

15. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза / Н. В. Безручко, Г. К. Рубцов, Н. Б. Ганяева [и др.] // Вестник ТГПУ. – 2012. – № 7 (122). – С. 94–98.

16. Исследование состояния клеточных мембран и антиоксидантных ферментов жизненно важных органов при сахарном диабете / А. Н. Аралбаева, М. К. Мурзахметова, В. К. Турмухамбетова, Р. С. Утегалиев // KazNU Bulletin. Biology series. – 2013. – Vol. 2. – P. 137–142.

17. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility / R. K. Mahat, S. Kumar, M. Arora [et al.] // Int J Health Sci Res. – 2015. – Vol. 5, N 3. – P. 324–333.

#### REFERENCES

1. Kurashova N.A. Evaluation of the reproductive potential of the male population. *Byulleten' VSNTS SO RAMN* 2014; 2 (96): 104-108.

2. Bettaieb A., Vazquez Prieto M.A., Rodriguez Lanzi C., Miatello R.M., Haj F.G., Fraga C.G., & Oteiza P.I. Epicatechin mitigates high fructose-associated insulin resistance by modulating redox signaling and endoplasmic reticulum stress. *Free Radical Biology & Medicine*, 2014; 72: 247-256.

3. *Doklinichni doslidzhennya li-kars'kykh zasobiv* [Pre-clinical research of drugs. methodical recommendations]

ed. by O. V. Stefanov]. Kyiv, Avicenna, 2001. – 527 p.

4. Stal'naya I.D., Garishvili T.G.; Orekhovich V.N. (ed.) Method for the determination of malonic dialdehyde with thio-barbituric acid. *Sovremennyye metody v biologii* [Modern methods in biology]. Moscow, Medicine, 1977. p. 66-68.

5. Sedlak J., Lindsay R. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem.* 1968; 25(1): 192-205.

6. Habig W.H., Pabst M.J., Jakoby W.H. Glutathione-S-Transferases. *J. Biol. Chem.* 1974; 249(22): 7130-7139.

7. Maines M. (ed.). *Current Protocols in Toxicology*. N. Y., John Wiley & Sons, Inc., 2005. – 2758 p.

8. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova N.G., Tokarev V.E. Determination of catalase activity. *Laboratornoye delo* 1988; 1: 16-19.

9. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., & Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of biological chemistry* 1951; 193(1): 265-275.

10. Findings and recommendations from the AACE conference on insulin resistance syndrome. American Association of Clinical Endocrinologists et al. Available at: <http://www.aace.cjm/pub/>

11. Chernysheva E.N., Ivleva T.A., Ivanova M.P., & Zherebnenko, E.V. Peculiarities of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Teoretiche-*

*skiye i prikladnyye aspekty sovremennoy nauki*. 2015; 7-6: 75-80.

12. Mohamed J., Nazratun Nafizah A.H., Zariyantey A.H., Budin S.B Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2016; 16(2): e132-141.

13. Montero D., Walther G., Perez-Martin A., Roche E., Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention *Obes Rev.* 2012; 13 (5): 441-455.

14. Oxidative stress and male reproductive health. *Asian Journal of Andrology*. 2014; 16(1): 31-38.

15. Bezruchko N.V., Rubtsov G.K., Ganyaeva N.B., Kozlova G.A., Sadovnikova D.G. Catalase in biological environments of the human body and its clinical and biochemical value in the evaluation of endotoxemia. *Vestnik TGPU* 2012; 7 (122): 94-98.

16. Aralbaeva A.N., Murzakmetova M.K., Turmukhambetova V.K., Utegalieva R.S. Research of cell membranes state and antioxidant enzymes of vital organs in diabetes mellitus. *KazNU Bulletin. Biology series* 2013; 2: 137-142.

17. Mahat R.K., Kumar S., Arora M., Bhale D.V., Mehta R., & Batra J. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *Int J Health Sci Res (IJHSR)* 2015; 5(3): 324-333.

Надійшла 17.07.2017

УДК 615.272:616.12-005.4-036.6-092

С. В. Павлов, К. В. Левченко, С. А. Біленький

## АНТИОКСИДАНТНА ТА ЕНЕРГОТРОПНА ДІЯ СЕЛЕКТИВНИХ МОДУЛЯТОРІВ ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.272:616.12-005.4-036.6-092

С. В. Павлов, Е. В. Левченко, С. А. Біленький

АНТИОКСИДАНТНОЕ И ЭНЕРГОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Цель исследования — изучение антиоксидантной и энерготропной активности SERM в условиях моделирования острого инфаркта миокарда.

Мелкоочаговый острый инфаркт миокарда моделировали путем введения крысам в течение 3 сут. коронароспазмолитического агента — питуитрина и  $\beta_{1,2,3}$  адреномиметика изопrenalина.

© С. В. Павлов, К. В. Левченко, С. А. Біленький, 2017



Проведенные экспериментальные исследования доказали, что в условиях моделирования острого инфаркта миокарда наиболее выраженными эффектами обладали селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов — торемифен и тамоксифен. Установленные нами кардиопротективные эффекты селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов являются экспериментальным обоснованием актуальности и перспективности дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** кардиопротекция, инфаркт миокарда, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.

