

## ЕСТРОГЕН И ИСХЕМИЈСКА БОЛЕСТ СРЦА КОД ЖЕНА

Весна СТЕВИЋ-ГАЈИЋ<sup>1</sup>, Милорад БОРЗАНОВИЋ<sup>2</sup>, Радмила ОБРЕНОВИЋ<sup>3</sup>,  
Јеленка НИКОЛИЋ<sup>4</sup>, Олгица ЛЕПОПОЈИЋ<sup>1</sup>, Љубица ЋИЊИЋ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Здравствени центар Крушевац; <sup>2</sup>Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд; <sup>3</sup>Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд; <sup>4</sup>Институт за биохемију, Медицински факултет, Ниш

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Исхемијска болест срца (ИБС) се код особа оба пола јавља под утицајем истих фактора ризика, али је знатно ређа код жена, што се углавном приписује заштитном дејству естрогена.

**Циљ рада** Како савремена истраживања указују на све чешћу појаву ИБС код особа женског пола, циљ ове студије је испитивање односа нивоа естрогена и осталих клиничких и биохемијских параметара значајних за њену појаву.

**Метод рада** Анализиран је однос нивоа естрогена и учесталости гојазности, дијабетеса, артеријске хипертензије и нивоа укупног, *HDL*, *LDL* и *VLDL* холестерола, триглицерида, *Lp(a)*, апопротеина *A* и *B* и *PAI-1* код 50 пременопаузних и постменопаузних болесница лечених од ИБС у Дому здравља Крушевац, у периоду од јануара до децембра 2002. године.

**Резултати** Умањене концентрације естрогена установљене су код 22 (44%) испитанице. Код њих није установљена значајно чешћа појава дијабетеса, гојазности и ризичних вредности липидних фракција највећег атерогеног потенцијала (укупног и *LDL* холестерола, *Lp(a)*, апопротеина *B*), док су концентрације *PAI-1*, триглицерида и *HDL* холестерола ниже у овој групи, уз сигнификантну корелацију нивоа естрогена и *PAI-1* ( $T=0,32, p<0,05$ ).

**Закључак** Упркос свим досадашњим истраживањима, многобројна питања везана за повећану инциденцију ИБС код пременопаузних жена остају отворена. Једно од њих је, свакако, узрокују ли инциденцију смањена синтеза естрогена, смањена експресија естрогенских рецептора, њихове измењене функције, или можда истовремено дејство фактора полно недетерминисаних ризика, којима се елиминише заштитно дејство овог хормона.

**Кључне речи:** исхемијска болест срца; жене; естроген

### УВОД

Исхемијска болест срца (ИБС), као последица хиперфузије миокарда изазване дискрепанцијом између његових тренутних потреба и снабдевености кисеоником, најчешће је узрокована коронарном атеросклерозом. Како је учесталост појаве ове болести у сталном порасту, она се сматра најзначајнијим обољењем савременог човечанства.

Бројне конвенционалне студије првенствено су, због њихове доминације у инциденцији, испитивале проблем ИБС код мушкараца, док су први респектабилни резултати о коронарној болести код жена произашли из Фремингемске студије из 1989. године [1]. Она је указала на везу превремене (јатрогене или идиопатске) менопаузе и ИБС, као и то да хормонска супституциона терапија (ХСТ) редукује појаву кардиоваскуларних болести код жена старости између 40 и 59 година. Резултати новијих интервентних студија примене ХСТ код жена у постменопаузи су у погледу редукције кардиоваскуларног ризика још увек контроверзни. Прве су студије указале на њен позитиван утицај на умањење ендотелне дисфункције и липидни статус, али и на истовремени пораст учесталости тромбоемболијских компликација. Дугорочна плацебо контролисана студија *HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)* [2] предочила је позитиван ефекат ХСТ коришћеног у превенцији коронарних догађаја дуже од 2 године, који се у студији *HERS II* изгубио након петогодишњег праћења [3]. Повећани ефекти супституционе терапије на липидни статус, вредности крвног притиска и функцију леве коморе израженији су код жена непушача него код пушача [4].

