

© Павлов С. В., Левченко К. В.

УДК 577.175.6+615.272]:616.1

Павлов С. В., Левченко К. В.

ВПЛИВ ЕСТРОГЕНІВ ТА СЕЛЕКТИВНИХ МОДУЛЯТОРІВ ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

levchenko_katya@ukr.net

Поширеність та захворюваність на ішемічну хворобу серця в світі, зокрема, на гострий інфаркт міокарда неухильно зростає впродовж останніх років. Серцево-судинні захворювання викликають майже 40% усіх випадків смертей серед населення більшості розвинутих країн Європи. Так, в Україні у 2007 р. хвороби системи кровообігу зумовили 63,0% випадків усіх смертей. Встановлено, що з 2004 р. вперше в історії нашої країни хвороби серця і судин, як причина смерті працездатного населення, вийшли на перше місце за значенням. Як свідчить міжнародний досвід, смертність від хвороб систем кровообігу у розвинутих країнах знижується; на жаль, в Україні з кінця 60-х років цей показник неухильно підвищується. Незважаючи на досягнення вітчизняної кардіології, ситуація з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в Україні залишається складною [8]. За даними В.М. Коваленко частота ішемічної хвороби серця у структурі смертності в Україні становить близько 60%, що дає підстави вважати розвиток та дестабілізацію цього захворювання провідною проблемою сучасної медицини [9]. Поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні серед осіб працездатного віку у 2013 році становила 9,7 тис. на 100 тис. населення, поширеність ІХС серед осіб дорослого віку у 2013 році в Україні становила 24 тис. на 100 тис. населення. За даними МОЗ України в 2013 р. зареєстровано 50744 випадків гострого та повторного інфаркту міокарда серед дорослого населення (135,7 випадків на 100 тис. населення). Найважливішою проблемою сучасної кардіології є профілактика та лікування гострого інфаркту міокарду (ІМ) як основного ускладнення ІХС [1,9]. На сьогодні існує багато кардіопротекторів, але їх ефективність доказана тільки в підгострому та відновлюваному періодах інфаркту міокарда. В зв'язку з вищенаведеним подальший пошук нових кардіопротективних лікарських засобів залишається доцільним та актуальним.

На сьогодні перспективним напрямом у створенні нових цитопротективних препаратів, що застосовуються при гіпоксичному ураженні клітин є пошук сполук, здатних індукувати фактори ендогенної цитопротекції (HSP-білки; HIF- білки, NO) [2,10,11]. Відомо, що ці фактори відіграють ключову роль в реалізації компенсаторно-приспосувальних реакцій клітини та активування механізмів ендогенної цитопротекції у відповідь на гіпоксію: гальмування гідролізу АТФ і посилення анаеробного утворення АТФ та максимального зменшення енерговитрат, NO-залежне і гуморальне розширення коронарних і периферичних судин [12, 18, 24]. Експериментальні до-

слідження останнього десятиріччя, які проводились у цьому напрямку встановили ряд факторів, здатних індукувати експресію шаперонів, починаючи від пре-кондиціювання, теплового стресу та магнітного поля і закінчуючи деякими лікарськими засобами (анти-оксиданти, тритерпенові сполуки, аримокломол, аденозин, нітрати, кислота вальпроева, естрогени та інші) [3,10,12-14,27,34,38]. Серед цього ряду, особливу увагу заслуговують естрогени. Історично склалося, що дослідження естрогенів проводилися в області їх впливу на вторинні статеві ознаки у самок, мітотичну активність у міометрії, проліферацію фолікулярних гранульозних клітин яєчників та інше [15,17,20,36]. Однак, виявлення великої кількості естрогенових рецепторів у тканинах, які не є класичними мішенями естрогенів, причому у індивідів як жіночої, так і чоловічої статі, свідчать про те, що естрогени регулюють в організмі не тільки репродуктивні процеси [4,5,17,18,21,23,33]. Дійсно, рядом експериментальних досліджень продемонстровано захисні властивості естрогенів на кісткову тканину, серцево-судинну та центральну нервову системи [4,19,21,22,33]. Звертає на себе увагу, велика щільність естрогенових рецепторів обох типів (α та β типів) на серці, а також ендотелії коронарних судин [5,21,22,28]. Розроблена сьогодні, головним чином за кордоном, концепція кардіопротективного впливу лікарських препаратів естрогену заснована на великому клінічному матеріалі, що свідчить про здатність естрогенів запобігати, гальмувати прогресування ІХС, артеріальної гіпертонії, пароксизмальних форм порушення серцевого ритму, атеросклерозу — перш за все у жінок з дефіцитом естрогенів [19,22,23,29].

