

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИХ ИНТРАМУРАЛЬНОЙ ИННЕРВАЦИИ ПРИ СТРУКТУРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА

Митрофанова Л. Б., Пацюк А. В., Коновалов П. В., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н.

Цель. Провести сравнительный анализ морфометрии предсердий, гистологического строения миокарда предсердий у мужчин и женщин со структурной патологией сердца.

Материал и методы. Материалом исследования послужили данные истории болезни и результатов вскрытия 41 пациента в возрасте от 43 до 88 лет, из них 23 мужчины и 18 женщины; 28 пациентов страдали ишемической болезнью сердца, 10 пациентов — другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, 3 — некардиальной патологией. Проводилась органометрия предсердий в 23 зонах. Парафиновые срезы всех 23 локализаций, а также синусного и атрио-вентрикулярного узлов окрашивались гематоксилином с эозином и по ван Гизону. Проводился морфометрический анализ с определением плотности распределения ганглиев и нервных волокон, относительной площади фиброза и липоматоза, средней относительной площади экспрессии антигенов в ганглиях и нервных волокнах. Был выполнен сравнительный анализ морфометрических и клинических параметров у мужчин и женщин.

Результаты. У мужчин статистически достоверно больше средняя масса сердца, расстояние между нижними легочными венами, толщина стенки левого предсердия между нижними легочными венами, расстояние от устья коронарного синуса до верхней полой вены, высота муфты нижней правой легочной вены ($p < 0,05$). Отмечается так же различие между мужчинами и женщинами в распределение фиброза и жировой ткани в различных отделах предсердий. Максимальная плотность ганглиев у мужчин наблюдается в зоне устья коронарного синуса и между нижними легочными венами, а у женщин — между верхними и нижними легочными венами.

Заключение. Морфометрическое исследование показало, что ремоделирование предсердий при сердечно-сосудистых заболеваниях имеет половые различия, в том числе плотности распределения нервных волокон и ганглиев в различных зонах. Дальнейшее углубленное исследование иннервации

сердца поможет выработать различные подходы к хирургической тактике лечения заболеваний сердца у мужчин и женщин.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 79–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-79-83>

Ключевые слова: половые различия, фибрилляция предсердий, иннервация сердца, нервные волокна.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Пацюк А. В.* — м.н.с., НИЛ нейромодуляции, Коновалов П. В. — к.м.н., н.с. НИЛ патоморфологии, Лебедев Д. С. — д.м.н., зав. НИО аритмологии, Михайлов Е. Н. — д.м.н., зав. НИЛ нейромодуляции.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): patsouk@yandex.ru

АВУ — атриовентрикулярный узел, ВЛВ — верхние легочные вены, ВЛЛВ — верхняя левая легочная вена, ВПЛВ — верхняя правая легочная вена, ВПВ — верхняя полая вена, МПП — межпредсердная перегородка, КС — коронарный синус, НЛВ — нижние легочные вены, НПВ — нижняя полая вена, СУ — синусный узел, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 02.09.2017

Рецензия получена 13.09.2017

Принята к публикации 25.09.2017

GENDER DIFFERENCES OF THE ATRIA REMODELLING AND INTRAMURAL INNERVATION IN STRUCTURAL DISEASES OF THE HEART

Mitrofanova L. B., Patsyuk A. V., Konovalov P. V., Lebedev D. S., Mikhaylov E. N.

Aim. To perform the comparative analysis of atria morphometry and histological composition of myocardium in men and women with structural pathology of the heart.

Material and methods. As the materials, case histories were used and autopsy records of 41 patient, age 43 to 88 y.o., 23 males and 18 females; of those 28 had coronary heart disease, 10 — other cardiovascular disorders, 3 — non-cardiac pathology. Organometry was done of the atria in 23 zones. Paraffin slices of all 23 localizations, as of the sinus and atrio-ventricular nodes were colored with hematoxyline and eosine, and by van Hison. Morphometry was done, with assessment of ganglia and nervous fibers localization density, relative square of fibrosis and lipomatosis areas, mean relative square or antigens expression areas in ganglia and nervous fibers. Comparison was done, of morphometric and clinical parameters in men and women.

