

**ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА ЕКСПРЕСІЮ  $\alpha$ - ТА  $\beta$ -МНС ГЕНІВ ПІСЛЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА У МИШЕЙ**

**Резюме.** Цукровий діабет 2 типу діагностовано у понад 65 % пацієнтів, які помирають у результаті кардіоваскулярної патології. “Метформін” – препарат вибору для лікування цукрового діабету 2 типу, який проявляє виражені кардіопротективні ефекти. Проте молекулярні механізми захисту кардіоміоцитів потребують подальшого вивчення. Гіпертрофія кардіоміоцитів відіграє провідну роль у розвитку серцевої недостатності та вважається результатом дисбалансу між прогіпертрофічними та антигіпертрофічними факторами та їх механізмами, які контролюють ріст клітин. При серцевій недостатності та гіпертрофії виникає дисфункція генів  $\alpha$ -МНС і  $\beta$ -МНС. У нормі  $\alpha$ -МНС є домінантною ізоформою, проте при кардіальній дисфункції виникає апрегуляція  $\beta$ -МНС гена.

**Мета дослідження** – вивчити вплив препарату “Метформін” на гіпертрофію кардіоміоцитів та експресію генів  $\alpha$ -МНС і  $\beta$ -МНС після інфаркту міокарда у мишей.

**Матеріали і методи.** Мишам типу C57Bl/6J змодельовано ішемію/реперфузію. Щоб оцінити трансляційний потенціал метформіну, лікування було розпочато через 15 хв після ішемії/реперфузії у дозі 5 мг/кг/добу інтраперитонеально та тривало 14 днів. Серцеві криосекції забарвлено за допомогою гематоксиліну та еозину. Площі клітин визначено за допомогою програми ImageJ. Аналіз рівнів експресії генів  $\alpha$ -МНС та  $\beta$ -МНС здійснено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Ішемія/реперфузія спровокувала виражену гіпертрофію клітин серця. У групі тварин, пролікованих метформіном після інфаркту міокарда, виявлено достовірне зменшення розмірів кардіоміоцитів, порівняно з групою тварин, які отримували ін'єкції PBS. Крім того, ішемія/реперфузія спричинила апрегуляцію  $\beta$ -МНС, хоча достовірних змін в експресії  $\alpha$ -МНС не відбулося. Встановлено, що на експресію генів  $\alpha$ - та  $\beta$ -МНС препарат “Метформін” не чинить ніякого впливу.

**Висновки.** Препарат “Метформін” захищає кардіоміоцити від гіпертрофічного ремоделювання після інфаркту міокарда у мишей. Антигіпертрофічний ефект метформіну реалізується незалежно від експресії  $\alpha$ - та  $\beta$ -МНС генів.

**Ключові слова:** метформін; ішемія/реперфузія; ремоделювання міокарда; гіпертрофія;  $\alpha$ -МНС;  $\beta$ -МНС.

**ВСТУП** Серцево-судинні захворювання є провідною причиною захворюваності й смертності у світі [1]. У понад 65 % пацієнтів, які помирають у результаті кардіоваскулярної патології, цукровий діабет (ЦД) 2 типу є коморбідним станом [2]. Епідеміологічні та реальні клінічні дані свідчать про те, що “діабетичне серце” має підвищену чутливість до ушкодження унаслідок ішемії/реперфузії [3]. Ремоделювання міокарда, що виникає після ішемії/реперфузії, включає такі структурні зміни в серці, як гіпертрофію, інтерстиціальний фіброз, прогресуюче стоншення стінок і дилатацію камер шлуночків та призводять до формування кардіальної дисфункції [4].

Гіпертрофія кардіоміоцитів відіграє провідну роль у розвитку серцевої недостатності [5]. У відповідь на механічні, гемодинамічні, гормональні та патологічні подразники серце пристосовується до підвищених потреб своєї діяльності шляхом збільшення м'язової маси через ініціювання гіпертрофічної реакції. Хоча гіпертрофічна відповідь спочатку є компенсаторним механізмом, кінцевим її наслідком є серцева недостатність із дилатацією шлуночка та прогресуючим зниженням серцевого викиду, що призводить до шлуночкової дисфункції та злякисних аритмій [6].