Иако се ИБС код особа оба пола јавља под утицајем истих фактора ризика, сва досадашња истраживања указују да се болест знатно ређе јавља код жена. Тако, мушкарци старости између 35 и 55 година пет пута чешће оболевају, а укупни ризик обољења је једнак за жене одређене старости и 10 година старије мушкарце, с тим да се тек у осмој деценији живота инциденција болести код оба пола изједначава [5,6]. Са друге стране, код жена је запажена чешћа појава прогностички неповољнијих форми болести и компликација након кардиохируршких интервенција, што овом проблему даје нарочит значај [7]. Мања подложност ИБС жена у репродуктивном периоду приписује се заштитним дејствима естрогена, оствареним на више начина [8, 9]:

1. ефекти на концентрацију липопротеина:
  - повећавају ниво *HDL* холестерола и апопротеина *A*,
  - снижавају ниво *LDL* холестерола, апопротеина *B* и липопротеина (*a*) (*Lp(a)*);
2. васкуларни ефекти:
  - повећавају протоком узроковану вазодилатацију, ослобађање азот-мооксида (*NO*) из ендотелних ћелија, продукцију простаглицина, унос калијума и ангиогенезу,
  - умањују ослобађање ендотелног констрикционог чиниоца (*EDCF*) и вазоконстрикцију узроковану ангиотензином 2;
3. остали ефекти:
  - повећавају сензитивност ћелија на инсулин и ниво ткивног плазминоген активатора (*TPA*),
  - смањују вискозност плазме, ниво фибриногена, хомоцистеина и плазминоген активатор инхибитора (*PAI-1*),

- инхибирају пролиферацију и миграцију васкуларних глатких мишићних ћелија, агрегацију тромбоцита и експресију адхезионних молекула за инфламаторне ћелије,
- остварују антиоксидативно и антагонистичко дејство на калцијумове канале.

### ЦИЉ РАДА

Савремена сазнања указују на пораст инциденције ИБС код особа средње и млађе старосне доби, а посебан значај се придаје податаку да од ње све чешће оболевају жене, код којих се чешће јављају тежи и прогностички неповољнији облици болести. Како се естроген сматра доминантним заштитним фактором за појаву ИБС код жена, циљ ове студије је испитивање хормонског статуса жена оболелих од ИБС и утврђивање односа нивоа естрогена и осталих биохемијских параметара значајних за појаву и патогенезу болести.

### МЕТОД РАДА

Анализом је обухваћено по 25 пременопаузних и постменопаузних болесница са било којим обликом исхемијске болести срца, које су се јавиле кардиолошким одељем интерног одељења крушевачке болнице или Здравственој станици Дијагностичког центра Дома здравља Крушевац у периоду од јануара до децембра 2002. године.

Сва биохемијска испитивања код пременопаузних болесница обављана су четрнаестог дана од почетка циклуса. Степен ухрањености испитаница процењиван је на основу индекса телесне масе (*Body Mass Index – BMI*), добијеног количником телесне масе (изражене у килограмима) и квадрата телесне висине (изражене у метрима). Процена значајности разлике између нивоа анализираних параметара и менопаузног статуса и нивоа естрогена вршена је применом Студентовог *t*-теста, значајност разлике учесталости варијабли процењивана је  $\chi^2$ -тестом, а корелација естрогена и осталих параметара тестом Колмогорова и Смирнова.

### РЕЗУЛТАТИ

Анализом су обухваћене особе старости између 40 и 72 године, већином (90%) са градског подручја. Половина испитаница су, у погледу стручне спреме, стекле средњошколско образовање, а приближно по четврт испитиваног узорка су сачињавале особе нижег или вишег образовног нивоа. По занимању су готово половина свих испитаница биле административне раднице, док су остале биле пензионерке, домаћице или, ретко, производне раднице. Карактеристике испитиване групе приказане су у табели 1.

Код свих је испитаница утврђено присуство најзначајнијих клиничких фактора ризика за појаву ИБС и одређени нивои кључних биохемијских мар-

ТАБЕЛА 1. Карактеристике испитиване групе.  
TABLE 1. Characteristics of the observed group.

Параметар Parameter	Број болесника Number of patients	%	
Старост (година) Age (years)	40-49	20	40
	50-59	21	42
	≥60	9	18
Интервал Interval	40-72		
	Просечно Medium	51	
Школска спрема Qualifications	Основна Elementary	13	26
	Средња Secondary	24	48
	Висока College university	13	26
Место боравка Residence	Град Town	45	90
	Село Village	5	10
Статус Status	Пременопаузни Premenopausal	25	50
	Постменопаузни Postmenopausal	25	50
Врста исхемијске болести срца Type of ischemic heart disease	Стабилна ангина пекторис Stable angina	24	48
	Акутни коронарни синдроми Acute coronary syndromes	26	52
Укупно Total	50	100	

ТАБЕЛА 2. Референтне вредности испитиваних биохемијских параметара.

