

ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЭСТРОГЕНОДЕФИЦИТОМ В ПОЗДНЕМ ФЕРТИЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

М. Хабибулина, кандидат медицинских наук, доцент
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
Екатеринбургский консультативно-диагностический центр
E-mail: mmk@edc.nexcom.ru

Изучение влияния терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл) в сочетании с блокатором кальциевых каналов III поколения (амлодипин) на уровень АД, ремоделирование левых камер сердца, безболевого ишемии миокарда у 133 женщин с АГ с эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде в зависимости от генотипа гена эстрогеновых рецепторов.

Ключевые слова: кардиология, ген эстрогеновых рецепторов (ESR1-397 C>T), эстрогенодефицит, гипертрофия миокарда левого желудочка, безболевого ишемии миокарда, поздний фертильный период.

В последнее время опубликовано достаточно данных о роли наследственности как фактора, определяющего предрасположенность к различным заболеваниям. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на уровне одиночных нуклеотидов по праву относится к наиболее перспективным и востребованным молекулярно-генетическим исследованиям. К числу наиболее изученных, хотя и вызывающих наибольшие дискуссии, относятся гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ген синтазы оксида азота (NO-синтазы – NOS). У молодых женщин с эстрогенодефицитом также представляют интерес варианты генетического полиморфизма генов рецепторов эстрогена в развитии ССЗ.

Ранее было обнаружено, что полиморфизм некоторых генов (существование в популяции нескольких вариантов, или аллелей, одного и того же гена) ассоциируются с предрасположенностью или устойчивостью к ряду ССЗ. Исследование таких генов-кандидатов представляет собой перспективный подход к выявлению риска и прогнозированию исходов ССЗ. Разница более чем в 10 лет между мужчинами и женщинами в клинических проявлениях ССЗ в возрасте до 50 лет объясняется кардиопротективным действием эстрогенов. Эстрогены осуществляют свои функции, связываясь со специфическими мембранными или внутриклеточными эстрогеновыми рецепторами. Эндогенные эстрогены оказывают ингибирующее действие на РААС, снижая экспрессию мРНК ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и блокируют индукцию онкогенов ангиотензином II, чем препятствуют гипертрофии миокарда [1]. Эстрогены могут прямо регулировать уровень оксида азота (через ядерный элемент SP1, который увеличивает транскрипцию NOS), или опосредованно блокировать активность промотора фактора некроза опухоли- α , что увеличивает продолжительность его присутствия в крови и активность NOS [2].

Можно предположить, что полиморфизм не только гена эстрогеновых рецепторов, но и генов АПФ, ангиотензина II и NOS может иметь разные последствия. Существует доказательная база взаимосвязи полиморфных вариантов с риском, прогнозом и течением ССЗ. Тем не менее имеющиеся данные противоречивы: исследования как подтверждающие подобные закономерности, так и не обнаруживающие взаимосвязи.

В отечественной и зарубежной литературе есть публикации о различной выраженности симптомов патологии сердечно-сосудистой системы у пациенток в постменопаузальном периоде и их взаимосвязи с наследственной предрасположенностью [2]. Однако мы не нашли данных о влиянии полиморфизма генов на развитие ГМЛЖ, безболевого ишемии миокарда (ББИМ) у женщин с эстрогенодефицитом в доклимактерическом периоде, приводящим к серьезным осложнениям в последующие периоды «гормональной» жизни – менопаузы и постменопаузы.

