

На правах рукописи

Юсипова Талия Харуновна

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ АЛЬДОСТЕРОНА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена на кафедре терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель –

Большакова Ольга Олеговна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты –

Хирманов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова» Министерства по чрезвычайным ситуациям России.

Баллюзек Марина Феликсовна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет".

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2016 года в _____ часов на заседании диссертационного совета при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова МЗ РФ и на сайте www.1spbgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Матвеев Сергей Владимирович

Общая характеристика работы

Актуальность

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у женщин значительно возрастает с наступлением менопаузы [Сметник В. П., 2006, Оганов Р. Г., 2012], а ведущими причинами смертности в мире за последнее десятилетие, по данным статистики Всемирной Организации Здравоохранения, остаются ишемическая болезнь сердца и острые нарушения мозгового кровообращения [Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., 2012]. Актуальной задачей здравоохранения является изучение особенностей патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы у женщин в условиях дефицита женских половых гормонов и разработка новых терапевтических подходов, направленных на профилактику и лечение данной патологии. В современной литературе существуют данные о наличии феномена относительного альдостеронизма у женщин с гипертонической болезнью (ГБ) в постменопаузе, что способствует нарушению структуры и функции левого желудочка (ЛЖ) [Маслова Н. П., Баранова Е. И., 2000, Подзолков В. И., 2010, Komukai K. et. al., 2010].

Альдостерон способствует повышению артериального давления (АД) посредством задержки натрия и жидкости в организме, а также стимулирует фиброзный процесс в миокарде и участвует в ремоделировании сердечно-сосудистой системы [Nguyen Dinh Cat A., Jaisser F. 2012, He V. J., Anderson M. E., 2013]. Повышенная концентрация альдостерона у пациентов без первичного гиперальдостеронизма, имеет положительные корреляционные связи с показателями артериального давления и структурно-функциональными параметрами левого желудочка. Некоторые авторы рассматривают альдостерон как основной фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии вне зависимости от показателей артериального давления и уровня ангиотензина II [Ritz E., Tomaschitz A., 2009].

В настоящее время существуют всего три препарата, обладающие антиминералокортикоидным эффектом – спиронолактон, эплеренон и дроспиренон.

Результаты крупномасштабных рандомизированных исследований —RALES, EMPHASIS-HF — показали эффективность препаратов спиронолактона и эплеренона: добавление антиминералокортикоидных препаратов к стандартной терапии сердечной недостаточности приводило к уменьшению количества госпитализаций, случаев сердечно-сосудистой и общей смертности, а также числа внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью. В крупном клиническом исследовании ALDO-DHF выявлено улучшение показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью и сохранной систолической функцией ЛЖ, получающих терапию спиронолактоном. Спинонолактон и эплеренон эффективно снижают артериальное давление у больных с гипертонической болезнью и рекомендованы отечественными и зарубежными специалистами в качестве добавления к комбинированной терапии при резистентной артериальной гипертензии [Баранова Е. И. с соавт., 2008; Denolle T. et.al., 2016].

Дроспиренон является компонентом менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и единственным синтетическим прогестином, обладающим выраженной антиминералокортикоидной активностью [Genazzani A. R. et al., 2007]. Учитывая относительное повышение уровня альдостерона у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе, при наличии вазомоторной симптоматики, возможно, целесообразно назначение менопаузальной гормональной терапии, содержащей дроспиренон.

Степень разработанности темы исследования

Отечественные ученые рассматривают менопаузу как уникальный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Сметник В. П. с соавт., 2010]. Одним из возможных патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе является умеренное повышение уровня альдостерона в плазме

крови на фоне снижения антиминералокортикоидного влияния прогестерона и повышения активности симпатической нервной системы и ренин ангиотензиновой системы [Подзолков В.И. с соавт., 2010, Komukai K. et al., 2010].

Дроспиренон применяется в комбинации с эстрадиолом с целью менопаузальной гормональной терапии и контрацепции и является единственным синтетическим прогестином, обладающим выраженной антиминералокортикоидной и умеренной антиандрогенной активностью [Кузнецова И. В., Успенская Ю. Б., 2010]. По данным Losert W. с соавторами, дроспиренон обладает более выраженной антиминералокортикоидной активностью по сравнению со спиронолактоном [Losert W. et al., 1985].

В современной литературе существуют противоречивые данные о влиянии менопаузальной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему. Известные многоцентровые рандомизированные клинические исследования - WHI (Women's Health Initiative) и HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) показали увеличение риска тромбозов легочной артерии [Hulley S. et al., 1998], венозных тромбозов, инсультов и сердечно-сосудистых событий у женщин, получающих комбинированную менопаузальную гормональную терапию [Rossouw J. et al., 2002]. Однако результаты наблюдательных клинических и экспериментальных исследований выявили положительное влияние менопаузальной гормональной терапии в виде снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, уменьшения выраженности гипертрофии левого желудочка и улучшения диастолической функции левого желудочка [Grodstein F. et al., 1997, 2000, Rosano G.M. et al., 2009, Moriguchi T. et al., 2011]. Повторный анализ этих противоречивых результатов выявил наличие важных сопутствующих факторов, оказывающих влияние на эффективность применяемой терапии: возраст начала приема терапии, способ введения, дозировка препарата, а также вид принимаемых эстрогенов и прогестинов. Авторы пришли к выводу, что назначение менопаузальной гормональной терапии женщинам с климактерическим синдромом без сердечно-сосудистой патологии и значимых атеросклеротических изменений сосудов в раннем периоде менопаузы, способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Ouyang P. et al., 2006; Gebbie A., 2007; Hodis H.N., 2008]. Менопаузальная гормональная терапия с дроспиреноном умеренно снижает артериальное давление и уменьшает выраженность абдоминального ожирения [Григорян О.Р., 2013].