Механізм виникнення кардіальної гіпертрофії при ЦД 2 типу полягає у тому, що на тлі системної гіперінсулінемії, яка є результатом інсулінорезистентності, посилюються ефекти інсуліну в клітинах, які не втрачають чутливості до гормону, зокрема, у кардіоміоцитах. Тому гіпертрофія є проявом мітогенної дії інсуліну [7].

На клітинному рівні гіпертрофія кардіоміоцитів характеризується збільшенням розмірів клітин, посиленням синтезу білків та підвищеною організацією саркомеру [8]. На молекулярному рівні гіпертрофію кардіоміоцитів вважають результатом дисбалансу між прогіпертрофічними та антигіпертрофічними факторами та їх механізмами, які контролюють ріст клітин [6].

При розвитку гіпертрофії або серцевої недостатності відбувається порушення експресії функціонально різних кардіальних ізоформ важких ланцюгів міозину *myosin heavy chain* ( $\alpha$ -МНС і  $\beta$ -МНС). При цьому виникає апрегуляція  $\beta$ -МНС та даун-регуляція  $\alpha$ -МНС гена, експресія останнього в умовах норми є домінантною [9].

Пероральний цукрознижувальний засіб “Метформін” рекомендований у новому алгоритмі терапії ЦД 2 типу Американської діабетичної асоціації зразка 2018 р. як препарат першої лінії для стартової фармакотерапії ЦД 2 типу у дітей і дорослих при відсутності протипоказань. Крім того, “Метформін” залишається препаратом вибору з точки зору ефективності та безпеки для монотерапії ЦД 2 типу [10]. Найбільшими його клінічними перевагами є те, що він не спричиняє гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Метформін характеризується високою антигіперглікемічною ефективністю і володіє високим профілем серцево-судинної безпеки [11].

Проте молекулярні механізми, через які метформін чинить свої протективні ефекти на кардіоміоцити, залишаються нез'ясованими і потребують подальшого вивчення.

**Метою дослідження** було вивчити вплив препарату “Метформін” на гіпертрофію кардіоміоцитів та експресію генів  $\alpha$ -МНС і  $\beta$ -МНС після інфаркту міокарда у мишей.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дане дослідження виконано в лабораторії Інституту кардіоваскулярних та метаболічних захворювань при університеті Paul Sabatier (Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases, Toulouse, France) відповідно до рекомендацій French Accreditation of the Laboratory Animal Care approved by the local Centre National de la Recherche Scientific ethics committee і відповідає міжнародним вимогам Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the US National Institutes of Health, NIH Publication No. 85-23, revised 1985.

Тримісячних мишей-самців дикої типу C57Bl/6J із вихідною масою 19–24 г, отримані із Janvier Labs, утри-

мували у приміщенні із контрольованою температурою (25 °C) із дотриманням природного циклу день/ніч, стандартної дієти та необмеженого доступу до води.

Тварин рандомізовано методом випадкової вибірки та поділено на 4 групи: перша група (C) – здійснено ліву парастернотомію, ішемію не змодельовано, тварини отримували ін'єкції ізотонічного натрій фосфатного буфера PBS (n=5); друга група (C+M) – виконано ліву парастернотомію, ішемію не змодельовано, тварини отримували ін'єкції метформіну (n=5); третя група (I/R) – здійснено ліву парастернотомію та змодельовано ішемію/реперфузію, тварини отримували ін'єкції PBS (n=5); четверта група (I/R+M) – виконано ліву парастернотомію та змодельовано ішемію/реперфузію, тварини отримували ін'єкції метформіну (n=5).

Протокол операції. Хірургічне моделювання ішемічно-реперфузійного ураження серця проводили з дотриманням правил асептики. Під час операції миші були інтубовані та поміщені під штучну вентиляцію. Загальна анестезія здійснена за допомогою інтраперитонеальних ін'єкцій кетаміну (125 мг/кг) та ксилазину (10 мг/кг). Для серцевого доступу здійснена ліва парастернотомія та на ліву передню низхідну коронарну артерію накладено 0,4 мм поліетиленовий шов. Лігатура була накладена на шов, і регіональна ішемія міокарда здійснена шляхом затягування лігатури. Після 30 хв ішемії оклюзивний шов було знято, що розпочало реперфузію. Миші у контрольній групі проходили ту ж процедуру, за винятком затягування лігатури.

