Morbini P., et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart.* 1999; 82: 269-272.
 32. Arlt W., Callies F., Koehler I., et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4686-4692.
 33. Arnlov J., Pencina M.J., Amin S., et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 178-184.
 34. Atsma F., Bartelink M., Grobbee D.E., et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause.* 2006; 13: 265-279.
 35. Badeau R.M., Metso J., Kovanen P.T., et al. The impact of gender and serum estradiol levels on the HDL-mediated reverse cholesterol transport. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43: 317-323.
 36. Bagatell C.J., Knopp R.H., Rivier J. E. and Bremner W.J. Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein 2 cholesterol levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 855-861.
 37. Bagatini M.D., Martins C.C., Battisti V., et al. Oxidative stress versus antioxidant defenses in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vess.* 2011; 26: 55-63.
 38. Bain B.J. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol.* 1996; 49: 664-666.
 39. Bairey-Mertz C.N., Shaw L., Reis S., et al. Part II: Gender differences in presentation, diagnosis and outcome with regard to gender – based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease insights from the NHLBI – Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 21-29.
 40. Bairey-Mertz C.N. Yentle syndrome is alive and well. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1313-1315.
 41. Bangalore S., Messerli F.H., Ou F., et al. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients without non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J.* 2010; 31: 552-560.
 42. Barbagallo M., Shan P., Pang P.K.T. and Resnick L.M. Effects of dehydroepiandrosterone-sulphate on cellular calcium responsiveness and vascular contractility. *Hypertension.* 1995; 26: 1065-1069.
 43. Barrett T.D., Hennen J.K., Marks R.M., et al. C-reactive-protein associated increase in myocardial infarction size after ischaemia reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 808: 1007-1013.
 44. Barrett-Connor E., Khaw K.T. and Yen S.S. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1519-1524.
 45. Barrett-Connor E.L., Cohn B.A., Wingard D.L., et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA.* 1991; 265: 627-631.
 46. Barrett-Connor E. and Goodman-Gruen D. Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo study. *Circulation.* 1995; 91: 1757-1760.

47. Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13: 186-191.
48. Barrett-Connor E. The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection. *Glob Heart.* 2013; 8: (2): doi: 10.1016/j.gheart.2012.12.002.
49. Bazett H. C. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920; 7: 353-370.
50. Bednarek-Tupikowska G., Gosk I., Szuba A., et al. Influence of dehydroepiandrosterone on platelet aggregation, superoxide dismutase activity and serum lipid peroxide concentrations in rabbits. *Med Sci Monit.* 2000; 6: 40-45.
51. Beer N.A., Jakubowicz D.J., Matt D.W., et al. Dehydroepiandrosterone reduces plasma plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. *Am J Med Sci.* 1996; 311: 205-210.
52. Beitelshees A.L., Johnson J.A., Hames M.L., et al. Aromatase gene polymorphisms are associated with survival among patients with cardiovascular disease in a sex-specific manner. *PLoS ONE.* 2010; 12: e15180.
53. Bell M.R., Holmes D.R., Berger P.B., et al. The changing in-hospital mortality of women undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *JAMA.* 1993; 269: 2091-2095.
54. Bell R.J., Davidson S.L., Papalia M.A., et al. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span. *Menopause.* 2007; 14: 630-638.
55. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007; 335: 974-985.
56. Benerjee A., Silver L. E, Heneghan C., et al. Sex-specific clustering of myocardial infarction in patients with acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2: 98-105.
57. Benetos A., Rudnichi A., Thomas F., et al. Influence of heart rate on mortality in French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension.* 1999; 33: 44-52.
58. Benn M., Voss S.S., Holmegard H.N., et al. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35: 471-477.
59. Berg G., Mesch V., Boero L., et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res.* 2004; 36: 215-220.
60. Berger F., Borchard, U., Hafner, D., et al. Effects of 17 β -estradiol on action potentials and ionic currents in male rat ventricular myocytes. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1997; 356: 788-796.
61. Berger J.S., Bhatt D.L., Cannon C.P., et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1935-1945.
62. Berthillot C., Stephan D., Chauvin M. and Roul G. In-hospital complications after invasive strategy for the management of non STEMI: women fare as well as men. *BMC Cardiovasc Dis.* 2010, 10: 31.
63. Bertuccio P., Tavani A., Gallus S., et al. Menstrual and reproductive factors and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 134: 67-72.

64. Bissinger A., Grycewicz T., Grabowicz W., et al. Endothelial function and left ventricular remodelling in diabetic and non-diabetic patients after acute coronary syndrome. *Med Sci Monit.* 2011; 17: CR73-77.
65. Blomkalns A.L., Chen A.Y., Hochman J.S., et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 832-837.
66. Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J., et al. Platelet glycoprotein 2b/3a inhibitors in acute coronary syndromes: a meta analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002; 359: 189-198.
67. Bombeli T., Schwartz B.R., Harlan J.M., et al. Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets. *Blood.* 1999; 93: 3831-3838.
68. Bowling M.R., Xing D., Kapadia A., et al. Estrogen effects on vascular inflammation are age dependent: role of estrogen receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 1477-1485.
69. Braud W., Palusiuski R., Beltanski J. and Wojcicka G. Inverse relationship between total testosterone and anti-oxLDL antibody level in aging males. *Atherosclerosis.* 2002; 164: 283-288.
70. Breier C.H., Drexel H., Lisch H.-J., et al. Essential role of post-heparin lipoprotein lipase activity and of plasma testosterone in coronary artery disease. *Lancet*; 1985; 8440: 1242-1244.
71. Brodie B.R., Stone G.W., Morice M.C., et al. Importance of time to reperfusion on outcomes with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (results from the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol.* 2001; 15: 1085-1090.
72. Bruke J. H., Goldberger J.J., Ehlert F.A., et al. Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *Am J Med.* 1996; 100: 537-543.
73. Brunetti N.D., Troccoli R., Correale M., et al. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol.* 2006; 109: 248-256.
74. Bruschi F., Meschia M., Soma M., et al. Lipoprotein (a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 950-954.
75. Bugiardini R., Yan A.T., Yan R.T., et al. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1337-1344.
76. Cabrerizo-Garcia J.L., Perez-Calvo J.I., Zalba-Etayo B., et al. Influence of gender on prognosis of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2015; 34: 43-50.
77. Callou de SaEQ, Feijode sa F.C., e Silva Rde S., et al. Endogenous oestradiol but not testosterone is related to coronary artery disease in men. *Clin Endocrinol.* 2011; 75: 177-183.
78. Canali E., Masci P., Bogaert J., et al. Impact of gender differences on myocardial salvage and post-ischaemic left ventricular remodelling after primary coronary angioplasty: new insights from cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 2012 13: 948-953.
79. Canto J.G. Goldberg R.J., Hand M.M., et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 2405-2413.

