

Гендерные отличия тромборезистентности сосудистой стенки в эксперименте при фотоповреждении бедренной артерии крысы

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
e-mail: vessel@front.ru

Реферат

Проведено исследование гендерных отличий тромборезистентности сосудистой стенки бедренной артерии самцов и самок крыс с использованием модели лазериндуцированного фототромбоза и фотосенсибилизатора Bengal Rose.

Ключевые слова: лазериндуцированный фототромбоз, фотосенсибилизатор, гендерные различия.

Vasina E. U., Chifu S. G., Petrishchev N. N.

Gender differences in resistance to thrombosis induced in rat femoral artery by a photochemical reaction

I. P. Pavlov State Medical University
e-mail: vessel@front.ru

Abstract

Study of gender differences in thromboresistance of vascular wall was carried out in rats using a model of laser-induced photothrombosis with Bengal Rose, a photosensitizer dye.

Keywords: laserinduced photothrombosis, photosensitizer, gender differences.

Введение

В репродуктивном возрасте риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин ниже, чем у мужчин аналогичного возраста, но после прекращения овариальной функции частота этих заболеваний у женщин значительно повышается, и именно они становятся ведущей причиной их смертности после 50–55 лет [2]. Наличие взаимосвязи между ростом заболеваемости и смертности от ИБС обусловлено развитием дисфункции эндотелия в период менопаузы у женщин на фоне дефицита эстрогенов [2, 7].

В ряде клинических и экспериментальных исследований показано, что под влиянием эстрогенов в эндотелии увеличивается продукция оксида азота [7, 8], эндотелиального гиперполяризующего фактора [8, 9], уменьшается образование эндотелина-1 [10, 11]. Эти факторы, как известно, в значительной степени определяют тромборезистентность сосудов.

Цель исследования

Определение половых различий тромборезистентности при фотоповреждении сосудистой стенки *in vivo*.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные животные. Исследования проводились на крысах — половозрелых самцах и самках линии Вистар (возраст — 18–22 недели, масса 250–300 г) (РАН, питомник лабораторных животных Рапполово); группы составляли по 12 крыс обоего пола. Животные содержались на неограниченном потреблении корма (стандартный рацион для ла-

бораторных крыс К-120 фирмы «Информ-корм», Россия) и воды.

Моделирование тромбоза. Для моделирования тромбоза в левую бедренную вену вводили фотосенсибилизатор Бенгальский розовый А (Acros Organic, США) в дозе 17 мг/кг в физиологическом растворе (объем введения — 2 мл/кг) [3, 4, 6]. После введения фотосенсибилизатора производили разрез длиной около 2 см на внутренней поверхности правого бедра животного. Участок бедренной артерии длиной около 5 мм освобождали от окружающих тканей и выделяли из сосудисто-нервного пучка. Под данный участок артерии подводили полоску непрозрачного черного пластика шириной 3 мм, изолируя тем самым вену и окружающие ткани от облучения. Облучение проводили при помощи диодного лазера «DPSS-лазер» (Diode Pumpd Solid State Laser, Южная Корея) (длина волны — 532 нм, мощность — 60 мВт, площадь облучения — 1 мм²) в течение 30 минут. Исследование кровотока в бедренной артерии проводили при помощи высокочастотной ультразвуковой доплерографии («Минимакс-Допплер-К», датчик с частотой 20 МГц). Определялась линейная скорость кровотока непосредственно перед облучением (фон) и каждые 5 минут после облучения.

Статистическая обработка результатов. Проводилась с помощью программного пакета «StatSoft Statistica v6.0 Multilingual». Значимость различий измеряемых параметров оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Значения *P* менее 0,05 рассматривались как значимые.

Линейная скорость кровотока у самцов и самок при фотоповреждении стенки бедренной артерии

Таблица 1

Крысы	Фоновые значения, см/с	10 мин, % от фоновых значений	20 мин, % от фоновых значений	30 мин, % от фоновых значений
Самки n=12	9,42±2,54	9,12±2,70	8,46±2,47	9,32±2,45
Самцы n=12	8,47±2,43	4,80±2,19	Нет кровотока	Нет кровотока

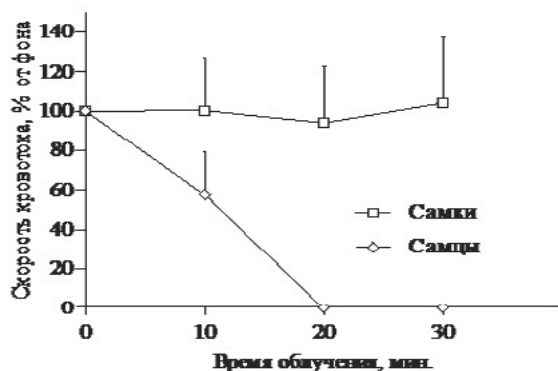


Рис. 1. Изменение линейной скорости кровотока при фотоповреждении бедренной артерии у самцов и самок