Через 15 хв після завершення реперфузії прооперованим тваринам здійснено інтраперитонеальні ін'єкції розчину метформіну (Metformine Zentiva, Sanofi-aventis, France) або PBS в дозуванні 5 мг/кг у кінцевому об'ємі 100  $\mu$ l. Таке лікування тривало упродовж 14 днів.

Кількісна ПЛР у реальному часі. РНК була ізолювана із сердець мишей із використанням GenElute™ Mammalian Total RNA Miniprep Kit (SIGMA ALDRICH). Зворотну транскрипцію РНК (500 ng) здійснено за допомогою High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied biosystems™) при наявності випадкових гексамерів. Кількісну ПЛР у реальному часі виконано згідно з протоколом (Alfagano et al, 2014). Експресія цільової мРНК була нормалізована до експресії мРНК GAPDH. Порядок прямого і зворотного праймерів зазначено у таблиці.

Гістологічні дослідження. Забарвлення гематоксиліном та еозином було виконано на серцевих криосекціях товщиною 10  $\mu$ m згідно зі стандартними протоколами. Серцеві структурні зміни виявили за допомогою програми ImageJ.

Статистична обробка. Дані представлені у вигляді  $M \pm m$ . Для статистичного аналізу між двома групами застосовували критерій Стьюдента, а між більшою кількістю груп – однофакторний аналіз ANOVA у програмі GraphPad Prism version 5.00 (GraphPad Software, Inc).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Первинними ознаками діабетичного міокарда є гіпертрофічне репрограмування та смерть клітин [2]. Гіпертрофія

є кінцевою молекулярною реакцією кардіоміоцитів на різноманітні гіпертрофічні сигнали [7].

Раніше ми встановили, що метформін проявляє виражені кардіопротективні властивості *in vitro*. Зокрема, продемонстрували антигіпертрофічний та антиапоптичний ефекти препарату та описали потенційний механізм їх реалізації в H9C2 клітинах (кардіоміобласти ембріонів щурів) [12, 13]. Крім того, ми дослідили здатність метформіну попереджати гіпертрофію та апоптоз на *in vivo* моделі інфаркту міокарда [12].

Результати даного дослідження підтверджують, що метформін захищає кардіоміоцити від гіпертрофічного ремоделювання після інфаркту міокарда.

Для експерименту.

Щоб оцінити трансляційний потенціал метформіну, лікування було розпочато через 15 хв після ішемії/реперфузії у дозі 5 мг/кг/добу інтраперитонеально та тривало 14 днів. Гістологічне дослідження кардіальних секцій, забарвлених за допомогою гематоксиліну та еозину (рис. 1 А, В) продемонструвало, що інфаркт спричиняв гіпертрофію клітин міокарда (середня площа клітин (521,9 $\pm$ 5,285)  $\mu$ m<sup>2</sup> у контрольній (C) групі та (782,1 $\pm$ 10,41)  $\mu$ m<sup>2</sup> у групі тварин із інфарктом міокарда (I/R)  $p < 0,001$ ). Лікування метформіном після інфаркту міокарда призвело до достовірного зменшення розмірів кардіоміоцитів у (I/R+M) групі, порівняно із (I/R) групою ((523,5 $\pm$ 4,640)  $\mu$ m<sup>2</sup> та (782,1 $\pm$ 10,41)  $\mu$ m<sup>2</sup> відповідно,  $p < 0,001$ ).

Вважають, що численні гени, які регулюють синтез протео-онкогенів, факторів росту, скорочувальних протеїнів та міжклітинної речовини є відповідальними за ремоделювання міокарда. Активація цих генів відбувається після інфаркту міокарда [14]. Зокрема, для гіпертрофії кардіоміоцитів, окрім збільшення площі, підвищеного синтезу протеїнів та порушеної сакромерної організації, притаманна активація експресії фетальних генів: передсердного натрійуретичного пептиду (ANP atrial natriuretic peptide), мозкового натрійуретичного пептиду (BNP brain natriuretic peptide) та важкого ланцюга  $\beta$ -міозину ( $\beta$ -MHC).

