

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1-055:577.175.642

## Гендерные различия в проявлении легочной гипертензии. Влияние женского полового гормона эстрадиола

**Н. А. Медведева, Н. В. Панькова, М. М. Артемьева**  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Московский государственный университет  
имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

**Контактная информация:**

Медведева Наталья Александровна,  
ФГБУ ВПО МГУ  
им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, Москва,  
119991 Россия  
Тел.: +7(499)240–2381  
Факс: +7(499)240–0557  
E-mail: namedved@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
21.05.17 и принята к печати 27.09.17.*

### Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) — группа гетерогенных заболеваний, отличающихся своей этиологией и фенотипом, но объединенных основными симптомами заболевания — повышением артериального давления в малом круге кровообращения и гипертрофией правого желудочка сердца. Важной особенностью всех типов ЛГ является гендерная зависимость в проявлении этого заболевания. Согласно клиническим данным женская часть населения в большей степени подвержена ЛГ, что противоречит представлениям о протективном действии женского полового гормона. Это явление получило название эстрадиолового парадокса. В обзоре обсуждаются возможные механизмы гендерных различий в проявлении ЛГ, сравниваются экспериментальные данные, полученные на животных, с результатами клинических исследований, анализируются геномный и негеномный эффект действия эстрадиола на состояние сердечно-сосудистой системы, возможное участие метаболитов эстрадиола и механизмы гипертрофии правого желудочка сердца.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, гендерные различия, эстрадиол, эстрадиоловый парадокс, рецепторы к эстрадиолу, модели легочной гипертензии, гипоксическая форма легочной гипертензии, систолическое давление в правом желудочке сердца, гипертрофия

*Для цитирования: Медведева Н. А., Панькова Н. В., Артемьева М. М. Гендерные различия в проявлении легочной гипертензии. Влияние женского полового гормона эстрадиола. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):421–432. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-421-432*

## Gender differences in the development of pulmonary hypertension: Effects of female sex hormone estradiol

N. A. Medvedeva, N. V. Pankova, M. M. Artemieva  
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Corresponding author:**

Natalia A. Medvedeva,  
Lomonosov Moscow State University,  
Leninskie Gory, Moscow, Russia 119991.  
Tel.: +7(499)240-2381  
Fax: +7(499)240-0557  
E-mail: namedved@gmail.com

Received 21 May 2017;  
accepted 27 September 2017.

### Abstract

Pulmonary hypertension (PH) encompasses a heterogeneous group of diseases that are characterized by elevated pulmonary artery pressures. Female gender is known to be one of the most powerful risk factors for the development of PH. However, only recent evidence has provided better understanding of the relationship between sex, gender, sex hormones, and PH. Estrogens have been found to be protective in cardiovascular system, but not in case of PH. This phenomenon was called “estrogen paradox”. This review focuses on pulmonary hypertension, sex hormone effects in PH, sex hormones synthesis, metabolism and receptor physiology, increased pulmonary vascular resistance, right ventricular failure.

**Key words:** pulmonary hypertension, gender differences, estradiol, estrogens, estrogen paradox, animal models of pulmonary hypertension, right ventricular systolic pressure, right ventricular hypertrophy

*For citation: Medvedeva NA, Pankova NV, Artemieva MM. Gender differences in the development of pulmonary hypertension: Effects of female sex hormone estradiol. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(5):421–432. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-421-432*

Легочная гипертензия (ЛГ) — это патологическое состояние организма, характеризующееся повышенным артериальным давлением в сосудах малого круга кровообращения и развитием правожелудочковой недостаточности. Существующая классификация легочной гипертензии (ЛГ) представляет собой результат широкой дискуссии, в результате которой сформировалось современное понимание патофизиологии этого заболевания, а также были выявлены клинические различия и сходства разных вариантов.

Классификация, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), дифференцирует эту группу гетерогенных заболеваний на пять типов, которые отличаются своей этиологией и фенотипом (табл. 1) [1, 2].

Как указано выше, ЛГ подразделяется на пять основных групп, основанных на клинических осо-

бенностях в проявлении этого заболевания, включая сопутствующие заболевания, гемодинамические показатели и генетическую информацию [3].

Существует мнение, что эта клиническая классификация имеет свои ограничения, так как не учитывает индивидуальный фенотип пациента, что необходимо для персонализированного лечения (табл. 1) [4].

Легочной гипертензией болеет около 1% населения земного шара [5]. Из вышеприведенной классификации наиболее распространенной формой является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), которая характеризуется подъемом артериального давления в малом круге кровообращения в покое до 25 мм рт. ст. и выше. Она часто ассоциирована с другими заболеваниями, такими как заболевания соединительной ткани, портальная гипертензия, вирус иммунодефицита и другие [3, 6]. Существу-

ют и иные формы ЛГ, ассоциированные с другими заболеваниями, но не относящиеся по принятой классификации к ЛАГ. Одной из таких форм является ЛГ, обусловленная заболеваниями легочной системы или гипоксией. Эта форма ЛГ приобретает все большее клиническое распространение в связи с тем, что является осложнением многих заболеваний легких, сопровождающихся гипоксическим состоянием организма, а также может возникать при других случаях гипоксии, в частности при нарушениях дыхания во сне. Показана гендерная зависимость в манифестации этих явлений, что вызывает большой интерес не только у клиницистов, но и экспериментаторов, занимающихся изучением патологических изменений в сердечно-сосудистой системе.

### Патогенез гипоксической формы легочной гипертензии

В ответ на острую гипоксию сосуды большого круга кровообращения расширяются. В отличие от них, легочные сосуды сужаются. Реакция возникает в течение секунд и достигает максимума за несколько минут [7]. Эта адаптивная реакция направлена на сохранение вентиляционно-

перфузионного соотношения в легких, что предотвращает сброс венозной крови в русло большого круга кровообращения.

Длительное время считали, что гипоксическое сокращение гладких мышц легочных сосудов обеспечивается работой адренергических нейронов через активацию альфа-адренорецепторов. Однако тот факт, что эта реакция осуществляется и в случае денервированных легких, свидетельствует о малом вкладе нервной системы в регуляцию сосудистого тонуса в условиях гипоксии [8].