80. Careri G., Nerla R., Di Monaco A., et al. Clinical correlates and prognostic value of flow mediated dilation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2013; 111: 51-57.
81. Carmina E., Chu M.C., Longo R.A., et al. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2545-2549.
82. Cavaşin M.A., Sankley S.S., Yu A.L., et al. Estrogen and testosterone have opposing effects on chronic cardiac remodelling and function in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284: H1560-1569.
83. Celermajer D.S., Sorensen K. E., Spiegelhalter D.J., et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 471-476.
84. Cengiz K., Alvur M. and Dindar U. Serum creatinine phosphokinase, lactic dehydrogenase, estradiol, progesterone and testosterone levels in male patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Mater Med Pol.* 1991; 23: 195-198.
85. Chamney K.P., Frederick P.D., Bueno H., et al. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction: data from the Austrian acute PCI registry. *EuroInterv.* 2008; 4: 271-276.
86. Charbit B., Christin-Maître S., Démolis J., et al. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 887–890.
87. Chien K.L., Lin H.J., Hsu H.C., et al. Lipid-related residual risk and renal function for occurrence and prognosis among patients with first-event acute coronary syndrome and normal LDL cholesterol. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 215.
88. Chistyakov D.A., Savostanov K.V., Zotova E.V. and Nosikov V.V. Polymorphisms in MnSOD and ecSOD genes and their relationship to diabetic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Med Genet.* 2001; 2: 4.
89. Cimmino G., Ragni M., Cirillo P., et al. C-reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase-9: possible link between inflammation and plaque rupture. *Int J Cardiol.* 2012; Pii S0167-5273(12) 01415-5.
90. Clayton T.C., Pocock S.J., Henderson R.A., et al. Do men benefit more than women from interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J;* 2004; 251: 1641-1650.
91. Cleland J.G., Calvert M., Freemantle N., et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 227-233.
92. Cominacini L., Anselmi M., Garbin U., et al. Plasma levels of oxidised-low-density lipoprotein increase circulating nuclear factor kappa B activation in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 799-806.
93. Cook N.R., Paynter N.P., Eaton C.B., et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the Multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation.* 2012; 125: 1748-1756.
94. Copie X., Hnatkova K., Staunton A., et al. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 270-276.

95. Coronary Drug Project Research Group. The Coronary Drug Project. Findings leading to discontinuation of the 2,5 mg day estrogen group. *JAMA*. 1973; 226: 652-657.
96. Correia L.C., Rocha M.S., Esteves J.P., et al. HDL-cholesterol level provides additional prognosis in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2009; 136: 307-314.
97. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 257-265.
98. Cossette E., Cloutier I., Tardif K., et al. Estradiol inhibits vascular endothelial cells proinflammatory activation induced by CRP. *Mol Cell Biochem*. 2013; 373: 137-147.
99. Cowan J.C., Yusoff K., Moore M., et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol*. 1988; 61: 83-87.
100. Davenport M.W. and Zipser R.D. Association of hypotension with hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill patients. *Arch Intern Med*. 1983; 143: 735-737.
101. Davey P. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000; 42: 359-384.
102. Davoodi G., Amirzadegan A., Borumand M.A., et al. The relationship between level of androgenic hormones and coronary artery disease in men. *Cardiovasc J Afr*. 2007; 18: 362-366.
103. De Bryne A.H., Schildcrout J.S., Blackmore D.L., et al. Modulators of normal electrocardiographic intervals indentified in a large electronic medical record. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 271-277.
104. Dekker J.M. Heart rate corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 53: 434-440.
105. De Luka G., Suryapranata H., Dambrik J.H., et al. Sex-related differences in outcome after ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: data from the Zwolle Myocardial Infarction study. *Am Heart J*. 2004; 148: 852-856.
106. Demirbag R., Yuilmaz R. and Erel O. The association of total antioxidant capacity with sex hormones. *Scand Cardiovasc J*. 2005; 39: 172-176.
107. Devaraj S., Hu D.Y., Jialal I., et al. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003; 107: 398-404.
108. Dey S., Flather M.D., Devlin G., et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009; 95: 20-26.
109. Di Renzo G.C., Roura L.C., et al. European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labour. *J Perinat Med*. 2006; 34: 359-366.
110. Diano S., Horvath T.L., Mor G., et al. Aromatase and estrogen receptor immunoreactivity in the coronary arteries of monkeys and human subjects. *Menopause*. 1999; 6: 21-28.
111. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C. and Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005; 26: 967-969.

112. Diehl E.E., Haines G.K., Radosevich J.A., et al. Immunohistochemical localization of modified C-reactive protein antigen in normal vascular tissue. *Am J Med Sci.* 2000; 319: 77–83.
113. Dobrzycki S., Serwatka W., Nadlewski S., 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.* 2003; 50: 162-169.
114. Dolack G., for the Cascade Investigators. Clinical predictors of implantable cardioverter-defibrillator shocks (results of the CASCADE trial). *Am J Cardiol.* 1994; 73: 237–241.
115. Dong M., Guo F., Yang J., et al. Detrimental effects of endogenous oestrogens on primary acute myocardial infarction among postmenopausal women. *Neth Heart J.* 2013; 21: 175-180.
116. Dong M., Mu N., Ren F., et al. Prospective study of effects of endogenous estrogens on myocardial no reflow in postmenopausal women with acute myocardial infarction. *J Intrev Cardiol.* 2014; 27: 437-443.
117. Du X., Riemersma R., Dart A., et al. Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. *Cardiovasc Res.* 1995; 30: 161–165.
118. Dullaart R.P., Annema W., Tio R.A. and Tietge U.J. The HDL anti-inflammatory function is impaired in myocardial infarction and may predict new cardiac events independent of HDL cholesterol. *Clin Chim Acta.* 2014; 433: 34-38.
119. Eagler K.A., Lim M.J., Dabbous O.H., et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004; 291: 2727-2733.
120. Ehara S., Ueda M., Naruko T., et al. Pathophysiological role of oxidised low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases. *J Diabetes Complications.* 2002; 16: 60-64.
121. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Ananad S.S., et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006; 1148: 774-782.
122. Ellis S.G., Ajluni S., Arnold A.Z., et al. Increased coronary perforation in the new device era: incidence, classification, management, and outcome. *Circulation.* 1994; 90: 2725-2730.
123. Engler R.L., Schmid-Schönbein G.W., Pavelec R.S., et al. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol.* 1983; 111: 98–111.
124. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F., et al. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet.* 1981; 1: 183–185.
125. Fanconi F., Omboni S., Ambrosioni E., et al. Effects of treatment with Zofenopril in men and women with acute myocardial infarction; gender analysis of the SMILE program. *PLoS One* 2014; 9: e 111558.
126. Ferrari R., Fox K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease: the ultimate ‘EUROPA’ story. *Drugs.* 2009; 69: 265-277.
127. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A., et al. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. Further evidence for the existence of the ‘vulnerable’ patient. *Circulation.* 2004; 110: 1926 –1932.
128. Filitti V., Giral P., Simon A., et al. Enhanced constriction of the peripheral large artery in response to acute induction of a low-flow state in human hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 161–166.

129. Flather M.D., Yusuf S., Kober I., et al. Long-term ACE- inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction; a systematic overview of data from individual patients. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355: 1575-1581.
130. Folsom A.R., Golden S.H., Boland L.L., et al. Association of endogenous hormones with C-reactive protein, fibrinogen, and white blood count in post-menopausal women. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20: 1015-1022.
131. Foresta C., Caretta N., Lana A., et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4599-4602.
132. Frink R. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? *J Invasive Cardiol*. 2009; 21: 270-277.
133. Fujimoto R., Morimoto I., Morita E., et al. Androgen receptors, 5 α -reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994; 50: 169-174.
134. Gaborit N., Varro A., Escande D., et al. Gender-related differences in non-diseased human epicardial-endocardial ion-channel expression heterogeneity. *Circulation*. 2007; 116: II_281-A.
135. Garcia-Moll X., Zouridakis E., Cole D. and Kaski J.C. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1598-1606.
136. Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y., et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST segment elevation myocardial infarction and non-obstructive coronary artery disease: results from the can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J*. 2009; 158: 688-694.
137. George F.W., Russell D.W., Wilson J.D., et al. Freed-forward control of prostate growth; dihydrotestosterone induces expression of its own biosynthetic enzyme, steroid 5 α -reductase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 8044-8047.
138. Germing A., Lindstaedt M., Ulrich S., et al. Normal angiogram in acute coronary syndrome – preangiographic risk stratification, angiographic findings and follow-up. *Int J Cardiol*. 2005; 99: 19-23.
139. Glaser R., Herrington H.C., Murphy S.A., et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002; 297: 932-940.
140. Gomez M., Valle V., Aros F., et al. Oxidised LDL, lipoprotein (a) and other emergent risk factors in acute myocardial infarction (FORTIAM study). *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62: 373-382.
141. Gori T., Parker J.D. and Munzel T. Flow-mediated constriction: further insight into a new measure of vascular function. *Eur Heart J*. 2011; 32: 784-787.
142. Grad E., Pachino R. M., Dananberg H.D., et al. Endothelial C-reactive protein increases platelet adhesion under flow conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301: H730-736.
143. Grady D., Herrington D., Bittner V., et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Follow-up Study (HERS II). *JAMA*. 2002; 288: 49-57