**UDC 615.272:616.12-005.4-036.6-092**

**S. V. Pavlov, K. V. Levchenko, S. A. Bilenkiy**

**ANTIOXIDANT AND ENERGETROPIC EFFECT OF SELECTIVE ESTROGENE RECEPTOR MODULATORS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION SIMULATION**

*Zaporozhzhya State Medical University, Zaporozhzhya, Ukraine*

In recent decades, the concept has been developed and found numerous confirmations that the influence of sex steroids extends, in a greater or lesser extent, onto the functional state of all organs and systems, including the cardiovascular system.

**The purpose of the study** is to take a closer look into the SERM antioxidant and energetropic activity in the simulated acute myocardial infarction.

**Materials and Methods.** Small-focal acute myocardial infarction was simulated by the 3-day administration to rats of coronary spasmodic agent — pituitrin, and  $\beta_{1,2,3}$  adrenoceptor against isoprenaline. The study drugs were injected intraperitoneally 20 minutes after the injection of isadrine for three days. The concentration of nitrosyrosine, homocysteine, the activity of superoxide dismutase were detected in the heart homogenate, and of ST2 — in the blood plasma. The state of carbohydrate-energy metabolism was determined by the level of the most significant intermediates — ATP, ADP, AMP, lactate, pyruvate, malate, isocitrate, glycogen, as well as by the activity of cytosolic and mitochondrial creatine phosphokinase (CPK-ct; CPK-mx).

**Results and discussion.** Experimental therapy of AMI with the study drugs has led to a certain decrease in the heart rate, a decrease in the ST deflection, as well as promoted the recovery of the T-wave amplitude up to the test level, which has revealed their anti-ischemic effect. Statistically significant differences among the study drugs have not been recorded, as of their effect on ECG markers. Along with ECG changes, we have documented the oxidative stress development and the thiol-disulfide shift in the tissues of animals with AMI. Experimental therapy with tamoxifen, toremifene, and referent drugs — thiotriazolin and capicor, has led to statistically significant rise of SOD and GR comparing to corresponding terms of model pathology. The study drugs positive effect on the content of oxidative stress marker products has been detected, which occurred as the decrease in the number of thiol-disulfide oxidized derivatives — homocysteine and NTZ. In addition, the study drugs administration led to the stabilization of cardiomyocyte energy metabolism. An important factor is that experimental therapy did not only lead to energy production increase, but also to its transport, which was manifested in the rise of mitochondrial creatine phosphokinase (CPK-mx) activity. Toremifene and tamoxifen proved to have the most expressed effect in relation to this enzyme activity, increasing it on average by 56 per cent. Besides, experimental therapy led to a decrease in CPK-mx hyperenzymemia and marker ST2 concentration in the plasma. Experimental research has established that toremifene and tamoxifen selective estrogen receptor modulators possessed the most pronounced effect in the simulated acute myocardial infarction. The cardioprotective effects of selective estrogen receptor modulators documented by us are the experimental justification for the relevance and prospects of further research in this direction.

**Key words:** hypoxia, cardiomyocytes, selective estrogen receptors Modulator, Cytoprotection.

Останніми десятиріччями активно розвивається і знаходить численні підтвердження концепція, згідно з якою вплив статевих стероїдів тією чи іншою мірою розповсюджується на функціональний стан усіх органів і систем, у тому числі серцево-судинної системи. Низкою експериментальних досліджень продемонстровано захисні властивості естрогенів щодо кісткової тканини, серцево-

судинної та центральної нервової систем [1; 2]. Звертає на себе увагу велика щільність естрогенових рецепторів обох типів ( $\alpha$ - та  $\beta$ -тип) на серці, а також ендотелії коронарних судин [3]. Крім того, за даними деяких дослідників, на серці існують загальні для усіх стероїдних лігандів, включаючи серцеві глікозиди, ділянки зв'язування, що відповідають за мембранний етап упізнання

і проникнення ліганду до внутрішньоклітинних специфічних рецепторів. Доказом цього є здатність серцевих глікозидів проявляти естрогеноподібні ефекти на міометрії та модулюючий вплив естрогенів на кардіотропні ефекти серцевих глікозидів і глюкокортикоїдів [4; 5].

Все це зумовлює перспективність подальшого вивчення кардіопротективних властивостей естрогенів. Однак впро-



вадження в клініку естрогенів як кардіопротективних препаратів обмежується їх прямою гормональною активністю, а також неоднозначним впливом на систему згортання крові.

У зв'язку з цим цікавим напрямом є застосування як агоністів естрогенових рецепторів так званих селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM) [3; 4; 6]. Селективні модулятори естрогенових рецепторів — це хімічні сполуки, які мають вибірковий як естроген-агоністичний, так і естроген-антагоністичний вплив на різні органи і тканини, що залежить від дози та типу естрогенових рецепторів [1–3]. Ці речовини за хімічною будовою не належать до естрогенів. Однак завдяки особливостям своєї молекулярної структури та фізико-хімічним властивостям, вони здатні взаємодіяти з естрогеновими рецепторами [6; 7].

Нашими попередніми дослідженнями встановлені цитопротективні ефекти селективних модуляторів естрогенових рецепторів в умовах моделювання гіпоксії кардіоміоцитів *in vitro* [1; 8; 9], у зв'язку з чим вочевидь актуальним і необхідним є вивчення кардіотропних властивостей SERM в умовах *in vivo* (моделювання гострого інфаркту міокарда — ГІМ).