Результати епідеміологічних досліджень показують значне — на 40-50% — зниження імовірності розвитку коронарних захворювань у жінок, які отримували після менопаузи замісну терапію. Автори вказують на захисну дію естрогенів по відношенню до серцево-судинної системи і вважають, що є підстави говорити про можливе продовження життя жінки за допомогою замісної терапії. В останні роки тривають дослідження ролі естрогенів і гестагенів в регуляції функції серцево-судинної системи і обговорюються доцільність замісної гормональної терапії в пост менопаузі [19,28,29]. У дослідженнях, що проводилися раніше, спостерігався позитивний вплив ЗГТ на параметри функціонування серцево-судинної системи у молодих жінок з вираженими перименопаузальними симптомами. Обґрунтуванням ефективності впливу естрогенів на серцево-судинну систему є присутність в її клітинах α - і β -естрогенних

рецепторів. Перші присутні в гонадах, репродуктивному тракту, молочних залозах, серцево-судинній системі і головному мозку [22,23,33]. Крім того, за даними деяких дослідників, на серці існують, загальні для усіх стероїдних лігандів, включаючи серцеві глікозиди, ділянки зв'язування, котрі відповідають за мембранний етап впізнання та проникнення ліганду до внутрішньоклітинних специфічних рецепторів. Доказом цього є здатність серцевих глікозидів проявляти естрогеноподібні ефекти на міометрії та модулюючи вплив естрогенів на кардіотропні ефекти серцевих глікозидів та глюкокортикоїдів [25,26,30]. Естроген може впливати на серцево-судинну систему як локально так і системно. Модуляція функцій ряду клітин стінки судин і міокарда естрогенами здійснюється за допомогою геномних і негеномних ефектів через рецептори естрогенів. Велика кількість естрогенових рецепторів експресуються в серці та судинах, що підтверджує ідею про те, що серцево-судинна система є органом-мішенню для дії естрогенів. Ефекти естрогенів, що демонструють зміни в експресії гена, оцінюються як «геномні». Однак естроген-залежні сигнальні шляхи і функція ER набагато складніша [17,19,23,36]. Показано, що ER судин можуть бути транскрипційно активовані і без зв'язку з естрогеном, а за допомогою прямого фосфорилування рецептора різними кіназами (ліганд-незалежної активації рецептора). Естрогени надають швидкий негеномний ефект на судини і мають довготривалий (геномний) вплив, що зменшує відповідь на пошкодження судини і попереджує атеросклероз [19,21,26]. Дослідження *in vitro*, експерименти на тваринах і клінічні дані показують, що естрогени регулюють функцію ендотелію артерій, м'язових клітин і кардіоміоцитів [4,25,26,30,33]. Відомі два механізми дії естрогенів: геномний і негеномний. Геномні ефекти здійснюються за допомогою зв'язування зі специфічними ядерними естроген рецепторами. Такі ефекти розвиваються через 12-24 години, негеномні ефекти характеризуються швидким (секунди) розвитком і опосередковуються трансмембранними механізмами: активацією ферментів синтезу оксиду азоту або модуляцією іонних каналів. Оксид азоту сприяє кардіопротективній дії: стимулює релаксацію гладком'язових клітин (що веде до вазодилатації), гальмує активацію тромбоцитів та їх адгезію, гальмує адгезію лейкоцитів до ендотелію їх інвазію в стінку артерії, збільшує колатеральний кровотік при оклюзії артерій, гальмує проходження іонів кальцію через канали, інгібують проліферацію клітин гладких м'язів судин і стимулює ангіогенез [17,23,26-28,30,33]. Також естрогени сповільнюють розвиток атеросклерозу (перешкоджають експресії адгезивних молекул, інгібують окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), регулюють функцію ендотелію (сприяють вивільненню ендотелій-залежного релаксуючого фактора, збільшують продукцію простагліцину, знижують рівень ендотеліну), інгібують трансмембранний струм іонів кальцію, запобігають ремоделюванню судинної стінки [4,21,36,37]. Множинні антиатерогенні властивості