В последнее время не проводилось крупных клинических исследований, посвященных влиянию менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном на сердечно-сосудистую систему, недостаточно работ выполнено с целью оценки влияния менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердца и сосудов у женщин в постменопаузе. В современной научной литературе нет экспериментальных исследований по оценке влияния дроспиренона на показатели артериального давления, массу тела, структурные параметры левого желудочка и морфологию миокарда в условиях овариоэктомии.

Цель исследования

Определить влияние менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном на антропометрические показатели и структурно-функциональные параметры сердца и сосудов в условиях естественной и искусственной постменопаузы (клиники и эксперимента).

Задачи исследования:

1. Изучить структурно-функциональные параметры сердца и сосудов у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе и сопоставить их в зависимости от уровня артериального давления, измеренного в различных условиях.
2. Оценить концентрацию альдостерона в плазме крови у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе.

3. Изучить влияние менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном на фоне антигипертензивной терапии телмисартаном на антропометрические показатели, артериальное давление, структурно-функциональные параметры сердца и сосудов, концентрацию альдостерона в плазме крови у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе.
4. Оценить влияние овариоэктомии на морфологические и морфометрические показатели сердца у гипертензивных и нормотензивных крыс.
5. Сопоставить морфометрические показатели сердца, уровень артериального давления, массу тела, концентрацию альдостерона в плазме крови у гипертензивных и нормотензивных крыс в условиях искусственной менопаузы.
6. Изучить влияние терапии дроспиреноном на массу тела и распределение жировой ткани, уровень артериального давления и ремоделирование сердца в условиях искусственной менопаузы у гипертензивных и нормотензивных крыс.

Научная новизна

В экспериментальном исследовании выявлены особенности развития процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы и артериальной гипертензии в условиях менопаузы. Установлено, что в условиях искусственной менопаузы как у нормотензивных, так и у гипертензивных животных развиваются следующие морфологические изменения в миокарде: дистрофические изменения кардиомиоцитов с нарастанием метаболических повреждений и активацией адаптивных репаративно-синтетических процессов; интерстициальный и периваскулярный склероз, максимально выраженный вокруг сосудов микроциркуляторного русла.

Продемонстрировано, что применение дроспиренона после овариоэктомии у крыс приводит к уменьшению массы тела и обратному развитию процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы, а также способствует снижению артериального давления у гипертензивных животных.

Доказано, что в клинических условиях добавление менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном к антигипертензивному лечению женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением способствует более выраженному снижению артериального давления у данной категории пациентов, а также ведет к улучшению ряда антропометрических показателей.

Практическая значимость

Выявленные в эксперименте морфологические изменения сердечно-сосудистой системы, свойственные искусственной менопаузе и ассоциирующиеся у спонтанно-гипертензивных животных с высоким уровнем альдостерона, позволяют обосновать целесообразность применения препаратов, обладающих антиминералокортикоидной активностью, в клинической практике.

Доказана возможность эффективного длительного использования менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном в сочетании с антигипертензивным препаратом у пациенток с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе.

Обнаруженная корреляция показателей артериального давления, полученных при суточном мониторинге и домашнем самоконтроле, со структурно-функциональными параметрами миокарда у обследованной категории больных, демонстрирует необходимость и целесообразность включения в план обследования пациенток в постменопаузе с гипертонической болезнью I-II стадии (артериальной гипертензией 1-2-й степени) в качестве обязательного компонента этих методов оценки уровня артериального давления. Кроме того, потенцирующий эффект менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном в отношении антигипертензивной активности телмисартана также выявляется только относительно параметров артериального давления, полученных при «внеофисных» измерениях.

Положения, выносимые на защиту

Возникновение менопаузы в условиях эксперимента способствует увеличению массы тела животных, что сопровождается ремоделированием сердечно-сосудистой системы как у нормотензивных, так и у гипертензивных животных. При этом повышение уровня альдостерона и артериального давления на фоне искусственной менопаузы ассоциируется с моделью спонтанной гипертензии. Применение препарата, обладающего мощным антиминералокортикоидным эффектом, способно предупреждать возникновение фиброзных изменений в миокарде левого желудочка крыс, а также вызывать обратное развитие его гипертрофии у нормо- и гипертензивных животных. У спонтанно-гипертензивных крыс дроспиренон также оказывает антигипертензивное действие в условиях искусственной менопаузы.

В клинических условиях менопаузальная гормональная терапия, содержащая дроспиренон, способствует улучшению антропометрических параметров и потенцирует эффективность антигипертензивной терапии у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением.

Личный вклад автора

Автор непосредственно осуществляла отбор пациентов, выполнение ультразвукового исследования сосудов шеи, анализ проводимых исследований. Автором выполнена экспериментальная часть работы – уход за крысами, оперативное вмешательство – овариоэктомия, введение исследуемого препарата – дроспиренона, а также непосредственное участие в выведении животных из эксперимента, морфологическом анализе сердечно-сосудистой системы крыс.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 10 рисунками. Библиографический указатель включает 220 источников, из них 39 отечественных и 181 зарубежных.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты исследования были доложены на отечественных и международных конференциях: 8 декабря 2011 г., на 4-ом международном молодежном медицинском конгрессе, Санкт-Петербург; 26 апреля 2012 г. на 22-ом конгрессе Европейского общества по артериальной гипертензии, (Лондон, 2012); 17 апреля 2012 г., на Российско-Германском медицинском форуме «Женское здоровье 2012» (Санкт-Петербург, 2012), 2 октября 2012 г. на 24-ом Научном съезде международного общества по артериальной гипертензии (Сидней, 2012), 14 июня 2013 г. на 23-м Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике (Милан, 2013). По результатам исследования опубликованы 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для публикации результатов диссертационных работ.

