

АНАЛИЗ УЧАСТИЯ ЭСТРАДИОЛА В ПРОЯВЛЕНИИ СИМПТОМОВ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У САМОК КРЫС ЛИНИИ Wistar

Ю. О. Ковалева, М. М. Артемьева, М. Е. Илатовская,
О. С. Медведев, Н. А. Медведева¹

Имеются данные о гендерных различиях в патогенезе и лечении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Одним из таких заболеваний является гипоксическая форма легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). В работе изучали участие женского полового гормона эстрадиола в развитии гипоксической формы ЛАГ. Эксперименты проводили на самках линии Вистар. ЛАГ вызывали хроническим действием гипоксии (5000 м над уровнем моря, $O_2 - 10\%$) в течение двух недель по 10 ч в день. Показано, что развитие ЛАГ у самок крыс сопровождается увеличением содержания в плазме крови эстрадиола в 2 раза. Овариэктомия, снижающая содержание гормона в два раза, сопровождается достоверным уменьшением степени развития ЛАГ у этих животных.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая гипоксия, давление в правом желудочке, самки крыс, овариэктомия, эстрадиол, тестостерон

ВВЕДЕНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — заболевание, характеризующееся повышением легочного сосудистого сопротивления, систолического давления в правом желудочке и его гипертрофией. Заболеваемость среди женского населения разных возрастов превышает таковую среди мужчин [9]. Гендерные различия в проявлении данного заболевания предполагают участие половых гормонов в этих процессах. Показано, что женский половой гормон эстрадиол может оказывать протекторный эффект на сердечно-сосудистую систему у женщин и заболеваемость среди женского населения увеличивается после менопаузы [4, 10]. В исследованиях на животных показано, что эстрадиол геномным и негеномным путем стимулирует синтез в эндотелии сосудов окиси азота или простагличина, что приводит к расширению сосудов и уменьшению сосудистого сопротивления [5, 8]. Данные о вкладе половых гормонов в развитие ЛАГ в экспериментах на животных неоднозначны. Показано, что при монокроталиновой и блеомициновой формах легочной гипертензии эстрадиол оказывает протекторное влияние на развитие этого заболевания [11]. Влияние гормона на развитие гипоксической формы ЛАГ изучено недостаточно. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение участия эстрадиола в развитии гипоксической формы ЛАГ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на самках линии Вистар массой 250 – 280 г. Животных содержали в стандартных условиях согласно требованиям Council Directive 86/609/ЕЕС. Эксперименты выполнены на 38 крысах, разделенных на 4 группы. В двухмесячном возрасте была проведена билатеральная овариэктомия половине животных. Спустя месяц часть овариэктомированных самок и интактных самок подвергали воздействию гипобарической гипоксии (подъем в барокамере на 5000 м над уровнем моря, $O_2 - 10\%$) на 10 ч в день в течение 14 дней (группы Гип/ов $n = 9$ и Гип; $n = 8$). Контрольные группы животных с интактными яичниками и овариэктомированных животных содержали в обычных условиях (группы К и К/ов; $n = 8$ и $n = 9$). Раз в неделю у животных всех групп проводили измерение массы и систолического артериального давления непрямым плетизмографическим методом с хвоста [3]. На 13-й день гипоксии у животных забирали пробы крови из хвостовой вены. Сыворотку использовали в дальнейшем для определения количества половых гормонов набором ИФА фирмы “DRG International Inc”. На 15-й день опыта животных брали в физиологический эксперимент для измерения системного артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и давления в правом желудочке (СПЖД). Для этого под уретановым наркозом (1,2 мг/кг) в бедренную артерию и правый желудочек через яремную вену вводили катетеры (PE50). Регистрацию вышеприведенных параметров проводили с использованием датчиков фирмы STATNAM (США) на компьютере с частотой оцифровки 512 Гц с помощью модифицированной программы Bioshel [1]. В конце эксперимента наркотизированных животных забивали, после чего извлекали матку и сердце для взвешива-

¹ Кафедра фармакологии ФФМ (зав. — проф. О. С. Медведев) и кафедра физиологии человека и животных Биологического факультета (зав. — проф. А. А. Каменский) МГУ им. М. В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский пр-т., 31, корп. 5.