Предполагают, что в качестве основного кислородного сенсора в гладких мышцах легких выступает митохондриальная электрон-транспортная цепь, которая в условиях недостатка кислорода начинает продуцировать активные формы кислорода ( $O_2^-$  и  $H_2O_2$ ), способные изменять активность редокс-чувствительных каналов и ферментов, что в конечном итоге приводит к сокращению гладких мышц и сужению легочных сосудов [7]. Фармакологические и электрофизиологические эксперименты на изолированных гладкомышечных клетках легочных сосудов показали, что в этот процесс вовлечены потенциал-чувствительные калиевые каналы ( $K_v$ ), которые в основном определяют уровень мембран-

Таблица 1

### КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

|   |
|---|
| <p>Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (прекапиллярная)</p> <p>1.1 Идиопатическая</p> <p>1.2 Наследственная</p> <p>1.2.1 <i>BMPR2</i> мутации</p> <p>1.2.2 <i>ALK-1</i>, <i>ENG</i>, <i>SMAD9</i>, <i>CAV1</i>, <i>KCNK3</i> мутации</p> <p>1.2.3 неизвестные мутации</p> <p>1.3 Медикаментозно и/или токсин-вызываемая ЛАГ</p> <p>1.4 Ассоциированная (связанная) с</p> <p>1.4.1 заболеванием соединительной ткани</p> <p>1.4.2 инфекцией вируса иммунодефицита человека</p> <p>1.4.3 портальной гипертензией</p> <p>1.4.4 врожденным пороком сердца</p> <p>1.4.5 шистосомозом</p> <p>1* Легочные вено-окклюзивные заболевания и/или легочный капиллярный гемангиоматоз</p> <p>1** персистирующая легочная гипертензия новорожденных</p> |
| <p>2. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями левого желудочка сердца (посткапиллярная). Включает систолическую/диастолическую дисфункцию левого желудочка сердца, врожденные заболевания клапанов или их дисфункцию.</p>   |
| <p>3. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией (прекапиллярная). Включает обструктивные, рестриктивные, интерстициальные и другие заболевания легких, апноэ во сне, хронические высокогорные заболевания, альвеолярную гиповентиляцию</p>   |
| <p>4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие обструкции легочной артерии (прекапиллярная)</p>   |
| <p>5. Легочная гипертензия с неизвестным или мультифакториальным механизмом (пре/посткапиллярная)</p>   |

ного потенциала гладких мышц легочных сосудов около  $-60$  мВ и потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа. При гипоксии образующиеся свободные радикалы блокируют  $\text{Kv}$  каналы, вызывая деполяризацию и открытие кальциевых потенциал-зависимых каналов, что реализуется в сокращении гладких мышц легочных сосудов [9]. При хроническом действии гипоксии наблюдаются стойкое повышение артериального давления в малом круге кровообращения и гипертрофия правого желудочка (ПЖ) сердца. Это заболевание получило название гипоксической формы легочной гипертензии (ГЛГ). Длительное время считали, что основной причиной развития ГЛГ является гипоксическое сужение сосудов легких и связанное с ним изменение гемодинамики в малом круге кровообращения. Однако в настоящее время установлено, что патогенез ЛГ намного более сложный и включает помимо сократительной реакции гладких мышц изменение секреторной функции эндотелия и реактивности гладких мышц сосудов к сосудосуживающим и сосудорасширяющим факторам, а также многофакторное морфологическое изменение сосудистой стенки.

Именно патологический прогрессирующий процесс гиперпролиферативного ремоделирования сосудов легких, который затрагивает все типы клеток легочной артерии (ЛА), является отличительной чертой ГЛГ [10, 11]. В данном контексте термин «ремоделирование» включает: измененное функционирование микроРНК, увеличенное накопление внеклеточного матрикса, периваскулярное воспаление, митохондриальную дисфункцию, сосудистую обструкцию с образованием окклюзионных поражений и т. д. [12] Совокупность этих изменений связывают с фактором, активируемым гипоксией, или HIF1 $\alpha$ , который и запускает глубокий процесс изменения легочной системы кровообращения. Показано, что срочная экспрессия HIF1 $\alpha$  зависит от степени гипоксии и при 10-процентном содержании  $\text{O}_2$  во вдыхаемом воздухе наблюдается в ткани миокарда и коры головного мозга уже на 15-й минуте экспозиции, а в печени — на 45-й минуте [13, 14]. В этом случае его действие имеет адаптивное значение и направлено на повышение эффективности потребления  $\text{O}_2$  путем экспрессии генов, усиливающих синтез эритропоэтина, васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), трансферрина, а также ферментов гликолиза и транспорта глюкозы [15]. При хроническом действии гипоксии запускаются системные перестройки, направленные на улучшение снабжения организма кислородом. HIF1 $\alpha$ , являясь одним из важных звеньев в миграции клеток из костного мозга, принимает участие в ангиогенезе и других общих перестройках ор-

ганизма, касающихся снабжения тканей кислородом [16]. Одновременно запускается экспрессия генов, ответственных за реализацию отдаленных изменений, приводящих при длительном действии гипоксии к развитию патологических изменений в сердечно-сосудистой системе легких. Среди них можно отметить экспрессию ангиотензина II и эндотелина-1, которые изменяют реактивность сосудов, их строение, а также влияют на морфологию ПЖ сердца [17]. Исследования по изучению фактора пролиферации, индуцируемого гипоксией (HIMF), показали, что HIMF и HIF1 $\alpha$  способны вызывать воспаление, провоцируя выработку интерлейкина-6 макрофагами [18].

Таким образом, HIMF и HIF1 $\alpha$  принимают участие в увеличении сопротивления легочных сосудов, изменяя соотношение клеточных слоев сосудистой стенки и их гипертрофию. Кроме того, эти факторы сдвигают секреторную функцию эндотелия в сторону синтеза сосудосуживающих факторов. HIF1 $\alpha$  имеет отношение и к гипертрофии ПЖ, и к правожелудочковой недостаточности, для которых характерны систолическая и диастолическая дисфункция, ишемия, воспаление, окислительный стресс, развитие фиброза, сопровождаемое уменьшением содержания мышечных клеток в ПЖ. Наблюдаются проапоптозная сигнализация и отмирание кардиомиоцитов [19, 20]. В результате всех этих изменений развивается гипоксическая форма легочной гипертензии, основными симптомами которой являются повышение артериального давления в легочных сосудах и гипертрофия ПЖ сердца.

#### **Половые различия в проявлении легочной гипертензии**

Согласно анализу клинических данных, мужская популяция населения разных стран в большей степени подвержена заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС), что позволило высказать предположение о протективной роли женского полового гормона на состояние СССР. Одним из исключений является ЛГ. Давно известно, что женщины подвержены большему риску развития ЛГ. В Реестре для оценки ранней и долгосрочной заболеваемости легочной гипертензией, выпущенном в США (REVEAL), показано, что за период с 2006 по 2007 год отношение случаев заболеваемости для идиопатической ЛАГ составляет 4,1:1, для ассоциированной с другими заболеваниями ЛАГ — 3,8:1, для медикаментозно/токсин-вызываемой — 5,4:1, при среднем возрасте заболевших 53 года [21]. В реестре, выпущенном во Франции, это отношение составляет 1,9:1 [22]. В отдельных исследованиях показано, что ЛГ ассоциирована с приемом ораль-

ных контрацептивов [23]. Другие исследования демонстрируют широкое распространение гормонозаместительной терапии (ГЗТ) среди женщин с ЛГ [24]. Найдены генетические изменения в метаболизме эстрогенов и рецепторов эстрогенов (ER) при различных формах ЛГ [25]. Вызывают интерес исследования соотношения уровней эстрогенов с функцией ПЖ у здоровых пациенток при гормонозаместительной терапии во время менопаузы [26].