**Мета** нашого дослідження — вивчення антиоксидантної та енерготропної активності SERM в умовах моделювання гострого інфаркту міокарда.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальна частина роботи була виконана на 120 статевозрілих щурах-самцях масою 190–230 г. Експериментальні тварини були отримані з ДУ «Інститут фармако-

логії і токсикології НАМН України». Дрібновогнищевий гострий інфаркт міокарда моделювали шляхом введення протягом 3 діб коронароспазмувального агента — пітуїтрину (1 ОД/кг підшкірно) та  $\beta_{1, 2, 3}$  адреноміметика ізопреналіну (200 мг/кг внутрішньом'язово) [15]. Досліджувані препарати — тамоксифену цитрат дозою 0,1 мг/кг (сер. № EF3300), тореміфен дозою 0,1 мг/кг (сер. № 1705834), а також препарати порівняння — тіотріазолін дозою 50 мг/кг (рег. № 11114) і капікор дозою 6 мг/кг (сер. № 11114) — вводили внутрішньоочеревинно через 20 хв після введення ізадрину протягом 3 днів у вищевказаних дозах [8–11].

Через 60 хв після останньої ін'єкції досліджуваних препаратів тварин наркотизували тіопенталнатрієм (40 мг/кг), після чого реєструвалася ЕКГ шляхом накладання на кінцівки голчастих електродів за загальноприйнятою схемою у стандартних відведеннях [11]. Аналіз ЕКГ проводився на комп'ютерному аналізаторі CardioCom-2000plus (ХАІ-медика, Україна). Як електрокардіографічний критерій ефективності протиішемічної дії препарату використовували метод ЕКГ-картування [11; 12] з розрахунком показників сумарного ступеня зміщення сегмента ST щодо ізолінії ( $U_{дST}$ ). Цей принцип був використаний в експериментах на щурах із застосуванням 21 грудного електрода з паралельною реєстрацією ЕКГ у трьох стандартних відведеннях і розрахунком показника  $U_{дST}$ .

Для біохімічних досліджень тканини серця гомогенізувалися на холоді, у сольовому ізотонічному середовищі (0,15 М KCl) при температурі +4 °С, у співвідношенні тканина : сольо-

вий розчин 1 : 40 [11; 12]. Безбілковий екстракт одержували додаванням точної наважки гомогенату тканини серця у хлорну кислоту (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом [7].

Для оцінки інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення в серцевій тканині визначали рівень активності супероксиддисмутази (СОД), глутатіонредуктази (ГР), а також вміст нітритиросину (“Nitritirosin”, ELISA Kit “Hycult biotechnology b. v.”) і гомоцистеїну (“Homocysteine”, “Axis-Shield Diagnostics”).

Стан вуглеводно-енергетичного обміну (продукція і транспорт енергії) визначали за рівнем найбільш значущих інтермедіатів — АТФ, АДФ, АМФ, лактату, пірувату, малату, ізоцитрату, глікогену, а також за активністю цитозольної та мітохондріальної креатинфосфкінази (КФК-цт; КФК-мх) [12]. Про активність компенсаторного шунта енергопродукції — малат-аспартатного човника — судили за активністю малатдегідрогенази (МДГ) і вмістом малату, аспартату та глутамату [11; 12]. Про ішемічне ушкодження міокарда свідчили гіперферментемія серцевого ізоензиму креатинфосфкіназа (МВ-КФК), а також визначення в плазмі крові ST2 (“The Pre-sage ST2 Assay”, Critical Diagnostics) [8].

Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики із застосуванням пакетів прикладних програм «Біостатистика для Windows, версія 4.03» і “Microsoft Excel 2002”. Для кожної ознаки визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки середнього арифметичного (m). Нормальність розподілу перевіряли з використанням тесту