Results. In men, there was statistically significantly higher mean cardiac mass, distance between inferior pulmonary veins, thickness of the left atrial wall, the cuff height of inferior right pulmonary vein ($p < 0,05$). It was also noted that men and women have difference in the spread of fibrosis and fatty tissue in different atrial

areas. Maximal density of ganglia in men was at the ostium of coronary sinus and between inferior pulmonary veins, and in women — between superior and inferior pulmonary veins.

Conclusion. Morphometry showed that remodelling of the atria in cardiovascular diseases has its gender differences, including the diversity of nervous fibers localization in various zones. Further in-depth study of cardiac innervation might help to elaborate different approaches to surgical tactics of the heart diseases in men and women.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 79–83

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-79-83>

Key words: gender differences, atrial fibrillation, heart innervation, nervous fibers.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

В настоящее время ведется активный поиск половых различий в ремоделировании и иннервации сердца при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Существует понятие “гендерной

медицины” [1]. Известно, что половой диморфизм определяется различной экспрессией генов, которые есть у обоих полов [2]. Это, как следствие, может приводить к различиям не только в физиологическом

состоянии, но и в течении заболеваний. Женщины более чувствительны к острому стрессу [3]. Опубликованы данные об изменении активности автономной нервной системы в зависимости от фазы менструального цикла [4]. По данным AFFIRM trial, у женщин наблюдаются более выраженные, чем у мужчин, размеры левого предсердия, что приводит к более высокому риску внезапной сердечной смерти [5]. Известно, что женский пол является фактором риска для развития острого нарушения мозгового кровообращения при фибрилляции предсердий [6]. Сообщают о более выраженных симптомах болезни у женщин и, как следствие, более выраженном снижении качества жизни [7]. Предполагаются половые различия иннервации сердца [8].

Результаты катетерной абляции предсердий у женщин хуже, чем у мужчин, как с пароксизмальной, так и с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) [9-11]. У женщин более высокий риск осложнений абляции. К ним относят кровотечение, пульсирующие и инфильтративные гематомы в области пункции магистральных сосудов [12], формирование псевдоаневризм, тампонаду перикарда, инсульт, желудочковые нарушения ритма, хроническую сердечную недостаточность и смерть.

Анализ литературных данных свидетельствует о необходимости клинко-морфологического сопоставления ремоделирования сердца у женщин и мужчин при сердечно-сосудистой патологии в целях разработки различных подходов к консервативной и хирургической тактике ведения пациентов разного пола, в том числе, при лечении ФП.

Цель работы: сравнить морфометрические параметры предсердий и их иннервации у мужчин и женщин, а также сопоставить их с клиническими показателями при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Материал и методы

Материалом исследования послужили данные историй болезни (анамнез жизни и заболеваний, ЭКГ, ЭхоКГ) и результатов вскрытия 41 пациентов, умерших в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» в возрасте от 43 до 88 лет; 23 мужчины и 18 женщин. Из них 28 пациентов страдали ишемической болезнью сердца (основная группа, 15 мужчин и 13 женщин), 10 пациентов — другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, 3 — некардиальной патологией.

Органометрический анализ. Проводилось органометрическое исследование сердца с определением его массы, диаметра устьев легочных вен, высоты мышечных муфт легочных вен, расстояния между верхними, нижними, правыми, левыми легочными венами, толщины стенки левого предсердия между верхними (ВЛВ), нижними легочными венами (НЛВ) и в центральной точке задней стенки левого предсердия, рас-

стояния и толщины стенки между полыми венами, диаметра коронарного синуса (КС) и расстояния от него до верхней (ВПВ) и нижней полых вен (НПВ), а также толщины заднего перешейка межпредсердной перегородки (МПП) (всего 23 морфометрических параметра).

Гистологическое исследование. Полученные препараты были фиксированы в 10% буферизированном растворе формалина. После обезжизивания препаратов в спиртах восходящих концентраций выполнялась заливка их парафином. Выполнялись серийные срезы с использованием ротационного микротомы Leica RM 2125RT. Парафиновые срезы толщиной 2-3 мкм всех перечисленных локализаций, а также синусного (СУ) и атриовентрикулярного узлов (АВУ) окрашивались гематоксилином с эозином и по ван Гизону. Готовые гистологические препараты изучались с помощью обычной световой и поляризационной микроскопии с использованием микроскопа Leica DM 4000.