В настоящее время в распоряжении врача имеется большое количество фармакологических средств, вызывающих при длительном лечении снижение показателей АД, регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Наиболее эффективными из них признаны ингибиторы АПФ (ИАПФ) [3–5]; немало работ посвящено использованию ИАПФ у пациенток в период менопаузы и постменопаузы [6–10]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) также оказывают гипотензивное действие, препятствуют поступлению кальция в клетки миокарда и в большей степени – в гладкомышечные клетки сосудистой стенки; снижают тонус гладких мышц артериол, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и, следовательно, АД; уменьшают потребность в кислороде, расход энергии миокарда [11]. Вероятно, за счет расширения коронарных артерий и артериол они увеличивают снабжение кислородом ишемизированных участков миокарда, уменьшают ГМЛЖ. Сочетание лизиноприла с амлодипином в одном лекарственном средстве позволяет предупредить развитие возможных нежелательных эффектов, вызванных противорегуляцией какого-либо из действующих веществ. Так, БКК, непосредственно расширяя артериолы, может приводить к задержке натрия и жидкости в организме и, следовательно, активизировать РААС, а ИАПФ блокирует этот процесс, нормализует реакции на нагрузку солями. Согласно последним рекомендациям ВОЗ по артериальной гипертензии (АГ), именно комбинированная терапия ИАПФ и антагонистами кальция оптимальна для появления антиишемического эффекта. В нескольких работах установлена связь между эффективностью терапии ИАПФ и генотипом гена АПФ. Показано [12], что терапия ИАПФ у больных с разным генотипом гена АПФ влияла на параметры центральной гемодинамики. У больных-гетерозиготных носителей (ID) после терапии отмечалась тенденция к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ. В группе с генотипом DD наблюдались выраженное уменьшение полости ЛЖ по сравнению с исходной, улучшение его сократительной и диастолической функции, а также фракции выброса.

На основании сказанного представляется обоснованной попытка применить комбинированный препарат лизиноприла и амлодипина у женщин с АГ и эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде с различным генотипом эстрогеновых рецепторов, влияющий на процесс ремоделирования левых камер сердца и развитие относительной коронарной недостаточности (проявляющейся в виде эпизодов ББИМ).

Изменение гемодинамических параметров признается одним из важных факторов в развитии АГ, в связи с чем их улучшение под влиянием терапии рассматривается как компонент, способствующий регрессии АГ.

Цель настоящего исследования — изучить влияние терапии лизиноприлом и амлодипином на морфофункциональное состояние левых камер сердца, ББИМ у женщин с АГ и эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде в зависимости от генотипа гена эстрогеновых рецепторов ESR1.

Из 1347 женщин с АГ с эстрогенодефицитом в исследовании были включены 133 пациентки с дефицитом эстрадиола в сыворотке крови с АГ в позднем фертильном периоде с полиморфизмом гена эстрогеновых рецепторов (средний возраст — 37,1±4,5 года). Все обследованные были женщины славянской этнической принадлежности, не родственные между собой. От всех получено добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: вторичный характер АГ, клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН); сахарный диабет, метаболический синдром; заболевания щитовидной железы; патология почек и почечных артерий; пороки сердца, указание в анамнезе на инсульт; клинические проявления климактерического синдрома; использование заместительной гормональной терапии, оральных гормональных контрацептивов, миома матки в анамнезе, поликистоз яичников, бесплодие, овариэктомия, заболевания молочных желез; гемодинамически значимый стеноз общей сонной артерии (ОСА) и ее ветвей, патологическая извитость сонной и внутренней сонной артерий; аллергическая реакция или побочные явления, возникавшие на фоне приема ИАПФ и БКК (любой давности); участие больной в настоящее время в другом исследовании.

Пациенткам, соответствующим критериям включения и не имеющим критериев исключения, отменяли предшествующую антигипертензивную терапию (только для пациенток, регулярно принимающих антигипертензивные препараты). Через 3–5 дней «чистого фона» больные начинали лечение комбинированным препаратом лизиноприла и амлодипина по 1 таблетке (5 мг амлодипина 10 мг лизиноприла) в сутки однократно. Через 2 нед больным, не достигшим целевого уровня АД, назначали препараты других групп и исключали их из исследования. При малейших подозрениях на любые побочные эффекты, характерные для лизиноприла и амлодипина, препарат отменяли. В случае достижения эффекта терапия продолжалась в той же дозе.

Всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее физикальный осмотр, суточное монитори-

рование АД и ЭКГ с использованием кардиомониторного комплекса «Кардиотехника» (ИНКАРТ-4000, Санкт-Петербург); эхокардиографическое (ЭхоКГ) обследование с анализом структурно-геометрических показателей левых камер сердца, оценкой систолической и диастолической функций ЛЖ до лечения, на фоне проводимой терапии и через 3 мес на аппарате Acuson 128/XP 10 (США) векторным датчиком с частотой 2,5 МГц по стандартной методике [13, 14]; стандартное лабораторное обследование, молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов эстрогеновых рецепторов ESR1-397C>T. Для генотипирования образцы ДНК получали из клеток букального эпителия, затем проводили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени с использованием комплектов реагентов и протоколов фирмы НПО «ДНК-Технология» (Россия). Детекцию и интерпретацию результатов исследования осуществляли с использованием программного обеспечения и прибора ДТ-96 производства НПО «ДНК-Технология». Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы MatLab, Statistica 6.0.