естрогенів, зникаючи з настанням менопаузи, проявляються зменшенням таких факторів ризику серцево-судинних захворювань, як збільшення індексу маси тіла, артеріальна гіпертензія, підвищення загального холестерину (ХС), ЛПНЩ, тригліцеридів (ТГ), глюкози, фібриногена [4,29,37]. У дослідженні PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement Against Atherosclerosis) у жінок з атеросклерозом сонних артерій комбінована терапія 17 β -естрадіолом і гестагеном не супроводжувалася достовірними змінами товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії. Однак тривалість лікування становила всього 1 рік. У той же час ЗГТ в даному дослідженні надавала позитивний вплив на показники жорсткості / еластичності судинної стінки [17,29].

Все це обумовлює перспективність подальшого вивчення кардіопротективних властивостей естрогенів. Однак, впровадження в клініку естрогенів в якості кардіопротективних препаратів обмежується їх прямою гормональною активністю, а також неоднозначним впливом на систему згортання крові.

У зв'язку з цим, цікавим напрямком є застосування в якості агоністів естрогенових рецепторів так званих селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM). Селективні модулятори естрогенових рецепторів — це хімічні сполучення які володіють вибірковою як естроген-агоністичним, так і естроген-антагоністичним впливом на різні органи і тканини, що залежить від дози, та типу ER-рецепторів [4,7,31,33]. 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 [30,31,33,35]. Застосування SERM в клінічній практиці для профілактики і лікування ряду захворювань засновано на їх специфічному естроген-агоністичному і естроген-антагоністичному впливі на естрогенових рецепторів в різних клітинах [32,35]. Відомо, що при зв'язуванні з агоністом або антагоністом естрогеновий рецептор (ER) піддається конформаційним змінам, що сприяє його спонтанній димеризації та подальшу взаємодію димера зі специфічним відповідним елементом для естрогенів, локалізованим в гені-мішені. Встановлено, що естроген полегшує взаємодію ER з білками-коактиваторами, необхідними для запуску транскрипції генів. При зв'язуванні ER з антагоністом, навпаки, відбувається взаємодія рецептора з білком-корепресором. Зв'язування рецептора з різними SERM дозволяє прийняти ER-конформацію, що відрізняється від тієї, яка викликається класичними агоністами або антагоністами. Отже, ефекти SERM залежать від відносного рівня експресії кофакторів (корепресорів і коактиваторів) [4,7,15,16,33].

Унікальність фармакології SERM може бути пояснена двома взаємодіючими механізмами: 1) диференціальною експресією естрогенових рецепторів в певних тканинах-мішенях; 2) диференціальною конформацією естрогенового рецептора при зв'язуванні з лігандом; 3)

диференціальною експресією і зв'язуванням з естрогеновим рецептором корегуляторних білків [21,29]. Вважають, що відносні рівні експресії двох ізоформ естрогенових рецепторів (ER α і ER β) впливають на клітинну відповідь на естрогени. SERM можуть функціонувати як повні антагоністи, діючи через ER β на гени, що містять відповідні елементи, але можуть відігравати роль і часткових агоністів, діючи через ER α [4,16,26,30,33].

На даний час у якості SERM в клінічній практиці застосовуються наступні препарати: тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен, базедоксифен, лівіал. «Ідеальний» SERM – на сьогодні повинен бути не тільки ефективним в лікуванні остеопорозу та онкологічних хвороб, а й надавати сприятливі ефекти на серцево-судинну і центральну нервову системи.