144. Grammer T.B., Marz W., Renner W., et al. C-reactive protein genotypes associated with circulating C-reactive protein but not with angiographic coronary artery disease: the LURIC study. *Eur Heart J.* 2009; 30: 170–182.
145. Guazzi M., Reina G., Gipari P., et al. Prognostic value of flow-mediated dilation following myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2009; 132: 45-50.
146. Gulati M., Cooper - DeHoff R.M., McClure C., et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease. A report from the WISE study and the St. James WTH project. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 843-850.
147. Guo C., Zang S., Zang J., et al. Correlation between the severity of coronary artery lesions and levels of estrogen, hsCRP and MMP-9. *Exp Ther Med.* 2014; 7: 1174-1180.
148. Guthrie J.R., Taffe J.R., Lehert P., et al. Association between hormonal changes at menopause and the risk of a coronary event: a longitudinal study. *Menopause.* 2004; 11: 315-322.
149. Haffner S.M., Mykkanen L., Valdez R.A. and Katz M.S. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 1610–1615.
150. Hamm C.H., Bassand J., Agewall S., et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2999-3054.
151. Harman S.M., Brinton E.A., Cedas M., et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climactreic.* 2005; 8: 3-12.
152. Hartel C., von Otte S., Koh J., et al. Polymorphisms of hemostasis genes as risk factors for preterm delivery. *Thromb Haemos.* 2005; 94: 88-92.
153. Hastie C.E., Smith G.C., Mackay D.F., et al. Maternal risk of ischaemic heart disease following elective and spontaneous pre-term delivery: retrospective cohort study of 750 350 singleton pregnancies. *Int J Epidemiol.* 2011; 40: 914-919.
154. Hathaway W.R., Peterson E.D., Wagner G.S., et al. Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *JAMA.* 1998; 279: 387-391.
155. Hautanen A., Manttari M., Manninen V., et al. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart study. *Atherosclerosis.* 1994; 105: 191–200.
156. Healey B. The Yentle syndrome. *N Engl J Med.* 1991; 325: 274-276.
157. Heidland U.E. and Strauter B.E. Left ventricular mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001; 104: 1477-1482.
158. Herrington D.M., Reboussin D.M., Brosnihan K.B., et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 522-529.
159. Higham P.D., Furniss S.S. and Campbell R.W.F. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J.* 1995; 73: 32-36
160. Hill M.F., Singal P.K. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation.* 1997; 96: 2414-2420.
161. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J., et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1981; 282: 823-827.

162. Holmer S.R., Hengstenberg C., Mayer B., et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism, cholesterol subfractions and myocardial infarction in large samples of general population. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 806-812.
163. Holvoet P., Vanhaecke J., Janssens S., et al. Oxidised LDL and MDA- modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 1487-1497.
164. Horiuchi M., Tsutsui M., Tasaki H., et al. Upregulation of vascular extracellular superoxide dismutase in patients with acute coronary syndromes. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 106-111.
165. Howard B.V. and Rossouw J.E. Estrogen and cardiovascular disease risk revisited: the Women's Health Initiative. *Curr Opin Lipidol.* 2013; 24: 493-499.
166. Hsia J., Larson J.C., Ockene J.K., et al. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 338: b219
167. Hu R., Wang W.Q., Lau C.P., et al. Gender differences on brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness for prediction of spontaneous cardiovascular events. *Clin Cardiol.* 2008; 31: 525-530.
168. Huang C., Gu H., Zhang W., et al. Testosterone-down-regulated Akt pathway during cardiac ischemia/reperfusion: a mechanism involving BAD, Bcl-2 and FOXO3a. *J Surg Res.* 2010; 164; e1-11.
169. Husted S., James S.K., Bach R.G., et al. The efficacy of ticagrelor is maintained in women with acute coronary syndromes participating in the prospective, randomized, platelet inhibition and patient outcomes (PLATO). *Eur Heart J.* 2014; 35: 1541–1550.
170. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006; 332: 73–78.
171. Hwang J., Rouhanizadeh M., Hamilton R.T., et al. 17 β -estradiol reverses shear-stress-mediated low density lipoprotein modifications. *Free Radic Biol Med.* 2006; 41: 568-578.
172. Ide T., Tsutsui H., Ohashi N., et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 438-442.
173. Ikonomidis I., Athanassopoulos G., Karatasakis G., et al. Dispersion of ventricular repolarization is determined by the presence of myocardial viability in patients with old myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000; 21: 446-456.
174. Ilija R., Biggam H., Brennan J., et al. Predictors of coronary dissection following percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. *Cardiology.* 1994; 85: 229-234.
175. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., et al. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001; 323: 1213-1217.
176. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group). *Lancet.* 1995; 345: 669-685.
177. Jackson E.A., Moscucci M., Smith D.E., et al. The association of sex with outcomes among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in contemporary era: Insights from the Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J.* 2011; 161: 106-112.

178. Jacobsen B.K., Knutsen S.F., Fraser G.E., et al. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52: 303-307.
179. Janele D., Lang T., Capellino S., et al. Effects of testosterone, 17 β -estradiol and downstream estrogens on cytokine secretion from human leukocytes in the presence and absence of cortisol. *Ann N.Y. Acad Sci.* 2006; 1069: 168-182.
180. Jerkins J.S. The voice of the castrato. *Lancet.* 1998; 351: 1877-1880.
181. Johnson N., Jernberg T., Lgerquist B., et al. OxLDL as a predictor of outcome in patients with unstable coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2006; 113: 167-173.
182. Juul K., Tybjærg-Hansen A., Marklund S., et al. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischaemic heart disease risk: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 59-65.
183. Kaczmarek A., Reczuch K., Majda J., et al. The association of lower testosterone level with coronary artery disease in postmenopausal women. *Int J Cardiol.* 2003; 87: 53-57.
184. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S., et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987; 113: 1487-1494.
185. Kannel W.B. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med.* 2002; 5: 27-37.
186. Karatzis E.N., Ikonomidis I., Vamvakou G.D., et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 1424-1428.
187. Kask E. 17-ketosteroids and arteriosclerosis. *Angiology.* 1959; 10: 358–368.
188. Kassotis J., Costeas A., Bedi A.K., et al. Effects of aging and gender on QT dispersion in an overtly healthy population. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 1121-1126.
189. Kermova K.N., Bakhshaliev A.B., Gadzhiev R.F. and Gamidova E.S. Endogenous sex hormone testosterone and haemostatic factors in young men. *Kardiologia.* 2012; 52: 24-27.
190. Khalil A., Fortin J.P., Le Houx J.G., et al. Age-related decrease of dehydroepiandrosterone concentrations in low-density lipoproteins and its role in the susceptibility of low density lipoproteins to lipid peroxidation. *J Lipid Res.* 2000; 41: 1552-1561.
191. Khaper N., Kaur K., Li T., et al. Antioxidant enzyme gene expression in congestive heart failure following myocardial infarction. *Mol Cell Biochem.* 2003; 251: 9-15.
192. Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E., et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation.* 2007; 116: 2694-2701.
193. Khera A., McGuire D.K., Murphy S.A., et al. Race and gender differences in CRP levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 464-469.
194. Khoury V.K., Haluska B., Fathi R. and Marwick T.H. Effects of revascularisation and contractile reserve on left ventricular remodelling in patients with impaired left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2004; 93: 55-61.
195. Khreiss T., József L., Potempa L.A., et al. Opposing effects of C-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood. *Circulation.* 2004; 110: 2713-272.