TABLE 2. Reference values of tested biochemical parameters.

Параметар Parameter	Ниво Level		
	Низак Low	Нормалан Normal	Повишен High
Гликемија (mmol/l) Glycemia (mmol/l)	≤3.88	3.89-5.83	≥5.84
PAI-1 (g/l)	-	≤3.5	>3.5
Apo A (g/l)	≤1.499	1.5-2.200	>2.200
Apo B (g/l)	≤0.599	0.6-1.500	>1.500
Lp(a) (g/l)	≤0.250	0.251-0.5	>0.5
Параметар Parameter	Ризик Risk		
	Одсутан Absent	Умерен Medium	Висок High
Холестерол (mmol/l) Cholesterol (mmol/l)	<5.30	5.30-6.19	≥6.2
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	≤1.79	1.8-2.39	≥2.4
HDL холестерол (mmol/l) HDL cholesterol (mmol/l)	>1.30	0.9-1.30	<0.90
LDL холестерол (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l)	≤3.50	3.51-4.10	≥4.11
VLDL холестерол (mmol/l) VLDL cholesterol (mmol/l)	≤0.814	0.815-1.09	≥1.1

PAI – инхибитор активатора плазминогена; Lp(a) – липопротеин (a)  
PAI – plasminogen activator inhibitor; Lp(a) – lipoprotein (a)

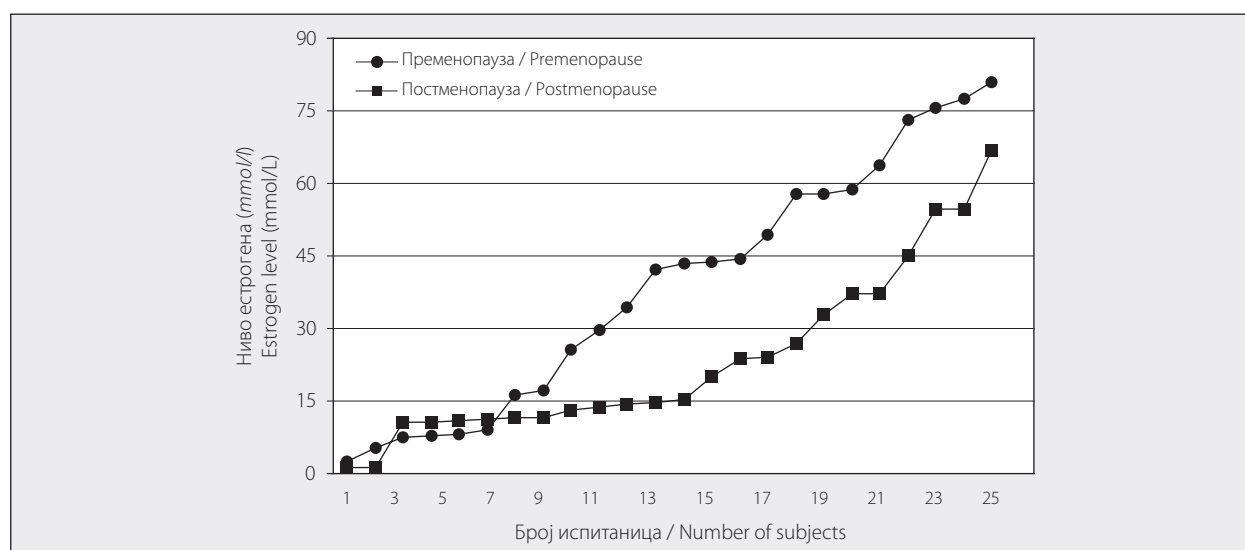
кера атеросклерозе, чије су референтне вредности приказане у табели 2.

Нивои естрогена испитаница приказани су на графикаону 1. Сnižене концентрације (испод  $30 \text{ pg/ml}$  за пременопаузне, односно испод  $15 \text{ pg/ml}$  за постменопаузне) установљене су код готово половине (22-44%) испитаница, подједнако често у обе групе. Просечне вредности код млађих ( $39,4 \text{ pg/ml}$ ) и старијих ( $23,5 \text{ pg/ml}$ ) испитаница налазе се близу доње границе референтних, уз сигнификантну разлику у односу на њихов менопаузни статус ( $T=2,6, p<0,05$ ).