Гистологические препараты подверглись морфометрическому анализу с определением плотности распределения (количество структур на площадь препарата) ганглиев и нервных волокон, относительной площади фиброза и липоматоза (отношение площади фиброза и липоматоза к площади препарата в процентах) в 23 вышеуказанных зонах предсердий, в СУ и АВУ с использованием анализатора изображения LeicaScore.

В дальнейшем проводился сравнительный анализ морфометрических и клинических параметров у мужчин и женщин.

Статистический анализ. Все непрерывные переменные были выражены как среднее \pm стандартное отклонение и сравнивались с помощью Т-теста в случае, если распределение соответствовало нормальному. Для сравнения непараметрических показателей использовался коэффициент корреляции Спирмена. Анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS 13.0 и 20.0.

Результаты

По результатам проведенного исследования в общей выборке пациентов существенных различий по сопутствующей патологии и возрасту между мужчинами и женщинами не было выявлено (средний возраст мужчин составил 63 ± 15 лет, женщин 66 ± 13 ; $p=0,4$). Однако, по данным ЭКГ у женщин были статистически достоверно короче сегмент PQ и QRS. В данной выборке также можно отметить, что у женщин больше фракция выброса ($53,61\% \pm 2,91$ против $34,21\% \pm 2,99$) (табл. 1).

Анализ органометрических показателей. При анализе органометрических показателей было выявлено, что у мужчин статистически достоверно больше средняя масса сердца, расстояние между НЛВ, толщина

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов

Характеристика	Мужчины (23)	Женщины (18)
Возраст, лет	63±15	66±13
Ишемическая болезнь сердца, количество	15	13
Острый инфаркт миокарда, количество	14	9
Соединительнотканная дисплазия, количество	2	1
Ревматическая болезнь сердца, количество	1	2
Дилатационная кардиомиопатия, количество	2	0
Миокардит/эндокардит, количество	2	0
Фибрилляция предсердий, количество	7	8
Другая патология, количество	1	4
ФВ, %	34,21±2,99*	53,61±2,91*
PQ, мс	197,6±12,3*	153,5±6,9*
QRS, мс	111±6,2*	95,83333±6,8*
QT, мс	391,6667±26,06	398±16,03

Примечание: * — статистически достоверное различие параметров у мужчин и женщин ($p < 0,05$).

Таблица 2

Органометрические показатели предсердий у мужчин и женщин

Зоны измерений	Мужчины (23)	Женщины (18)	p
Масса сердца, гр	600,0±24,3	472,8±23,7	p>0,05
Высота мышечной муфты верхней левой легочной вены, см	0,695±0,09	0,47±0,11	p>0,05
Диаметр устья верхней правой легочной вены, см	1,43±0,09	1,375±0,12	p>0,05
Высота мышечной муфты верхней правой легочной вены, см	0,4±0,11	0,283±0,06	p>0,05
Диаметр устья нижней левой легочной вены, см	1,25±0,097	1,1±0,07	p>0,05
Высота мышечной муфты нижней левой легочной вены, см	0,510±0,11	0,34±0,04	p>0,05
Диаметр устья нижней правой легочной вены, см	1,31±0,13	1,427±0,1	p>0,05
Высота мышечной муфты нижней правой легочной вены, см	0,47±0,063	0,35±0,06	p>0,05
Расстояние между устьями ВЛВ, см	5,08±0,42	3,9±0,3	p>0,05
Расстояние между устьями НЛВ, см	4,52±0,34	3,6±0,2	P<0,05
Расстояние между устьями ВЛВ и НЛВ, см	2,65±0,22	2,13±0,12	p>0,05
Расстояние между устьями правых легочных вен, см	2,37±0,34	1,75±0,15	p>0,05
Расстояние между устьями левых легочных вен, см	1,9±0,35	1,1±0,15	>0,05
Толщина стенки между устьями ВЛВ, см	0,22±0,04	0,15±0,01	p>0,05
Толщина стенки между устьями НЛВ, см	0,17±0,02	0,12±0,01	P<0,05
Толщина стенки между устьями ВЛВ и НЛВ, см	0,18±0,01	0,14±0,01	p>0,05
Расстояние между ВПВ и НПВ, см	6,21±0,25	6,05±0,35	p>0,05
Толщина стенки правого предсердия между ВПВ и НПВ, см	0,113±0,01	0,1±0,01	P>0,05
Диаметр устья КС, см	1,16±0,08	1,1±0,06	P>0,05
Расстояние между КС и ВПВ, см	6,86±0,21	6,0±0,03	P<0,05
Расстояние между КС и НПВ, см	2,7±0,265	2,84±0,25	P>0,05
Толщина заднего перешейка МПП, см	0,53±0,05	0,42±0,03	P>0,05

стенки левого предсердия между НЛВ, расстояние от устья КС до ВПВ, высота мышечной муфты нижней правой легочной вены (табл. 2).