Раніше ми встановили, що метформін зменшує експресію гена brain-like natriuretic peptide (BNP), який є маркером гіпертрофії [12]. Тому вирішили вивчити ефекти метформіну на експресію генів  $\alpha$ -MHC і  $\beta$ -MHC, дисфункція може бути причиною розвитку гіпертрофії міокарда [9]. В нормі  $\alpha$ -MHC є домінантною ізоформою, проте при кардіальній дисфункції виникає ап-регуляція  $\beta$ -MHC гена. Вважають, що ці зміни є адаптивним механізмом, який допомагає економити енергію, проте це зменшує скоротливу функцію міокарда [15].

За допомогою ПЛР у реальному часі було встановлено, що ішемія/реперфузія (I/R) спровокувала підвищення експресії  $\beta$ -MHC, хоча експресія  $\alpha$ -MHC не зазнала достовірних змін (рис. 2). Проте метформін не попередив апрегуляції  $\beta$ -MHC гена (I/R+M) після інфаркту міокарда.

Отже, в даному дослідженні ми підтвердили антигіпертрофічний ефект метформіну в кардіоміоцитах після

Таблиця. Порядок прямого і зворотного праймерів

Миші $\alpha$ -MHC	Прямий - 5'-CCACTTCTCCTTGGTCCACTATG-3'
	Зворотний - 5'-ACAAACCCACCACCGTCTCA-3'
Миші $\beta$ -MHC	Прямий - 5'-AGGTGGCTCCGAGAAAGGAA-3'
	Зворотний - 5'-TGAGCCTTGGATTCTCAAACGT-3'

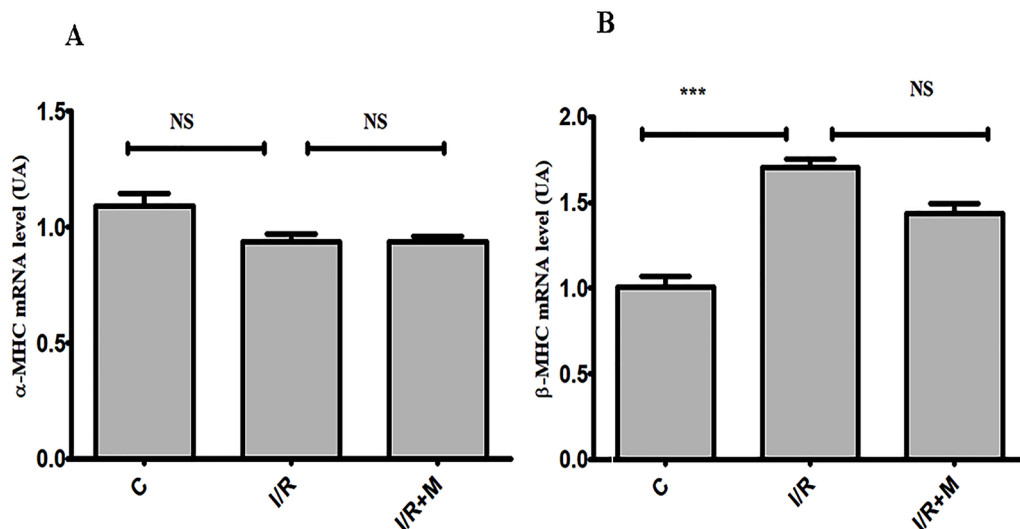


Рис. 1. Метформін захищає кардіоміоцити від гіпертрофії, спровокованої інфарктом міокарда. Репрезентативні зображення заморожених секцій тканин серця, зафарбованих за допомогою гематоксиліну та еозину. Шкала 10  $\mu\text{m}$  (А). Морфометрія кардіоміоцитів. Дані представлені у вигляді mean  $\pm$  SEM. Для статистичного аналізу використаний метод one-way ANOVA followed by a Bonferroni's post hoc test у програмі GraphPad Prism version 5.00 (GraphPad Software, Inc) (В).

Примітка. \*\*\* –  $p < 0,001$ .