196. Kim H.C., Kemmann E., Shelden R.M. and Saidi P. Response of blood coagulation parameters to elevated endogenous 17 β -estradiol levels induced by human menopausal gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140: 807- 810.
- 196 A. Kojuri J., Mahmood Y., Zangbar Sabegh B., et al. Dose-related effect of aspirin on laboratory-defined platelet aggregation and clinical outcome after coronary stenting. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28: 147-152.
197. Kovar D., Cannon C.P., Bentley J.H., et al. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? *Clin Cardiol.* 2004; 27: 80–86.
198. Kruk M., Przulski J., Kalinczuk L., et al. Association of non-specific inflammatory activation with early mortality in patients with ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary angioplasty. *Circ J.* 2008; 72: 205-211.
199. Kuch M., Janiszewski M., Mamcarz A., et al. Major adverse cardiac event predictors in survivors of myocardial infarction with asymptomatic left ventricular dysfunction or chronic heart failure. *Med Sci Monit.* 2009; 15: PH40-48.
200. Kugiyama K., Sakamoto T., Mitsumi I., et al. Transferable lipids in oxLDL stimulate PAI-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells. *Circ Res.* 1993; 73: 335-345.
201. Kume N., Mitsuoka H., Hayashida K., et al. Soluble lectin-like oxidised low-density lipoprotein receptor-1 predicts prognosis after acute coronary syndrome – a pilot study. *Circ J.* 2010; 74: 1399-1404.
202. LaCroix A.Z., Yano K. and Reed D.M. Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation.* 1992; 86: 1529–1535.
203. Lagerqvist B., Safstrom K., Stahle E., et al. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study group investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 41-48.
204. Lakoski S.G., Cushman M., Criqui M., et al. Gender and C-reactive protein: data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. *Am Heart J.* 2006; 152: 593– 598.
205. Lambrinoudaki I., Christodoulakos G., Rizos D., et al. Endogenous sex hormones and risk factors for atherosclerosis in healthy Greek postmenopausal women. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 907-916.
206. Lampert R., McPherson C.A., Clancy J.F., et al. Gender differences in ventricular arrhythmia recurrence in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 2293-2299.
207. Landmesser U., Merten R., Spiekermann S., et al. Vascular eNOS activity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 101: 2264-2270.
208. Lanski A.J., Hochman J.S., Ward P.A., et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2005; 111: 940-953.
209. Lanski A.J., Ng V. G., Maehara A., et al. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque component, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging.* 2012; Suppl 3: 62-67.
210. Larsen J.A., Tung R.H., Sadananda R., et al. Effects of hormone replacement therapy on the QT interval. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 993–995.

211. Laughlin G.A., Goodell V., and Barrett-Connor G. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 740-747.
212. Laukkanen M.O., Kivelä A., Rissanen T., et al. Adenovirus-mediated extracellular superoxide dismutase gene therapy reduces neointima formation in balloon-denudated rabbit aorta. *Circulation.* 2002; 106: 1999-2003.
213. Lehr H.A., Becker M., Marklund S.L., et al. Superoxide-dependent stimulation of leukocyte adhesion by oxidatively modified LDL in vivo. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12: 824–829
214. Leurent G., Garlantezec R., Auffret V., et al. Gender differences in presentation, management and hospital outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: data from 5000 patients included in the ORBI prospective French regional registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014; 107: 291-298.
215. Levenson J., Simon A., Pithois-Merli I., et al. Brachial arterial changes in response to wrist occlusion in normotensive and hypertensive men. *Am J Physiol.* 1987; 253: H217–H224.
216. Li D., Liu L., Chen H., et al. LOX-1 mediates oxLDL-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cell. *Circulation.* 2003; 107: 612-617.
217. Li Y., Sun X., Zang L., et al. Correlation between steroid hormonal levels and cardiac function in women during controlled ovarian hyperstimulation. *Endocrine.* 2013; 44: 784-789.
218. Lichtenstein M.J., Yanell J.W. and Elwood P.C. Sex hormones, insulin, lipids, and prevalent ischemic heart disease. *Am J Epidemiol.* 1987; 126: 647-657.
219. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2257-2266.
220. Linke S.E., Rutledge T., Johnson D., et al. Depressive symptoms and cardiovascular prognosis among women with suspected myocardial ischaemia. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66: 499-507.
221. Linna M.S., Ahotupa M., Iriala K., et al. Smoking and low serum testosterone associates with high concentration of oxidized LDL. *Ann Med.* 2008; 40: 634-640.
222. Liu X.-K., Katchman A., Whitfield B. H., et al. In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc Res.* 2003; 57: 28–36.
223. Liu D. and Dillon J.S. DHEA stimulates NO release in vascular endothelial cells: evidence for a cell surface receptor. *Steroids.* 2004; 69: 279-289.
224. Liu Y., Imanishi T., Ikejima H., et al. Association between circulating monocyte subsets and in-stent restenosis after coronary stent implantation in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ J.* 2010; 74: 2585-2591.
225. Lokkegaard E., Andreasen A.H., Jacobsen R.K., et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2660–2668.
226. Lopez-Murare R., Huesca-Gomez C., Ibarra-Sanchez M.J., et al. Dehydroepiandrosterone delays LDL oxidation in vitro and attenuates several oxLDL-induced inflammatory responses in endothelial cells. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007; 6: 174-182.
227. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet.* 1996; 347: 1561-1568.

228. Lü J. and Mehta J.L. LOX-1: a critical player in the genesis and prognosis of myocardial ischaemia. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25: 431-440.
229. Maas A.H.E.M., Schouw Y.T., Regitz-Zagrosek V., et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1362–1368.
230. Mackay M., Ranter P., Johnson J., et al. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J.* 2011; 32: 3107-3114.
231. Macut D., Damjanovic S., Panidis D., et al. Oxidised low-density lipoprotein concentration - early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155: 131-136.
232. Maggio M., Basaria S., Ble A., et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 345-347.
233. Maggio M., Ceda G.P., Lauretani F., et al. Estradiol and inflammatory markers in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 518-522.
234. Magni P., Macchi C., Morlotti B., et al. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy. *Eur J Intern Med.* 2015; Jan 29. Epub ahead of print.
235. Mahaney M.C., Czerwinski S.A., Adachi T., et al. Plasma levels of extracellular superoxide dismutase in an Australian population: genetic contribution to normal variations and correlations with plasma nitric oxide and apolipoprotein A-I levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 683-688.
236. Malkin C.J., Pugh P.J., Morris P.D., et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart.* 2010; 96: 1821-1825.
237. Mancia G., Fagard R., Nakiewicz K., et al. 2013 ESH/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Jour Hypert.* 2013; 31: 1281-1357.
238. Mannaerts H.F.J., Heide J.A., Kamp O., et al. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J.* 2004; 25: 680–687.
239. Manolio T.A., Pearson T.A., Wenger N.K., et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol.* 1992; 2: 161-176.
240. Manwani B., Bentivegna K., Benashski S.E., et al. Sex difference in ischaemic stroke sensitivity are influenced by gonadal hormones, not by sex chromosome complement. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35: 221-229.
241. Marklund S.L. and Hellner L. Superoxide dismutase in extracellular fluids. *Clin Chim Acta.* 1982; 126: 41-51.
242. Maron B.J., Shirani J., Poliac L.C., et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA.* 1996; 276: 199-204.
243. Mather A.N., Fairbain T.A., Aris N.J., et al. Relationship of cardiac biomarkers and irreversible myocardial injury following acute myocardial infarction as determined by cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2013; 166: 458-464.

