

УДК 612.015.11:[615.225.2+615.224]:612.017.1  
DOI: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.27-36

**Марущак Альона**

Асистент кафедри патофізіології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Україна

**Роговий Юрій**

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патофізіології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Україна

**Савчук Тетяна**

Кандидат медичних наук, асистент кафедри фізіології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Україна

## ЗМІНИ ПРООКИСНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ СЕРІЇ SHR ПРИ ЛІКУВАННІ ГІПОТЕНЗИВНИМИ ПРЕПАРАТАМИ (РАМІПРИЛОМ І КАНДЕСАРТНОМ) В КОМБІНАЦІЇ З КОРВІТИНОМ

**Анотація.** На сьогоднішній день артеріальна гіпертензія (АГ) - найпоширеніше серцево-судинне захворювання, яке є найбільш частотою причиною інвалідизації населення внаслідок високого ризику розвитку таких ускладнень, як серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, інсульт. Постійно триває пошук нових препаратів, які не тільки знижують артеріальний тиск, а володіють політропними ефектами. На першому місці стоїть кардіопротекція, яка ґрунтується на засадах постійного контролю за оксигенацією міокарда і процесами метаболізму. Останнім часом увагу дослідників привертають біофлавоноїди, а саме корвітин, який проявив антиоксидантні, протиапоптичні, протизапальні властивості. Питання впливу корвітину в комбінованій терапії з гіпотензивними препаратами при лікуванні артеріальної гіпертензії вивчено недостатньо, що визначає актуальність і мету нашого дослідження.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на спонтанно-гіпертензованих щурах серії SHR. Тварин поділили на 12 груп спостереження. Дослідним групам тварин серії SHR вводили раміприл в дозі 5 мг/кг, кандесартан 4 мг/кг і корвітин 50 мг/кг, а також проводили комбіновану терапію: раміприл і корвітин, кандесартан і корвітин. Препарати вводили протягом 7 днів. Стан проокисно-антиоксидантної системи в серці, печінці і нирках оцінювали за рівнем маломолекулярного альдегіду (МА) і дієнових кон'югатів (ДК) на тлі активності ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПО), каталази (КТ). Результати дослідження. Монотерапія раміприлом поглиблювала патологічний процес в досліджуваних структурах (нирки, серце, печінка) і викликала зниження рівня ферментів антиоксидантного захисту при незмінному рівні маломолекулярного альдегіду і дієнових кон'югатів. Лікування кандесартаном продемонструвало більш позитивну динаміку в зниженні рівня продуктів пероксидації і активації супероксиддисмутази (СОД), децю зростав рівень каталази (КТ) і незмінною залишалась активність глутатіонпероксидази (ГПО). Комбінована терапія з корвітином значно змінила показники проокисно-антиоксидантного гомеостазу в бік зростання активності ферментів каталази і супероксиддисмутази на тлі суттєвого зниження рівня продуктів вільнорадикального окиснення. Найбільш виражена позитивна динаміка відмічена в міокарді лівого шлуночка і нирках при комбінованій терапії кандесартаном і корвітином. Висновки. Застосування корвітину в комбінації з гіпотензивними препаратами продемонструвало протекторний вплив на всі показники проокисно-антиоксидантної системи. Позитивна динаміка при комбінованій терапії пов'язана не тільки зі зниженням артеріального тиску, але і з плейотропними ефектами корвітину.

**Ключові слова.** Артеріальна гіпертензія, раміприл, кандесартан, корвітин, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

**Вступ.** Гіпертонічна хвороба найбільш розповсюджене захворювання, яке визначає структуру серцево-судинної патології в цілому і смертність населення. Характер морфологічних проявів гіпертонічної хвороби залежить від тривалості і важкості перебігу, але гіпертензія запускає каскад патологічних змін уже при легкому перебігу хвороби і супроводжується порушенням структури найбільш чутливих до коливання артеріального тиску органів (мозок, серце, нирки) (Земляний, 2104). В дослідженнях останніх років продемонстрована асоціація підвищеного артеріального тиску з ризиком розвитку основних серцево-судинних патологій: ішемічна хвороба серця, мозковий інсульт, застійна серцева недостатність, ниркові ускладнення (Гуревич і Кузьменко, 2017). Одним із органів, який зазнає патологічних змін на тлі гіпертонічної хвороби є серцевий м'яз, який гіпертрофується і стає схильним до ішемічного ураження, розвитку інфаркту. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні даної патології, вона залишається основною причиною несприятливого прогнозу (Жарінова, 2016, Forner et al., 2017). Коливання артеріального тиску при АГ стають причиною нестабільного і нерівномірного забезпечення тканин киснем і глюкозою на тлі підвищеної потреби в енергозабезпеченні. Розширення просвіту судин сприяє відновленню кровотоку, але тканини, які адаптуються до зниженого енергоспоживання зазнають негативних впливів з парадоксальним пошкодженням тканин активними формами кисню, накопиченням внутрішньоклітинного кальцію. Розвиваються патологічні каскади, які стають причиною дисфункції органів. Пошкодження клітинних мембран на тлі гіпертонії пов'язане з утворенням активних форм кисню (АФК), активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), активацією патологічних цитокинів, порушенням функції ендотелію і апоптозом кардіоміоцитів (Sheik et al., 2018). В ході окислювальних реакцій утворюються гідроперекиси: дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА) і шиффові основи. Кінцеві продукти цього процесу інгібують простагліциклін і викликають агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення,

