

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## РАЗВИТИЕ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ САМОК КРЫС ЛИНИИ WISTAR ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ ЭСТРАДИОЛА

Ю. О. Ковалева, М. М. Артемьева, О. С. Медведев, Н. А. Медведева<sup>1</sup>

Изучали роль женского полового гормона эстрадиола в развитии гипоксической формы легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Ранее нами показано, что гипоксическая форма легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у самок крыс линии Wistar сопровождается повышением уровня эстрадиола в два раза. Овариэктомия уменьшает степень развития заболевания у этих животных. В данной работе исследовали влияние разных доз хронически вводимого экзогенного эстрадиола ( $E_2$ ) (5 и 15 мкг/кг в сутки) на степень развития гипоксической формы ЛАГ у овариэктомированных самок крыс линии Wistar. Гипоксическую форму ЛАГ вызывали хроническим действием гипоксии (5000 м над уровнем моря,  $O_2$  – 10 %) в течение 2-х недель по 10 ч в день. При воздействии хронической гипоксии хроническое введение эстрадиола в дозах 5 и 15 мкг/кг в сутки вызывало развитие легочной артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** хроническая гипоксия; легочная артериальная гипертензия; эстрадиол; систолическое давление в правом желудочке; овариэктомия; самки крыс линии Wistar

### ВВЕДЕНИЕ

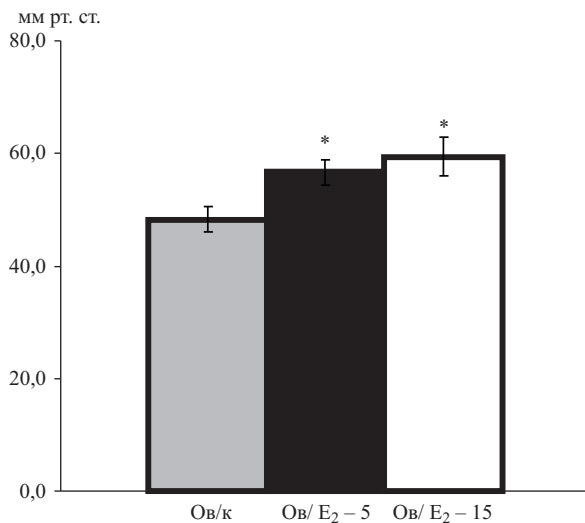
Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) характеризуется повышенным сопротивлением сосудов малого круга кровообращения, увеличенным уровнем артериального давления в легких и гипертрофией правого желудочка сердца [6]. Высокая смертность пациентов в большей части случаев обусловлена поздней постановкой диагноза в связи с тем, что болезнь на ранних ее стадиях не дает специфической симптоматики [3]. Имеются данные, что ЛАГ встречается чаще у женщин, нежели у мужчин [9]. Исследования последних лет показали возможность участия половых гормонов в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы как в норме, так при различных патологических состояниях. Показано, что женский половой гормон эстрадиол оказывает протекторное действие на функцию эндотелия сосудов, увеличивая синтез окиси азота [7]. В экспериментах на животных выявлено, что хроническое введение эстрадиола как самцам, так и самкам крыс с монокроталиновой и блеомициновой формами ЛАГ приводит к уменьшению степени развития этого заболевания [12]. Что касается гипоксической формы ЛАГ, то данные о протекторном действии эстрадиола были показаны только для самцов крыс [5]. Изучая возможное участие эстрадиола в раз-

витии гипоксической формы ЛАГ, ранее мы показали, что развитие этой патологии сопровождается увеличением содержания эстрадиола в крови экспериментальных животных, а овариэктомия приводит к уменьшению степени развития заболевания [1]. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния хронического введения эстрадиола на развитие гипоксической формы ЛАГ у овариэктомированных самок крыс линии Wistar.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на самках крыс линии Wistar. Животных содержали в стандартных условиях согласно требованиям Council Directive 86/609/EEC. В двухмесячном возрасте была проведена билатеральная овариэктомия всем экспериментальным группам животных. Спустя три недели овариэктомированные самки были разделены на 3 группы. Две группы животных получали ежедневные подкожные инъекции эстрадиола в дозах 5 и 15 мкг/кг в день (группы Ов/ $E_2$  – 5 и Ов/ $E_2$  – 15, соответственно,  $n = 10$  и  $n = 9$ ) в объеме 200 мкл. Третья группа (Ов/к,  $n = 7$ ), получала растворитель в эквивалентном объеме. Инъекции проводили в течение всего последующего эксперимента, что составило 21 день. Через неделю после начала введения эстрадиола всех животных подвергали воздействию гипобарической гипоксии (подъем в барокамере на 5000 м над уровнем моря,  $O_2$  – 10 %) на 10 часов в день в течение 14 дней. Один раз в неделю у животных всех групп проводили измерение массы тела и систолического артериального давления непрямым

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. О. С. Медведев) ФФМ и кафедра физиологии человека и животного 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 овариэктомированных самок крыс линии Wistar, подвергавшихся воздействию хронической гипоксии в течение 2 недель и получавших эстрадиол в дозах 5 и 15 мкг/кг течение 21 дня.