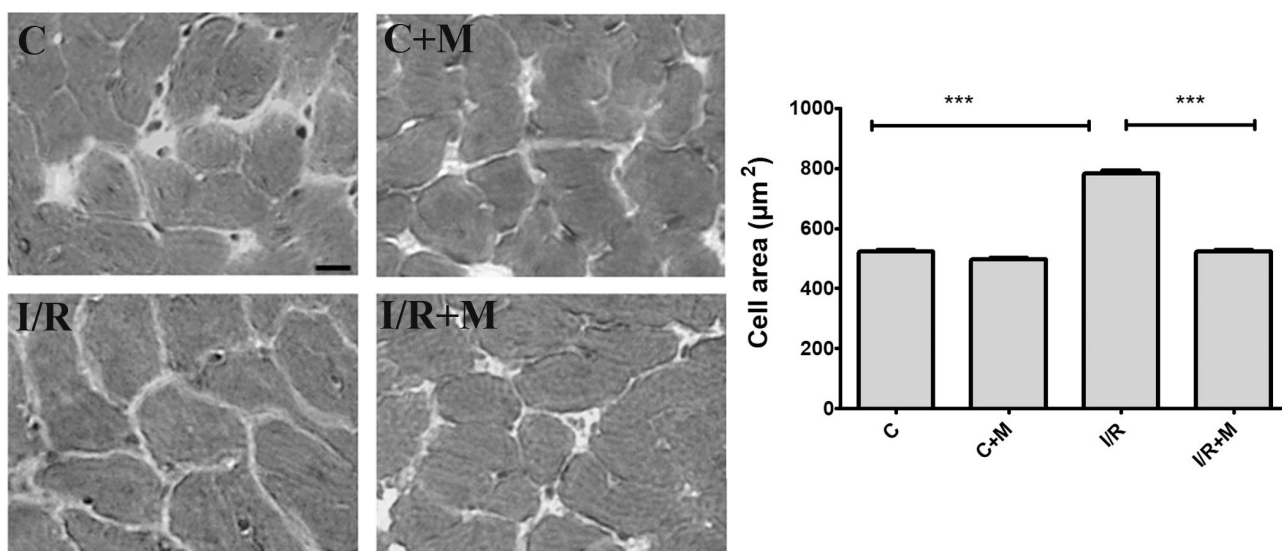


Рис. 2. Аналіз рівнів експресії генів  $\alpha$ -МНС (А) та  $\beta$ -МНС (В) за допомогою ПЛР у реальному часі. Для статистичного аналізу використано метод one-way ANOVA followed by a Bonferroni's post hoc test у програмі GraphPad Prism version 5.00 (GraphPad Software, Inc).

Примітка. \*\*\* –  $p < 0,001$ , NS – різниця недостовірна.

ішемії/реперфузії. Разом з тим, ми встановили, що препарат не впливає на експресію генів  $\alpha$ - та  $\beta$ -МНС.

**ВИСНОВКИ 1.** Препарат “Метформін” захищає кардіоміоцити від гіпертрофічного ремоделювання після інфаркту міокарда у мишей.

2. Антигіпертрофічний ефект метформіну реалізується незалежно від експресії  $\alpha$ - та  $\beta$ -МНС генів.

**Перспективи подальших досліджень** Незважаючи на великий досвід застосування метформіну в світовій клінічній практиці та широку зацікавленість науковців у його дослідженні, подальше вивчення фармакодинамічних ефектів препарату є надзвичайно актуальним, оскільки він залишається засобом першої лінії для лікування ЦД 2 типу, а захворюваність на ЦД і серцево-судинні патології невинно зростає. Крім того, механізм дії пре-

парату є недостатньо вивченим. Розуміння молекулярних та генетичних мішеней препарату є критично необхідним для обґрунтування доцільності його застосування.