В зависимости от генотипа гена эстрогеновых рецепторов (ESR1-397 C>T) обследуемые (n=1332) были разделены на 2 группы: 1-ю составили 90 (67,7%) женщины с гетерозиготным генотипом СТ (средний возраст 36,73±3,2 года), с эстрогенодефицитом (среднее значение 0,27±0,04 пкг/мл) в сыворотке крови. Во 2-ю группу вошли 43 (32,3%) женщины с гомозиготным генотипом СС (средний возраст 37,25±2,2 года) с пониженным уровнем эстрадиола (0,25±0,03 пкг/мл). Группы были сопоставимы по тяжести течения и продолжительности АГ.

Гипотензивный эффект при терапии комбинированным препаратом лизиноприла и амлодипина регистрировался в 1-й группе к 10-му дню лечения; к концу 2-недельного курса лечения систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление у больных нормализовалось и сохранялось на этом уровне до конца наблюдения. Во 2-й группе через 2 нед лечения САД и ДАД достоверно понизились по сравнению с исходными, а к концу 4-й недели — нормализовались и сохранялись на нормальном уровне до конца наблюдения (табл. 1).

Результаты ЭхоКГ-обследования в 2 группах свидетельствовали о том, что до начала терапии лизиноприлом и амлодипином у всех пациенток имелись структурно-геометрические и структурно-функциональные особенности левых отделов сердца, а также признаки диастолической дисфункции.

У женщин с АГ с эстрогенодефицитом с гетерозиготным генотипом выявляли увеличение средних значений толщины стенок, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) при умеренно выраженной его дилатации и ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции ЛЖ (табл. 2). Под влиянием непрерывной терапии лизиноприлом и амлодипином в целом наблюдались благоприятная тенденция к уменьшению гипертрофии, дилатации и улучшение диастолической функции.

Положительное влияние данного препарата на ГМЛЖ и улучшение диастолической функции в большей степени отмечается у обследованных с гомозиготным генотипом гена эстрогеновых рецепторов (табл. 3).

В 6,9% случаев в группе с гетерозиготным и в 9,5% случаев — с гомозиготным типом не отмечено динамики показателей систолической и диастолической функций ЛЖ. Во

Таблица 1

Динамика показателей САД и ДАД на фоне лечения лизиноприлом и амлодипином у обследованных в зависимости от генотипа гена эстрогеновых рецепторов; мм рт. ст.

Группа	Показатель	До лечения	После лечения	p
1-я	САД	153,77±6,19	128,97±5,04	<0,05
	ДАД	94,61±4,57	87,93±4,45	<0,05
2-я	САД	158,17±7,35	122,91±6,12	<0,001
	ДАД	98,77±5,08	84,94±5,51	<0,001

2-й группе динамика ряда показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние ЛЖ, достигала статистической значимости через 2 мес непрерывной терапии лизиноприлом и амлодипином, а через 3 мес лечения наблюдалось улучшение диастолической функции ЛЖ, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение интегралов соотношения инт. А/инт. Е трансмитрального потока и инт. А/общий интеграл потока.

Известно, что эстрогены оказывают прямое и опосредованное действие на кардиомиоциты. Ремоделирование левых камер сердца у женщин с АГ с эстрогенодефицитом протекает достоверно чаще с развитием ГМЛЖ (как с концентрическим вариантом, так и с эксцентрическим). Нами была изучена взаимосвязь между полиморфизмом гена ESR1 у лиц с ГМЛЖ. У носителей генотипа СС на 18% чаще развивалась гипертрофия МЖП и на 24% – ГМЛЖ, чем у гетерозиготных носителей.

У женщин в 1-й группе отмечалось ремоделирование с более частым развитием концентрического типа ГМЛЖ, тогда как у пациенток 2-й группы чаще был отмечен эксцентрический тип. Нормальная геометрия достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась до лечения у пациенток с гетерозиготным типом гена эстрогеновых рецепторов. В табл. 4 представлены изменения типов структурно-геометрической перестройки ЛЖ у пациенток обеих групп, из которых видно, что комбинация амлодипина и лизиноприла оказывает положительное влияние на ремоделирование ЛЖ (как на концентрический, так и на эксцентрический его тип); причем более эффективно оно в группе женщин с гомозиготным типом. Следует отметить, что в 1-й группе нормальная геометрия после лечения лизиноприлом и амлодипином выросла на 15 %, а во 2-й – на 22%.