На теперішній час багато робіт, в яких продемонстровано нейропротективну активність SERM, а також встановлені антиоксидантні, енерготропні, нейропластичні властивості SERM в умовах експериментального гострого порушення мозкового кровообігу. Подібні ефекти SERM є загальнобіологічними, тому перспективним напрямком є вивчення цитопротективних властивостей SERM в умовах гіпоксичного порушення серця.

Виходячи з вищенаведеного нами були проведені дослідження *in vitro*. Отримані дані щодо здатності SERM в умовах гіпоксії *in vitro* обмежувати розвиток оксидативного стресу та позитивно впливати на енергетичний метаболізм кардіоміоцитів.

Так, введення в інкубаційне середовище тамоксифену (10^{-7} М), лівіалу (10^{-7} М) та референс препарату – естрадіолу обмежувало розвиток патобіохімічних процесів в умовах гіпоксії *in vitro* на 15, 120 та 240 хвилину (рис. 1 А, Б). Всі дослідні препарати знижували вміст у суспензії кардіоміоцитів нітротирозину (маркера окисної деструкції білкових молекул), починаючи з 15 хвилини гіпоксії *in vitro*. Крім того, експериментальними дослідженнями встановлено, що за рахунок досить високої антиоксидантної

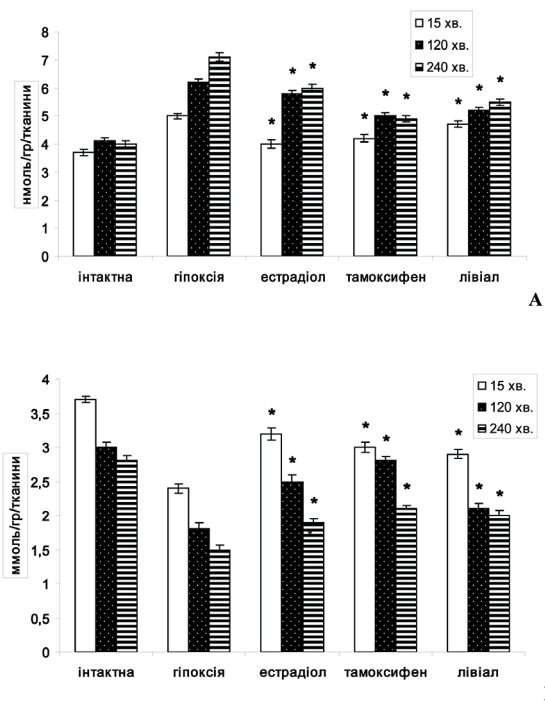


Рис. 1. Вплив SERM та естрадіолу на показники оксидативного стресу (А) та енергетичний обмін (Б) кардіоміоцитів в різні строки гіпоксії *in vitro*.

Примітки: * — $p < 0,05$ по відношенню до суспензії з кардіоміоцитів з гіпоксією *in vitro*.

активності, SERM позитивно впливали на енергетичний метаболізм кардіоміоцитів, що проявлялося вірогідним підвищенням вмісту макроергічних фосфатів (рис. 1 Б).

Отримані результати деякою мірою підтверджують викладену нами гіпотезу щодо кардіопротективної дії SERM та визначають подальшу актуальність та перспективність досліджень у цьому напрямку.