Внедрение результатов работы

Материалы научного исследования используются в учебном процессе и клинической работе на кафедре терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основное содержание работы

Материалы и методы

Клиническая часть

В клиническом исследовании приняли участие 63 женщины, соответствующие следующим критериям включения: гипертоническая болезнь I и II стадии; впервые выявленная артериальная гипертензия 1-й и 2-й степени (диагноз устанавливался при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм. рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм. рт. ст.); абдоминальный тип ожирения (объем талии (ОТ) более 80 см, соотношение ОТ/ОБ (объем талии/объем бедер) более 0,85); ожирение 1-й степени или избыточная масса тела; естественная постменопауза, подтвержденная высоким уровнем фолликулолестимулирующего гормона (≥ 30 мМЕ/мл); возраст больных от 48 до 57 лет; наличие климактерического синдрома с комплексом нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов; заключение гинеколога о возможности проведения менопаузальной гормональной терапии (после осмотра, ультразвукового исследования органов малого таза с использованием вагинального датчика, маммографии); наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: гипертоническая болезнь III стадии; артериальная гипертензия 3-й степени; вторичный характер артериальной гипертензии; ожирение 2-3 степени; наличие значимой сопутствующей патологии, требующей постоянной или длительной терапии, эффекты которой могли оказать влияние на результаты исследования; наличие противопоказаний к приему антагонистов рецепторов ангиотензина II 1 типа; наличие противопоказаний к назначению менопаузальной гормональной терапии; анамнестические указания на использование в прошлом гормональных контрацептивов или менопаузальной гормональной терапии; курение; отказ больной от участия в исследовании.

Группу контроля составили женщины (n=25) с нормальными показателями артериального давления в состоянии естественной постменопаузы с абдоминальным ожирением и ожирением 1-й степени/избыточной массой тела, не имеющие сопутствующей патологии.

Методы исследования: производили физикальный осмотр пациенток с оценкой антропометрических показателей, измерение «офисного» артериального давления, суточное мониторирование АД, «домашний» самоконтроль АД, эхокардиографию, измерение комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА) и исследование концентрации альдостерона в плазме крови.

Дизайн клинического исследования – открытое, рандомизированное, контролируемое исследование в параллельных группах.

После обследования всем пациенткам была назначена антигипертензивная терапия антагонистом рецепторов к ангиотензину II телмисартаном (препарат «Микардис» компании Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия) в дозе 80 мг в сутки. Через четыре недели (на фоне приема постоянной антигипертензивной терапии) произведен осмотр больных и контроль артериального давления. После этого выполнена рандомизация участниц в две группы: пациенткам первой группы (n=33) к терапии телмисартаном добавлена менопаузальная гормональная терапия: эстрадиола гемигидрат 1 мг + дроспиренона 2 мг (препарат «Анжелик» компании Байер Шеринг Фарма АГ, D-13342 Берлин, Германия); пациенты второй группы - сравнения, (n=30) продолжали получать антигипертензивную терапию телмисартаном.

Исходно и через 6 месяцев наблюдения выполнено обследование пациентов: физикальный осмотр с измерением антропометрических показателей, «офисное» измерение артериального давления, «домашний» самоконтроль АД, суточное

мониторирование артериального давления, эхокардиография, ультразвуковая диагностика сонных артерий, определение уровня альдостерона.

Экспериментальная часть

В экспериментальное исследование включены 48 самок крыс, из них 24 - нормотензивные линии Wistar и 24 гипертензивные крысы линии SHR. Животные были получены из вивария Федерального государственного бюджетного учреждения науки института физиологии имени И.П.Павлова Российской Академии Наук (п. Колтуши) и перевезены в виварий при кафедре нормальной физиологии ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. И.П.Павлова» Минздрава России. Все животные были из одного питомника, в возрасте 12-13 недель, с исходным весом 180-190 грамм. Животные содержались в стандартных условиях, включая 12-часовой световой день, со свободным доступом к пище и воде. В течение второй недели 16 крысам линии Wistar и 16 крысам линии SHR проведена операция: билатеральная овариэктомия. Остальные животные - 8 крыс линии Wistar и 8 крыс линии SHR - подверглись ложной операции (л/о) и составили контрольные группы.

Через 5 недель после оперативного вмешательства 8 крыс с овариэктомией линии Wistar и 8 крыс с овариэктомией линии SHR начали получать дроспиренон (CAT. NO. 1229409 USPROCKVILLE, MDLOTFOG064) в дозе 0,6 мг/кг крысы в сутки.

Эксперимент завершили на 9-й неделе. Перед выведением из эксперимента всем крысам измерили АД прямым методом в сонной артерии с последующим забором крови из сонной артерии для анализа уровня альдостерона. По окончании эксперимента произведен забор и взвешивание внутренних органов для дальнейшего исследования.

Морфологическое исследование: Из сердец крыс стандартной методикой были приготовлены препараты для гистологического исследования путем поперечных и продольных срезов ткани миокарда. Для гистологического и морфометрического анализа срезы тканей миокарда окрашивали гематоксилин-эозином и по Сириусу.

Полученные препараты оценивали по стандартным гистологическим критериям с подробным описанием особенностей миокарда каждого животного. Морфометрический анализ осуществлялся в программе Видео-тест – Морфология 5,2.