С другой стороны, показано отсутствие гемодинамических различий между мужчинами и женщинами с ЛГ старше 45 лет [27]. Менопауза является фактором риска для развития ЛГ у пациентов, больных склеродермией, в то время как гормонозаместительная терапия может снизить этот риск [28, 29]. Несмотря на явное превалирование развития ЛГ у женщин, они демонстрируют большую жизнеспособность на фоне этого заболевания по сравнению с мужчинами. При определении процентного соотношения заболеваемости среди мужчин и женщин необходимо принимать во внимание тот факт, что мужчины умирают раньше женщин после установления диагноза [30, 31]. Изложенные выше данные свидетельствуют о неоднозначном участии женского полового гормона в патогенезе ЛГ, что, по-видимому, определяет гендерные различия в проявлении этого заболевания в зависимости от возраста, гормонального статуса пациента, патогенеза заболевания и его течения. Для понимания гендерных различий в частоте и клинической тяжести ЛГ исключительно важно учитывать воздействие половых гормонов на легочную сосудистую систему и ПЖ, как в здоровом состоянии, так и во время болезни. Несоответствие между положительным действием женского полового гормона на состояние сердечно-сосудистой системы и преимущественным заболеванием женской популяции легочной гипертензией получило в литературе название «эстрадиолового парадокса» и обратило внимание экспериментальной науки на эту проблему [32].

### **Синтез половых гормонов, метаболизм и физиология рецепторов**

#### *Синтез половых гормонов*

Холестерин является предшественником многих биологически важных соединений, в том числе и половых гормонов. Превращение холестерина в прегненолон представляет собой первую ступень в синтезе половых гормонов. Непосредственным предшественником мужских и женских половых гормонов является метаболит прегненолона дегидроэпиандростерон, который преобразуется в тестостерон и андростендион. Последний также может возникать из прогестерона. Тестостерон

является мужским половым гормоном, который может метаболизироваться в 17 $\beta$ -эстрадиол (женский половой гормон — E2) и дигидротестостерон (ДГТ) — наиболее биологически активные эстрогены и андрогены соответственно. Подобным же образом андростендион является предшественником эстрона (E1). Катализатором перехода тестостерона в E2, а андростендиона в E1 является ароматаза (CYP19A1). E2 и E1 могут преобразовываться друг в друга посредством 17-кеторедуктазы (17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназа; 17 $\beta$ -ГСД) [33]. В дополнение к выработке в яичниках женщин репродуктивного возраста E2 и E1 также вырабатываются периферийно, в типичных (молочная железа, матка) и нетипичных тканях — мишенях эстрогена (мозг, кожа, адипоциты, сердечные фибробласты, эндотелиальные клетки) и гладкомышечных клетках (ГМК), что говорит о возможности локальной продукции E2 [34, 35]. Отмечено, что значительное количество периферического E2 может вырабатываться при патологических состояниях (например, при раке молочной железы, эндометриозе) [36].

В литературе широко обсуждается возможная роль метаболитов E<sub>2</sub> в регуляции функции малого круга кровообращения в норме и патологии. В частности, в легких (в гладких мышцах, эпителии воздухоносных путей и эндотелии сосудов) наблюдается высокая активность системы цитохрома P-450 (CYP450). CYP1A1 и CYP1B1 окисляют эстрогены до 2-, 4-или 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогенов [37]. 2- и 4-гидроксиэстрогены быстро метаболизируются катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ). 2-ME2 характеризуется антипролиферативным, проапоптозным, антиангиогенным и противовоспалительным действием [37]. В то же время 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогены, такие как 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -ОНЕ1) и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрадиол, а также 4-гидроксиэстрогены и их метаболиты содействуют пролиферативному и провоспалительному процессу [38, 39]. В случае 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогенов данные воздействия опосредованы, по крайней мере, частично, конститутивной активацией рецепторов эстрогенов [40]. Экстраполируя данные о раке молочной железы и простаты, можно строить предположения о том, что индивиды, которые вырабатывают больше «16 $\alpha$ -эстрогенов», находятся в группе повышенного риска развития заболевания, характеризующегося гиперпролиферацией и воспалительным процессом [36, 41, 42], в то время как пациенты с большей выработкой гидрокси- и метоксиэстрогенов могут быть защищены. Исследования Tofovic и др. (2006) говорят о защитном действии гидрокси- и метоксиэстрадиолов в ЛГ [43]. С другой стороны, в ряде работ [44] показано, что избыточ-

ная выработка  $16\alpha$ -ОНЕ1 способствует развитию ЛАГ. Увеличенная экспрессия CYP1B1 в легких окисляет E1 до  $16\alpha$ -ОНЕ1 с последующим увеличением пропролиферативной сигнализации в ходе развития ЛГ [44]. Генетическая предрасположенность, например, мутация VMPR2 [45] или использование серотонинэргических препаратов [46], могут создавать благоприятную обстановку для подобного сдвига в метаболизме эстрогенов. В свете многочисленных исследований, демонстрирующих положительные воздействия E2 на легочную сосудистую систему [46, 47], можно предположить, что образование метаболитов эстрадиола и их соотношение при генетических нарушениях или изменении внешних факторов может приводить к сдвигу положительного действия женского полового гормона на отрицательное в отношении развития ЛГ.

#### *Рецепторы эстрадиола (ER)*

Влияние, которое оказывает эстрадиол на состояние эффекторных клеток, опосредовано через его рецепторы (ER). В настоящее время по локализации в клетке различают мембранные и ядерные рецепторы, которые представлены двумя подтипами: ER $\alpha$  и ER $\beta$  [48–50]. В дополнение к двум типичным ER описан рецептор, присутствующий на мембране клеток эндотелия сосудов, связанный с G-белком (GPR30 или GPER), который также может связывать эстрадиол и вызывать синтез оксида азота, простациклина или гиперполяризующего фактора [51]. Рецепторы ER $\alpha$  и ER $\beta$  проявляют структурную гомологию в ДНК- и лиганд-связывающих доменах, однако существуют значительные различия в их доменах транскрипционного контроля, которые взаимодействуют с регуляторными связывающими белками, если речь идет о геномной регуляции эстрогенов. Рецепторы, локализованные на мембране клеток, участвуют в негеномном действии эстрадиола и в случае эндотелия сосудов приводят к синтезу сосудорасширяющих факторов, способствующих уменьшению сосудистого тонуса и артериального давления [50]. ER выражены во многих системах органов (репродуктивной, сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной, иммунной и костной); однако их функция может отличаться исходя из соотношения подтипов ER, присутствия коактиваторов и корепрессоров, последовательности генов-мишеней, а также перекреста между другими факторами транскрипции, фосфатазами и киназами [48]. Кроме того, проявление и активность ER зависят от многочисленных факторов, например, от пола, возраста, диеты, изменения уровня эндогенных половых гормонов (например, менструальный цикл и менопауза) и различных стадий заболевания [49].