244. Mathur S., Mathur R. S., Goust J. M., et al. Cyclic variations in white cell subpopulations in the human menstrual cycle: correlations with progesterone and estradiol. *Clinical Immunol Immunopathol.* 1979; 13: 246-253.
245. Matthews K.A., Crawford S.L., Chae C.U., et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 2366-2373.
246. Maugeri N., Manfredi A.A., and Maseri A. Clinical and experimental evidences on the prothrombotic properties of neutrophils. *Srp Arch Celok Lek.* 2010; 138 (Suppl 1): 50-52.
247. McDonald S.D., Malinowski A., Zhou Q., et al. Cardiovascular sequelae of preclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008; 156: 918 - 930.
248. Mealy K., Robinson B., Millette C.F., et al. The testicular effects of tumor necrosis factor. *Annals of Surgery* 1990; 211: 470-475.
249. Meden-Vrtovek H., Vrtovec B. and Osred J. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2007; 99: 89-90.
250. Mehilli J., Kastrati A., Dirschinger J., et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2002; 287: 210-215.
251. Mehilli J., Kastrati A., Bollwein H., et al. Gender and restenosis after coronary stenting. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1523-1530.
252. Mehilli J., Neumann F.J., Ndrepepa G., et al. Sex-related effectiveness of bivalirudin versus abciximab and heparin in non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2013; 165: 537-543.
253. Mehta R.H., Westerhout C.M., Zheng Y., et al. Association of metabolic syndrome and its individual components with outcomes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2014; 168: 182-188.
254. Mendelsohn M.E. and Karas RH. The protective effect of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1801-1811.
255. Mendelsohn M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 3F-6F.
256. Mendoza S.G., Zerpa A., Carrasco H., et al. Estradiol, testosterone, apolipoproteins, lipoprotein cholesterol, and lipolytic enzymes in men with premature myocardial infarction and angiographically assessed coronary occlusion. *Euro PubMed Central.* 1983; 12: 1-23.
257. Merri M., Benhorin J., Alberti M., et al. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarisation. *Circulation.* 1989; 80: 1301-1308.
258. Meyer M.R. and Barton M. ER α , ER β , and gpER: novel aspects of estrogen receptor signaling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2009; 83: 605-610.
259. Milewich L., Kaimal V. and Johnson A.R. Steroid 5 α -reductase activity in endothelial cells from human umbilical cord vessels. *J Steroid Biochem.* 1987; 26: 561-567.
260. Molero L., Garcia-Duran M., Diaz-Recasens J., et al. Expression of estrogen receptor subtypes and neuronal nitric oxide synthase in neutrophils from women and men: regulation by estrogen. *Cardiovasc Res.* 2002; 56: 43-51.
261. Molloy E. J., O'Neill A. J., Grantham J. J., et al. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood.* 2003; 102: 2653-2659.

262. Momen A., Gao Z., Cohen A., et al. Coronary vasoconstrictor responses are attenuated in young women as compared with age-matched men. *J Physiol.* 2010; 588: 4007–4016.
263. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A., et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial substudy. *Circulation.* 2000; 102: 2031-2037.
264. Mullen M.J., Kharbanda R.K., Cross J., et al. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2001; 88: 145–151.
265. Mumford S.L., Schisterman E.F., Siega-Riz A.M., et al. A longitudinal study of serum lipoproteins in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2010; 95: E80-85.
266. Murri M., Luque-Ramirez M., Insenser M., et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS); a systematic review and meta-analysis. *Reproduction Update.* 2013; 19: 268–288.
267. Mury W.V., Brunini T.M., Abrantes D.C., et al. Hypercoagulability and impaired NO production from postmenopausal women. *Maturitas.* 2015; 80: 75-81.
268. Nakagawa M., Ooie, T., Ou B., et al. Gender differences in autonomic modulation of ventricular repolarisation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16: 278-284.
269. Nakbi A., Koubaa N., Ben Hamada K., et al. Association between oxidative stress parameters and inflammation markers according to the gravity of the acute coronary syndrome. *Tunis Med.* 2011; 89; 621-626.
270. Nakhai Pour H.R., Grobee D.E., Muller M., et al. Association of endogenous sex hormone with C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men. *Clinical Endocrinol.* 2007; 66; 394-398.
271. Naruko T., Ueda M., Ehara S., et al. Persistent high levels of plasma oxidised low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 877-883.
272. Nerbrand C., Lidfeldt J., Nybren P., et al. Serum lipids and lipoproteins in relation to endogenous and exogenous female sex steroids and age. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Maturitas.* 2004; 48: 161-169.
273. Newcomer L.M., Manson J.E., Barbieri R.L., et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and the risk of myocardial infarction in US male physicians: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 1994; 140: 870–875.
274. Niccoli G., Milardi D., D'Amario D., et al. Hypotestosteronemia is frequent in ST-elevation myocardial infarction patients is associated with coronary microvascular obstruction. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 May 12.
275. Nielsen J. B., Graf C., Rasmussen P.V., et al. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: evaluating age and gender difference in a large primary care population. *Eur Heart J.* 2014; 35, 1335–1344.
276. Nieschlag E., Nieschlag S. and Bhere H.M. Lifespan of testosterone. *Nature.* 1993; 366: 215.
277. Nilsson G., Hedberg P. and Ohrvik J. White blood cell count in elderly is clinically useful in predicting long-term survival. *J Aging Res.* 2014; 2014: 475093 [Epub 2014 Jan 29].

278. Nikolik-Heitzler V., Rabuzin F., Tatzber F., et al. Persistent oxidative stress after myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention. *J Exp Med.* 2006; 210: 247-255.
279. Nippoldt T. B., Nair K. S. Is there a case for DHEA replacement? *Bailliere's Clin Endocrinol Metab.* 1998; 12: 507-520.
280. Nowinski K., Pripp U., Carlstrom K., et al. Repolarization measures and their relation to sex hormones in postmenopausal women with cardiovascular disease receiving hormone replacement therapy. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1050-1055.
281. Nozari Y. and Geraiely B. Correlation between the serum levels of uric acid and hs-CRP with the occurrence of early systolic failure of left ventricle following acute myocardial infarction. *Acta Med Iran.* 2011; 49: 531-535.
282. Obal D., Dai S., Keith R., et al. Cardiomyocyte-restricted overexpression of extracellular superoxide dismutase increases nitric oxide bioavailability and reduces infarct size after ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol.* 2012; 305: 1-14.
283. O'Connor K., Ivey J.R., and Bowles K.D. Differential effects of androgens on coronary blood flow regulation and arteriolar diameter in intact and castrated swine. *Biol Sex Diff.* 2012; 3: 10.
284. Olsson B., Giquante B., Mehliq K., et al. Apolipoprotein C-I genotype and serum levels of triglycerides, C-reactive protein and coronary heart disease. *Metabolism.* 2010; 59: 1736-1741.
285. Orn S., Manhenke C., Ueland T., et al. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1180-1186.
286. Osmanagaoglu M.A., Okumus B., Osmanagaoglu T. and Bozkaya H. The relationship between serum dehydroepiandrosterone-sulfate concentration and bone mineral density, lipids and hormone replacement therapy in premenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health.* 2004; 13: 993-999.
287. Ossewarde M.E., Bots M.L., van der Schouw Y.T., et al. Plasma and urinary sex hormones are differently related to lipids in healthy postmenopausal women. *Maturitas.* 2003; 44: 181-187.
288. Otten A.M., Maas A.H., Ottervanger J.P., et al. Is the difference between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013; 2: 334-341.
289. Oury T.D., Day B.J. and Carpo J.D. Extracellular superoxide dismutase: a regulator of nitric oxide bioavailability. *Lab Invest.* 1996; 75: 617-636.
290. Ozaki Y., Tanaka A., Komukai K., et al. High-density lipoprotein cholesterol level is associated with fibrous cap thickness in acute coronary syndrome. *Circ J.* 2013; 77: 2982-2989.
291. Page J.H., Ma J., Rexrode K.M., et al. Plasma dehydroepiandrosterone and the risk of myocardial infarction in women. *Clin Chem.* 2008; 54: 1190-1196.
292. Papp A.C., Pinsonneault J.K., Wang d., et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein polymorphisms (CETP) affect mRNA splicing, HDL levels, and sex-dependent cardiovascular risk. *PLoS One.* 2012; 7: e31930.
293. Parashar S, Reid K.J., Spertus J.S., et al. Early menopause predicts angina after myocardial infarction. *Menopause.* 2010; 17: 938-945.