В экспериментальном исследовании оценивали: концентрацию альдостерона в плазме, массу тела крыс, уровень артериального давления, структурные параметры сердца и гистологическую картину миокарда.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения SPSS® версия 19. Сводные данные о непрерывных переменных представлены с использованием следующих показателей - общее количество (n), среднее отклонение и стандартное отклонение. Сводные данные о категориальных переменных представлены с использованием абсолютного числа и долей.

Наличие статистически значимых различий в динамике количественных показателей между клиническими группами проверяли с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями и данными с препаратом в качестве фактора, и последующего попарного сравнения изменений показателей во времени в исследуемых группах с помощью критерия множественных сравнений Бонферрони. Анализ количественных показателей в экспериментальном исследовании при сравнении независимых групп проводился при помощи одно- и двухфакторного дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением групп с использованием критерия множественных сравнений Тьюки. Статистический анализ различий качественных показателей в группах анализировался с использованием Точного критерия Фишера.

Результаты собственных исследований

Результаты клинической части исследования

Характеристика групп

Всего обследовано 88 женщин, которые были разделены на две группы:

1. Группа исследования – 63 женщины с гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением в постменопаузе: ГБ(+) $\text{АО}(+)$.
2. Группа сравнения - 25 женщин с нормальными показателями артериального давления и абдоминальным ожирением в постменопаузе: ГБ(-) $\text{АО}(+)$ (см.табл.).

Таблица 1-Характеристика групп обследованных женщин.

Показатели	ГБ (+) $\text{АО}(+)$ (n=63)	ГБ (-) $\text{АО}(+)$ (n=25)	p
Средний возраст (лет)	53,9 \pm 1,2	52,8 \pm 1,6	НД
Менопауза (лет)	51,2 \pm 2,6	50,8 \pm 2,9	НД
АД (мм.рт.ст)	154,5 \pm 5,1/94,5 \pm 1,2	115,3 \pm 6,7/73,8 \pm 4,9	<0,001
Масса тела (кг)	81,7 \pm 2,9	82,6 \pm 3,3	НД
ИМТ (кг/м ²)	30,1 \pm 0,9	27,5 \pm 1,2	НД
ОТ (см)	102,9 \pm 3,3	102,8 \pm 3,6	НД
ОТ/ОБ	0,92 \pm 0,09	0,93 \pm 0,02	НД
Толщина подкожного жира (мм)	35,9 \pm 5	36,7 \pm 4,2	НД

Сокращения:

АД – артериальное давление;

ИМТ – индекс массы тела;

ОТ – объем талии;

ОТ/ОБ – соотношение объема талии к объему бедер;

НД – недостоверно.

Структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы. В зависимости от типа геометрии левого желудочка все пациентки с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением были разделены на 4 группы:

1. С нормальной геометрией левого желудочка (24 человека, 38%): толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 7,5 \pm 0,3 мм; толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) 7,3 \pm 0,6 мм; конечно - диастолический размер полости левого желудочка (КДР) 40,8 \pm 1,2 мм; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 75,6 \pm 4,7 г/м²; относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС) 0,36 \pm 0,01.

2. С концентрическим ремоделированием левого желудочка (11 человек, 18%): МЖП $11,2 \pm 0,2$ мм; ЗСЛЖ $11,2 \pm 0,2$ мм; КДР $45,9 \pm 0,7$ мм; ИММЛЖ $84,5 \pm 3,1$ г/м²; ОТС $0,49 \pm 0,01$.

3. С концентрической гипертрофией левого желудочка (7 человек, 11%): МЖП $11,5 \pm 0,2$ мм; ЗСЛЖ $11,2 \pm 0,2$ мм; КДР $45,9 \pm 0,7$ мм; ИММЛЖ $103,6 \pm 1$ г/м²; ОТС $0,48 \pm 0,01$.

4. С эксцентрической гипертрофией левого желудочка (21 человек, 33%): МЖП $9,8 \pm 0,2$; ЗСЛЖ $9,6 \pm 0,2$; КДР $48,1 \pm 0,5$ мм; ИММЛЖ $104,3 \pm 1,6$ г/м²; ОТС $0,4 \pm 0,01$.

В контрольной группе – у женщин с нормальными показателями артериального давления и абдоминальным ожирением - у всех женщин выявлена нормальная геометрия левого желудочка (МЖП $7,53 \pm 0,5$ мм; ЗСЛЖ $7,45 \pm 0,5$ мм; КДР $44,48 \pm 0,7$ мм; ИММЛЖ $78,8 \pm 2,3$ г/м²; ОТС $0,38 \pm 0,01$).

У большинства женщин (58 человек, 98%, $n=63$) с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе были выявлены признаки диастолической дисфункции левого желудочка. В группе сравнения у 8 женщин ($n=25$) с нормальными показателями артериального давления и абдоминальным ожирением отмечена диастолическая дисфункция левого желудочка I типа. При сравнении двух групп у пациенток с ГБ и абдоминальным ожирением показатели E/A были ниже по сравнению с пациентками с нормальными показателями артериального давления $0,86 \pm 0,03$ и $1,04 \pm 0,05$ соответственно ($p < 0,05$), а время изоволюмического расслабления (IVRT) выше $98,9 \pm 1,8$ мс и $86,3 \pm 3,3$ мс соответственно.

Комплекс интима-медиа общих сонных артерий. В группе женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением у 59 человек (94%) толщина комплекса интима-медиа превышала нормальные значения и составила слева до $0,9 \pm 0,04$ мм, справа до $0,9 \pm 0,02$ мм, из них у 20 обнаружены гемодинамически незначимые атеросклеротические бляшки в области бифуркации общих сонных артерий. В группе сравнения выявлено утолщение комплекса интима-медиа у большинства пациенток (19 человек) слева до $0,91 \pm 0,02$, справа до $0,93 \pm 0,02$, из них у 5 пациенток обнаружены небольшие атеросклеротические бляшки по ходу общих сонных артерий.