Необходимо отметить, что в сосудистой системе легких присутствуют все вышеперечисленные рецепторы, и гендерной особенности в их локализации выявлено не было.

Два основных сигнальных пути ER имеют отношение ко всей сосудистой системе, в том числе и легочной. В случае геномного пути E2 диффундирует через клеточную мембрану, взаимодействует с цитоплазматическими ER $\alpha$  и ER $\beta$ , димеризуется с другим комплексом эстрадиол-ER, перемещается в ядро и связывается с эстрадиол-чувствительным элементом. Таким образом, E2 в этом случае действует как типичный фактор транскрипции, чья функция определяется коактиваторами и корепрессорами. Негеномный путь характеризуется тем, что мембранно-связанные ER $\alpha$ , ER $\beta$  или GPR30 связываются с E2, активизируют вторичные посредники или киназы, стимулируя быстрый клеточный эффект (например, открытие ионных каналов, активацию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) или простациклинсинтазы) без прямого взаимодействия с геномом [52]. Негеномный эффект проявляется от нескольких секунд до нескольких минут и играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Активация вторичных посредников и связанных с ними протеинкиназ является путем реализации негеномного эффекта ER. Именно этот путь активации синтеза оксида азота и простациклина считают ответственным за протективное действие эстрадиола на состояние сердечно-сосудистой системы, выражающееся в уменьшении сосудистого тонуса, сосудистого сопротивления и артериального давления [29, 53, 54]. Однако негеномное действие эстрадиола может также привести к изменениям в экспрессии генов, что может усиливать протективный эффект гормона в отношении сердечно-сосудистой системы [49].

#### **Половые различия в развитии легочной гипертензии в модельных экспериментах на животных**

Для обсуждения результатов, полученных на животных с моделями ЛГ в правильном контексте, крайне необходимо понимать сильные и слабые стороны этих моделей. Наиболее широко распространены модель хронической гипоксии (ГЛГ) и монокроталиновая (МКТ) модель ЛГ. В случае ГЛГ изменения в легочной сосудистой системе обратимы при доступе воздуха с нормальным содержанием кислорода [55]. Легочная гипертензия, индуцированная монокроталином (МКТ-ЛГ), характеризуется значительным общим воспалением [55]. В обеих моделях наблюдаются гипертрофия правого желудочка и ремоделирование сосудистого русла,

сопровождается увеличением давления в правом желудочке сердца. Однако ярко выраженная правожелудочковая недостаточность и смерть в основном наблюдаются при МКТ–ЛГ [55]. С целью преодолеть ограничения данных «традиционных» моделей ЛГ недавно были разработаны модели ЛГ, которые воспроизводят фенотип поздней стадии развития ЛГ у человека. Sugen/гипоксия-индуцированная модель ЛАГ (SuHx-PH) возникает в результате применения антагониста 2-го рецептора фактора роста эндотелия сосудов — (Su5416), за которым следует экспозиция к хронической гипоксии (3–4 недели) с последующим доступом воздуха [56]. SuHx-PH характеризуется тяжелым легочным сосудистым ремоделированием с вазоокклюзией, правожелудочковой недостаточностью и смертельным исходом [56, 57]. Хотя все три модели могут применяться на крысах и мышах, мышинный фенотип обычно оказывается менее тяжелым [58]. Применение моделей трансгенных мышей с ЛГ ограничено относительно легкими гемодинамическими изменениями и менее устойчивым легочным сосудистым ремоделированием [58, 59].

#### **Половые различия в проявлении ЛГ на гипоксической и монокроталиновой моделях**

Ранние экспериментальные исследования, указывающие на половые различия на моделях животных с ЛГ, проводились на свиньях и крысах, где было установлено, что женские особи реже подвержены тяжелым ЛГ по сравнению с мужскими [60, 61]. Подобные данные подтвердились и у кур, и овец, и крыс с гипоксией, где самки животных подвержены меньшей гипоксической легочной вазоконстрикции (ГЛВ) [62–64]. Открытие мембранных рецепторов к эстрогенам выявило механизм их протективного действия в отношении сосудистого тонуса как системных, так и легочных сосудов. Например, ГЛВ снижается во время беременности [65, 66], а последующие исследования обнаружили защитное воздействие эндогенных и экзогенных эстрогенов в ЛГ и ГЛВ [64, 67–70]. Эксперименты на изолированных легочных артериях, вырезанных у самок крыс в фазе проэструса эстрального цикла (характерны высокие уровни эндогенных эстрогенов), проявляют меньшую ГЛВ по сравнению с сосудами самок во время эструса и диэструса и с сосудами самцов [69]. Имеются многочисленные исследования на модели МКТ–ЛГ, где показан протективный эффект эстрадиола в отношении развития ЛГ как у самок, так и у самцов крыс [43, 47, 71]. Однако единственной оговоркой исследований, показавших половые различия на данной модели, является то, что фенотип ЛГ у самок может быть

обусловлен, по крайней мере, частично, сниженной биоактивацией МКТ СУР450 3А в печени.