При анализе морфометрических показателей пациентов с ФП, было выявлено, что в данной группе расстояние от устья КС до ВПВ достоверно больше, чем в группе пациентов без нее ($p < 0,05$). У них была выявлена достоверная отрицательная корреляция между фракцией выброса (ФВ) и высо-

той мышечной муфты нижней левой легочной вены ($r = -0,4$, $p < 0,05$).

В общей выборке была определена корреляционная связь между массой сердца и высотой мышечной муфты нижней левой легочной вены, расстоянием между ВЛВ, расстоянием между НЛВ и ВЛВ, а также расстоянием от устья КС до ВПВ ($r > 0,6$, $p < 0,05$).

Анализ гистологических данных. При анализе гистологических данных было выявлено, что у муж-

Таблица 3

Относительная плотность фиброза и липоматоза в различных зонах предсердий у мужчин и женщин

Фиброз/липоматоз/зоны измерений	Мужчины	Женщины	p
Фиброз между устьями ВЛВ, %	12,07±1,16	13,2±1,77	p>0,05
Липоматоз между устьями ВЛВ, %	3,3±1,47	4,43±1,37	P<0,05
Фиброз между устьями НЛВ, %	11,5±1,10	11,6±1,66	p>0,05
Липоматоз между устьями НЛВ, %	2,07±1,18	0,67±0,32	p>0,05
Фиброз между устьями ВЛВ и НЛВ, %	11,9±1,42	11,52±1,31	p>0,05
Липоматоз между устьями ВЛВ и НЛВ, %	1,85±0,79	1,74±0,55	p>0,05
Фиброз между устьями ВПВ и НПВ, %	23,63±2,90	19,17±3,04	P<0,05
Липоматоз между устьями ВПВ и НПВ, %	15,915±2,35	17,19±3,19	p>0,05
Фиброз в зоне устья КС, %	14,65±1,69	13,76±1,35	p>0,05
Липоматоз в зоне устья КС, %	7,16±1,83	6,50±2,62	P<0,05
Фиброз в заднем перешейке МПП, %	10,8±1,19	11,30±1,10	p>0,05
Липоматоз в заднем перешейке МПП, %	8,4±2,55	6,67±1,53	p>0,05

Таблица 4

Сравнительная характеристика распределения нервных волокон и ганглиев

Зона измерений	Мужчины	Женщины	p
ВЛЛВ (ганглии)	0,001±0,005	0,0077±0,003	p>0,05
ВЛЛВ (Н/вол)	0,31±0,047	0,283±0,03	p>0,05
ВПЛВ (ганглии)	0,004±0,002	0,0066±0,003	p>0,05
ВПЛВ (Н/вол)	0,236±0,03	0,26±0,04	p>0,05
НЛЛВ (ганглии)	0,010±0,004	0,007±0,003	p>0,05
НЛЛВ (Н/вол)	0,461±0,68	0,429±0,09	p>0,05
НПЛВ (ганглии)	0,012±0,006	0,003±0,001	p>0,05
НПЛВ (Н/вол)	0,252±0,03	0,323±0,04	p>0,05
ВЛВ стенка (ганглии)	0,0123±0,003	0,014±0,005	p>0,05
ВЛВ стенка (Н/вол)	0,3625±0,04	0,474±0,07	p>0,05
НЛВ стенка (ганглии)	0,0144±0,009	0,02±0,005	P<0,05
НЛВ стенка (Н/вол)	0,422±0,11	0,6±0,09	p>0,05
ВЛВ и НЛВ (ганглии)	0,0091±0,003	0,01±0,004	p>0,05
ВЛВ и НЛВ (Н/вол)	0,363±0,044	0,41±0,055	p>0,05
ВПВ и НПВ (ганглии)	0,038±0,006	0,040±0,005	p>0,05
ВПВ и НПВ (Н/вол)	0,37±0,04	0,607±0,07	P<0,05
КС (ганглии)	0,051±0,008	0,045±0,008	p>0,05
КС (Н/вол)	0,39±0,049	0,55±0,07	P<0,05
МПП (ганглии)	0,016±0,001	0,016±0,003	p>0,05
МПП (Н/вол)	0,31±0,02	0,438±0,057	p>0,05
СУ (ганглии)	0,01±0,002	0,01±0,004	p>0,05
СУ (Н/вол)	0,26±0,03	0,267±0,044	p>0,05
АВУ (ганглии)	0,01±0,008	0	p>0,05
АВУ (Н/вол)	0,05±0,012	0,04±0,01	p>0,05