Показатели артериального давления, измеренные в различных условиях, и структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы. При сопоставлении показателей артериального давления и структурно-функциональных параметров сердца, выявлены достоверные положительные корреляционные связи между показателями артериального давления, измеренного в домашних условиях/данными суточного мониторирования АД и индексом массы миокарда левого желудочка: 1). среднесуточное систолическое АД – $r=0,4$ ($p=0,0001$), 2). среднесуточное диастолическое АД – $r=0,46$, ($p=0,0001$), 3). индекс времени систолического АД за сутки - $r=0,42$, ($p=0,0001$), 4). индекс времени диастолического АД за сутки - $r=0,4$ ($p=0,001$). Между показателями «офисного» АД и структурными параметрами левого желудочка значимых ассоциативных связей не выявлено.

Уровень альдостерона. У женщин с гипертонической болезнью ($n=61$) уровень альдостерона крови был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и составил 148 ± 5 пг/мл, в группе контроля ($n=25$) – $95,7 \pm 6$ пг/мл ($p < 0,001$). При сопоставлении концентрации альдостерона в плазме и структурных параметров сердца у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе выявлены положительные корреляционные связи со следующими показателями: толщина межжелудочковой перегородки: $r=0,4$, $p < 0,001$, индекс массы миокарда левого желудочка: $r=0,43$, $p < 0,001$.

Влияние менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном на факторы риска сердечно-сосудистых осложнений

Масса тела и антропометрические показатели. В группе пациенток, получавших менопаузальную гормональную терапию в сочетании с антигипертензивной терапией, отмечено достоверное снижение массы тела и других антропометрических параметров. Масса тела: исходно $80,2 \pm 3$ кг, через 6 месяцев $75,9 \pm 3,2$ кг ($p \leq 0,05$); индекс массы тела: исходно $30,1 \pm 0,9$ кг/м² через 6 месяцев $28,2 \pm 1,1$ кг/м² ($p \leq 0,05$); объем талии: исходно $102 \pm 3,2$ см через 6 месяцев $99 \pm 3,6$ см, (НД); соотношение объема талии к объему бедер: исходно $0,92 \pm 0,09$ через 6 месяцев $0,89 \pm 0,06$, (НД), толщина подкожной жировой складки: исходно $36,8 \pm 1,9$ мм через 6 месяцев $32,1 \pm 2,2$ мм; ($p \leq 0,05$).

В группе женщин, принимавших только терапию телмисартаном ($n=30$), значимых изменений антропометрических показателей не выявлено. Масса тела: исходно $83,1 \pm 3,1$ кг через 6 месяцев $82,2 \pm 3,4$ кг; индекс массы тела: исходно $30,8 \pm 1,1$ кг/м² через 6 месяцев $30,1 \pm 1$ кг/м²; ОТ: исходно $104,5 \pm 3,4$ см через 6 месяцев $104 \pm 3,8$ см; ОТ/ОБ: исходно $0,92 \pm 0,06$ через 6 месяцев $0,92 \pm 0,08$; толщина подкожной жировой складки: исходно $36,9 \pm 1,9$ мм через 6 месяцев $36,5 \pm 2,4$ мм, НД.

Артериальное давление. В группе пациенток, получавших менопаузальную гормональную терапию с дроспиреноном, отмечено более выраженное снижение артериального давления, чем у больных, получавших только антигипертензивную терапию (см. табл.)

Таблица 2 - Показатели артериального давления, измеренные на приеме

Группы	Исходно (мм рт. ст.)	1 месяц (мм рт. ст.)	6 месяцев (мм рт. ст.)	p
	1	2	3	1-2, 2-3, 4-5, 3-6 <0,05
Телмисартан+ МГТ	$154,3 \pm 2,2 / 94,3 \pm 1,4$	$125,8 \pm 3,4 / 82,6 \pm 2,3$	$119,3 \pm 3 / 77,5 \pm 2,2$	
	4	5	6	
Телмисартан	$155,2 \pm 2,2 / 95,1 \pm 2,3$	$127,8 \pm 2,8 / 84,2 \pm 2,2$	$127,5 \pm 4,8 / 83,2 \pm 3,1$	

Домашний самоконтроль артериального давления. В группе пациенток, получавших МГТ, выявлено более выраженное снижение артериального давления по сравнению с группой контроля по показателям среднего систолического и среднего диастолического артериального давления (табл. 3.).

Суточное мониторирование артериального давления. В группе пациенток, получавших МГТ + телмисартан, было отмечено более выраженное снижение среднесуточного систолического АД ($121,5 \pm 1,6$ мм.рт.ст. исходно $147,8 \pm 4,6$ мм.рт.ст., $p < 0,05$), по сравнению с группой больных, получавших телмисартан ($124,9 \pm 1,6$ мм.рт.ст. исходно $148,5 \pm 4,8$ мм.рт.ст., $p < 0,05$) со статистической значимой разницей между двумя группами больных ($p < 0,05$). По остальным показателям суточного мониторирования артериального давления статистически значимой разницы не прослеживалось (табл.4).

Таблица 3 – Показатели домашнего самоконтроля артериального давления – среднее систолическое/диастолическое артериальное давление (мм.рт.ст.)