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные показатели линейной скорости кровотока в бедренной артерии составляли $9,42 \pm 2,54$ у самок и $8,47 \pm 2,43$ мл/мин у самцов. Во время лазерного облучения бедренной артерии (на фоне введения фотосенсибилизатора) у самцов скорость кровотока уже на 10-й минуте снижалась более чем в 2 раза (до $38,39 \pm 14,03$ % от исходного уровня, $p < 0,01$), что свидетельствует о начале тромбоза и развивающейся обтурации артерии, а к 20-й минуте кровоток полностью прекращался. Достоверных изменений скорости кровотока в бедренной артерии у самок после облучения и в течение всего эксперимента не наблюдалось. Результаты исследований приведены в табл. 1 и на рис. 1.

В механизме фототромбоза основное значение имеет повреждение эндотелия активными формами кислорода (АФК), образующимися при световом возбуждении фотосенсибилизатора, что ведет к адгезии и агрегации тромбоцитов, образованию тромбов и нарушению локального кровотока [6, 12].

В наших предыдущих исследованиях, проведенных на крысах-самцах, было показано, что предварительное введение ацетилсалициловой кислоты (ингибитора ЦОГ) и «Озагрел» (ингибитора тромбосансинтетазы) вызвало дозозависимый антитромботический эффект при фотоповреждении бедренной артерии [4].

Полученные данные (отсутствие признаков артериального тромбоза у самок крыс) свидетельствуют о том, что в зоне фотоповреждения не происходит адгезии тромбоцитов в количестве, необходимом для инициации тромбоза.

Одним из возможных объяснений может быть протективное действие оксида азота, продуцируемого эндотелиоцитами [5]. По данным О. В. Глушковской-Семячкиной и соавторов у нормо- и гипертензивных крыс более высокие базальные и стрессорные уровни NO в крови были выявлены у самок [1].

Можно предположить, что при умеренном фотоповреждении сосуда продукция оксида азота в эндотелиоцитах у самок была выше, чем у самцов, что и препятствовало тромбообразованию.

Литература

1. Глушковская-Семячкина, О. В. Половые различия в содержании оксида азота в крови нормотензивных и гипертензивных крыс в покое и при стрессе / О. В. Глушковская-Семячкина [и др.] // Бюл. эксперимент. биологии и мед. — 2006. — Т. 142. — № 7. — С. 13–15.
2. Дорофеева, Г. Б. Фармакотерапия артериальной гипертензии в менопаузе. Взаимосвязи артериальной гипертензии и дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе, возможности их коррекции / Г. Б. Дорофеева [и др.] // Системные гипертензии. — 2011. — № 4. — С. 5–11.
3. Петрищев, Н. Н. Модель экспериментального фототромбоза бедренной артерии крысы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция / Н. Н. Петрищев [и др.]. — 2009. — Т. 8. — № 1. — С. 42–45.
4. Петрищев, Н. Н. Влияние Озагрела на процесс тромбообразования / Н. Н. Петрищев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9. — № 4. — С. 78–82.
5. Петрищев Н. Н. Типовые формы дисфункции эндотелия. / Клинико-лабораторный консилиум. — 2007. — № 18. — С. 31–35.
6. Boselli, C. Selective impairment of noradrenergic transmission in the bisected rat vas deferens following photochemically-induced cerebral ischaemia / C. Boselli [et al] // Int. J. Androl. — 2007. — Vol. 30. — № 3. — P. 129–136.
7. Mendelsohn, M. The protective effects of estrogen on cardiovascular system / M. Mendelsohn, R. Karas // N. Engl. J. Med. — 1999. — № 34. — P. 1801–1811.
8. Davison, S. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy / S. Davison, S. R. Davis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — № 88 (6). — P. 2470–2478.
9. Xing, D. Estrogen and mechanisms of vascular protection / D. Xing [et al] // Arterioscler. Thromb. Vasc.

Biol. — 2009. — № 29 (3). — P. 289–295.

10. Ruiz-Larrea, M. B. Antioxidant activities of estrogens against aqueous and lipophilic radicals; differences between phenol and catechol estrogens / M. B. Ruiz-Larrea [et al] // *Chem. Phys. Lipids.* — 2000. — № 105 (2). — P. 179–188.

11. Reyes, M. R. Estrogens are potentially the only

ВАСИНА Е. Ю., ЧЕФУ С. Г., ПЕТРИШЕВ Н. Н.

steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence / M. R. Reyes // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2006. — № 85 (9). — P. 1090–1093.

12. Watson, B. D. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis / B. D. Watson [et al] // *Ann. Neurol.* — 1985. — Vol. 17. — P. 497–504.