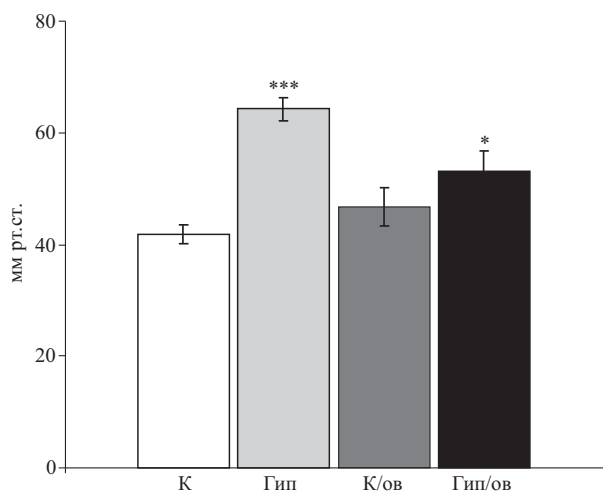


Рис. 1. Величина систолического артериального давления в правом желудочке сердца самок крыс линии Вистар во всех экспериментальных группах.

По оси ординат — систолическое артериальное давление в правом желудочке, мм рт. ст. К — группа контроля, К/ов — группа овариэктомированного контроля, Гип — группа самок крыс с интактными яичниками, подвергавшаяся действию хронической гипоксии, Гип/ов — овариэктомированные самки крыс, подвергавшиеся действию хронической гипоксии; *** — достоверное увеличение систолического давления в правом желудочке сердца (СПЖД) в группе Гип в сравнении с группой К ($p < 0,001$), * — достоверное уменьшение СПЖД в группе Гип/ов в сравнении с группой Гип ($p < 0,05$).

ния. Индексы массы сердца считали по следующим формулам (ПЖ/(ПЖ + ЛЖ + П)) и ПЖ/масса, где ПЖ — правый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, П — перегородка. Статистический анализ данных проводили по критерию Манна-Уитни для независимых переменных из пакета программы Statistica 6.0 (Statistica Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки общего состояния животных проводили еженедельное измерение массы и систолического системного артериального давления у бодрствующих животных. Масса тела животных, не отличающаяся по группам в начале эксперимента, через месяц после овариэктомики увеличилась у животных с удаленными яичниками по сравнению с контрольными на 76 % ($p < 0,05$), что соответствует литературным данным [2, 6]. Еженедельное измерение систолического артериального давления не выявило различий между группами. Для оценки развития гипоксической формы легочной гипертензии оценивали величину систолического давления в правом желудочке сердца (СПЖД) и величину гипертрофии правого желудочка. Кроме того, проводили измерение среднего артериального давления и ЧСС. После воздействия хронической гипоксии у животных группы Гип наблюдали увеличение СПЖД на 53 % по сравнению с группой животных К, ($64,2 \pm 2,2$ и $41,9 \pm 1,6$ мм. рт. ст., $p < 0,001$, $n = 9$ и $n = 8$), рис. 1. Эти данные свидетельствуют о развитии легочной гипертензии у группы животных, подвергав-

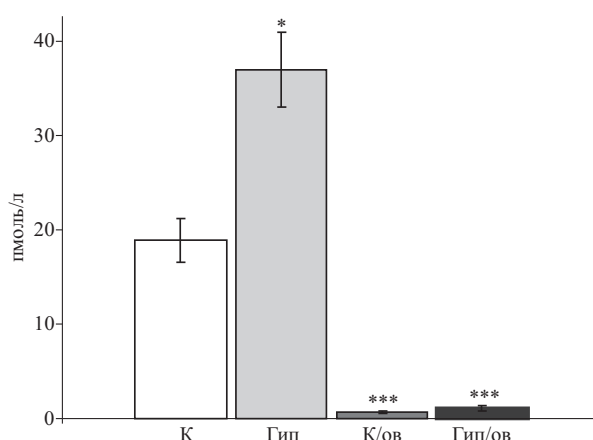


Рис. 2. Уровень содержания эстрадиола в плазме крови (в пмоль/л) самок крыс линии Вистар во всех экспериментальных группах.