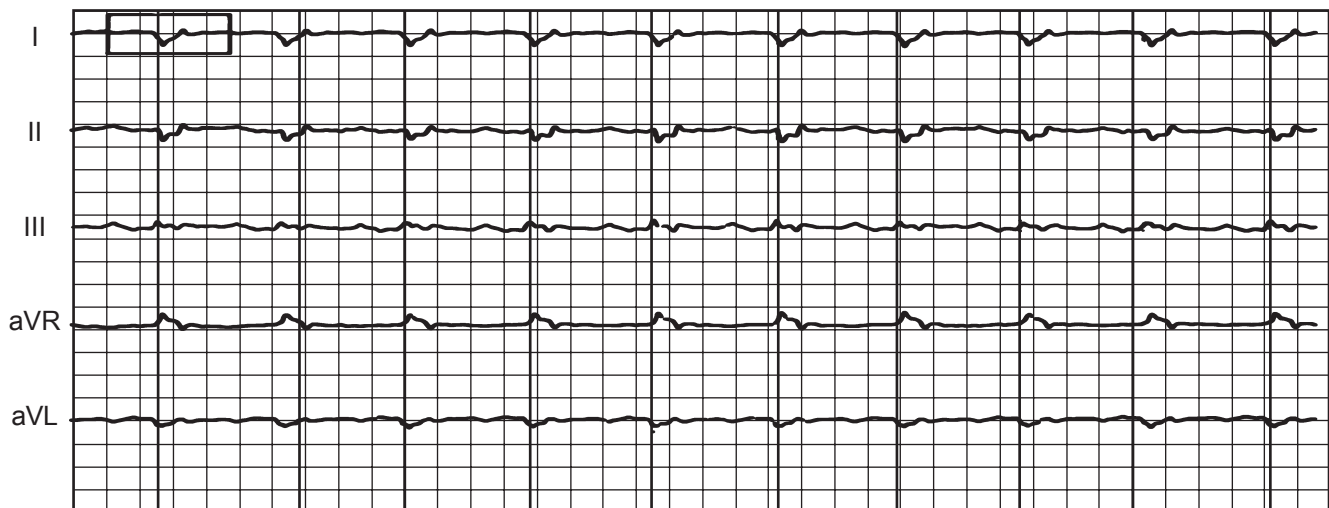


Рис. 1. ЕКГ-зміни у щурів з гострим інфарктом міокарда (II відведення — QS-комплекс)

Колмогорова — Смирнова. За умови відповідності нормальності розподілу вірогідність отриманих розходжень величин, що зіставляються, оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента. Вірогідність відмінностей відносних величин оцінювали із застосуванням критерію  $\chi^2$ . Статистично значущими вважали відмінності

з рівнем значущості більше 95 % ( $p \leq 0,05$ ) [13].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Експериментальний ГІМ у тварин характеризувався збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) порівняно з інтактною групою. Разом з тим, враховуючи особливості ек-

периментальної моделі та дифузний характер ішемічного ушкодження міокарда, було виявлено збільшення сегмента ST від ізолінії і депресію амплітуди зубця Т (рис. 1; табл. 1). Експериментальна терапія інфаркту міокарда досліджуваними препаратами приводила до зниження ЧСС, зменшення відхилення ST, сприяла віднов-

Таблиця 1

#### Характеристика електрокардіограм при експериментальній терапії гострого інфаркту міокарда, $M \pm m$ , $n=10$

Досліджуваний показник	Інфаркт міокарда (контроль), $n=10$	Інфаркт міокарда + тіотриазолін, $n=10$	Інфаркт міокарда + капікор, $n=10$	Інфаркт міокарда + тамоксифен, $n=10$	Інфаркт міокарда + тореміфен, $n=10$	Інтактні щури, $n=10$
Частота серцевих скорочень, уд./хв	541±10	442±10	438±11	432±11	391±11	441±13
Сумарне відхилення ST від ізолінії, мВ	0,220±0,006	0,183±0,006	0,178±0,006	0,175±0,006	0,172±0,006 $P_{ST} < 0,05$	—
Амплітуда зубців, мВ						
P	0,060±0,003	0,061±0,003	0,059±0,003	0,058±0,003	0,057±0,004	0,060±0,003
R	0,10±0,01	0,17±0,01	0,016±0,010	0,16±0,01	0,18±0,01	0,22±0,02
T	0,040±0,003	0,058±0,003	0,059±0,007	0,059±0,007	0,053±0,001 $P_{ST} < 0,05$	0,050±0,007
Q	0,122±0,001	—	—	—	—	—
Тривалість інтервалів, мс						
PQ	42,0±1,1	43,3±1,2	42,6±1,2	44,3±0,9	42,4±1,2	43,0±1,2
QRS	32,2±0,9	40,3±0,9	41,2±0,9	40,2±0,9	41,0±0,77	41,2±0,9
ST	52,1±2,1	51,1±1,9	50,6±1,8	51,2±1,8	50,2±2,2	50,1±2,1

Примітка.  $P_{ST}$  — вірогідність різниці щодо контрольної групи за t-критерієм Стьюдента.

**Вплив тамоксифену, тореміфену, тіотріазоліну, капікору на активність супероксиддисмутази, глутатіонредуктази та вміст гомоцистеїну і нітротирозину у гомогенаті серця щурів з експериментальним гострим інфарктом міокарда**

Група тварин, n=10	СОД, ум. од./ (мг білка · хв)	ГР ум. од/ (мг білка · хв)	Нітро- тирозин, ум. од./г білка	Гомоцистеїн, ммоль/л
Інтактна	165,10±2,37	24,70±0,72	0,14±0,03	0,40±0,11
Контрольна (ІМ)	67,80±1,41	10,20±0,68	1,30±0,27	3,70±0,88
ІМ + тамоксифену цитрат (0,1 мг/кг)	120,71±2,28*	16,70±0,37*	0,57±0,11*	2,20±0,12*
ІМ + тореміфен (0,1 мг/кг)	138,40±2,07*	18,90±0,57*	0,52±0,12*	1,1±0,1*
ІМ + тіотріазолін (50 мг/кг)	126,2±2,4*	17,80±0,36*	0,50±0,09*	0,90±0,08*
ІМ + капікор (6 мг/кг)	94,2±1,2*	14,80±0,59*	0,68±0,11*	2,90±0,12*

Примітка. ІМ — інфаркт міокарда; \* —  $p \leq 0,05$  щодо контролю.

ленню до контрольного рівня амплітуди зубця Т, що свідчило про їх протиішемічну дію. Ці показники більш виражені у групі тамоксифену.