порушують мікроциркуляцію, ініціюють атероматозний процес і, тим самим, підвищують кров'яний тиск і розвиток АГ (Жарінова та ін., 2016). В залежності від стадії гіпертонічної хвороби розвивається цілий каскад патоморфологічних змін з гіпертрофією м'язового шару і еластичних структур. Цикли вільнорадикального окиснення можуть виникати лавиноподібно і стають неконтрольованими, що активізує патологічні процеси, які лежать в основі АГ. Вторинні продукти ПОЛ викликають вазоконстрикцію артеріол і підвищення загального периферичного опору. Активація ПОЛ викликає дисфункцію ендотелію і сприяє акумуляції холестерину, який є сполучною патогенетичною ланкою між атеросклерозом і АГ. Враховуючи участь процесів окиснення ліпідів в патогенезі та прогресуванні АГ, важливо використовувати в лікуванні препарати, які здатні не тільки ефективно знижувати артеріальний тиск, а й позитивно впливати на процеси ПОЛ і антиоксидантну систему.

Зниження артеріального тиску до нормального діапазону є основним для запобігання ускладнень серцево-судинних захворювань. Ризик ішемічної хвороби серця на тлі гіпертензії пов'язаний з розвитком гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, що супроводжується підвищеним споживанням кисню. Дослідження LIFE показало, що серед гіпотензивних препаратів блокатори ренін-ангіотензинової системи мають перевагу, і крім зниження АТ вони запобігають розвитку ускладнень, порівняно з бета-адреноблокаторами (Гуревич і Кузьменко, 2017). Провідну роль в розвитку серцевої недостатності при АГ відіграє активація ліпоксигеназ і утворення похідних арахідонової кислоти, які знижують коронарну перфузію, погіршують реологічні властивості крові і визначають несприятливий прогноз (Khanal et al., 2017).

Ефективними препаратами в лікуванні АГ є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) раміприлу і антагоніста ангіотензинових рецепторів кандесартану. Дослідження останніх років виявили, що прийом кандесартану і раміприлу сприяв зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка. На тлі терапії кандесартаном більш вагомим ефектом від-

значено поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка у порівнянні з раміприлом (Sheik at al., 2016). Для всебічної корекції патологічних процесів, які мають місце при АГ доцільно застосовувати препарати, які мають політропну дію і не тільки знижують артеріальний тиск, а й впливають на активність ферментів, які беруть участь в процесах деградації фосфоліпідів (фосфоліпази, циклооксигенази, ліпоксигенази) і володіють антиоксидантними властивостями. Важливим є вплив на продукцію оксиду азоту, який сприяє вазодилатації (Жиляєв та ін., 2013, Fusi at al., 2017). За даними літератури, корвітин, який представляє собою водорозчинний комплекс біофлавоноїду кварцетину з полівінілпіролідом володіє кардіотонічною, протипухлинною, гіполіпідемічно, протизапальною, протимікробною, гіпоглікемічною дією (Гапорова та ін., 2015, Пархоменко, 2014, Vrolijk at al., 2019). Протизапальні властивості препарату пов'язані з експресією  $\gamma$ -рецепторів, зниженням активності фактора некрозу пухлин, С-реактивного білка, інтерлейкінів. Поєднання таких властивостей дає можливість застосувати препарат в якості протектора за умов розвитку патологічних змін в системах і органах на тлі артеріальної гіпертензії. Завдяки антиоксидантним, кардіопротекторним і протизапальним властивостям корвітин показаний в складі комплексного лікування при інфаркті міокарда, при реперфузійному синдромі після хірургічних втручань. Протизапальні ефекти корвітину, які сприяють пригніченню процесів пероксидації пов'язані із здатністю препарату пригнічувати кальцій-АТФазу і синтез лейкотрієнів (Bartekova at al., 2016).

Ступінь вивчення проблеми лікування артеріального тиску до сих пір залишається невисоким. Ефективність різних гіпотензивних препаратів в лікуванні артеріальної гіпертензії є предметом дослідження в багатьох країнах світу. До цього часу застосування корвітину в поєднаній терапії з гіпотензивними препаратами вивчено недостатньо, що визначає актуальність і новизну нашого дослідження.

**Метою** нашого дослідження було встановити вплив комбінованої терапії раміприлом

і корвітином, кандесартаном і корвітином на стан проокисно-антиоксидантної системи в серці, печінці і нирках у спонтанно-гіпертензованих щурів (серії SHR).