**Конфлікт інтересів** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Джерело фінансування** – програма Erasmus+.

**Подяки** Дослідження проведено в лабораторії Інституту кардіоваскулярних і метаболічних захворювань (Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, I2MC – UMR1048) в рамках угоди про співпрацю між ДВНЗ “Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” та Paul Sabatier University, Toulouse, France. Висловлюємо подяку за допомогу у проведенні дослідження команді № 14 під керівництвом Dr. Oxana Kunduzova.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Townsend N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Wilson // *European Heart Journal*. – 2016. – No. 37. – P. 3232–3245.
2. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management / J. M. Pappachan, G. I. Varughese, R. Sriraman, G. Arunagirinathan // *World Journal of Diabetes*. – 2013. – No. 5. – P. 177–189.
3. Ding M. SIRT1 protects against myocardial ischemia–reperfusion injury via activating eNOS in diabetic rats / M. Ding, J. Lei, H. Han // *Cardiovascular Diabetology*. – 2015. – No. 14. – P. 143.
4. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves cardiac function by attenuating adverse cardiac remodeling in rats with chronic myocardial infarction / T. Inthachai, S. Lekawanvijit, S. Kumfu [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2015. – No. 100. – P. 667–679.
5. Crosstalk between AMPK activation and angiotensin II-induced hypertrophy in cardiomyocytes: the role of mitochondria / J. S. Hernández, G. Barreto-Torres, A. V. Kuznetsov [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2014. – No. 4. – P. 709–720.
6. Hardie D. G. The AMP-activated protein kinase: Fuel gauge of the mammalian cell? / D. G. Hardie, D. Carling // *European Journal of Biochemistry*. – 1997. – No. 246. – P. 259–273.
7. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis / R. Lage, C. Diéguez, A. Vidal-Puig, M. López // *Trends in Molecular Medicine*. – 2008. – No. 14. – P. 539–549.
8. Oxidative stress-dependent impairment of cardiac-specific transcription factors in experimental diabetes / M. Aragno, R. Mastrocola, C. Medana [et al.] // *Endocrinology*. – 2006. – No. 147. – P. 5967–5974.
9. Krenz M. Impact of beta-myosin heavy chain expression on cardiac function during stress / M. Krenz, J. Robbins. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – No. 44. – P. 2390–2397.
10. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2018. – No. 41. – P. 73–85.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *The Lancet*. – 1998. – No. 352. – P. 854–865.
12. Metformin protects the heart against hypertrophic and apoptotic remodeling after myocardial infarction / H. Loi, F. Boal, H. Tronchere [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2019. – No. 10. – P. 154.
13. Role of Foxo1 gene expression in mechanism of antihypertrophic action of metformin in cardiomyocytes / N. V. Pasiechko, H. Y. Loi, M. M. Korda, O. M. Oleshchuk // *International Journal of Endocrinology*. – 2018. – No. 14. – P. 705–711.
14. Effects of eplerenone on transcriptional factors and mRNA expression related to cardiac remodeling after myocardial infarction / S. Enomoto, M. Yoshiyama, T. Omura [et al.] // *Heart*. – 2005. – No. 91. – P. 1595–1600.
15. Effects of eplerenone on transcriptional factors and mRNA expression related to cardiac remodeling after myocardial infarction / S. Enomoto, M. Yoshiyama, T. Omura [et al.] // *Heart*. – 2005. – No. 91. – P. 1595–1600.

Отримано 10.04.19

©H. Ya. Loi, O. M. Oleshchuk, M. M. Korda

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

IMPACT OF METFORMIN ON THE EXPRESSION OF  $\alpha$ - AND  $\beta$ -MHC GENES AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN MICE

**Summary.** Type 2 diabetes is diagnosed in more than 65 % of patients who die as the result of cardiovascular disease. Metformin is a drug of choice for the treatment of type 2 diabetes which exerts cardioprotective effects. However, the molecular mechanisms of cardiomyocyte protection remain unclear and require further study. Hypertrophy of cardiomyocytes plays a leading role in the development of heart failure and is considered to be the result of imbalance between prohypertrophic and antihypertrophic factors and their mechanisms which control cell growth. In case of heart failure and hypertrophy, dysfunction of  $\alpha$ -MHC and  $\beta$ -MHC genes occurs. Normally,  $\alpha$ -MHC is a dominant isoform, however, when cardiac dysfunction occurs, the  $\beta$ -MHC gene is upregulated.

**The aim of the study** – to investigate the effects of metformin on hypertrophy of cardiomyocytes and the expression of  $\alpha$ -MHC and  $\beta$ -MHC genes after myocardial infarction in mice.