Паралельно з електрокардіографічними змінами у тканинах серця тварин з ГІМ нами був зареєстрований розвиток оксидативного стресу та зміщення тіол-дисульфідної рівноваги. Аналіз вмісту маркерів тіол-дисульфідної та антиоксидантної систем, а також рівень активності їх ключових ферментів показав певні патобіохімічні зміни. На 3-тю добу ГІМ було зафіксовано падіння активності ключового ферменту антиоксидантного захисту — СОД і ферменту тіол-дисульфідної системи — ГР, що, ймовірно, свідчить про зрив адаптаційно-компенсаторних можливостей організму. Крім того, реєструвалось і зміщення тіол-дисульфідної системи в бік зниження її відновлених інтермедіатів (значне падіння рівня глутатіону і цистеїну). Звертало на себе увагу значне накопичення цитотоксичної сполуки — гомоцистеїну (більше ніж на 89 %), який відіграє провідну роль у порушенні енергопродукуючої функції мітохондрій [14; 15]. Крім того, зрив резервно-адаптаційних можливостей організму супроводжу-

вався суттєвим накопиченням маркера окисної деструкції білкових молекул — нітротирозину (табл. 2).

Експериментальна терапія тамоксифеном, тореміфеном та референс-препаратами — тіотріазоліном і капікором приводила до статистично значущого підвищення активності СОД і ГР порівняно з контролем у відповідні терміни моделюваної патології. З табл. 2 видно, що найбільш ефективними за своїм впливом на показники антиоксидантної і тіол-дисульфідної систем виявилися селективні модулятори естрогенових рецепторів та референс-препарат — тіотріазолін, якій містить у своїй молекулярній будові тіольні групи. Так, тамоксифен, тореміфен і тіотріазолін підвищували активність СОД і ГР у середньому на 88 і 75 % відповідно. Капікор за своїм впливом на показники антиоксидантної системи виявився менш активним, підвищуючи активність досліджуваних ензимів у середньому на 75 і 39 % відповідно. Позитивний вплив досліджуваних препаратів було відмічено і на вміст маркерних продуктів оксидативного стресу, що проявлялося зменшенням кількості окиснених дериватів тіол-дисульфідної системи — гомо-

цистеїну, а також нітротирозину. Слід відмітити, що серед вивчених препаратів найбільш ефективними виявилися тамоксифен, тореміфен і тіотріазолін, які знижували концентрацію нітротирозину і гомоцистеїну в середньому на 59 і 62 % відповідно.

Розвиток оксидативного стресу і накопичення цито- та геномотоксичних продуктів окисної деструкції макромолекул призводили до розвитку енергодефіциту. Так, моделювання інфаркту міокарда спричинювало типові ішемічні порушення енергетичного метаболізму міокарда — активацію гліколізу, дискоординацію у циклі Кребса, виснаження вуглеводних резервів, гальмування компенсаторних шунтів енергії (табл. 3).

Призначення досліджуваних препаратів сприяло нормалізації енергетичного метаболізму кардіоміоцитів, причому спрямованість дії препаратів була дещо іншою, ніж при вивченні антиоксидантної та тіол-дисульфідної систем. Так, найбільш ефективними препаратами виявилися селективні модулятори естрогенових рецепторів і капікор. Тіотріазолін, який продемонстрував виражену антиоксидантну активність, за своїм впливом на енерге-



**Показники вуглеводно-енергетичного обміну та малат-аспартатного шунта при експериментальній терапії гострого інфаркту міокарда**

Показник	Інтактна група	Контроль-на група (ГІМ)	ГІМ + тамоксифену цитрат, (0,1 мг/кг)	ГІМ + тореміфен (0,1 мг/кг)	ГІМ + тіотріазолін (50 мг/кг)	ГІМ + капікор (6 мг/кг)
АТФ, мкмоль/г тканини	3,40±0,01	1,70±0,01	2,80±0,01*	3,00±0,02*	2,10±0,01*	2,50±0,01*
Глікоген, мкмоль/г тканини	11,4±0,9	3,92±0,30	7,23±0,30*	8,11±0,60*	5,27±0,14*	7,0±0,2*
Глюкозо-6-фосфат, мкмоль/г тканини	0,71±0,04	0,33±0,03	0,52±0,02*	0,58±0,02*	0,41±0,03*	0,48±0,03*
Лактат, мкмоль/г тканини	3,4±0,3	14,2±0,9	7,1±0,1*	6,47±0,10*	9,0±0,1*	8,1±0,1*
Ізоцитрат, мкмоль/г тканини	0,51±0,03	0,17±0,02	0,37±0,03*	0,41±0,03*	0,25±0,04*	0,33±0,02*
Цитохром-С-оксидаза, мкм/(мг·хв)	6,2±0,1	3,2±0,2	5,0±0,1*	5,2±0,1*	4,4±0,1*	4,8±0,1*
МДГ, мкм/(мг·хв)	8,1±0,1	4,5±0,1	6,8±0,1*	7,1±0,1*	5,2±0,1*	6,0±0,1*
Малат, мкмоль/г тканини	0,81±0,03	0,30±0,01	0,68±0,04*	0,73±0,03*	0,52±0,02*	0,61±0,04*
Аспартат, мкмоль/г тканини	16,7±0,1	10,3±0,1	14,5±0,1*	14,2±0,1*	12,2±0,1*	13,8±0,1*
КФК-мх, мкм/(мг·хв)	0,81±0,07	0,33±0,01	0,77±0,05*	0,75±0,03*	0,54±0,05*	0,68±0,02*

Примітка. \* —  $p \leq 0,05$  щодо контрольної групи тварин.