При анализе частоты появления ББИМ у лиц с АГ с гипострогенемией установлено, что она встречалась только в группе с генотипом СС гена эстрогеновых рецепторов. У этих пациенток отмечены более выраженные изменения в морфофункциональном состоянии ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики.

Одной из задач ГМЛЖ при АГ является компенсация возрастающей нагрузки на миокард в фазу как систолы, так и диастолы сердечного цикла. Снижение релаксационных свойств гипертрофированного миокарда влечет за собой повышение миокардиального напряжения стенки в диастолу, что снижает адекватность перфузии миокарда кровью, особенно субэндокардиальных слоев. Лимитирование коронарной перфузии, увеличение потребления миокардом кислорода, разреженность капиллярной сети, имеющейся при ГМЛЖ в сочетании со снижением устойчивости кардиомиоцитов к гипоксии и глубинными молекулярными процессами в миокарде при наличии эстрогенодефицита могут явиться патофизиологической основой механизма ишемии миокарда у обследованных.

Можно предположить, что у молодых женщин при АГ с эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде появление ББИМ обусловлено не только выраженностью ГМЛЖ, особенностями структурно-функционального состояния ЛЖ в процессе ремоделирования ЛЖ, нарушениями систолической и диастолической функций, но и генотипом.

По данным холтеровского мониторирования, ББИМ встречалась у всех 43 больных 2-й группы с гомозиготным генотипом. У 21 (48,8%) пациентки в этой группе после лечения комбинированным препаратом лизиноприла и амлодипина

эпизоды ББИМ не регистрировались. У оставшихся пациентов на фоне проводимого лечения частота эпизодов ББИМ, суммарная их продолжительность (в большей степени) и глубина смещения *ST* уменьшились (табл. 5).

Важно отметить, что в группе с генотипом СС толщина интима–медиа (ТИМ) была больше, чем в группах с генотипами СТ. После 2-месячной терапии лизиноприлом и амлодипином обнаружено снижение ТИМ в группе с гомозиготным генотипом.

Наши данные согласуются с результатами скандинавских ученых, которые исследовали полиморфизм гена эстрогеновых рецепторов. Ими было доказано влияние носительства генотипа СС у женщин молодого и среднего возраста на ТИМ коронарных артерий. Проведено исследование аутопсийного материала коронарных сосудов более чем у 150 женщин от 15 до 49 лет. С группе с генотипом СС толщина

Таблица 2
Гемодинамические эффекты лечения лизиноприлом и амлодипином у обследованных с гетерозиготным генотипом гена эстрогеновых рецепторов

Показатель	До лечения	После лечения
ИММЛЖ, г/м ²	138,78±1,32	127,27±1,12
ТМЖП, см	1,31±0,01	1,27±0,03
ТЗСЛЖ, см	1,32±0,02	1,27±0,02
ОТС, усл. ед.	0,49±0,001	0,45±0,004
МС, дин/см ²	124,95±8,3	112,47±8,2
КДО, мл/м ²	83,43±6,76	75,23±7,82
КСО, мл/м ²	32,80±5,8	27,41±5,37
Инт. А/инт. Е	1,97±0,03	1,86±0,02
Инт. А/общ. инт. потока	0,76±0,01	0,67±0,04

Примечание. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ОТС – относительная толщина стенки; КДО – конечный диастолический, КСО – конечный систолический объем (здесь и в табл. 3).

Таблица 3
Гемодинамические эффекты лечения лизиноприлом и амлодипином у обследованных с гомозиготным генотипом гена эстрогеновых рецепторов

Показатель	До лечения	После лечения
ИММЛЖ, г/м ²	134,11±2,57	80,33±2,003**
ТМЖП, см	1,28±0,02	1,20±0,02*
ТЗСЛЖ, см	1,30±0,01	1,20±0,04*
ОТС, усл. ед.	0,46±0,003	0,44±0,006
МС, дин/см ²	130,68±5,36	109,13±4,65**
КДО, мл/м ²	79,50±3,63	72,79±4,4**
КСО, мл/м ²	32,77±2,82	25,24±3,20*
Инт. А/инт. Е	1,87±0,03	1,67±0,02*
Инт. А/общ. инт. потока	0,74±0,02	0,61±0,05*