	Исходно	1 месяц	6 месяцев	p
Телмисартан+МГТ	147,8±4,6/92,2±3,6 ¹	124,7±1,8/80,3±2 ²	121,5±1,6/76,7±1,8 ³	1-2,2-3, 4-5, 3-6< 0,05
Телмисартан	148,5±4,8/93,6±4 ⁴	125,4±2/79,8±2 ⁵	124,9±1,6/80,2±2 ⁶	

Таблица 4 - Суточное мониторирование артериального давления

		Исходно	Через 6 мес	p
Среднесуточное САД, мм.рт.ст.	Телмисартан+МГТ	144,2±5 ¹	118,6±1,4 ²	1-2,3-4,2-4 < 0,05
	Телмисартан	146,5±4,9 ³	123,6±2,1 ⁴	

САД – систолическое артериальное давление

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

Структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы. В обеих группах больных на фоне проводимой терапии статистически значимых изменений показателей толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, массы миокарда ЛЖ не выявлено, что, вероятно, связано с непродолжительным сроком наблюдения – 24 недели. Выявлено улучшение показателей диастолической функции левого желудочка у двух групп больных: в группе пациенток, получавших телмисартан + МГТ: соотношение Е/А исходно 0,89±0,08, через 6 месяцев 1,1±0,08 (p≤0,05) и время изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ: исходно 95,3±4,8 мс через 6 месяцев 89,4±4,6 (p≤0,05). В группе сравнения: исходно Е/А 0,91±0,08, через 6 месяцев 0,97±0,09 (p≤0,05); IVRT исходно 95,7±5,2 мс, через 6 месяцев 92,1±4,8 (p≤0,05). Статистически значимых различий между двумя группами больных по данным показателям не выявлено.

Уровень альдостерона. Через шесть месяцев терапии отмечено достоверное повышение концентрации альдостерона в плазме в группе пациенток, получающих МГТ + телмисартан (n=33): исходно 142±3 пг/мл, через 6 месяцев 197±5 пг/мл (p≤0,001). В группе сравнения (n=30), достоверно значимого изменения уровня альдостерона крови не выявлено: исходно 153±7 пг/мл, через 6 месяцев 150±7 пг/мл (НД).

Результаты экспериментальной части исследования

После операции овариоэктомии все животные были разделены на 6 групп – 3 группы нормотензивных крыс линии Wistar и 3 группы гипертензивных крыс линии SHR : 1) ложнопериовариованные крысы линии Wistar (n=8), 2) крысы линии Wistar, подвергнутые овариоэктомии (n=8), 3) крысы линии Wistar после овариоэктомии с последующим введением дрoспирeнона (n=8), 4) ложнопериовариованные крысы линии SHR (n=8), 5) крысы линии SHR, подвергнутые овариоэктомии (n=8), 6) крысы линии SHR после овариоэктомии с последующим введением дрoспирeнона (n=8).

Масса тела. В условиях овариоэктомии наблюдали достоверную выраженную прибавку массы тела, введение дрoспирeнона способствовало снижению веса у двух групп животных (табл. 5).

Таблица 5- показатели массы тела крыс (г)

Группы животных		Исходно (г)	Через 4 нед. (г)	Через 8 нед. (г)	p
Wistar	Л/о + плацебо	194±14 ¹	226,3±23,7 ²	224±15 ³	4-5, 7-9, 3-6
	Овэ + плацебо (n=8)	187,6±15,9 ⁴	314,5±29 ⁵	339,4±23,8 ⁶	<0,001 3-9,7-8, 8-9,
	Овэ+дроспиренон (n=8)	204,9±12,4 ⁷	323,3±23,9 ⁸	292,5±25,7 ⁹	6-9 <0,05
SHR	Л/о + плацебо	193±14 ¹	225,4±10 ²	227,4±15 ³	4-5, 7-8,
	Овэ+ плацебо (n=8)	194,3±11,4 ⁴	260,8±8,2 ⁵	271,3±10,8 ⁶	<0,001 3-6, 3-9, 8-9,
	Овэ+дроспиренон (n=8)	195,3±13,8 ⁷	266,5±18,4 ⁸	237,6±18,4 ⁹	6-9 <0,05

Сокращения:

Л/о – ложнооперированные;

Овэ – овариоэктомия;

Wistar – нормотензивные крысы линии Wistar;

SHR – спонтанно гипертензивные крысы.

Артериальное давление. У нормотензивных крыс линии Wistar показатели артериального давления были в пределах нормы во всех 3 группах животных.

В группах гипертензивных крыс линии SHR: у ложнооперированных крыс АД составило 167±6/137±8 мм рт. ст., в группе крыс, подвергнувшихся овариоэктомии, артериальное давление было достоверно выше и составило 208,4±6/175,9±3,4 мм рт. ст. (p<0,05). В третьей группе крыс после овариоэктомии на фоне введения дроспиренона отмечены более низкие показатели АД - 187,1±7,3/152,1±15,3 мм рт. ст. по сравнению с крысами после овариоэктомии (p<0,05).

Уровень альдостерона. У нормотензивных крыс статистически значимых изменений уровня альдостерона в крови между группой ложнооперированных и крыс после овариоэктомии не выявлено (у крыс в экспериментальной постменопаузе концентрация альдостерона в крови составила 279,5±13пг/мл, у ложнооперированных крыс 228,3±31пг/мл, НД). У крыс линии Wistar после овариоэктомии и с последующим введением дроспиренона уровень альдостерона в крови составил 355,2±15 пг/мл (p≤0,05 по сравнению с ложнооперированными крысами и крысами, которым была проведена овариоэктомия).