тичний метаболізм мав помірну дію. Установлені фармакодинамічні характеристики тіотріазоліну пояснюються, на нашу думку, його високою антирадикальною активністю і здатністю зв'язувати цитотоксичні дериватори АФК. Однак в умовах ішемічного ушкодження кардіоміоцитів він, очевидно, не здатний до швидкої активації компенсаторних молекулярно-біохімічних реакцій (синтез, експресія HSP-; HIF-білків, модуляція NO-синтази) [14].

Як видно з табл. 3, призначення тіотріазоліну, особливо, тамоксифену, тореміфену, капікору, призводило до посилення продукції АТФ за рахунок інтенсифікації аеробних процесів. При цьому досліджувані препарати сприяли підвищенню вмісту субстратів окиснення — глікогену і глюкозо-6-фосфату. Під їх впливом у кардіоміоцитах відбувалося зменшення активності малопродуктивного анаеробного гліколізу, про що свідчило зниження рівня лактату; відмічалася нормалізація окиснення в циклі Кребса на дикарбоновій

(підвищення рівня малату) й, особливо, трикарбоновій (підвищення рівня ізоцитрату) ділянках та дихальному ланцюгу (активність цитохром-С-оксидази). Важливим моментом у механізмі їх енерготропної дії був активуючий вплив на компенсаторний малат-аспартатний шунт. Відомо, що в умовах ішемії малат-аспартатний човник здійснює перенесення відновлених еквівалентів, які утворюються у цитоплазмі під час гліколізу в мітохондрії.

НАДН<sup>+</sup>, який утворюється у цитоплазмі в умовах зниженого вмісту кисню, використовується для перетворення щавелевооцтової кислоти в малат, який проникає в мітохондрію, бере участь в експорті  $\alpha$ -кетоглутарата і в мітохондріях перетворюється у щавелевооцтову кислоту з утворенням НАДН, доступного для електронно-транспортного ланцюга (з 2 протонів утворюються 3 молекули АТФ). Щавелевооцтова кислота, яка утворилася з малату, перетворюється на  $\alpha$ -кетоглутарату й аспартат.  $\alpha$ -Кетоглутарат вивільняється

з мітохондрій в обмін на малат, а аспартат обмінюється на глутамат. Перенесення відбувається за рахунок градієнта глутамату і високого внутрішньомітохондріального відношення глутамат/аспартат [14; 16; 17].

Співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup> і малат/щавелевооцтова кислота регулюються МДГ. При моделюванні ГІМ спостерігалася гальмування малат-аспартатного шунта, що виражалось у зниженні активності МДГ на 44 %, зменшенні рівня малату на 65 %, аспартату на 38 % (див. табл. 3). Досліджувані препарати, особливо тореміфен, зменшували гальмування активності малат-аспартатного шунта, про що свідчили підвищення активності МДГ, збільшення вмісту малату й аспартату. Важливою особливістю є те, що експериментальна терапія приводила до збільшення не тільки продукції енергії, а й її транспорту, на що вказувало збільшення активності КФК-мх. Особливо виражену дію щодо активності даного ензиму мали тореміфен і тамоксифен, які збільшу-



**Вплив досліджуваних препаратів на активність  
у плазмі крові серцевого ізоензиму креатинфосфокінази  
та вміст кардіологічного маркера ST2  
у тварин з гострим інфарктом міокарда**

Група тварин, n=10	МВ-КФК, ммоль/(л·год)	ST2, нг/мл
Інтактна група	0,050±0,003	11,40±1,59
Контрольна група (ГІМ)	0,18±0,02	47,20±6,47
ГІМ + тамоксифену цитрат (0,1 мг/кг)	0,071±0,003**	27,7±4,2*
ГІМ + тореміфен (0,1 мг/кг)	0,070±0,002**	22,70±3,72**
ГІМ + тіотріазолін (50 мг/кг)	0,090±0,001*	36,80±4,12*
ГІМ + капікор (6 мг/кг)	0,080±0,002*	32,20±3,41*

*Примітка.* \* —  $p \leq 0,05$  щодо контрольної групи тварин; \*\* —  $p \leq 0,05$  щодо тіотріазоліну і капікору.

вали його активність у середньому на 56 %.

Спрямованість і вираженість протиішемічної дії досліджуваних препаратів проявилися їхньою здатністю зменшувати гіперферментемію МВ-КФК, а також знижувати вміст у плазмі кардіологічного маркера ST2 (табл. 4). Перспективність використання ST2 як маркера моніторингу ефективності препаратів пояснюється інтегративними властивостями даного біомаркера, який відображає зміни у трьох основних ланках інфаркту міокарда: гіпоксія, запалення, міокардіальний стрес [18; 19]. Будучи «рецептором-пасткою», sST2 зв'язується з IL-33 та обмежує реалізацію його кардіопротективного ефекту. Низка досліджень показує зв'язок між розвитком оксидативного стресу і гіперпродукцією sST2 [18; 19]. Найбільш активними за своїм впливом на дані показники виявилися селективні модулятори естрогенових рецепторів — тамоксифену цитрат і тореміфен. Ці препарати знижували гіперферментемію МВ-КФК у середньому на 58 %, концентрацію ST2 — на 46 % (табл. 4).