По оси ординат — систолическое артериальное давление в правом желудочке в мм рт. ст.

\* — достоверное увеличение СПЖД в группах Ов/Е₂-5 и Ов/Е₂-15 в сравнении с группой Ов/к ( $p < 0,05$ ).

Здесь и на рис. 2: Ов/к — группа контроля, получавшая растворитель.

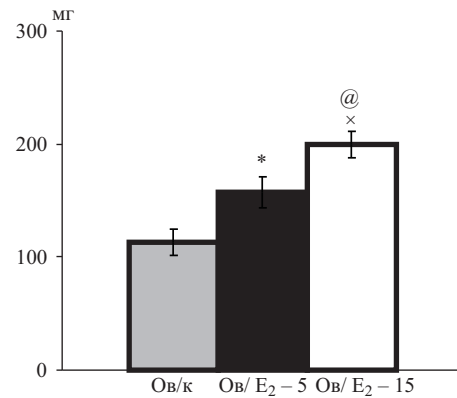
Ов/Е₂-5 — группа, получавшая эстрадиол в дозе 5 мкг/кг.

Ов/Е₂-15 — группа, получавшая эстрадиол в дозе 15 мкг/кг.

плетизмографическим методом [4]. На 15-й день воздействия гипоксии животных брали в физиологический эксперимент для измерения системного артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического давления в правом желудочке (СПЖД). Под уретановым наркозом (1,2 г/кг) в бедренную артерию и правый желудочек через яремную вену вводили катетеры (PE50). Регистрацию приведенных выше параметров проводили с использованием датчиков фирмы СТАТНАМ (США) на компьютере с частотой оцифровки 512 Гц с помощью модифицированной программы Bioshel [2]. В конце эксперимента животных умерщвляли, после чего извлекали матку и сердце для взвешивания. Индекс массы сердца считали по следующей формуле — ПЖ/масса животного. 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 бодрствующих животных проводили еженедельное измерение массы тела. Масса тела животных изменялась одинаково во всех экспериментальных группах, так что к концу эксперимента различий между группами выявлено не было. Для оценки развития гипоксической формы легочной гипертензии измеряли величину систолического



**Рис. 2.** Масса матки овариэктомированных самок крыс линии Wistar, подвергавшихся воздействию хронической гипоксии и введению эстрадиола в дозах 5 и 15 мкг/кг течение 21 дня.

По оси ординат — масса в миллиграммах.

\* — значимое увеличение массы матки в группе Ов/Е₂-5 в сравнении с группой Ов/к ( $p < 0,05$ ); × — группы Ов/Е₂-15 в сравнении с группой Ов/к ( $p < 0,001$ ); @ — значимые различия между группами Ов/Е₂-5 и Ов/Е₂-15 ( $p < 0,05$ ).

Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

го давления в правом желудочке сердца и величину гипертрофии правого желудочка. После воздействия хронической гипоксии у животных групп Ов/Е₂-5 ( $n = 10$ ) и Ов/Е₂-15 ( $n = 9$ ) наблюдали увеличение СПЖД на 17 и 23 %, соответственно по сравнению с группой животных Ов/к ( $n = 7$ ) ( $56,7 \pm 2,3$  и  $59,4 \pm 3,4$  vs  $48,3 \pm 2,3$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ), рис. 1. На основании ранее проведенных исследований систолическое давление в правом желудочке у овариэктомированных самок крыс линии Wistar, не подвергавшихся воздействию хронической гипоксии, статистически значимо не отличается от значения данного показателя у группы Ов/к [1]. Изучение степени гипертрофии правого сердца у гипертензивных животных выявило увеличение индекса массы сердца, высчитываемого по формуле ПЖ/масса  $\cdot 10000$ , у групп Ов/Е₂-5 и Ов/Е₂-15 в сравнении с Ов/к на 19 и 13 % ( $7,38 \pm 0,21$  и  $7,03 \pm 0,27$  vs  $6,22 \pm 0,19$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о развитии легочной гипертензии у групп животных, получавших ежедневно инъекции Е₂ в дозах 5 и 15 мкг/кг и подвергавшихся действию хронической гипоксии, в отличие от группы Ов/к, которая также подвергалась действию гипоксии, но ЛАГ у животных этой группы не развивалась. Таким образом, хроническое введение эстрадиола овариэктомированным самкам крыс линии Wistar на фоне хронической гипоксии приводит к развитию легочной гипертонии.