Одређена је заступљеност клиничких фактора ризика за појаву ИБС (Табела 3): дијабетес мелитуса, дислиппротеинемија, артеријске хипертензије и гојазности. Ни за један од ових параметара нису установљене статистички значајне разлике учесталости у односу на менопаузни статус и ниво естрогена испитаница. Дијабетес је најчешће (у 60% случа-

јева) дијагностикован код пременопаузних испитаница са сниженим нивоом естрогена, код којих су и просечне концентрације гликемије ( $7,04 \text{ mmol/l}$ ) највише. Дислиппротеинемије представљају најчешће идентификован фактор ризика (68%), што је двоструко чешће него у општој популацији. Њихова учесталост је највећа (92%) код постменопаузних испитаница са нормалним нивоом естрогена. Артеријска хипертензија дијагностикована је код 64%, а гојазност код 74% испитаница. Хипертензија се најређе (40%) јавља код млађих испитаница са сниженим вредностима естрогена, али је у овој групи највећа учесталост изражене гојазности, па је и њихов  $BMI$  највиши ( $28,51 \text{ kg/m}^2$ ).

Одређени су и биохемијски фактори ризика: нивои укупног,  $HDL$ ,  $LDL$  и  $VLDL$  холестерола, триглицерида,  $Lp(a)$ , апопротеина А и В и  $PAI-1$ . Нису установљене статистички значајне разлике њихових



ГРАФИКОН 1. Нивои серумског естрогена испитаница.  
GRAPH 1. Serum estrogen levels of subjects.

ТАБЕЛА 3. Однос нивоа естрогена и учесталости клиничких фактора ризика код испитаница.  
TABLE 3. Relation between estrogen level and frequency of clinical risk factors in subjects.

Менопауза Menopause	Пременопаузне Premenopausal				Постменопаузне Postmenopausal				Укупно Total			
	Снижен Lower		Нормалан Normal		Снижен Lower		Нормалан Normal		Снижен Lower		Нормалан Normal	
Естроген Estrogen	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Фактор ризика Risk factor												
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	6	60	4	27	4	33	6	46	10	45	10	36
Гликемија ( $\text{mmol/l}$ ) Glycaemia ( $\text{mmol/l}$ )	7.04		5.61		6.00		6.96		6.47		6.24	
Дислиппротеинемија Dyslipoproteinemia	6	60	8	53	8	67	12	92	14	64	20	71
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	4	40	10	67	9	75	9	69	13	59	19	68
Гојазност Obesity	8	80	9	60	8	67	12	92	16	73	21	75
Индекс телесне масе ( $\text{kg/m}^2$ ) Body Mass Index ( $\text{kg/m}^2$ )	28.51		28.46		26.98		28.05		27.67		28.27	
Укупно Total	10	100	15	100	12	100	13	100	22	100	28	100

N – број болесница  
N – number of patients

концентрација у односу на менопаузни статус и ниво естрогена испитаница, што је приказано на табели 4. Постменопаузне особе имају нешто неповољнији липидни профил и више вредности PAI-1. Испитанице са сниженим концентрацијама естрогена имају ниже нивое триглицерида и PAI-1, а више нивое LDL холестерола. Уочене су несигнификантне корелације нивоа естрогена и триглицерида, HDL и VLDL холестерола и апопротеина A (позитивне), односно апопротеина A (негативне) са апопротеином B, укупним и LDL холестеролом и Lp(a). Једино се корелација између нивоа естрогена и PAI-1 ( $T=0,32$ ,  $p<0,05$ ) истакла значејем, док се код млађих испитаница однос са HDL холестеролом примакао граници значајности ( $T=0,29$ ,  $p>0,05$ ).

## ДИСКУСИЈА

Коронарна атеросклероза је болест мултифакторијалне етиологије и комплексне патогенезе. Њен настанак се углавном објашњава базичним (липидна, тромбогена) и актуелним (инфламаторна, имунолошка, метаболичка) теоријама којима су обухваћени сви биохемијски параметри анализирани у овој студији. Због постојања тренда сталног пораста инциденције савремена кардиологија све више у фокус свог интересовања поставља проблем ИБС код жена, са посебним освртом на улогу естрогена у њеном настанку, што је и предмет ове студије.