### Висновок

Таким чином, проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що в умовах моделювання ГІМ найбільш виражені ефекти мали селективні модулятори естрогенових рецепторів — тореміфен і тамоксифен. Дані препарати в умовах експериментального інфаркту міокарда, за рахунок модуляції естрогенових рецепторів серця, приводять до конформаційних змін молекули естрогенового рецептора і вивільнення із комплексу з ним HSP70-білків та входження останніх всередину мі-

тохондрій [6; 20; 21]. З другого боку, зменшення в плазмі крові ST2 (більше ніж на 46 %) забезпечує, на нашу думку, реалізацію кардіопротективних властивостей IL-33. Крім того, SERM здатні обмежувати розвиток оксидативного і нітрозильного стресів, приводячи до зниження концентрації у серці гомоцистеїну і нітротирозину. Взаємопотенціювання даних ефектів тамоксифену цитрату в умовах гострої церебральної ішемії сприяло до вираженому кардіопротективному ефекту.

Установлені нами кардіопротективні ефекти селективних модуляторів естрогенових рецепторів є експериментальним обґрунтуванням актуальності та перспективності подальших досліджень у цьому напрямі.

**Ключові слова:** кардіопротекція, інфаркт міокарда, селективні модулятори естрогенових рецепторів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Павлов С. В. Вплив естрогенів та селективних модуляторів естрогенових рецепторів на серцево-судинну систему / С. В. Павлов, К. В. Левченко // Вісник проблем біології та медицини. — 2016. — Т. 3, № 2. — С. 40–44.
2. The Neuroprotective Activity of Tamoxifen and Tibolone during Glutathione Depletion in vitro / I. Be-

nichev, O. Odnokoz, S. Pavlov [et al.] // Neurochemical Journal. — 2012. — Vol. 6, № 3. — P. 202–212.

3. Ross D. Feldman. Heart Disease in Women: Unappreciated Challenges, GPER as a New Target / Ross D. Feldman // Int. J. Mol. Sci. — 2016. — Vol. 17, № 760. — P. 2–8.

4. Simoncini T. Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: Relevance for menopause and aging / T. Simoncini // Climacteric. — 2009. — Vol. 12. — P. 6–11.

5. G-protein estrogen receptor as a regulator of low-density lipoprotein cholesterol metabolism: Cellular and population genetic studies / Y. Hussain, Q. Ding, P. W. Connelly [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2015. Vol. 35. — P. 213–221.

6. Pavlov S. Molecular and Biochemical Aspects of the Neuroprotective Effect of the Selective Estrogen Receptor Modulator Tamoxifen in a Model of Acute Cerebral Ischemia / S. Pavlov, I. Belenichev // Neurochemical Journal. — 2014. — Vol. 8, N 1. — P. 28–32.

7. Morselli E. The effects of oestrogens and their receptors on cardiometabolic health / Eugenia Morselli, Roberta S. Santos, Alfredo Criollo [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. — 2017. — Vol. 13. — P. 352–364.

8. Павлов С. В. Антиоксидантні та кардіопротективні властивості тамоксифену цитрату за умов гіпоксичного пошкодження кардіоміоцитів / С. В. Павлов, К. В. Левченко // Фармакологія та лікарська токсикологія — 2016. — Т. 51, № 6. — С. 66–72.



9. Павлов С. В. Цитопротективні ефекти селективних модуляторів естрогенових рецепторів за умов гіпоксії кардіоміоцитів *in vitro* / С. В. Павлов, К. В. Левченко // Фармакологія та лікарська токсикологія — 2016. — Т. 50, № 4-5. — С. 78–83.

10. Ходаковський О. А. Вплив адемоли на показники обміну NO в щурів із моделлю інфаркту міокарда / О. А. Ходаковський, С. В. Павлов, Н. В. Бухтіярова // Український біохімічний журнал. — 2013. — Т. 85, № 3. — С. 85–89.

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2002. — 527 с.

12. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. — К. : ДФЦ МОЗ Украины, 2010. — 81 с.

13. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : МОРИОН, 2002. — 640 с.

14. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, С. В. Павлов [и др.]. — К. : Логос, 2015. — 509 с.

15. Павлов С. В. Мітопротективна дія тиольних антиоксидантів в умовах моделювання нітрозуючого стресу *in vitro* / С. В. Павлов // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2011. — № 2. — С. 95–97.

16. Kolesnyk M. Relationship between biochemical markers of cardiac remodelling and postexercise elevation of left ventricular filling pressure in arterial hypertension / M. Kolesnyk, G. V. Dzyak // ESC. Congress 30.07–03.09.2014, Barcelona, Spain. — P. 86 (1091).

17. Биохимические механизмы регуляции продукции энергии в условиях экспериментальной острой церебральной ишемии / Ю. М. Колесник, И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов [и др.] // Доповіді національної академії наук України. — 2011. — № 9. — С. 165–169.

18. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / O. Barbarash, O. Gruzdeva, E. Uchasova,

Y. Dyleva // Clinical Chemistry. — 2016. — Vol. 36. — P. 1–7.

19. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT / H. Skali, R. Gerwien, T. E. Meyer [et al.] // J. of Cardiovasc. Trans. Res. Publ. online 31 October. — 2016.