#### **Половые различия на гипоксической модели легочной гипертензии**

Второй распространенной моделью, на которой широко изучается участие эстрадиола в патогенезе легочной гипертензии в эксперименте, является гипоксическая модель на животных, в основном на крысах (ГЛГ). Эта модель актуальна в связи с тем, что гипоксическое состояние организма возникает у людей при различных заболеваниях дыхательной системы и является осложнением этих заболеваний. Кроме того, состояние апноэ характерно как для мужчин, так и для женщин и тоже сопровождается гипоксией. Интересно, что первые эксперименты о влиянии эстрадиола на развитие ГЛГ были проведены в опытах на самцах крыс. Хи и коллеги (2010) выявили, что женский половой гормон эстрадиол при хроническом введении в дозе 100 мкг/кг уменьшает степень развития гипоксической формы легочной гипертензии у самцов крыс, возникающей при длительном воздействии гипобарической гипоксии. У животных уменьшались величина систолического давления в правом желудочке и его относительная масса [72]. Современные исследования подтвердили ранее полученные результаты. В 2012 году Lamn и коллеги также выявили протективный эффект эстрадиола при моделировании гипоксической формы легочной гипертензии у самцов крыс. Ежедневное подкожное введение эстрадиола в дозе 75 мкг/кг за неделю до и во время гипобарического гипоксического воздействия (2 недели) улучшило состояние организма, о чем свидетельствовало уменьшение гипертрофии ПЖ [73]. Однако данные по протективному действию эстрадиола на развитие гипоксической формы легочной гипертензии у самок крыс противоречивы и недостаточны. Resta T. C. с соавторами (2001) более 10 лет назад выявили протективный эффект эстрадиола на развитие гипоксической формы ЛГ [70]. У овариэктомированных самок крыс, получавших E<sub>2</sub> экзогенно, и у интактных животных с гипоксической моделью ЛГ наблюдали уменьшение степени развития гипоксической формы ЛГ по гипертрофии ПЖ в сравнении с овариэктомированными животными без инъекций. Следует отметить, что в рамках данного исследования не проводилось измерения систолического давления в ПЖ. Таким образом, на основании полученных данных нельзя однозначно судить о развитии гипоксической формы легочной гипертензии и влиянии на нее женского полового гормона эстрадиола у самок крыс.

При рассмотрении данных исследований на животных о влиянии эстрадиола на развитие ГЛГ необходимо обратить внимание на используемые методические подходы для получения ГЛГ. Здесь возможны следующие варианты: хроническое непрерывное гипоксическое воздействие (2–4 недели) и прерывистая гипоксия. Кроме того, имеет значение количество кислорода во вдыхаемом воздухе, то есть степень гипоксии. Обычно она составляет 10%, реже — 13 и 6%. Все это может влиять на получаемые результаты. Кроме того, имеет значение доза вводимого гормона. В цитированных выше экспериментах применялась доза от 75 до 100 мкг/кг массы, что вызывает значительное превышение содержания гормона в крови экспериментальных животных и может оказывать существенное изменение гормонального статуса организма, особенно у самцов. В наших исследованиях мы изучали влияние эстрадиола в дозе 15 мкг/кг на нормотензивных самцах и самках крыс линии Wistar и животных с ГЛГ, возникающей при действии прерывистой гипобарической гипоксии. Нами было показано, что исходная величина систолического давления в правом желудочке сердца на 10 мм рт. ст. меньше в группе самок по сравнению с самцами ( $30 \pm 2,0$  и  $40 \pm 0,6$  мм рт. ст. соответственно) [74]. Гонадэктомия животных приводила к возрастанию систолического давления в ПЖ (СПЖД) на 46% у самок и не изменяла этот показатель у самцов. Введение эстрадиола овариэктомизированным самкам частично восстанавливало значение СПЖД, не влияя на самцов. Таким образом, в норме эстрадиол вносит свой вклад в формирование величины СПЖД у самок крыс, оказывая протективное действие на эту величину. При хроническом действии прерывистой гипобарической гипоксии (2 недели по 10 часов в сутки,  $O_2 = 10\%$ ) легочная гипертензия развивалась у всех экспериментальных животных. Хотя абсолютные значения СПЖД у негонадэктомированных гипоксических самок и самцов были сравнимы ( $56 \pm 4,0$  и  $59,3 \pm 4,9$  мм рт. ст.), относительное увеличение этих величин по сравнению с нормотензивными животными у самок составляло 86%, а у самцов — 49%, что свидетельствует о том, что у самок развитие ГЛГ происходит в большей степени, чем у самцов. Экспериментальные подходы, используемые для получения ГЛГ у животных, не дают возможности исследовать частоту возникновения заболеваний, так как оно возникает у всех экспериментальных животных. Однако сравнительная оценка тяжести развивающегося заболевания позволяет заключить, что в большей степени развитию ГЛГ подвержены самки крыс, и гипоксическая модель ЛГ, используемая в нашем исследовании, является адекватной

для сравнения распространения этого заболевания в человеческой популяции. Гонадэктомия животных с ГЛГ не влияла на степень развития этого заболевания у самцов и усугубляла его у самок — СПЖД возросло на 32%. Хроническое введение эстрадиола в дозе 15 мкг/кг в течение 2 недель значимо не изменяло величину СПЖД у самок, увеличивая этот показатель у самцов на 30%. Полученные данные свидетельствуют о протективном действии эндогенного эстрадиола у самок крыс на степень развития ГЛГ, однако экзогенный эстрадиол в дозе 15 мкг/кг не вызывал улучшения в течении заболевания, а у самцов потенцировал его развитие. Учитывая тот факт, что самцы были кастрированы, можно предположить, что отрицательный эффект эстрадиола связан с нарушением баланса присутствия в организме экспериментального животного тестостерона и эстрадиола. Таким образом, данные нашей работы позволяют сделать заключение о различии в действии экзогенного и эндогенного эстрадиола на развитие ГЛГ. Этот вопрос сейчас широко обсуждается в литературе, так как введение экзогенного эстрадиола полностью не моделирует его циклическое изменение в организме женских особей и оставляет много вопросов о его метаболизировании в организме человека и животных [30]. При использовании его как медикаментозного препарата необходимо учитывать пол, гормональный статус и степень заболевания пациента. То, что эстрадиол может участвовать в патогенезе ЛГ, также показано в экспериментах на нормоксических и гипоксических SERT+ мышей [75, 76], у мышей со сверхэкспрессией S100A4/Mts1 [77] и при ЛГ, индуцированной дексфенфлураминем [78]. В этом случае самки животных более склонны к развитию заболевания, тогда как овариэктомия (в возрасте 8–10 недель) уменьшает степень развития ЛГ, что подразумевает то, что E2 выступает в качестве фактора патогенеза этого заболевания. С другой стороны, у мышей, испытывающих недостаток вазоактивного интестинального пептида (ВИП) [70], eNOS или аполипопротеина E (apoE) и питающихся продуктами с высоким содержанием жиров [79], самки демонстрируют менее тяжелую ЛГ по сравнению с самцами. Эти данные подтверждают наличие «эстрадиолового парадокса» и на животных моделях.