Снижене концентрације естрогена установљене су код готово половине испитаница са ИБС, што ука-

зује на значајну улогу овог хормона у патогенези болести. Како се ниво естрогена прогресивно смањује старењем, његове је вредности код постменопаузних жена тешко интерпретирати. Међутим, његове ниске концентрације код особа у репродуктивном периоду повећавају ризик за развој атеросклерозе и њених манифестација. Новије студије Лосорда (Losordo) [10], Мансура (Mansur) [11] и других указују и на значајан утицај смањене експресије и модулације, односно измењене функције естрогенских рецептора код пременопаузних жена са атеросклерозом, што додатно умањује дејство већ сниженог естрогена у овој групи.

Вероватно је то што је ограничен број испитаница био укључен у студију онемогућило установљавање статистички значајне разлике учесталости анализираних клиничких и биохемијских фактора ризика за појаву ИБС у односу на њихов менопаузни статус и ниво естрогена. Код особа са сниженим концентрацијама естрогена запажено је чешће присуство гојазности, дијабетеса и ризичних концентрација најзначајнијих иницијатора атеросклерозе: укупног и LDL холестерола, Lp(a) и апопротеина B. Од посебног значаја би могао бити однос естрогена и Lp(a), чија је продукција генетски детерминисана, а концентрација у серуму релативно константна и рефрактарна на дијету и конвенционалне хиполипемике. Постојање инверзне корелације њихових нивоа могао би индиковати примену ХСТ у превенцији ИБС код жена са повишеним вредностима Lp(a).

Однос естрогена са комплексним прокоагулантно-фибринолитичким системом сагледан је кроз ни-

**ТАБЕЛА 4.** Однос нивоа естрогена и биохемијских фактора ризика код испитаница.  
**TABLE 4.** Relation between estrogen level and frequency of biochemical risk factors in subjects.

Менопауза Menopause	Пременопаузне Premenopausal				Постменопаузне Postmenopausal				Укупно Total				
	Снижен Lower		Нормалан Normal		Снижен Lower		Нормалан Normal		Снижен Lower		Нормалан Normal		
Естроген Estrogen													
Липиди Lipid	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Холестерол (mmol/l) Cholesterol (mmol/l)	>5.29	10	100	13	87	11	92	13	100	21	95	26	93
	X̄	6.58		6.50		7.08		7.18		6.85		6.82	
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	>1.79	5	50	8	53	5	42	7	54	10	45	15	54
	X̄	1.81		2.04		1.99		2.99		1.91		2.48	
HDL (mmol/l)	<1.30	8	80	11	73	8	80	9	69	16	73	20	71
	X̄	1.01		1.24		1.32		1.24		1.18		1.24	
LDL (mmol/l)	>3.50	9	90	10	67	10	83	13	100	19	86	23	82
	X̄	4.79		4.34		4.88		4.94		4.84		4.62	
VLDL (mmol/l)	>0.81	5	50	8	53	5	42	7	54	10	45	15	54
	X̄	0.825		0.926		0.900		1.253		0.866		1.078	
Lp(a) (g/l)	>0.25	3	30	2	13	4	33	4	31	7	32	6	21
	X̄	0.192		0.118		0.271		0.186		0.235		0.149	
Апо А (g/l)	<1.50	2	20	3	20	4	33	2	15	6	27	5	18
	X̄	1.72		1.82		1.74		1.74		1.73		1.78	
Апо В (g/l)	>1.50	2	20	3	20	2	17	5	38	4	18	8	29
	X̄	1.29		1.21		1.26		1.47		1.28		1.33	
PAI-1 (g/l)	>3.50	5	50	8	53	6	50	9	69	11	50	17	61
	X̄	3.29		3.99		3.42		4.19		3.36		4.08	
Укупно Total		10	100	15	100	12	100	13	100	22	100	28	100

N – број болесница  
N – number of patients

вое *PAI-1* који су несигнификантно виши код испитаница са нормалним концентрацијама естрогена, уз постојање директне корелације њихових нивоа. Ово би могло да пружи објашњење за честу појаву тромбоемболијских компликација током примене хормонске супституционе терапије, као што је запажено у *HERS* студији.

### ЗАКЉУЧАК

Снижене концентрације естрогена установљене су код половине жена оболелих од исхемијске болести срца. Ово стање је често праћено повишеним концентрацијама липидних фракција највећег атерогеног потенцијала, као што су *LDL* холестерол, *Lp(a)* и апопротеин *B*. Упркос свим досадашњим истраживањима, многобројна питања везана за повећану инциденцију ИБС код пременопаузних жена остају отворена. Једно од њих је, свакако, узрокују ли инцидијенцију смањена синтеза естрогена, смањена експресија естрогенских рецептора, њихове измењене функције, или можда истовремено дејство фактора полно недетерминисаних ризика, којима се елиминише заштитно дејство овог хормона.