По оси ординат — количество эстрадиола в плазме крови, пмоль/л. К — группа контроля, К/ов — группа овариэктомированного контроля, Гип — группа самок крыс с интактными яичниками, подвергавшаяся воздействию хронической гипоксии, Гип/ов — овариэктомированные самки крыс, подвергавшиеся хронической гипоксии. * — достоверное повышение уровня эстрадиола в плазме крыс группы Гип в сравнении с группой К ($p < 0,05$). *** — значимое уменьшение уровня эстрадиола в группах К/ов и Гип/ов в сравнении с контролем ($p < 0,001$).

шихся действию хронической гипоксии. У овариэктомированных самок, длительно подвергавшихся воздействию хронической гипоксии (группа Гип/ов), также произошло увеличение СПЖД по сравнению с группой контроля (Гип) и составило 13 % ($53 \pm 3,8$ vs $46,9 \pm 3,4$ мм рт. ст., $n = 9$ и $n = 8$). Полученные результаты указывают на то, что в группе самок Гип/ов также развивается легочная гипертензия, однако в меньшей степени. Сравнение двух гипоксических групп по величине СПЖД выявило достоверное снижение увеличения СПЖД у группы Гип/ов по сравнению с группой Гип на 17 % ($53 \pm 3,8$ мм рт. ст. и $64,2 \pm 2,2$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Таким образом, овариэктомика самок приводит к уменьшению степени развития гипоксической формы легочной гипертензии. Влияние двух факторов (гипоксии и овариэктомики) увеличивало ЧСС у группы животных Гип/ов на 11 % по сравнению с интактным контролем К ($324 \pm 7,6$ vs $292,0 \pm 9,4$ уд/мин, $p < 0,05$). Изучение степени гипертрофии правого сердца у гипертензивных животных не выявило значимых изменений по сравнению с контрольными крысами. Для изучения возможной корреляции между уровнем развития легочной гипертензии и содержанием половых гормонов у всех групп экспериментальных животных было проведено измерение содержания в плазме крови половых гормонов — эстрадиола и тестостерона. Уровень эстрадиола в плазме крови интактных самок (Гип), подвергавшихся гипоксии, вырос в два раза по сравнению с контролем (К) ($36,88 \pm 3,97$ vs $18,86 \pm 2,29$ пмоль/л, $p < 0,05$), рис. 2. Полученные данные указывают на то, что развитие легочной гипертензии у самок крыс сопровождается двухкратным уве-

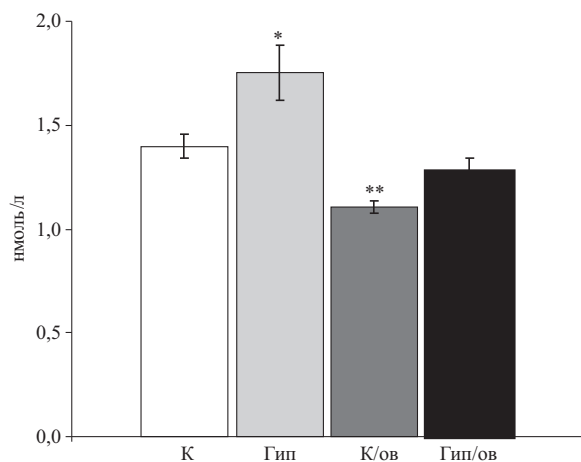


Рис. 3. Уровень содержания тестостерона (в нмоль/л) в плазме крови самок крыс линии Вистар во всех экспериментальных группах.

По оси ординат — количество тестостерона в плазме крови, нмоль/л. К — группа контроля, К/ов — группа овариэктомированного контроля, Гип — группа самок крыс с интактными яичниками, подвергавшаяся хронической гипоксии, Гип/ов — овариэктомированные самки крыс с действием гипоксической репозиции. * — достоверное повышение уровня тестостерона в плазме крыс группы Гип в сравнении с группой К ($p < 0,05$). ** — значимое уменьшение уровня тестостерона в группе К/ов в сравнении с группой Гип/ов ($p < 0,01$).