294. Parker L.N., Levin E.R., Lifrak E. T., et al. Evidence of adrenocortical adaptation to severe illness. *J Clin Endocrin Metab.* 1985; 60: 947-952.
295. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T., et al. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102: 2165-2468.
296. Patel D., Jhamnani S., Ahmad S., et al. Discordant association of C-reactive protein with clinical events and coronary luminal narrowing in postmenopausal women: data from the Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) Study. *Clin Cardiol.* 2013; 36: 535-541.
297. Patti G., Pasceri V., Melfi R., et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation.* 2005; 111: 70-75.
298. Pendyala L.K., Torguson R., Loh J.P., et al. Comparison of adverse outcomes after contemporary coronary intervention in women versus men with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2013; 111: 1092-1098.
299. Persky A., Olsson G., Landon C. and de Faire U. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis. Independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J.* 1992; 123: 609-616.
300. Phillips G.B., Pinkernell B.H. and Jing T.Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1994; 14: 701-706.
301. Phillips G.B., Pinkernell B.H. and Jing T.Y. The association of hyperestrogenemia with coronary thrombosis in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 1383-1387.
302. Phillips G.B., Pinkernell B.H. and Jing T. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 695-670.
303. Phillips G.B. Is atherosclerotic cardiovascular disease an endocrinological disorder? The estrogen- androgen paradox. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2708-2711.
304. Pierpoint T. McKeigue P.M., Isaacs A.J., et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51: 581-586.
305. Piro M., Della Bone R., Abbate A., et al. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1057-1065.
306. Pizzi C., Manfrini O., Fontana F. and Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme reductase in cardiac syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation.* 2004; 109: 53-58.
307. Pugh P.J., Channer K.S., Parry H., et al. Bio available levels fall acutely following myocardial infarction with fibrinolytic factor. *Endocr Res.* 2002; 28: 161-173.
308. Puri R., Nissen S.E., Shao M., et al. Sex-related differences of coronary atherosclerosis regression following maximally intensive statin therapy: insights from SATURN. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging.* 2014; 7: 1013-1022.
309. Purohit A., Newman S.P. and Reed M.J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002; 4: 65-69.
310. Quinn M.T., Parthasarathy S., Fong L.G., and Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987; 84: 2995-2998.

311. Rasouli M., Nesarhosseini V., Kiasari A. M., et al. The multiplicative interactions of leukocyte counts with some other factors enhance the prognostic value for coronary artery disease. *Cardiol J.* 2011; 18: 246-253.
312. Rautaharju P.M., Zhou, S., Wong, S., et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol.* 1992; 8: 690–695.
313. Rautaharju P.M., Surawicz B. and Gettes L.S. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standartization and interpretation of electrocardiogram. Part IV: The ST segment, T and U waves and the QT interval. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 982-991.
314. Ray J.G., Vermeulen M.J., Schull M.J. and Redelmeier D.A. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2005; 366: 1797-1803.
315. Ray K.K., Cannon C.P., Cairns R., et al. Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1417–1424.
316. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J.* 2011; 32: 3064-3066.
317. Regitz-Zagrosek V., Lundqvist C.B., Borghi C., et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Enrosed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC), the German Society for Gender Medicine. *Eur Heart J.* 2011; 32: 3147-3197.
318. Reiner Z., Catapano A.L., de Baker G., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: the Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-1818.
319. Retnakaran R. and Shah B.R. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2009; 181: 6-7.
320. Reynolds R.D., Calzadilla S.V., Lee R.V., et al. Spontaneous heart rate, propranolol, and ischaemia-induced ventricular fibrillation in the dog. *Cardiovasc Res.* 1978; 12: 653-658.
321. Rhode L.E., Ducharme A., Arroyo L.H., et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular remodelling after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation.* 1999; 99: 3063-3070.
322. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M., et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101: 2149-2153.
323. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007; 297: 611-619.
324. Riwanto M., Rohrer L., Roschitzki B., et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodelling. *Circulation.* 2013; 127: 891-904.
325. Rocha S., Nabais S., Magalhaes S., et al. Admission glycemia: a predictor of death after acute coronary syndrome in non-diabetic patients? *Rev Port Cardiol.* 2007; 26: 1361-1377.

326. Roden D.M. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21: 1029-1034.
327. Rosenson R.S. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 933-940.
328. Ross R. Atherosclerosis-an inflammation disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.
329. Rossi F. The O₂-forming NADPH oxidase of the phagocytes: nature, mechanisms of activation and function. *Biochim Biophys Acta.* 1986; 853: 65–89.
330. Roszkowska-Gancz M., Kuryowicz A., Polosak J., et al. The -351A/G polymorphism of ESR1 is associated with risk of myocardial infarction but not with extreme longevity. *Clin Chim Acta.* 2010; 411: 1883-1887.
331. Ruige J.B., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., et al. Modest opposite associations of endogenous testosterone and oestradiol with left ventricular remodelling and function in healthy middle-aged men. *Int J Androl.* 2011; 34: e587-593.
332. Ruiz-Sanz J.I., Navarro R., Martinez R., et al. No effect of menstrual cycle on LDL oxidizability and particle size. *Maturitas.* 2007; 57: 253-260.
333. Saba S., Link M.S., Homoud M.K., et al. Effect of low estrogen states in healthy women on dispersion of ventricular repolarization. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 354-356.
334. Saltiki K., Doukas C., Kanakakis J., et al. Severity of cardiovascular disease in women: relation with exposure to endogenous estrogens. *Maturitas.* 2006; 55: 51-57.
335. Sánchez-Rodríguez M.A., Zacarías-Flores M., Arronte-Rosales A., et al. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause* 2012; 19: 361-367.
336. Sandstrom J., Nilsson P., Karlsson K. and Marklund L. 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain. *J Biol Chem.* 1994; 269: 19163-19166.
337. Sare G.M., Gray L.J., and Bath P.M.W. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2031-2041.
338. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G., et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 27–33.
339. Savelieva I., Camm A.J. and Malik M. QT dispersion should be adjusted for age: observations from 1 096 normal subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 33 (Suppl. A): 129A.
340. Scarabin-Carre V., Canonico M., Brailly-Tabard S., et al. High level of plasma estradiol as a new predictor of ischaemic arterial disease in older postmenopausal women: the three-city cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2012; 1: e001388.
341. Schnabel R., Lackner K.J., Rupprecht H.J., et al. Glutathione peroxidase-1 and homocysteine for cardiovascular risk prediction: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1631–1637.
342. Schneider C.A., Voth E., Baer F.M., et al. QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q wave myocardial infarction. *Circulation.* 1997; 96: 3913-3920.
343. Schouten E.G., Dekker J.M., Mepelink P., et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in apparently healthy population. *Circulation.* 1991; 84: 1516-1523.

343. Schwartz G.G., Abt M., Bao W., et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 65: 2267-2275.
344. Sewdarsen M., Vythingum S., Jialal I., et al. Abnormalities in sex hormones are risk factors for premature manifestation of coronary artery disease in South African Indian men. *Atherosclerosis.* 1990; 83: 111-117.
345. Sezer K., Pata O. and Camsari A. Prolonged QT (corrected) dispersion in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Abstracts.* 2009; 20 P629.
346. Shah B.R., Retnakaran R., Booth G.L., et al. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1668–1669.
347. Shih H.H., Zhang S., Cao W., et al. CRP is a novel ligand for the oxLDL receptor LOX-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 296: H1643-1650.
348. Shaw L.J., Bairey Martz C.N., Pepine C.J., et al. Insights from the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: S4-S20.
349. Shaw L.J., Merz N.B., Azziz R., 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 Metab.* 2008; 93: 1276-1284.
350. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER study). *Lancet.* 2002; 360: 1623-1630.
351. Shufelt C., Bretsky P., Almeida C.M., 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.* 2010; 95: 4985-4925.
352. Shwaery G.T., Vita J.A., Keaney J.F., et al. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 β -estradiol requirement for estradiol modification. *Circulation.* 1997; 95: 1378-1385.
353. Singh U., Devarai S. and Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2216-2221.
354. Small M., Lowe G.D.O., Beatstall G.H., et al. Serum oestradiol and ischaemic heart disease relationship with myocardial infarction but not atheroma or hemostasis. *QJM.* 1995; 57: 775-782.
355. Smit J.J., Ottervanger J.P., Slingerland R.J., et al. Comparison of usefulness of C-reactive protein versus white blood cell count to predict outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 446-451.
356. Snabes M.C., Payne J.P., Kopelen H.A., 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.* 1997; 89: 332-339.
357. Soisson V., Brailly-Tabard S., Helmer C., et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas.* 2013; 75: 282-288.