Література

- Абдулкеримова А.А. Новые подходы в лечении острой сердечной недостаточности у пациентов с Q-инфарктом миокарда / А.А. Абдулкеримова, М.А. Чичкова, Н.В. Коваленко // Совр. пробл. науки и образования. – 2015. — № 1-1. – С. 15-23.
- Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов [и др.]. — Киев: Логос, 2015. – С. 1-510.
- Беленичев И.Ф. Возможная роль HSP-белков в реализации энерготропного механизма нейропротективного действия цереброкурина / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 31-36.
- Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, С.В. Павлов [и др.] // Киев – Логос, 2015. – 509 с.
- Беленичев И.Ф. Модуляторы эстрогеновых рецепторов — перспективные нейропротекторы / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, А.С. Красняк // Патология. — 2009. — Т. 6, № 2. — С. 11-13.
- Бугаенко В.В. Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца / В.В. Бугаенко, И.П. Голикова, М.Ю. Шеремет // Рациональная фармакотерапия. – 2015. — № 1 (34). – С. 5-19.
- Казакова С.Б. Сравнительный анализ эстрогенов и тамоксифена на высшие функции мозга / С.Б. Казакова, Н.С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. — Том 7, № 6. — С. 49-53.
- Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу у структурі смертності населення України: міфи і реальність / В.М. Коваленко, Ю.М. Сіренко, А.П. Дорогой // Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. – Київ. – 2013.
- Красуля О.І. Дослідження сучасного стану надання лікарської допомоги хворим на інфаркт міокарда в країнах світу та в Україні / О.І. Красуля, А.А. Котвіцька, О.О. Суріков // Запорозький медичний журнал. — 2010. — Том 12, № 3. — С. 8-10.
- Лишманов Ю.Б. Роль белков теплового шока, альдоза-редуктазы, белка Vcl-2 и микроРНК в механизме отсроченного preconditionирования сердца / Ю.Б. Лишманов, Л.Н. Маслов, И.Г. Халиулин, Ж.-М. Пей // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2010. — 96, № 5. — С. 472-488.