### ЛИТЕРАТУРА

- Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al. Effects of age, sex and menopausal status on plasma *Lp(a)* levels. *The Framingham Offspring Study*. *Circulation* 1993; 87(4):1135-41.
- Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E. Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am Heart J* 2003; 146(5):870-5.
- Getz GS. Immune function in atherogenesis. *Journal of Lipid Research* 2005; 46:1-10.
- Vigna GB, Constatini F, Aldini G, et al. Effect of standardized grape seed extract on low density lipoprotein susceptibility to oxidation in heavy smokers. *Metabolism* 2003; 52(10):1250-7.
- Yarnell J, Yu S, Patterson C, et al. Family history, longevity and risk of coronary heart disease: the PRIME Study. *Int J Epidemiol* 2003; 32(1):71-7.
- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004; 109:IV-6-IV-19.
- Tsimikas S, Lau HK, Han KR, et al. Mechanical disruption of atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention results in acute plasma increases in oxidized low-density lipoprotein and *Lp(a)*: Implications for understanding vulnerable plaques. *J Amer Coll Card* 2003; 41(6):1054-62.
- Hu P, Greendale GA, Reboussin BA, Herrington DM, Barrett-Connor E, Reuben DB. The effects of hormone therapy on the markers of inflammation and endothelial function and plasma matrix metalloproteinase-9 level in postmenopausal women: The postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) trial. *Atherosclerosis* 2005; 179(2):339-44.
- Godsland IF. Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001; 75(5):898-915.
- Losordo DW, Kearney M, Kim EA, et al. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994; 89:1501-10.
- Mansur AP, Nogueira CCM, Strunz CCM, et al. Alpha-and beta-estrogen-receptor polymorphisms and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2003; 24:433.

## ESTROGEN AND ISCHEMIC HEART DISEASE IN FEMALES

Vesna STEVIĆ-GAJIĆ<sup>1</sup>, Milorad BORZANOVIĆ<sup>2</sup>, Radmila OBRENOVIĆ<sup>3</sup>, Jelenka NIKOLIĆ<sup>4</sup>,  
Olgica LEPOPOJIĆ<sup>1</sup>, Ljubica ĐINĐIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Health Center Kruševac; <sup>2</sup>Institute of Cardiovascular Diseases Dedinje, Belgrade; <sup>3</sup>Institute of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; <sup>4</sup>Institute of Biochemistry, School of Medicine, University of Niš, Niš

**INTRODUCTION** Although ischemic heart disease (IHD) develops in both genders under the influence of the same risk factors, it is much less frequent among female population, which is mostly assigned to favorable effects of estrogen.

**OBJECTIVE** Since latest investigations have pointed to higher incidence of disease in female population, the objective of our study was to examine the relation between estrogen and other clinical and biochemical parameters significant for its manifestation.

**METHOD** The relation between estrogen levels and frequency of obesity, diabetes, hypertension as well as the levels of total, HDL, LDL i VLDL cholesterol, triglycerides, *Lp(a)*, apoprotein A i B i *PAI-1* was analyzed in 50 (25 pre- and postmenopausal) patients, treated due to IHD in the Health Center, Kruševac, in 2002 year.

**RESULTS** Low concentration of estrogen was found in 22 (44%) patients. In addition, frequency of diabetes, obesity and risky levels of high atherogenic lipid fractions (total and

LDL cholesterol, *Lp(a)*, apoprotein B) was insignificantly higher, whereas the concentrations of *PAI 1*, triglycerides and HDL cholesterol were lower, with significant correlation between estrogen level and *PAI-1* ( $T=0.32$ ,  $p<0.05$ ).

**CONCLUSION** Despite all past investigations, numerous questions related to high incidence of IHD among premenopausal women, have remained open – whether it occurs as a consequence of reduced estrogen synthesis, lower expression of estrogen receptors, their modified function or maybe concomitant influence of other risk factors, not necessarily connected with sex, that eliminate protective effects of this hormone.

**Key words:** ischemic heart disease; females; estrogen

Vesna STEVIĆ-GAJIĆ  
Bulevar Nikole Pašića 14/2, 37000 Kruševac  
Tel.: 037 424 823  
E-mail: vsgajic@ptt.yu