358. Solomon C.G., Hu F.B., Dunaif A., et al. Menstrual cycle irregularity and the risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2013-2017.
359. Spieker L.E., Luscher T.F., Noll G., et al. ET_A - receptors mediate vasoconstriction of large conduit arteries during reduced flow in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 42: 315-318.
360. Spindler S.A., Mahaffey K.W., Gallup D., et al. Relationship between renal function and outcomes in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from SYNERGY. *Int J Cardiol.* 2010; 144: 36-41.
361. Spiro J.R., Digby J.E., Ghimire G., et al. Brachial artery low-flow-mediated constriction is increased early after coronary intervention and reduces during recovery after acute coronary syndrome: characterization of a recently described index of vascular function. *Eur Heart J.* 2011; 32: 856–866.
362. Sredniawa B., Musialik-Lydka A., Psyk S., et al. Dispersion of the QT interval in unstable angina pectoris. *Pol Arch Med Wewn.* 2000; 103: 41-45.
363. Srinivasa A. and Marshall J.M. Effects of cyclooxygenase inhibition on vascular responses evoked in fingers of men and women by ionophoresis of 1- and 2-adrenoreceptor agonists. *J Physiol.* 2011; 589: 4555-4564.
364. Stauffer B.L., Westby C.M., Greiner J.J., et al. Sex differences in endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 298: R261–R265.
365. Stewart S., Carrington M., Pretorius S., et al. Standing at the crossroads between new and historically prevalent heart disease: effects of migration and socio-economic factors in Heart of Soweto cohort study. *Eur Heart J.* 2011; 32: 492–499.
366. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A., et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2203-2216.
367. Stone G.W., Ellis S.G., Colombo A., et al. Stong-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents final 5-year analysis from the TAXUS Clinical Trial Program. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 530-542.
368. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H., et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014; 4: 129: S1-S45.
369. Stork S., Bots M.L., Grobbee D.E. and der Schouw Y.T. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy postmenopausal women. *J Intern Med.* 2008; 264: 245-253.
370. Stralin P. and Marklund S.L. Multiple cytokines regulate the expression of extracellular superoxide dismutase in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2000; 151: 433-441.
371. Stramba-Badiale M., Spagnolo D., Bosi G. and Schwartz P. J. On behalf of the MISNES I. Are gender differences in QTc present at birth? *Am J Cardiol.* 1995; 75: 1278–1281.
372. Stramba-Badiale M., Locati E. H., Martinelli A., et al. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J.* 1997; 18: 1000–1006.
373. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1677–1681.

374. Strehlow K., Rotter S., Wassmann S., et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. *Circ Res.* 2003; 93: 170-177.
375. Stuckey T., Turco M., Cohen D.A., et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the controlled Abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 547-553.
376. Sullivan J.L. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis. *Am Heart J.* 2003; 145: 190-194.
377. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovascular Res.* 2009; 81: 482-490.
378. Swahn E., Alfredson J., Afzal R., et al. Early invasive compared with selective invasive strategy in women with non-ST- elevation acute coronary syndromes: a substudy of the OASIS 5 trial and meta-analysis of previous randomized trials. *Eur Heart J.* 2012; 33: 51-60.
379. Swessenbacher A., Doerler J., Albert H., et al. Sex-related outcome following percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction; data from the Austrian acute PCI registry. *EuroInterv.* 2008; 4: 271-276.
380. Takarada S., Imanishi T., Ishibashi K., et al. The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 3: 766-772.
381. Tamis-Holland J.E., Palazzo A., Stebbins A.L., et al. Benefits of direct angioplasty for women with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J.* 2004; 147: 133-139.
382. Tamoda H., Morimoto K. and Aoki N. Superoxide dismutase activity as a predictor of myocardial reperfusion and salvage in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1996; 131: 849-856.
383. Tamura A., Nono S., Torigoe K., et al. Gender differences in symptoms during 60-seconds balloon occlusion of the coronary artery. *Am J Cardiol.* 2013; 111: 1751-1754.
384. Taniguchi S., Yanase T., Kobayashi K., et al. DHEA markedly inhibits the accumulation of cholesteryl ester in mouse macrophage J774-1 cells. *Atherosclerosis.* 1996; 126: 143 – 154.
385. The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet.* 1967; 124: 1011-1017.
386. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA.* 1995; 273: 199–208.
387. The Writing Group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women; principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321-333.
388. Tizon-Marcos H., Bertrand O.F., Rodes-Cabau J., et al. Impact of female gender and transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy on bleeding and ischemic outcomes. *Am Heart J.* 2009; 157: 740-745.
389. Truong Q.A., Murphy S.A., McCabe C.H., et al. Benefit of intensive statin therapy in women; results from PROVE IT-TIMI 22. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011; 4: 328-336.

390. Tsimikas S., Lau H.K., Han K.R., et al. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoproteins: short-term and long term immunologic responses to oxidised low-density lipoprotein. *Circulation*. 2004; 109: 3164-3170.
391. Tsimikas S., Brilakis E.S., Lennon R.J., et al. Relationship of IgG and IgM autoantibodies to oxidised low density lipoprotein with coronary artery disease and cardiovascular events. *J Lipid Res*. 2007; 48: 425-433.
392. Tsutsui T., Tsutamoto T., Wada A., et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 957-962.
393. Vaccarino V., Rathore S.S., Wenger N.K., et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med*. 2005; 353: 671-682.
394. Van Kesteren P., Asscheman H., Megens J. A., et al. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47: 337-342.
395. Van Noord C., Dorr M., Sturkenboom M. C., et al. The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25: 21-28.
396. Vasselle C., Sciarrino R., Bianchi S., et al. Sex-related differences in association of oxidative stress status with coronary artery disease. *Fertil Steril*. 2012; 97: 414-419.
397. Veradit F.F. and Erel O. Oxidative stress in non-obese women with polycystic ovary syndrome: correlations with endocrine screening parameters. *Gynecol Obstet Invest*. 2008; 65: 233-239.
398. Wang X.L., Adachi T., Sim A.S. and Wilcken D.E.L. Plasma extracellular superoxide dismutase levels in Australian population with coronary artery disease. *Atherosclerosis Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 1915-1921.
399. Wang M., Tsai B.M., Reiger K.M., et al. 17 β -estradiol decreases p38 MAPK-mediated myocardial inflammation and dysfunction following acute ischaemia. *J Mol Cell Cardiol*. 2006; 40: 205-212.
400. Wang X.H., Guo F.M., Li G.P., et al. Prognostic role of brachial reactivity with ST myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2009; 20: 467-472.
401. Warkentin T.E., Sheppard J.I., Sigouin C.S., et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006; 108: 2937-2941.
402. Webb S.J., Geoghegan T.E., Prough R.A., et al. The biological action of dehydroepiandrosterone involves multiple receptors. *Drug Metab Rev*. 2006; 38: 89-116.
403. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O., et al. Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 482-488.
404. Weinbrenner T., Cladellas M., Covas M.I., et al. High oxidative stress in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2003; 168: 99-106.
405. Wexler L. F. Studies of acute coronary syndromes in women-lessons for everyone. *N Engl J Med*. 1999; 341: 275-276.
406. Whang W., Kubzansky L.D., Kawachi I., et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 950-958.