20. Павлов С. В. Вплив антиоксидантів на систему оксиду азоту в головному мозку щурів при гострій церебральній ішемії / С. В. Павлов // Одеський медичний журнал. — 2014. — № 1. — С. 21–26.

21. Anatomical location and redistribution of G protein-coupled estrogen receptor-1 during the estrus cycle in mouse kidney and specific binding to estrogens but not aldosterone / S. B. Cheng, J. Dong, Y. Pang [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. — 2014. — Vol. 382. — P. 950–959.

#### REFERENCES

1. Pavlov S.V., Levchenko K.V. Effect of estrogen and selective estrogen receptor modulators on the cardiovascular system. *Visnik problem biologiyi ta meditsini* 2016; 3 (2): 40-44.

2. Belenichev I., Odnokoz O., Pavlov S., Belenicheva O., Polyakova E. The Neuroprotective Activity of Tamoxifen and Tibolone during Glutathione Depletion *in vitro*. *Neurochemical Journal* 2012; 6 (3): 202-212.

3. Ross D. Feldman Heart Disease in Women: Unappreciated Challenges, GPER as a New Target. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (760): 2-8.

4. Simoncini T. Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: Relevance for menopause and aging. *Climacteric* 2009; 12: 6-11.

5. Hussain Y., Ding Q., Connelly P.W., Brunt J.H., Ban M.R. G-protein estrogen receptor as a regulator of low-density lipoprotein cholesterol metabolism: Cellular and population genetic studies. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35: 213-221.

6. Pavlov S., Belenichev I. Molecular and Biochemical Aspects of the Neuroprotective Effect of the Selective Estrogen Receptor Modulator Tamoxifen in a Model of Acute Cerebral Ische-

mia. *Neurochemical Journal* 2014; 8 (1): 28-32.

7. Morselli Eugenia, Roberta S. Santos, Alfredo Criollo, Michael D. Nelson, Biff F. Palmer. The effects of estrogens and their receptors on cardiometabolic health. *Nature Reviews Endocrinology* 2017; 13: 352-364.

8. Pavlov S.V., Levchenko K.V. Antioxidant and cardioprotective properties of tamoxifen citrate in conditions of hypoxic damage to cardiomyocytes. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya* 2016; 51 (6): 66-72.

9. Pavlov S.V., Levchenko K.V. Cytoprotective effects of selective estrogen receptor modulators under hypoxia cardiomyocytes *in vitro*. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya* 2016; 50 (4-5): 78-83.

10. Hodakovskiy O.A., Pavlov S.V., Bukhtiyarova N.V. Ademol effect on NO exchange rates in rats with the model of myocardial infarction. *Ukr. blohim. zhurn* 2013; 85 (3): 85-89.

11. Stefanov O.V. (ed.) *DoklInlchni doslidzhennya likarskih zasoblv (metodichni rekomendatsii)* [Preclinical studies of drugs (guidelines)]. Kiev, Avitsenna, 2002, 527 p.

12. Chekman I.S., Gubskiy Yu.I., Belenichev I.F. *Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potentsialnykh neyroprotektivnykh preparatov* [Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs]. Kiev, DFTs MOZ Ukrainyi, 2010, 81 p.

13. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem EXCEL* [Statistical methods in biomedical research using EXCEL]. Kiev, Morion 2012, 640 p.

14. Belenichev I.F., Cherniy V.I., Pavlov S.V. et al. *Neyroprotektsiya i neyroplastichnost*. [Neuroprotection and neuroplasticity]. Kiev, Logos 2015, 509 p.

15. Pavlov S.V. Mytoprotective effect of thiol antioxidants in terms of modeling of nitrosating stress *in vitro*. *Zdobutki klinichnoyi i eksperimentalnoyi meditsini* 2011; 2: 95-97.

16. Kolesnyk M., Dzyak G.V. Relationship between biochemical markers of cardiac remodelling and postexercise elevation of left ventricular filling pressure in arterial hypertension.





Spain, Barcelona. ESC. Congress, 2014, p. 86.

17. Kolesnik Yu.M., Belenichev I.F., Pavlov S.V., Chekman I.S. *Biokhimi-cheskie mekhanizmy regulyatsii produktsii energii v usloviyakh eksperimentalnoy ostroy tserebralnoy ishemii. Dopovidi natsionalnoyi akademii nauk Ukrayiny*. Kiev 2011, 9, p. 165-169.

18. Barbarash O., Gruzdeva O., Uchaso-va E., Dyleva Y. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-

Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry* 2016; 36: 1-7.

19. Skali H., Gerwien R., Meyer T.E. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* Publ. online, 2016.

20. Pavlov S.V. The influence of antioxidants on nitric oxide system in the brain of rats with acute cerebral

ischemia. *Odesskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 1: 21-26.

21. Cheng S.B., Dong J., Pang Y., LaRocca J., Hixon M., Thomas P., Filar-ardo E.J. Anatomical location and re-distribution of G protein-coupled es-trogen receptor-1 during the estrus cycle in mouse kidney and specific binding to estrogens but not aldoster-one. *Mol. Cell. Endocrinol* 2014; 382: 950-959.

Надійшла 10.07.2017

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