11. Мойбенко О.О. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / О.О. Мойбенко, В.Э. Досенко, О.М. Пархоменко // Киев: Наук. думка, 2008. — 520 с.
12. Мохорт М.А. Прекодицювання міокарда (огляд літератури) / М.А. Мохорт, Ю.М. Кутовий // Журнал НАМН України. — 2014. — Т. 20, № 2. — С. 160-171.
13. Павлов С.В. Мітопротективна дія тіольних антиоксидантів в умовах моделювання нітрозуючого стресу in vitro / С.В. Павлов // Здобутки клініч. і експерим. медицини. — 2011. — № 2. — С. 95-97.
14. Павлов С.В. Антиоксидантні та митотропні аспекти нейропротективного діяння модулятора ER- β -рецепторів – Тамоксифена в умовах гострого порушення мозгового кровообігу / С.В. Павлов, І.Ф. Беленічев // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2009. — Т. 5, № 1-2. — С. 108-113.
15. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / В.П. Сметник // Consilium medicum. — 2002, (экстравыпуск). — С. 3-6.
16. Токмаков А.А. Внегеномные механизмы действия прогестерона / А.А. Токмаков, Я. Фуками // Цитология. — 2009. — Т. 51, № 5. — С. 403-416.
17. Шимановский Л. Комплексное влияние женских половых стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему: польза и риск / Л. Шимановский // Межд. медицинский журнал. — 2007. — № 3. — С. 51-55.
18. Abete P. Ischemic preconditioning in the younger and aged heart / P. Abete, G. Testa, F. Cacciatore [et al.] // Aging Dis. — 2011. — № 2. — P. 138-148.
19. Adams M. Estrogen and aging affect the subcellular distribution of estrogen receptor-alpha in the hippocampus of female rats / M. Adams, S.E. Fink, R.A. Shah, W.G. Janssen, S. Hayashi // Journal of Neuroscience. — 2002. — Vol. 22. — P. 3608-3614.
20. Baler L. The role of estrogen in cardiovascular disease / L. Baler, K. Meldrum, M. Wang [et al.] // J. Surg. Res. — 2003. — Vol. 115 (2). — P. 325-344.
21. Belenichev I. The Neuroprotective Activity of Tamoxifen and Tibolone during Glutathione Depletion in vitro / I. Belenichev, O. Odnokoz, S. Pavlov, O. Belenicheva, E. Polyakova // Neurochemical Journal. — 2012. — Vol. 6, № 3. — P. 202-212.
22. Brann D.W. Neurotrophic and neuroprotective effects of estrogen: Basic mechanisms and clinical implications / D.W. Brann, K. Dhandapani, C. Wakade, V.B. Mahesh, M.M. Khan // Steroids. — 2007. — Vol. 72. — P. 381-405.
23. Bucusooglu C. Estrogen-specific target site identified by progesterone-11-alpha-hemisuccinate-(2-[125I]-iodohistamine) in mouse brain membranes / C. Bucusooglu, N. Krieger // J Steroid Biochem Mol Biol. — 1996. — Vol. 58. — P. 89-94.
24. Contractor H. Aldehyde dehydrogenase-2 inhibition blocks remote preconditioning in experimental and human models / H. Contractor, N.B. Stuttrup, C. Cunningham [et al.] // Basic Res. Cardiol. — 2013. — 108, № 3. — doi: 10.1007/s00395-013-0343-3.
25. Enmark E. Oestrogen receptors — an overview / E. Enmark, J.A. Gustafsson // J. Int. Med. — 1999. — vol. 246. — P. 133-138.
26. Gray G.A. Oestrogen and cardiovascular system: the good, the bad and the puzzling / G.A. Gray, I. Sharif, D.J. Webb, J.R. Secki // Trends in Pharmac. Sci. — 2001. — Vol. 22. — P. 152-156.
27. Guisasola M. Heat shock proteins, end effectors of myocardium ischemic preconditioning? / M. Guisasola // Cell Stress & Chaperones. — 2006. — Vol. 11 (3). — P. 250-258.
28. Harris H.A. Characterization of the biological roles of the estrogen receptors, ERalpha and ERbeta, in estrogen target tissues in vivo through the use of an ERalpha-selective ligand / H.A. Harris, B.S. Katzenellenbogen // Endocrinology. — 2002. — № 143. — P. 4172-4177.
29. Hodis H.N. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women / H.N. Hodis, W.J. Mack, S.P. Azen [et al.] // N. Eng. J. Med. — 2003. — № 349. — P. 24-45.
30. Kim H.P. Non-genomic stimulation of estrogen receptors localised in caveolae / H.P. Kim // Biochem., Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol. 263. — P. 257-262.
31. Mehta S.H. Tamoxifen, a selective estrogen receptor modulator, reduces ischemic damage caused by middle cerebral artery occlusion in the ovariectomized female rat / S.H. Mehta, K.M. Dhandapani, L.M. De Sevilla, R.C. Webb // Neuroendocrinology. — 2003. — Vol. 77. — P. 44-50.
32. Mendelsohn M.E. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Review / M.E. Mendelsohn, R.H. Karas // Science. — 2005. — № 10. — P. 1583-1587.
33. 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, № 1. — P. 28-32.
34. Plumier J.C. Transgenic mice expressing the human inducible Hsp70 have hippocampal neurons resistant to ischemic injury / J.C. Plumier, A.M. Krueger, R.W. Currie, D. Kontoyiannis // Cell Stress Chaperones. — 1997. — № 2. — P. 162-167.
35. Thornton M.J. The biological actions of estrogens on skin / M.J. Thornton // Exp Dermatol. — 2002. — Vol. 11. — P. 487-502.
36. Turgeon J.L. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies / J.L. Turgeon, M.C. Carr, P.M. Maki [et al.] // Endocrine reviews. — 2006. — vol. 27. — P. 575-605.
37. Wenger N. Coronary heart disease: an older woman's major health risk / N. Wenger // BMJ. — 1997. — Vol. 315 (7115). — P. 1085-1090.
38. Yenari M.A. The neuroprotective potential of heat shock protein 70 (HSP70) / M.A. Yenari, R.G. Giffard, R.M. Sapolsky, G.K. Steinberg // Mol. Med. Today. — 1999. — Vol. 5. — P. 525-531.

УДК 577.175.6+615.272]:616.1

ВПЛИВ ЕСТРОГЕНІВ ТА СЕЛЕКТИВНИХ МОДУЛЯТОРІВ ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

Павлов С. В., Левченко К. В.

Резюме. У статті відображено сучасний стан питання про вплив естрогенів на центральну нервову систему, серцево-судинну систему, остеопороз. Показана локалізація α - і β - естрогенових рецепторів у всіх органах та тканинах. Представлені експериментальні і клінічні дані про застосування естрогенів в якості потенційних цитопротекторів. Крім того розглянуті основні недоліки та побічні ефекти естрогенів, розкриті основні переваги селективних модуляторів естрогенових рецепторів.