407. Whang W., Julien H.M., Higginbotham L., et al. Women, but not men, have prolonged QT interval if depressed after an acute coronary syndrome. *Europace*. 2012; 14: 267-271.
408. White H.D., Norris R.M., Brown M.A., et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987; 76: 44-51.
409. Wild S., Pierpoint T., McKeigue P. and Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long term follow up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 52: 595-600.
410. Wild R.A., Camina E., Diamante-Kandarakis E., 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 Metab*. 2010; 95: 2038-2049.
411. Williams E.S., Thomas K.L., Broderick S., et al. Race and gender variation in the QT interval and its association with mortality in patients with coronary artery disease: results from the Duke Databank for Cardiovascular Disease (DDCD). *Am Heart J*. 2012; 164: 434-441.
412. Willis K., Cheung M., Slifers S., et al. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-163.
413. Winkelmayr W.C., Fischer M.A., Schneeweiss S., et al. Angiotensin inhibition after myocardial infarction: does drug class matter? *J Gen Intern Med*. 2006; 21: 1242-1247.
414. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST – elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 substudy. *Circulation*. 2004; 109: 580-586.
415. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001-2015.
416. Woodard G.A., Brooks M.M., Barinas-Mitchell E., et al. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's health Across the Nation Heart women. *Menopause*. 2011; 18: 376-384.
417. Worsley R., Robinson P.J., Bell R.J. and Davis S.R. Endogenous estrogen and androgen levels are not independent predictors of lipid levels in postmenopausal women. *Menopause*. 2013; 20: 640-645.
418. Wu T.C., Chen Y.H., Chen J.W., et al. Impaired forearm reactive hyperemia is related to late restenosis after coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 1071–1076.
419. Wu H., Rocks A.J., Leijen F.P., et al. Genetic variation and gender determine bradykinine type 1 receptor responses in human tissue; implications for the ACE-inhibitor-induced effects in patients with coronary artery disease. *Clin Sci (Lond)*. 2014; 126: 441-449.
420. Yamada J., Sakuma M. and Suga T. Induction of peroxisomal beta-oxidation enzymes by DHEA and its sulfate in primary cultures of rat hepatocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1160: 231-236.
421. Yamada H., Yamada Y., Adachi T, et al. Protective role of extracellular superoxide dismutase in hemodialysis patients. *Nephron*. 2000; 84: 218-223.
422. Yasojima K., Schwab C., McGeer E.G. and McGeer P.L. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 2001; 158: 1039-1051.

423. Yasui T., Uemura H., Irahara M., et al. Associations of endogenous sex hormones and sex hormone-binding globulin with lipid profiles in aged Japanese men and women. *Clin Chim Acta*. 2008; 398: 43-47.
424. Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A., et al. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 4565-4573.
425. Yi G., Crook R., Guo X.H., et al. Exercise-induced changes in the QT interval duration and dispersion in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 1998; 63: 271-279.
426. Yin Z.X., Zhou Y.J., Liu X.L., et al. Clinical predictors for progression of nonintervened nonculprit coronary lesions despite low-density lipoprotein cholesterol less than 1,8 mmol/l after successful stent implantation. *Coron Artery Dis*. 2011; 22: 49-54.
427. Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148: 209-214.
428. Zebrack J.S., Anderson J.L., Maycock C.A., et al. Usefulness of high-sensitivity C – reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 145-149.
429. Zehir R., Karabay C.Y., Kocabay G., et al. Myocardial infarction and spontaneous dissection of coronary artery due to oral contraceptive. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011; 12: 448-450.
430. Zhang Y., Ouyang P., Post W.S., et al. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2011; 174: 403–411.
431. Zhang Y.C., Wei J.J., Wang F., et al. Elevated levels of oxLDL correlate positively with CRP in patients with acute coronary syndrome. *Cell Biochem Biophys*. 2012; 26: 365-372.
432. Zhao X.Q., Hatsukami T.S., Hippe D.S., et al. Clinical factors associated with high-risk carotid plaque features as assessed by magnetic resonance imaging in patients with established vascular disease (from the AIM-HIGH Study). *Am J Cardiol*. 2014; 114: 1412-1419.
433. Zheng H.Y., Li Y., Dai W., et al. Imbalance of testosterone/estradiol promotes male CHD development. *Biomed Mater Eng*. 2012; 22: 179-185.
434. Zitzmann M., Brune M., Kornmann B., et al. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 4867-4873.
435. Zoccali C., Mallamaci F. and Tripepi G. Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purif*. 2003; 21: 29–36.

Автроски проекти

1. „Оценка на влиянието на дехидроепиандростерона при остри коронарни синдроми – половообусловени различия.“ Договор № 6 Д/2012 г., „Млад изследовател“, МУ София, 2012.
2. „Роля на антиоксидантния ензим екстрацелуарна супероксиддисмутаза и генетичния полиморфизъм R213G за свързани с пола различия при остър коронарен синдром.“ Договор № 5-Д/2013 г., „Млад изследовател“, МУ София, 2013.

Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд

1. С. Денчев, Н. Семерджиева. Половообусловени различия в протичането и лечението на острите коронарни синдроми. МедикАрт. 2012; 1: 35-42.
2. Н. Семерджиева, С. Денчев, А. Цакова, М. Стойчева. Стероидни хормони при остър коронарен синдром. Медицински преглед. 2015; LI (2): 26-33.
3. Н. Семерджиева, С. Денчев, М. Господинова, Ж. Христова и Т. Кундурджиев. Прогностично значение на индуцираната от понижен кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия при остър коронарен синдром – полови различия. MEDICAL MAGAZINE. 2015; 16: 30-34.

Публикации в издания с импакт фактор

N. Emilova, S. Denchev, R. Abrashev, A. Cakova, M. Stoycheva, E. Krumova. Prognostic Significance of Extracellular Superoxide Dismutase in Acute Coronary Syndrome – Gender-specific Aspects. Proceeding of Bulgarian Academy of Sciences. 2015; 68 (4): 529-537

Научни съобщения на конгреси и симпозиуми

Н.Семерджиева, С. Денчев, А. Цакова, Ж. Христова, В. Лозанов, Р.Абрашев, М. Стойчева. Стероидни хормони и свързани с пола характеристики на острите коронарни синдроми. XIV Национален конгрес по кардиология. Варна, к.к. Златни пясъци. Българска кардиология. Приложение 1. 2014; П 2-5: 18.

На първо място дължа благодарност на проф. д-р Стефан Денчев, за предоставената възможност да разработя темата. Без дългогодишния му опит като преподавател и ръководител в изследователски проекти нямаше да мога да завърша проучването и успешно да го опиша в дисертационен труд.

*Изказвам благодарност на д-р Аделина Цакова и д-р Жулиета Христова-асистенти в Катедра по клинична лаборатория на МУ-София, за изследването нивата на половите хормони и hsCRP, на д-р Радослав Абрашев и неговия екип от Института по микробиология на БАН за определяне активността на екстрацелуарната супероксиддисмутаза при пациентите в проведеното проучване. Особена благодарност дължа на доц. Алексей Савов и екипа му от блестящи български генетици, с помощта на които беше осъществено генотипизирането на групата с остър коронарен синдром по отношение на генния полиморфизъм *esSOD-R213G*. Благодаря на д-р Мариана Господинова – кардиолог, дългогодишен асистент в МУ-София и специалист по ехокардиография за разясняване и практическо обучение в неизвазивния метод за оценка на ендотелната функция – кръворток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия. Искам да отдам заслужено признание на д-р Станислав Цолов и кардиолозите, работещи и в доболничната помощ, благодарение на които успях да проследя оценяваните ретроспективно пациенти в проучването след период от седем години.*