**Materials and Methods.** C57Bl/6J type mice were exposed to ischemia/reperfusion injury. To assess the translational potential of metformin study was designed to determine whether treatment with metformin in a dose of 5 mg/kg/day, initiated 15 minutes after the onset of reperfusion and maintained for 14 days induced cardioprotection in mice subjected to cardiac I/R. Cardiac sections were stained with hematoxylin and eosin. The evaluation of cardiac structural alterations was performed using ImageJ software.  $\alpha$ -MHC and  $\beta$ -MHC expression levels were measured using quantitative RT-PCR analysis.

**Results and Discussion.** Ischemia/reperfusion injury caused hypertrophy of the cardiomyocytes. Histological analyses of cardiac sections stained with hematoxylin and eosin demonstrated a significant decrease in myocyte hypertrophy in metformin-treated mice as compared with vehicle-treated mice. In addition, ischemia/reperfusion induced  $\beta$ -MHC upregulation, although there was no significant change in  $\alpha$ -MHC expression. It was found that metformin has no effect on the expression of  $\alpha$ - and  $\beta$ -MHC genes.

**Conclusions.** Metformin protects cardiomyocytes from hypertrophic remodeling after myocardial infarction in mice. This cardioprotective effect is provided independently of  $\alpha$ - and  $\beta$ -MHC pathways.

**Key words:** metformin; ischemia/reperfusion; myocardial remodeling; hypertrophy;  $\alpha$ -MHC;  $\beta$ -MHC.

©Г. Я. Лой, А. М. Олещук, М. М. Корда

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ЭКСПРЕССИЮ  $\alpha$ - И  $\beta$ -МНС ГЕНОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МЫШЬ

**Резюме.** Сахарный диабет 2 типа диагностирован у более чем 65 % пациентов, которые умирают в результате сердечно-сосудистой патологии. «Метформин – препарат выбора для лечения сахарного диабета 2 типа, который проявляет выраженные кардиопротекторные эффекты. Однако молекулярные механизмы защиты кардиомиоцитов требуют дальнейшего изучения. Гипертрофия кардиомиоцитов играет ведущую роль в развитии сердечной недостаточности и считается результатом дис-



баланса между прогипертрофическими и антигипертрофическими факторами и их механизмами, которые контролируют рост клеток. При сердечной недостаточности и гипертрофии возникает дисфункция генов  $\alpha$ -MHC и  $\beta$ -MHC. В норме  $\alpha$ -MHC является доминантной изоформой, однако при кардиальной дисфункции возникает апрегуляция  $\beta$ -MHC гена.

**Цель исследования** – изучить влияние препарата “Метформин” на гипертрофию кардиомиоцитов и экспрессию генов  $\alpha$ -MHC и  $\beta$ -MHC после инфаркта миокарда у мышей.

**Материалы и методы.** Мышам типа C57Bl/6J смоделировано ишемию/реперфузию. Чтобы оценить трансляционный потенциал метформина, лечение было начато через 15 мин после ишемии/реперфузии в дозе 5 мг/кг/сутки интраперитонеально и продолжалось 14 дней. Сердечные криосекции окрашенные с помощью гематоксилина и эозина. Площади клеток определены с помощью программы ImageJ. Анализ уровней экспрессии генов  $\alpha$ -MHC и  $\beta$ -MHC осуществлено с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Ишемия/реперфузия спровоцировала выраженную гипертрофию клеток сердца. В группе животных, пролеченных метформином после инфаркта миокарда, выявлено достоверное уменьшение размеров кардиомиоцитов, по сравнению с группой животных, получавших инъекции PBS. Кроме того, ишемия/реперфузия вызвала апрегуляцию  $\beta$ -MHC, хотя достоверных изменений в экспрессии  $\alpha$ -MHC не произошло. Установлено, что на экспрессию генов  $\alpha$ - и  $\beta$ -MHC препарат “Метформин” не оказывает никакого влияния.

**Выводы.** Препарат “Метформин” защищает кардиомиоциты от гипертрофического ремоделирования после инфаркта миокарда у мышей. Антигипертрофический эффект метформина реализуется независимо от экспрессии  $\alpha$ - и  $\beta$ -MHC генов.

**Ключевые слова:** метформин; ишемия/реперфузия; ремоделирование миокарда; гипертрофия;  $\alpha$ -MHC;  $\beta$ -MHC.

**Адреса для листування:** Г. Я. Лой, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46002, Україна, e-mail: loy@tdmu.edu.ua