Для оценки наличия Е₂ в организме овариэктомированных самок крыс в работе использовали непрямой метод — взвешивание матки, как основного органа-мишени при действии эстрадиола [8]. Для этого после физиологического эксперимента забирали и взвешивали матки животных всех экспериментальных групп. Было показано доза-зависимое увеличение мас-

сы маток крыс после введения эстрадиола в дозах 5 и 15 мкг/кг в день относительно контроля ( $157,4 \pm 13,77$  и  $199,6 \pm 11,58$  vs  $112,8 \pm 11,77$  мг,  $p < 0,05$ ), рис. 2. Таким образом, можно говорить о том, что хроническое введение женского полового гормона эстрадиола овариэктомизированным самкам крыс на фоне хронической гипоксии приводит к развитию ЛАГ. Полученные данные отличаются от результатов, полученных при исследовании монокроталиновой и блеомициновой форм ЛАГ, где эстрадиол проявляет протекторное действие на развитие ЛАГ в экспериментах как у самцов, так и самок крыс [7, 11]. Однако они укладываются в явление так называемого “эстрадиолового парадокса”, которое было выявлено в исследованиях на женщинах с легочной гипертензией, где был показан большой процент заболеваемости ЛАГ у женщин, которые в течение жизни хронически употребляли контрацептивы для приема внутрь или использовали гормонзамещающую терапию с большим количеством эстрадиола [10].

## ВЫВОД

Эстрадиол в дозах 5 и 15 мкг/кг, хронически вводимый овариэктомизированным самкам крыс Wistar на фоне длительного действия гипоксии, вызывает развитие легочной артериальной гипертензии, о чем свидетельствует повышение систолического правожелудоч-

кового давления на 17 и 23 % соответственно, а также увеличение индекса массы сердца на 19 и 13 %.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. О. Ковалева, М. М. Артемьева, М. Е. Илатовская и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(12)2, (2012).
2. О. Р. Кундузова, А. Н. Мурашев, Н. А. Медведева, О. С. Медведев, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(4), 32 – 34 (1997).
3. E. Bossone, A. D’Andrea, M. D’Alto, et al., *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, [Epub ahead of print] (2012).
4. M. Gerova, F. Kristek, *Physiol. Res.*, **50**, 165 – 173 (2001).
5. T. Lahm, M. Albrecht, A. J. Fisher, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **185**(9), 965 – 980 (2012).
6. V. V. McLaughlin, S. L. Archer, D. B. Badesch, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **53**(17), 1573 – 619 (2009).
7. G. R. A. do Nascimento, Y. V. R. Barros, A. K. Wells, and R. A. Khalil, *Curr. Hypertens. Rev.*, **5**(4), 283 – 306 (2009).
8. C. Otto, I. Kantner, R. Nubbemeyer, et al., *Endocrinology*, **153**(4), 1725 – 1733 (2012).
9. M. E. Pugh, A. R. Hemnes, *Womens Health (Lond Engl)*, **6**(2), 285 – 296 (2010).
10. L. Sweeney, N. F. Voelkel, *Eur. J. Med. Res.*, **14**(10), 433 – 42 (2009).
11. S. P. Tofovic, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **56**(6), 696 – 708 (2010).
12. S. Umar, M. Rabinovitch, M. Eghbali, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **186**(2), 125 – 31 (2012).

Поступила 20.01.13

## CHRONIC ADMINISTRATION OF ESTRADIOL TO OVARIECTOMIZED FEMALE WISTAR RATS CAUSES DEVELOPMENT OF HYPOXIC PULMONARY HYPERTENSION

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

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

We have studied the role of female sex hormone estradiol in the development of hypoxic pulmonary arterial hypertension. Previously, it was shown that the development of pulmonary hypertension in Wistar female rats is accompanied by a twofold increase in the estradiol level. Ovariectomy reduces the degree of pulmonary hypertension in these animals. In this work, the effect of various chronic doses of exogenous estradiol (5 and 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  per day) on the development of hypoxic pulmonary hypertension in Wistar female rats has been studied. Pulmonary hypertension was induced by exposure to hypobaric hypoxia (10 h a day for 2 weeks) at simulated altitude of 5000 m ( $\text{O}_2$  concentration reduced to 10%). The administration of estradiol in different doses (5 and 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  per day) for 21 day initiated the development of pulmonary hypertension in ovariectomized Wistar female rats.

**Keywords** : chronic hypoxia; pulmonary hypertension; estradiol; right ventricular blood pressure; ovariectomy; Wistar female rats