личением содержания эстрадиола в плазме крови этих животных. Удаление яичников понижало содержание эстрадиола в плазме до нулевого уровня и при этом у этих животных степень развития легочной гипертензии, определяемая по величине СПЖД, уменьшалась на 17 %. Полученные данные не позволяют говорить о протекторной роли эстрадиола в развитии гипоксической формы легочной гипертензии, в отличие от результатов, полученных при исследовании монокроталиновой и блеомициновой форм ЛАГ [11]. Возможно, это связано с эффектом увеличения содержания этого гормона, наблюдаемым у животных, подвергавшихся длительному действию хронической гипоксии. Этот эффект не был отмечен при других формах ЛАГ. Измерение содержания тестостерона в плазме крови всех групп экспериментальных животных показало, что его уровень также был увеличен на 25 % в группе (Гип) по сравнению с группой (К) ($1,75 \pm 0,13$ vs $1,4 \pm 0,06$ нмоль/л, $p < 0,05$), рис. 3. Овариэктомия привела к уменьшению содержания тестостерона в группе

(К/ов) по сравнению с (К) группой на 21 % ($p < 0,01$). Развитие легочной гипертензии у овариэктомированных крыс сопровождалось увеличением содержания тестостерона на 15 %. Эти данные представляют интерес, так как показано, что тестостерон проявляет кардиопротекторное действие у овариэктомированных животных [7].

ВЫВОДЫ

1. При хроническом действии гипоксии у самок крыс линии Вистар развивается легочная гипертензия, о чем свидетельствует увеличение СПЖД на 53 % по сравнению с контролем.

2. Развитие гипоксической формы легочной гипертензии у самок крыс линии Вистар сопровождается двухкратным увеличением уровня содержания эстрадиола в плазме крови этих животных.

3. Наблюдается уменьшение степени развития легочной гипертензии у овариэктомированных самок.

4. Результаты исследования не подтверждают протекторную роль эстрадиола в развитии гипоксической формы легочной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Р. Кундузова, А. Н. Мурашев, Н. А. Медведева, О. С. Медведев, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 6, 10 – 12 (1997).
2. R. Ciortea, N. Costin, D. Haragăș, et al., *Anticancer Res.*, **31**(8), 2637 – 43 (2011).
3. M. Gerova, F. Kristek, *Physiol. Res.*, **50**, 165 – 173 (2001).
4. M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat, et al., *Am. J. Res Crit Care Med.*, **173**, 1023 – 1030 (2006).
5. R. A. Khalil, *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.*, **8**(1), 29 – 46 (2010).
6. J. Lee, H. S. Cho, D. Y. Kim, et al., *Appetite*, **58**(2), 462 – 9 (2012).
7. A. Liu, L. Gao, Sh. Kang, et al., *J. of Endocr.*, **212**, 61 – 69 (2012).
8. G. R. A. do Nascimento, Y. V. R. Barros, A. K. Wells, R. A. Khalil, *Curr Hypertens Rev.*, **5**(4), 283 – 306 (2009).
9. M. E. Pugh, A. R. Hemnes, *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, **8**(11), 1549 – 58 (2010).
10. T. Thenappan, S. J. Shah, S. Rich, M. Gombert-Maitland, *Eur Respir J.*, **30**, 1103 – 1110 (2007).
11. S. P. Tofovic, *J. Cardiovasc Pharmacol.*, **56**(6), 696 – 708 (2010).

Поступила 18.06.12

ROLE OF ESTRADIOL IN HYPOXIA-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION IN FEMALE RATS

Yu. O. Kovaleva, M. M. Artem'eva, M. E. Ilatovskaya, O. S. Medvedev, and N. A. Medvedeva

Moscow State University, Lomonosovskii prosp. 31/5, Moscow, 119192, Russia

Gender differences play role in pathogenesis and treatment of many cardiovascular diseases. One of these diseases is hypoxia-induced pulmonary hypertension (PHT). The aim of this study was to analyze the involvement of female hormone estradiol in development of hypoxia-induced PHT in female Wistar rats. PHT was induced by exposure to hypobaric hypoxia in an altitude chamber at a simulated altitude of 5000 m (O_2 concentration reduced to 10 %), 10 h per day for 2 weeks. The development of PHT leads to a twofold increase in the level of estradiol. Ovariectomy decreases by half the level of estradiol and causes significant decrease in hypoxia-induced PHT symptoms.

Key words: Pulmonary hypertension; chronic hypoxia; right-ventricular blood pressure; female rats; ovariectomy; sex hormones