Ранее говорилось о том, что метаболиты эстрогенов могут как участвовать в развитии ЛГ, так и играть протективную роль. Несмотря на то, что метаболизм эстрогенов может быть определен генетически, ряд источников рассматривают окружающую среду в качестве фактора воздействия. Например, диета с низким содержанием жира сни-

жает уровень 16 $\alpha$ -ОНЕ1 у здоровых женщин [80]. В свете открытий того, что резистентность к инсулину и липидные изменения характерны для ЛГ [81, 82], можно предположить, что диетические факторы могут изменять уровни 16 $\alpha$ -ОНЕ1 и таким образом влиять на восприимчивость ЛГ и/или ее степень тяжести. Более того, метаболизм эстрогенов изменяется в ответ на прием препаратов, что подтверждают исследования на самках мышей SERT+, самках мышей с ЛАГ, вызванной дексфенфлурамином, и самках крыс с МКТ–ЛГ; все они показали повышенную экспрессию CYP1B1 в легких [46, 76, 78]. Фактически CYP1B1 необходим для развития ЛГ у леченных дексфенфлурамином мышей; и как дексфенфлурамин, так и E2 повышают экспрессию CYP1B1 в культуре ГМК ЛА больных ЛГ [78]. Тем не менее исследования на крысах после применения МКТ также обнаружили повышенную экспрессию CYP1A1, которая сопровождалась снижением экспрессии ароматазы и пониженным уровнем E2 в плазме, указывающим на состояние «дефицита эстрогенов» [46]. 16 $\alpha$ -ОНЕ1 и другие метаболиты эстрогена количественно не были определены в данном исследовании.

Доказательства изменения метаболического пути эстрогена существует также и в других формах ЛГ. Например, у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени Roberts и соавторы (2009) установили, что два однонуклеотидных полиморфизма (ОНП) в промоторной области генного кодирования ароматазы (CYP19A1) являются фактором риска развития портальной гипертензии [83]. Примечательно, что один из этих ОНП (rs7175922) был функционально значим и связан с более высокими уровнями E2 в плазме.

### Заключение

Подводя итог всему вышесказанному, можно отметить, что существуют противоречивые данные о роли эстрадиола и ER в патогенезе ЛГ у женской популяции населения. Данные экспериментов на культуре клеток и модельных экспериментов на животных с МКТ–ЛГ и ГЛГ свидетельствуют о возможных защитных свойствах эстрадиола. Однако клинические данные свидетельствуют о том, что именно у женщин в репродуктивном возрасте ЛГ наблюдается чаще, чем у мужчин. Механизм «эстрадиолового парадокса» неясен.

Существует предположение о том, что именно уменьшение содержания эстрадиола, а не его избыток является стимулом для проявления его отрицательного действия на состояние ССС. Показано, что в низких концентрациях эстрадиол может влиять на функцию митохондрий, усиливая синтез свобод-

ных радикалов, что может потенцировать сосудосуживающую реакцию при гипоксии [84]. Таким образом, у женщин в отличие от мужчин цикличность действия половых гормонов может способствовать развитию вазоконстрикции и повышению артериального давления в кровеносной системе легких (подобные данные отмечены также при астме, где поток воздуха изменяется в соответствии с фазой цикла) [85, 86, 69]. Однако это не объясняет всех имеющихся клинических и экспериментальных данных о роли эстрадиола в патогенезе ЛГ. В связи с этим представляются перспективными исследования о действии различных метаболитов эстрадиола, изменения их состава и действия на патогенез ЛГ в зависимости от факторов окружающей среды, возраста, течения болезни, используемых медикаментозных препаратов.

Дальнейшие исследования на животных в сочетании с наблюдениями больных ЛГ должны быть направлены на установление механизмов положительных и отрицательных влияний женского полового гормона на развитие ЛГ, а также способствовать развитию новой негормональной прицельной терапии больных ЛГ, поражающей представителей обоих полов.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Ghataorhe P, Rhodes CJ, Harbaum L, Attard M, Wharton J, Wilkins MR. Pulmonary arterial hypertension — progress in understanding the disease and prioritizing strategies for drug development. *J Intern Med.* 2017;282(2):129–141. doi:10.1111/joim.12623
2. Seyfarth HJ, Gille J, Sablotzki A, Gerlach, Malcharek M, Gosse A et al. Perioperative management of patients with severe pulmonary hypertension in major orthopedic surgery: experience-based recommendations GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2015; 4: Doc03 doi:10.3205/iprs000062
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903–75. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
4. Dweik RA, Rounds S, Erzurum SC, Archer S, Fagan K, Hassoun PM et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):345–55. doi:10.1164/rccm.201311-1954ST
5. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306–22. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3

6. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Авдеев С. Н., Волков А. В., Наконечников С. Н. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Клинические рекомендации. М., 2013. 47 с. URL: [http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Legochnaja\\_gipertenzija.pdf](http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Legochnaja_gipertenzija.pdf) [Chazova IE, Martynyuk TV, Avdeed SN, Volkov AV, Nakonechnikov SN. Diagnostics and management of pulmonary hypertension. Clinical guidelines. M., 2013. 47 p. URL: [http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Legochnaja\\_gipertenzija.pdf](http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Legochnaja_gipertenzija.pdf)].
7. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Mewburn JD et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. *Chest*. 2016; 151(1):181–192. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.001
8. Hussain A, Suleiman MS, George SJ, Loubani M, Morice A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans: tale or myth. *Open Cardiovasc Med J*. 2017; 11:1–13. doi:10.2174/1874192401711010001
9. Post JM, Hume JR, Archer SL, Weir EK. Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol*. 1992; 262(4 Pt 1): C882–890.
10. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2012; 122(12):4306–4313. doi:10.1172/JCI60658
11. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl): D4–D12. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.02
12. Tuder RM, Stacher E, Robinson J, Kumar R, Graham BB. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2013; 34(4):639–650. doi:10.1016/j.ccm.2013.08.009
13. Кирова Ю. И. Влияние гипоксии на динамику содержания HIF-1 $\alpha$  в коре головного мозга и формирование адаптации у крыс с различной резистентностью к гипоксии. Патол. физиол. и эксп. терапия. 2012; N3:51–55. [Kirova YuI. Effect of hypoxia on dynamics of HIF-1 $\alpha$  level in the cerebral cortex and development of adaptation in rats with different resistance to hypoxia. *Pathophysiology and Experimental Therapy*. 2012; (3):51–5. In Russian].
14. Кирова Ю. И., Германова Э. Л., Лукьянова Л. Д. Фенотипические особенности динамики содержания HIF-1 $\alpha$  в неокортексе крыс при различных режимах гипоксии. Бюлл. эксп. биол. мед. 2012; 154(12):681–686. [Kirova YuI, Germanova EL, Luk'ianova LD. Phenotypic characteristics of HIF1 $\alpha$  level of the rat neocortical cells at different hypoxia modes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 154(12):681–686. In Russian].
15. Santos-Ribeiro D, Mendes-Ferreira P, Maia-Rocha C, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Pulmonary arterial hypertension: Basic knowledge for clinicians, *Arch Cardiovasc Dis*. 2016; 109(10):550–561.
16. Johns RA, Takimoto E, Meuchel LW, Elsaigh E, Zhang A, Heller N. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  is a critical downstream mediator for hypoxia-induced mitogenic factor (FIZZ1/RELM $\alpha$ )-induced pulmonary hypertension *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(1):134–44.
17. Steven S, Oelze M, Brandt M, Ullmann E, Kröller-Schön S, Heeren T. Pentaerythritol tetranitrate in vivo treatment improves oxidative stress and vascular dysfunction by suppression of endothelin-1 signaling in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017:4353462. doi:10.1155/2017/4353462.
18. Zeng X, Zhu L, Xiao R, Liu B, Sun M, Liu F et al. Hypoxia-induced mitogenic factor acts as a nonclassical ligand of calcium-sensing receptor, therapeutically exploitable for intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Hypertension*. 2017; 69(5):844–854. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08743
19. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008; 117(13):1717–1731. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584
20. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006; 114(17):1883–1891.
21. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010; 137(2):376–387. doi:10.1378/chest.09–1140
22. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Resp Crit Care Med*. 2006; 173(9): 1023–1030.
23. Kleiger RE, Boxer M, Ingham RE, Harrison DC. Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives. A report of six cases. *Chest*. 1976; 69(2):143–147.
24. Sweeney L, Voelkel NF. Estrogen exposure, obesity and thyroid disease in women with severe pulmonary hypertension. *Eur J Med Res*. 2009; 14(10):433–442.
25. Austin ED, Cogan JD, West JD, Hedges LK, Hamid R, Dawson EP et al. Alterations in estrogen metabolism: implications for higher penetrance of FPAH in females. *Eur Respir J* 2009; 34(5): 1093–1099. doi:10.1183/09031936.00010409
26. Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, Tandri H, Barr RG, Bagiella E et al. Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(5):659–667. doi:10.1164/rccm.201007–1027OC
27. Ventetuolo CE, Praetgaard A, Palevsky HI, Klinger JR, Halpern SD, Kawut SM. Sex and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2014; 43(2):523–530. doi:10.1183/09031936.00027613
28. Beretta L, Caronni M, Origgi L, Ponti A, Santaniello A, Scorza R. Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35(6):468–471.
29. Scorza R, Caronni M, Bazzi S, Nador F, Beretta L, Antonioli R, et al. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 966:238–24.
30. Assaggaf H, Felty Q. Gender, Estrogen, and Obliterative Lesions in the Lung. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017:8475701. doi:10.1155/2017/8475701
31. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122(2):164–172.
32. Umar S, Rabinovitch M, Eghbali M. Estrogen paradox in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(2): 125–131.
33. Смирнов А. Н. Элементы эндокринной регуляции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 351 с. [Smirnov AN. Elements of endocrine regulation. M.: GEOTAR-Media, 2006. 351 p. In Russian].
34. Harada N, Sasano H, Murakami H, Ohkuma T, Nagura H, Takagi Y. Localized expression of aromatase in human vascular tissues. *Circ Res*. 1999; 84(11):1285–1291.
35. Kypreos KE, Zafirovic S, Petropoulou PI, Bjelogric P, Resanovic I, Traish A et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase and high-density lipoprotein quality by estradiol in

- cardiovascular pathology. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19(3):256–68.
36. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Hankinson SE. Circulating 2-hydroxy- and 16 $\alpha$ -hydroxy estrone levels and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(8):2029–2035. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0262
37. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett.* 2005;227(2):115–124.
38. Dubey RK, Tofovic SP, Jackson EK. Cardiovascular pharmacology of estradiol metabolites. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(2):403–409.
39. Parl FF, Dawling S, Roodi N, Crooke PS. Estrogen metabolism and breast cancer: a risk model. *Ann NY Acad Sci* 2009;1155:68–75.
40. Swaneck GE, Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16  $\alpha$ -hydroxyestrone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(21):7831–7835.
41. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(4):1071–1082.
42. Muti P, Westerlind K, Wu T, Grimaldi T, De Berry J 3rd, Schunemann H et al. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study in the United States. *Cancer Causes Control.* 2002;13(10):947–955.
43. Tofovic SP, Zhang X, Jackson EK, Dacic S, Petrusevska G. 2-Methoxyestradiol mediates the protective effects of estradiol in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Vascul Pharmacol.* 2006;45(6):358–367.
44. White K, Johansen AK, Nilsen M, Ciuculan L, Wallace E, Paton L. Activity of the estrogen-metabolizing enzyme cytochrome P450 1B1 influences the development of pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;126(9):1087–1098. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062927
45. Fessel JP, Chen X, Frump A, Gladson S, Blackwell T, Kang C et al. Interaction between bone morphogenetic protein receptor type 2 and estrogenic compounds in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2013;3(3):564–577. doi:10.1086/674312
46. Yuan P, Wu WH, Gao L, Zheng ZQ, Liu D, Mei HY. Oestradiol ameliorates monocrotaline pulmonary hypertension via NO, prostacyclin and endothelin-1 pathways. *Eur Respir J.* 2013;41(5):1116–1125. doi:10.1183/09031936.00044112
47. Umar S, Iorga A, Matori H, Nadadur RD, Li J, Maltese F, et al. Estrogen rescues preexisting severe pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):715–723. doi:10.1164/rccm.201101-0078OC
48. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev.* 2007;87(3):905–931.
49. Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2011;109(6):687–696. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.236687
50. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Varone G, Genazzani AR. Genomic and non-genomic effects of estrogens on endothelial cells. *Steroids.* 2004;69(8–9):537–542.
51. Hsieh YC, Yu HP, Frink M, Suzuki T, Choudhry MA, Schwacha MG. G-protein-coupled receptor 30-dependent protein kinase A pathway is critical in nongenomic effects of estrogen in attenuating liver injury after trauma-hemorrhage. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1210–1218.
52. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature.* 2000;407(6803):538–541.
53. Hisamoto K, Ohmichi M, Kurachi H, Hayakawa J, Kanda Y, Nishio Y et al. Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2001;276(5):3459–3467.
54. Sherman TS, Chambliss KL, Gibson LL, Pace MC, Mendelsohn ME, Pfister SL et al. Estrogen acutely activates prostacyclin synthesis in ovine fetal pulmonary artery endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;26(5):610–616.
55. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, Mooi WJ, McMurtry IF. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(6):L1013–L1032. doi:10.1152/ajplung.00217.2009
56. Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L, Hirth P, Mc Mahon G, Waltenberger J. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J.* 2001;15(2):427–438.
57. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation.* 2009;120(20):1951–1960. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883843
58. Gomez-Arroyo J, Saleem SJ, Mizuno S, Syed AA, Bogaard HJ, Abbate A, et al. A brief overview of mouse models of pulmonary arterial hypertension: problems and prospects. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(10):L977–L991. doi:10.1152/ajplung.00362.2011
59. Baron RM, Choi AJ, Owen CA, Choi AM. Genetically manipulated mouse models of lung disease: potential and pitfalls. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302(6):L485–L497. doi:10.1152/ajplung.00085.2011
60. McMurtry IF, Frith CH, Will DH. Cardiopulmonary responses of male and female swine to simulated high altitude. *J Appl Physiol.* 1973;35(4):459–462.
61. Rabinovitch M, Gamble WJ, Miettinen OS, Reid L. Age and sex influence on pulmonary hypertension of chronic hypoxia and on recovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1981;240(1):H62–H72.
62. Burton RR, Besch EL, Smith AH. Effect of chronic hypoxia on the pulmonary arterial blood pressure of the chicken. *Am J Physiol.* 1968;214(6):1438–1442.
63. Wetzel RC, Sylvester JT. Gender differences in hypoxic vascular response of isolated sheep lungs. *J Appl Physiol.* 1983;55(1 Pt 1):100–104.
64. Wetzel RC, Zacur HA, Sylvester JT. Effect of puberty and estradiol on hypoxic vasomotor response in isolated sheep lungs. *J Appl Physiol.* 1984;56(5):1199–1203.
65. Fuchs KI, Moore LG, Rounds S. Pulmonary vascular reactivity is blunted in pregnant rats. *J Appl Physiol.* 1982;53(3):703–707.
66. Moore LG, Reeves JT. Pregnancy blunts pulmonary vascular reactivity in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1980;239(3):H297–H301.
67. Earley S, Resta TC. Estradiol attenuates hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 gene expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283(1):L86–L93.
68. Lahm T, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Wang Y, Weil B et al. Exogenous estrogen rapidly attenuates pulmonary artery vasoreactivity and acute hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Shock.* 2008;30(6):660–667. doi:10.1097/SHK.0b013e31816f239f
69. Lahm T, Patel KM, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Herring C et al. Endogenous estrogen attenuates pulmonary artery vasoreactivity and acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the effects of sex and menstrual cycle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(3):E865–E871.