У гипертензивных крыс линии SHR в условиях экспериментальной менопаузы отмечено значимое повышение концентрации альдостерона в плазме по сравнению с ложнооперированными животными: 328,5±7пг/мл и 295,6±6пг/мл соответственно (p=0,001). Умеренное повышение уровня альдостерона у крыс после овариоэктомии, возможно, связано с дефицитом женских половых гормонов и снижением антиминералокортикоидного влияния прогестерона. На фоне введения дроспиренона уровень альдостерона в плазме достиг 716,2±123 пг/мл (p<0,05 по сравнению с крысами после овариоэктомии и ложнооперированными животными). Феномен гиперальдостеронизма на фоне терапии антиминералокортикоидными препаратами описан в литературе – в условиях блокады минералокортикоидных рецепторов наблюдают повышение циркулирующего в крови альдостерона. У гипертензивных крыс после овариоэктомии уровень альдостерона в плазме был достоверно выше по сравнению с нормотензивными крысами, которым также была выполнена овариоэктомия: 328,5±7пг/мл и 279,5±12,8 пг/мл соответственно (p=0,005), что, вероятно, связано с повышенной

активностью симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы в условиях артериальной гипертензии.

Морфометрические параметры левого желудочка. У крыс, перенесших овариоэктомию (линии Wistar и SHR) показатели массы левого желудочка, площади мышечного компонента и толщины свободной стенки были выше по сравнению с ложноперирированными животными. В группах крыс, получавших дроспиренон, отмечено снижение данных показателей, но значения не достигают показателей контрольных ложноперирированных животных (табл. 6). Показатели выражены в микронах (мкн).

Таблица 6 - Морфологические параметры левого желудочка нормотензивных и гипертензивных крыс

Группы животных		Л/о (n=8)	Овэ (n=8)	Овэ дроспиренон (n=8)	+	p
Wistar	Масса ЛЖ, мкн	32,9±5,8 ¹	41±5,4 ²	36,6±8,4 ³		¹⁻² <0,05
	Площадь мышечного компонента ЛЖ, мкн ²	24,5±2,4 ¹	31,8±4,4 ²	29,9±3,8 ³		¹⁻² <0,05
	Стенка ЛЖ, мкн	1506,6±160 ¹	2077,8±472 ²	1730,4±371 ³		¹⁻² <0,05
SHR	Масса ЛЖ, мкн	41,8±4,4 ¹	43,3±5,1 ²	33,4±7,7 ³		²⁻³ <0,05
	Площадь мышечного компонента ЛЖ, мкн ²	33,8±3,4 ¹	35,9±3,4 ²	28,3±5,7 ³		²⁻³ <0,05
	Стенка ЛЖ, мкн	2177±144 ¹	2295,8±58 ²	1785,3±241 ³		²⁻³ <0,05

Сокращения:

Л/о – ложноперирированные;

Овэ – овариоэктомию;

ЛЖ – левый желудочек;

Wistar – нормотензивные крысы линии Wistar;

SHR – спонтанно гипертензивные крысы.

Гистологическая характеристика миокарда крыс

1. Нормотензивные ложноперирированные крысы линии Wistar.

Гистоархитектоника ткани не нарушена, ядра большинства кардиомиоцитов расположены в центре мышечных волокон, овальной формы или приближаются к палочковидной форме с равномерным распределением хроматина.

2. Нормотензивные крысы, перенесшие овариоэктомию линии Wistar.

Отмечается нарушение гистоархитектоники ткани - кардиомиоциты вытянутые, различной величины, увеличивается толщина кардиомиоцитов и их ядра, большинство ядер вытянутой формы с равномерным распределением хроматина, определяется интерстициальный и периваскулярный фиброз, больше выражен фиброз вокруг сосудов.

3. Нормотензивные крысы после овариоэктомии линии Wistar с последующим введением дроспиренона.

Сохраняются метаболические повреждения ткани, более выражены репаративно – синтетические процессы по сравнению с группой крыс с овариоэктомией. Кардиомиоциты вытянутой формы, обращает на себя внимание многообразие форм ядер: ядра в основном округлой и вытянутой формы и наличие отдельных уменьшенных ядер с неравномерным распределением хроматина, в большинстве ядер распределение хроматина равномерное. Фиброзные изменения вокруг сосудов менее выражены, чем в группе с овариоэктомией.

4. Гипертензивные ложнопериовариованые крысы линии SHR.

Миокард левого желудочка характеризуется правильной, волокнистой структурой ткани, поперечная исчерченность сохранена, кардиомиоциты гипертрофированы, ядра округлой и овальной формы, преимущественно с равномерным распределением хроматина, редко встречаются одиночные диплоидные ядра. По сравнению с контрольной группой крыс линии Wistar (ложнопериовариованными), у крыс линии SHR кардиомиоциты значительно толще, гипертрофированы, их ядра заметно крупнее.

5. Гипертензивные крысы, перенесшие овариоэктомию линии SHR

Часть мышечных волокон гипертрофирована, кардиомиоциты вытянутые, различной величины, их ядра также различной формы (палочковидной, овальной или округлой), распределение хроматина глыбчатое или мелкозернистое. Местами мышечные волокна ветвистые, в некоторых из них формируются беспорядочно расположенные переемычки, некоторые мышечные волокна утрачивают цилиндрическую форму и “входят” отдельными отростками в другое мышечное волокно. В строме наблюдается умеренно выраженный отек с очаговым расширением межмышечных пространств. Подкапиллярные пространства расширены преимущественно за счет разрастания нежно- и грубоволокнистой соединительной ткани. Разрастания соединительной ткани определяются также вокруг расширенных периваскулярных пространств, мышечных волокон (перимускулярно), встречаются мелкие очаги заместительного склероза. Стенка сосудов всех калибров в тонусе. В мелких сосудах артериального типа фиброз, гипертрофия гладкомышечных клеток.

6. Гипертензивные крысы линии SHR после овариоэктомии и последующим введением дроспиренона.