Авторами представлені власні експериментальні дані про здатність селективних модуляторів естрогенових рецепторів в умовах гіпоксії in vitro обмежувати розвиток оксидативного стресу та позитивно впливати

на енергетичний метаболізм кардіоміоцитів. Отримані результати певною мірою підтверджують висловлену нами гіпотезу про кардіопротективну дію і визначають подальшу актуальність та перспективність досліджень у цьому напрямку.

Ключові слова: інфаркт міокарда, модулятори естрогенових рецепторів, цитопротекція.

УДК 577.175.6+615.272]:616.1

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ И СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Павлов С. В., Левченко К. В.

Резюме. В статье показано современное состояние вопроса о влиянии эстрогенов на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, остеопороз. Показана локализация α - и β - эстрогеновых рецепторов во всех органах и тканях. Представлены экспериментальные и клинические данные о применении эстрогенов в качестве потенциальных цитопротекторов. Кроме того рассмотрены основные недостатки и побочные эффекты эстрогенов, раскрыты основные преимущества селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов.

Авторами представлены собственные экспериментальные данные о способности селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов в условиях гипоксии *in vitro* ограничивать развитие оксидативного стресса и позитивно воздействовать на энергетический метаболизм кардиомиоцитов. Полученные результаты в некоторой степени подтверждают высказанную нами гипотезу о кардиопротективном действии и определяют дальнейшую актуальность и перспективность исследований в этом направлении.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, модуляторы эстрогеновых рецепторов, цитопротекция.

UDC 577.175.6+615.272]:616.1

estrogens and selective estrogen receptor modulators influence ON cardiovascular system

Pavlov S. V., Levchenko K. V.

Abstract. Current state of the question concerning estrogens influence on central nervous system, cardiovascular system and osteoporosis is represented in the given article. It is known that endogenous cytoprotection factors (HSP-proteins; HIF-proteins, NO) play a dominant role in realization of compensatory-adaptive reactions of a cell and activation of endogenous neuroprotection mechanisms in response to hypoxia: ATP hydrolysis inhibition, the increase of anaerobic ATP production, maximum decrease of power inputs, NO-dependent and humoral dilatation of coronary and peripheral blood vessels. Experimental investigations of the last decade established a number of factors that were able to induce expression of chaperones starting with preconditioning, heat stress and magnetic field and ending with some medical preparations (antioxidants, triterpenoid compounds, arimoclomol, adenosine, nitrates, valproic acid, estrogens, etc.). Among all the above-mentioned factors a particular attention should be paid to estrogens. A number of experimental investigations demonstrated some protective properties of estrogens on bone tissue, cardiovascular and nervous systems. A significant density of both types of estrogen receptors (α and β type) on a heart and on a coronary vessels endothelium attract attention. Basic estrogens disadvantages and side effects are considered and principle advantages of selective estrogen receptor modulators are revealed in the given article.

A uniqueness of SERM pharmacology can be explained by two interacting mechanisms: 1) differential expression of estrogen receptors in the definite tissues- targets; 2) differential conformation of estrogen receptor in the case of ligand binding; 3) differential expression and coregulator proteins binding to estrogens receptors. It is considered that relatively equal expressions of two isoforms of estrogen receptors ($E\alpha$ и $E\beta$) have an influence on tissue response on estrogens. SERM can function as absolute antagonists acting on genes through $E\alpha$ that contain correspondent elements but they can play a role of partial antagonists acting through $E\alpha$.

Authors produced their own experimental data as regards selective estrogen receptor modulators ability to restrict oxidative stress development and to have a positive influence on energy metabolism of cardiomyocytes under hypoxic conditions *in vitro*. The obtained results confirm in a certain sense a hypothesis concerning cardioprotective action that we have advanced and determine further relevance and considerable promise of investigations in the given direction.

Keywords: cardiac infarction, estrogen receptor modulators, cytoprotection.

Рецензент — проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 18.05.2016 року