70. Resta TC, Kanagy NL, Walker BR. Estradiol-induced attenuation of pulmonary hypertension is not associated with altered eNOS expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280(1):L88–L97.

71. Farhat MY, Chen MF, Bhatti T, Iqbal A, Cathapermal S, Ramwell PW. Protection by oestradiol against the development of cardiovascular changes associated with monocrotaline pulmonary hypertension in rats. *Br J Pharmacol*. 1993;110(2):719–723.

72. Xu DQ, Luo Y, Liu Y, Wang J, Zhang B, Xu M, Wang YX. Beta-estradiol attenuates hypoxic pulmonary hypertension by stabilizing the expression of p27kip1 in rats. *Respir Res*. 2010;11:182. doi:10.1186/1465-9921-11-182

73. Lahm T, Albrecht M, Fisher AJ, Selej M, Patel NG, Brown JA. 17 $\beta$ -Estradiol attenuates hypoxic pulmonary hypertension via estrogen receptor-mediated effects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):965–80. doi:10.1164/rccm.201107-1293OC

74. Панькова Н. В., Артемьева М. М., Медведева Н. А. Влияние эстрадиола 17-бета на степень проявления гипоксической формы легочной гипертензии у самцов и самок крыс Вистар. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(1):9–13. [Pankova NV, Artemieva MM, Medvedeva NA. 17-beta estradiol effect on hypoxic lung hypertension level in male and female Wistar rats. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(1):9–13. In Russian].

75. White K, Dempsey Y, Nilsen M, Wright AF, Loughlin L, Maclean MR. The serotonin transporter, gender, and 17-oestradiol in the development of pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2011;90(2):373–682. doi: 10.1093/cvr/cvq408

76. White K, Loughlin L, Maqbool Z, Nilsen M, McClure J, Dempsey Y et al. Serotonin transporter, sex, and hypoxia: microarray analysis in the pulmonary arteries of mice identifies genes with relevance to human PAH. *Physiol Genomics*. 2011;43(8):417–437. doi:10.1152/physiolgenomics.00249.2010

77. Dempsey Y, Nilsen M, White K, Mair KM, Loughlin L, Ambartsumian N et al. Development of pulmonary arterial hypertension in mice over-expressing S100A4/Mts1 is specific to females. *Respir Res* 2011;12:159. doi:10.1186/1465-9921-12-159

78. Dempsey Y, MacRitchie NA, White K, Morecroft I, Wright AF, Nilsen M. Dexfenfluramine and the oestrogen-metabolizing enzyme CYP1B1 in the development of pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):24–34. doi:10.1093/cvr/cvt064

79. Hansmann G, Wagner RA, Schellong S, Perez VA, Urashima T, Wang L et al. Pulmonary arterial hypertension is linked to insulin resistance and reversed by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Circulation*. 2007;115(10):1275–1284.

80. Longcope C, Gorbach S, Goldin B, Woods M, Dwyer J, Morrill A. The effect of a low fat diet on estrogen metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1246–1250.

81. Heresi GA, Aytakin M, Newman J, DiDonato J, Dweik RA. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):661–668. doi:10.1164/rccm.201001-0007OC

82. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, Lilienfeld D, Rappaport KM, Reaven GM et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):318–324. doi:10.1183/09031936.00000508

83. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):835–842. doi:10.1164/rccm.200809-1472OC

84. Felty Q, Xiong WC, Sun D, Sarkar S, Singh KP, Parkash J et al. Estrogen-induced mitochondrial reactive oxygen species as signal-transducing messengers. *Biochemistry*. 2005;44(18):6900–6909.

85. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Wiedemann HP, Erzurum SC. Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(4):304–310. doi:10.1164/rccm.200904-0497OC

86. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, Licina L, Sekiguchi H, Losordo DW et al. Pulmonary gas transfer related to markers of angiogenesis during the menstrual cycle. *J Appl Physiol*. 2007;103(5):1789–1795.

#### Информация об авторах

Медведева Наталия Александровна — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных биологического ф-та ФГБУ ВПО МГУ им. М. В. Ломоносова;

Панькова Надежда Владимировна — аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического ф-та ФГБУ ВПО МГУ им. М. В. Ломоносова;

Артемьева Марина Михайловна — кандидат биологических наук, научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных биологического ф-та ФГБУ ВПО МГУ им. М. В. Ломоносова.

#### Author information

Natalia A. Medvedeva, PhD in Biology Sciences, DSc, Professor, Leading Researcher, the Department of Human and Animal Physiology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University;

Nadezhda V. Pankova, Postgraduate Student, the Department of Human and Animal Physiology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University;

Marina M. Artemieva — PhD in Biology Sciences, Researcher, the Department of Human and Animal Physiology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University.