чин относительная плотность фиброза больше между полыми венами, а жировой ткани — в устье КС. У женщин относительная плотность жировой клетчатки больше между ВЛВ (табл. 3).

Максимальная плотность ганглиев у мужчин наблюдалась в зоне устья КС и между НЛВ (p<0,05), а у женщин — между ВЛВ и НЛВ, в то время как достоверных различий между мужчинами и женщинами по максимальной плотности распределения нервных волокон не было. Минимальная плотность ганглиев у обоих полов была выявлена в зоне АВУ (p<0,05 при сравнении с другими зонами). Минимальная плотность нервных волокон у мужчин наблюдалась в той же зоне, а у женщин — в зоне СУ (p<0,05 при сравнении

с другими зонами) (табл. 4). У женщин была выявлена отрицательная корреляция между плотностью нервных волокон и липоматозом: r=-0,5, p<0,05. Соотношение фиброзной ткани к жировой у мужчин составляло 1:2,5, а у женщин — 1:4,6.

В группе пациентов с ФП относительная плотность фиброза была достоверно выше между НЛВ, чем у пациентов без ФП (14,6±1,8 мм² против 9,8±0,9 мм², соответственно, p<0,05). При этом, плотность нервных волокон и ганглиев во всех 23 исследованных зонах не отличалась от таковой у пациентов без ФП.

В общей выборке была выявлена положительная корреляционная связь между ФВ и плотностью нервных волокон в устье КС и верхней правой легочной

вены (ВПЛВ) ($r > 0,5$, $p < 0,05$), а также отрицательная корреляционная связь между массой сердца и плотностью нервных волокон в зоне между ВЛВ ($r = -0,03$, $p < 0,05$) и относительной плотностью жировой клетчатки между ВЛВ ($r = -0,034$, $p < 0,05$). Между плотностью ганглиев и нервных волокон отмечалась положительная корреляционная связь ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Не было выявлено связи плотности нервных волокон и ганглиев с возрастом, фиброзом, липоматозом.

Обсуждение

В данной работе впервые проводилось сравнение морфометрических параметров ремоделирования предсердий и их иннервации у мужчин и женщин при сердечно-сосудистой патологии.

Обнаружены половые различия морфологических показателей при заболеваниях сердца: у мужчин статистически достоверно больше средняя масса сердца, расстояние между НЛВ, толщина стенки левого предсердия между НЛВ, расстояние от устья КС до ВПВ, высота муфты нижней правой легочной вены. Различия в морфометрических показателях между мужчинами и женщинами могут определяться исходно различным фенотипом, который развивается под влиянием различного гормонального фона [2]. Полученные в этом исследовании данные, возможно, противоречат ранее опубликованной информации. Так, по данным Affirm Trial при ФП именно женский пол ассоциирован с увеличением размеров левого предсердия [5].

У мужчин относительная плотность фиброза больше между полыми венами, а жировой ткани — в зоне устья КС. Максимальная плотность ганглиев у мужчин наблюдалась в зоне устья КС и между НЛВ, а у женщин — между ВЛВ и НЛВ. Соотношение фиброзной ткани к жировой в зоне КС у мужчин составляло 1:2,5, а у женщин 1:4,6. В то же время,

известно, что женщины с длительно персистирующей ФП более склонны к фиброзу ремоделированию миокарда левого предсердия, чем мужчины, что, в свою очередь, может приводить к снижению эффективности катетерной абляции у женщин [13].