Примечание. Достоверность различий до лечения и через 8 мес: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 4
Изменения типов ремоделирования ЛЖ у пациенток с АГ с эстрогенодефицитом в зависимости от генотипа эстрогеновых рецепторов под влиянием терапии амлодипином и лизиноприлом; %

Группа	Показатель	До лечения	После лечения
1-я	КГ ЛЖ	35	27
	ЭГ ЛЖ	45	38
	Всего случаев ремоделирования с формированием ГМЛЖ	80	65
	Нормальная геометрия	20	35
2-я	КГ ЛЖ	33	22
	ЭГ ЛЖ	23	12
	Всего случаев ремоделирования с формированием ГМЛЖ	56	34*
	Нормальная геометрия	44	66*

Примечание. * – достоверность различий при $p < 0,05$; КГ – концентрическая, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Таблица 5
Динамика эпизодов ББИМ под влиянием лизиноприла и амлодипина у обследованных с эстрогенодефицитом с гомозиготным генотипом СС гена эстрогеновых рецепторов

Характеристика ББИМ	2-я группа	
	до лечения (n=43)	после лечения (n=21)
Общее количество эпизодов ББИМ	37,5±14,7	18,1±5,4*
Суммарная продолжительность эпизодов ББИМ, мин	65,7±10,8	19,3±7,2*
Глубина смещения ST, мм	3,56±0,4	1,34±0,2*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

интимы была достоверно больше, чем в группах с генотипами ТТ и СТ, независимо от возраста и индекса массы тела (ИМТ) [15].

В Роттердамском исследовании (>6000 женщин) выявлена ассоциация генотипа СС в повышенном риском развития ИМ, у мужчин такая закономерность не обнаружена.

Английскими учеными изучена взаимосвязь между полиморфизмом гена *ESR1* у лиц с ГМЛЖ. У носителей генотипа СС достоверно чаще развивалась гипертрофия МЖП и ГМЛЖ, чем у гетерозиготных носителей [16].

В другой работе сравнивались генотипы эстрогеновых рецепторов у 130 пациентов с ишемическим инсультом. При генотипе СС отмечены более ранние инсульты (средний возраст 53 года) по сравнению с другими генотипами. Эта связь не зависела от дислипидемии, АГ, диабета, ИМТ [17].

Таким образом, проведенное нами молекулярно-генетическое тестирование женщин с АГ с эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде с различным генотипом эстрогеновых рецепторов показало, что практически все они являются носителями одного или нескольких полиморфизмов (мутаций) в генах, имеют наследственную предрасположенность к ССЗ. По данным многочисленных исследований полиморфных маркеров, ассоциированных с риском развития ССЗ, вклад различных полиморфных вариантов в патологический процесс появления ББИМ неравноценен и неоднозначен. Известно, что в основе наследственной предрасположенности к мультифакторным заболеваниям лежит

специфическая комбинация аллелей нескольких генов, влияющих на развитие заболевания или модифицирующих клинические проявления болезни. В нашем исследовании у всех пациенток с гипоестрогемией при АГ в позднем фертильном периоде с ББИМ (по данным холтеровского мониторинга ЭКГ) выявлены полиморфизмы гена *ESR1* -397 СС. По-видимому, данные гены-кандидаты можно использовать в качестве маркеров риска развития ББИМ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия лизиноприлом в сочетании с амлодипином является высокоэффективным средством лечения АГ у пациенток с эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде с различным генотипом гена эстрогеновых рецепторов. Препарат дал хороший антигипертензивный эффект. Устранение критической массы ЛЖ при использовании данного препарата в исследуемых группах положительно влияет на частоту эпизодов ББИМ.

Практически у каждой 2-й пациентки с АГ с гетерозиготным типом гена эстрогеновых рецепторов и каждой 3–4-й пациентки с АГ с гомозиготным типом комбинированный препарат лизиноприла и амлодипина вызывает регрессию ГМЛЖ (включая уменьшение ИММЛЖ) и исчезновение эпизодов ББИМ в группе с гомозиготным типом. Лизиноприл и амлодипин положительно влияют на ремоделирование ЛЖ и более эффективны в группе с гомозиготным типом; в большинстве случаев улучшают структурно-геометрические, систолические и диастолические показатели ЛЖ, а также обеспечивают появление антиишемического эффекта.