Определяется правильный ход мышечных волокон, кардиомиоциты гипертрофированы, по сравнению с группой крыс линии SHR с овариоэктомией, менее выражены метаболические и дистрофические изменения, уменьшение отека тканей, наблюдаются активные репаративно – синтетические процессы: многообразие форм ядер, появление диплоидных ядер, распределение хроматина преимущественно неравномерное. Менее выражены фиброзные изменения вокруг сосудов по сравнению с группой с овариоэктомией.

Во всех группах исследования в миокарде определяются изменения, типичные для механизма острой сердечной смерти.

Выводы

1. У женщин с гипертонической болезнью, артериальной гипертензией 1-2 степени и абдоминальным ожирением в постменопаузе индекс массы миокарда левого желудочка коррелирует с показателями артериального давления, полученными при суточном мониторинговании (среднесуточное систолическое и диастолическое артериальное давление, индекс времени систолического и диастолического артериального давления), и не зависит от уровня артериального давления, измеренного в условиях амбулаторного визита к врачу.

2. Сочетанное назначение телмисартана и менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном, в отличие от антигипертензивной терапии телмисартаном, приводит к снижению массы тела, окружности талии и толщины жировой складки у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением.

3. Сочетание применения телмисартана и менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном способствует более выраженному снижению артериального давления, измеренного пациентами при самоконтроле (среднее систолическое и диастолическое артериальное давление, систолическое и диастолическое артериальное давление, измеренное утром), и в ходе суточного мониторирования (среднесуточное систолическое артериальное давление, артериальное давление в течение дня), по сравнению с антигипертензивной терапией телмисартаном.

4. Установлено, что у гипертензивных крыс, в отличие от нормотензивных, на фоне экспериментальной менопаузы происходит повышение артериального давления. Овариоэктомия приводит к увеличению массы тела нормотензивных и гипертензивных животных.

5. Доказано, что в условиях экспериментальной менопаузы на фоне терапии дроспиреноном у нормотензивных и гипертензивных крыс происходит уменьшение массы тела, а у гипертензивных крыс снижается уровень систолического и диастолического артериального давления.

6. В условиях экспериментальной менопаузы у нормотензивных и гипертензивных крыс происходит увеличение массы миокарда левого желудочка и возникают фиброзные изменения миокарда, а терапия дроспиреноном вызывает уменьшение степени выраженности гипертрофии левого желудочка у гипертензивных крыс.

Практические рекомендации

Женщинами с гипертонической болезнью в постменопаузе необходимо включать в план обследования домашний самоконтроль и суточное мониторирование артериального давления, данные которых следует использовать в процессе осуществления стратификации сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

При выборе менопаузальной гормональной терапии для пациенток с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе целесообразно отдавать предпочтение препаратам, содержащим дроспиренон, который оказывает потенцирующий эффект на антигипертензивную терапию и, по-видимому, способствует обратному развитию процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Научные статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

1. Баранова Е.И. Влияние дроспиренона на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы в условиях искусственной менопаузы в эксперименте / Е.И. Баранова, О.О.Большакова, **Т.Х.Юсипова** с соавт.// Регионарное кровообращение и микроциркуляция.– 2012. - Т2. - № 42. – С. 47-51.

2. Большакова О.О. Характеристика морфо-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы крыс в условиях экспериментальной постменопаузы / О. О. Большакова, Е.И. Баранова, **Т. Х.Юсипова**, Г. М. Нутфуллина И.А. Кузнецова // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – Т. XIX. - № 2. - С. 72-75.

3. Баранова Е.И. Влияние заместительной гормональной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе / Е.И. Баранова, О.О.Большакова, **Т.Х.Юсипова**, И.Е. Зазерская // Артериальная гипертензия. – Т. 21. - № 4. – С. 372-377.

Другие научные публикации

4. Баранова Е.И. Влияние заместительной гормональной терапии с дроспиреноном на ремоделирование сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе / Е.И. Баранова, О.О.Большакова, И.Е.

Зазерская, Т.Х. Юсипова // Сборник научных трудов российско-германского медицинского форума "Женское здоровье 2012". - С-Петербург, 2012. - С. 11-12.

5. Большакова О.О. Влияние дроспиренона на структурно-функциональные параметры сердца крыс / О.О.Большакова, Т.Х. Юсипова, Г.М. Нутфуллина с соавт. // Материалы VII Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» - 7 февраля 2013 г. - С.9-10.

6. Юсипова Т.Х. Сочетанное применение телмисартана и заместительной гормональной терапии у женщин с артериальной гипертензией / О.О.Большакова, Т.Х.Юсипова, И.Е. Зазерская, Е.И. Баранова // Материалы VII Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» - 2013 г. – С. 10-11.

7. Yusipova T. Drospirenone effects on left ventricle remodeling parameters in spontaneously hypertensive rats with experimental menopause / O. Bolshakova, T. Yusipova, G. Nutfullina, E. Baranova // 23rd European meeting of hypertension and cardiovascular protection . - Milan. - 2013. – Posters' session 13. – № 372.

8. Yusipova T. Drospirenone effects on blood pressure in spontaneously hypertensive rats after ovariectomy / O. Bolshakova, E. Baranova, A. Bagrov, G. Nutfullina, T. Yusipova // Journal of Hypertension. - 2012. – V. – 30.

Список сокращений

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КДР – конечно - диастолический размер полости левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

л/о – ложнопериовариальные

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

МЖП – межжелудочковая перегородка

Овэ – овариэктомия

ОБ – объем бедер

ОТ – объем талии

ОТС – относительная толщина стенок левого желудочка

САД – систолическое артериальное давление

Е/А – соотношение пика Е к пику А

IVRT – время изоволюмического расслабления

Wistar - нормотензивные крысы линии Wistar

SHR– гипертензивные крысы линии SHR