В нашем исследовании впервые было выявлено, что максимальная иннервация наблюдается не в специализированных структурах проводящей системы сердца, а в зоне КС и между устьями легочных вен, что противоречит ранее опубликованным данным [14]. Тем не менее, эти авторы отмечают снижение плотности нервных волокон, экспрессирующих ацетилхолинэстеразу в направлении от СУ к АВУ.

При сравнении клинических параметров пациентов было выявлено, что у женщин статистически достоверно короче сегмент PQ и QRS. Эти данные соответствуют работам иностранных авторов [12]. Однако, выявить связь подобных различий с морфологическим строением миокарда предсердий не удалось.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является высокая трудоемкость выполнения гистологического исследования за счет большого числа срезов при относительно небольшой выборке пациентов. В силу этого, не удалось набрать большее число пациентов для более подробного определения половых различий при конкретной кардиальной нозологии.

Заключение

Морфометрическое исследование показало, что ремоделирование предсердий при сердечно-сосудистых заболеваниях имеет половые различия, в том числе, в плотности распределения нервных волокон и ганглиев в различных зонах. Дальнейшее углубленное исследование иннервации сердца поможет выработать различные подходы к хирургической тактике лечения заболеваний сердца у мужчин и женщин.

Литература

- Regitz-Zagrosek V. Gender and cardiovascular diseases: Why we need gender medicine. *Internist (Berl)*. 2017 Mar 13. DOI: 10.1007/s00108-017-0214-3.
- Moran G, Petrokovski S. The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. *BMC Biol*. 2017; 15: 7. DOI: 10.1186/s12915-017-0352-z.
- Modena MG, Pettorelli D, Lauria G, et al. Gender Differences in Post-Traumatic Stress. *Biores Open Access*. 2017 Feb 1; 6 (1): 7-14. DOI: 10.1089/biores.2017.0004.
- Huang SC, Wong AM, Ho CW, et al. Comparison of cardiac autonomic nervous system disturbed by sleep deprivation in sex and menstrual phase. *Chin J Physiol*. 2015 Apr 30; 58 (2): 114-23. DOI: 10.4077/CJP.2015.BAD287.
- Proietti M, Raparelli V, Basili. Relation of female sex to left atrial diameter and cardiovascular death in atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 15; 207: 258-63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.169.
- Chapa DW, Akintade B, Thomas SA, Friedmann E. Gender differences in stroke, mortality, and hospitalization among patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Heart Lung*. 2015 May-Jun; 44 (3): 189-98. DOI: 10.1016/j.hrtng.2015.01.008.
- Patsyuk AV, Abramov ML, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Gender aspects in catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study of efficacy, safety of the procedure and quality of life of the patients. *Translational Medicine*. 2016; 3 (3): 34-41. (In Russ.) Пацюк А.В., Абрамов М.Л., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. Гендерные особенности интервенционного лечения фибрилляции предсердий: проспективное исследование эффективности, безопасности вмешательства и качества жизни пациентов. *Трансляционная медицина*. 2016; 3(3): 34-41. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-3-34-41.
- Jones PP, Snitker S, Skinner JS. Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: Effect of body fat distribution. *Am J Physiol* 1996; 270: E363-E366.
- Michelena HI, Powell BD, Brady PA. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gen Med*. 2010; 7 (3): 206-17. DOI: 10.1016/j.genm.2010.06.001.
- Brembilla-Perrot B, Huttin O, Manenti V. Sex-related differences in peri- and post-ablation clinical data for patients with atrial flutter. *Intern J. of Cardiol*. 2013; 168: 1951-54. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.088.
- Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Natale A. Outcome of Invasive Electrophysiological Procedures and Gender: Are Males and Females the Same? *J of Cardiovasc Electrophysiology*. 2011; 22 (5): 605-612. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01920.x.
- Mikhaylov EN, Lebedev DS, Pokushalov EA, et al. Outcomes of cryoballoon in high- and low-volume atrial fibrillation ablation centres: a Russian pilot survey. *BioMed Research International*. 2015. T. 2015. DOI: 10.1155/2015/591603.
- Li Z, Wang Z, Yin Z, Zhang Y, et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget*. 2017 Mar 17. DOI: 10.18632/oncotarget.16342.
- Chow LTC, Chow SSM, Anderson RH. Autonomic Innervation of the Human Cardiac Conduction System: Changes from Infancy to Senility — an Immunohistochemical and Histochemical Analysis. *Anatomical Record* 2001; 264: 169-82.