Влияние полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов на развитие ССЗ важно еще и для дальнейшей тактики ведения молодых пациенток с эстрогенодефицитом, назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Данные мировой литературы относительно ЗГТ для первичной и вторичной профилактики при ССЗ противоречивы. Исследователи предполагают, что ответ на терапию эстрогенами опосредован генетическими причинами: разные типы рецептора эстрогена обуславливают разный эффект эстрогенов на клетки-мишени, и соответственно, разный эффект ЗГТ [18].

В настоящее время генетическое исследование является доступным методом обследования больных. Оно может сыграть большую роль при профилактике прогрессирования и осложнений ССЗ, оценке перспектив лечения. Генетические предикторы развития ССЗ являются важным фактором изучения риска развития ССЗ. Неоднозначные результаты проведенных исследований свидетельствуют о важности дальнейшего изучения данной проблемы.

Литература

1. Gallagher P., John P. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA // *Hypertension*. – 1999; 33: 323–8.
2. Терещенко С.Н. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии // *Кардиология*. – 2009; 4: 58–62.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / М., 2002; 86 с.
4. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности лизиноприла при АГ под контролем суточного мониторирования АД // *Проблемы женского здоровья*. – 2007; 1 (2): 1–8.
5. Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза // *Сердце*. – 2002; 4: 192–4.
6. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с систоло-диастолической АГ // *Лечебное дело*. – 2007; 2: 2–7.
7. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Воеводина И.В. и др. Использование лизиноприла для лечения АГ у женщин после овариэктомии при климактерическом синдроме. Человек и лекарство. Тезисы докладов X Российского национального конгресса. М., 2003; с. 256.
8. Татаренко О.К., Носенко Е.М., Алехин М.Н. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента мозексиприла на центральную и периферическую гемодинамику у женщин с умеренной АГ в период менопаузы // *Кардиология*. – 1999; 39 (1): 48–53.
9. Stimpel M. Antihypertensive treatment in menopausal women – results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor with diuretic // *Cardiology*. – 1998; 89 (4): 271–6.
10. Zabalgoitia M., Rahman S., Haley W. et al. Comparison of left ventricular mass and geometric remodeling in treated and untreated men and women above 50 years of age with systemic hypertension // *Am. J. Cardiol*. – 1997; 80: 648–54.
11. Вебер В.Р., Рубанова М.П. и др. Эффективность небиволола, амлодипина у больных АГ женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования левого желудочка // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* – 2004; 3 (6, ч. 2): 15–9.
12. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Структурно-функциональное состояние ЛЖ и эффективность иАПФ периндоприла у больных с постинфарктной СН в зависимости от гена АПФ // *Кардиология*. – 2000; 1: 34–7.
13. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.: ИД Видар-М, 2008; 512 с.
14. Lang R., Biering M., Devereux R. et al. Recommendations of chambers quantification // *Eur. J. Echocardiography*. – 2006; 7 (2): 79–108.
15. Hentonen A. Estrogen receptor 1 genotype is related to coronary intima thickness in young to middle-aged women // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2007; 67: 380–6.
16. Figtree G., Lind L. Novel estrogen receptor α promoter polymorphism increases ventricular hypertrophic response to hypertension // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2007; 2: 110–8.
17. Shearman A. Association between estrogen receptor α gene variation and cardiovascular disease // *JAMA*. – 2003; 17: 2263–70.
18. Herrington D. Role of estrogen receptor α in pharmacogenetics of estrogen action // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003; 2: 145–50.

ТHERAPY IN WOMEN WITH HYPERTENSION AND ESTROGEN DEFICIENCY IN THE LATE FERTILE PERIOD

M. Khabibulina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Ural State Medical University, Yekaterinburg
Yekaterinburg Consulting and Diagnostic Center

The impact of therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (Lisinopril) in combination with a third-generation calcium channel blocker (amlodipine) on blood pressure level, left cardiac remodeling, and silent myocardial ischemia in 133 antihypertensive women with estrogen deficiency in the late fertile period in relation to the genotype of the estrogen receptor gene.

Key words: cardiology, estrogen receptor gene (ESR1 – 397 C>T), estrogen deficiency, left ventricular hypertrophy, silent myocardial ischemia, late fertile period.