**Методологія та методи дослідження.** Дослідження проведено на 96 спонтанно-гіпертензованих щурах масою 248,0 – 431,0 г (розплідник лабораторних тварин «Біомодельсервіс», м. Київ). У період акліматизації після перевезення (2 тижні) тварини знаходилися в умовах віварію при 20–25 ° С, вологість не більше 50%, природне освітлення, в стандартних пластикових клітках на стандартному харчовому раціоні. Щури серії SHR за динамікою зростання артеріального тиску, за морфологічними змінами в серці і судинах, а також за розвитком вторинних ускладнень близькі до розвитку гіпертонічної хвороби у людей (Журавлева, 2009). Дослідження проводилось в групах тварин: в контрольну групу увійшли спонтанно-гіпертензовані тварини SHR (самці і самки), яким вводили фізіологічний розчин 0,9% хлориду натрію; в першу і другу групи дослідження увійшли тварини, які отримували лікування раміприлом (самці і самки), в третю і четверту групи дослідження – тварини, які отримували терапію кандесартаном (самці і самки), в п'ятій і шостій групах дослідження проводилась терапія корвітином (самці і самки), в сьомій і восьмій групах дослідження проводилась комбінована терапія кандесартаном і корвітином (самці і самки), а дев'ятій і десятій – комбінована терапія корвітином і раміприлом. За допомогою метода видової чутливості Ю. Р. Риболовлева та використовуючи метод перерахунку коефіцієнта проводили розрахунок дози для людини на дозу для щура:  $\text{доза для людини мг/кг} / 0,45 = X \text{ мг/кг} / 1,89$ . Визначили, що умовно терапевтична доза для щура: кандесартану становить 0,5 мг/кг, раміприлу - 0,4 мг/кг, корвітину – 50 мг/кг. Корвітин вводили внутрішньовенно в хвостову вену. Раміприл і кандесартан вводили протягом 7 днів внутрішньошлунково за допомогою зонда. Контрольній групі тварин серії SHR кожен день внутрішньошлунково вводили 0,9% розчин натрію хлориду в еквівалентному обсязі (0,2 мл / 200 г). При проведенні комбінованої те-

рапії корвітин вводили окремо від раміприлу і кандесартану.

Для оцінки інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів в плазмі крові і гомогенатах досліджуваних органів (серце, печінка, нирки) визначали вміст ДК та МА. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та глутатіонпероксидази (ГПО). Для їх визначення проводили гомогенізацію навашок відповідних структур печінки, нирок, серця в скляному гомогенізаторі з тефлоновим пестиком. Уміст МА оцінювали за інтенсивністю забарвлення продукту, його реакції з тіобарбітуровою кислотою, методом спектрофотометрії. Уміст дієнових кон'югатів ви-

значали шляхом екстрагування в суміші гексану та ізопропанолу з визначенням оптичної густини гексанового шару. Отримані дані відображали вміст МА та ДК в нмоль/мг білка. Визначення зазначених продуктів ліпопероксидації здійснювали на спектрофотометрії СФ-46 (Магальяс та ін., 2001).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм («StatSoft» США та «Stat Graf»). Для оцінки відмінностей середніх величин при нормальному характері розподілу вибіркової сукупності використовували параметричний t-критерій Стьюдента. Статистично достовірними вважали зміни при  $p \leq 0,05$ .

**Таблиця 1**

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в серці щурів лінії SHR та при лікуванні раміприлом, кандесартаном і корвітином ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

Групи дослідження	Малоновий альдегід, ммоль/л	Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	Супероксиддисмутаза (од/хв·мг білка)	Глутатіонпероксидаза, ммоль/л	Каталаза, ммоль/л
У серці щурів лінії SHR					
Самки	0,056±0,004	0,814±0,023	0,445±0,005	0,722±0,021	0,509±0,002
Самці	0,055±0,002	0,810±0,021	0,439±0,001	0,725±0,011	0,510±0,003
У серці щурів лінії SHR (раміприл)					
Самки	0,051±0,001	0,795±0,013	0,441±0,005	0,645±0,016*	0,472±0,007
Самці	0,049±0,001	0,798±0,011	0,442±0,001	0,647±0,032*	0,478±0,011
У серці щурів лінії SHR (кандесартан)					
Самки	0,029±0,001*	0,431±0,017*	0,662±0,05 *	0,662±0,012	0,414±0,009
Самці	0,032±0,001*	0,410±0,011*	0,667±0,05*	0,664±0,011	0,418±0,002
У серці щурів лінії SHR (корвітин)					
Самки	0,041±0,003*	0,635±0,009*	0,578±0,012*	0,643±0,005*	0,445±0,011*
Самці	0,043±0,002*	0,638±0,008*	0,569±0,009*	0,646±0,021*	0,456±0,008*
У серці щурів лінії SHR (раміприл+корвітин)					
Самки	0,031±0,001**	0,595±0,013** #	0,778±0,003 ** #	0,798±0,006** #	0,545±0,012***
Самці	0,039±0,002**	0,588±0,012** #	0,769±0,001** #	0,796±0,022** #	0,556±0,009***
У серці щурів лінії SHR (кандесартан+корвітин)					
Самки	0,019±0,001^ #	0,418±0,017^ #	0,817±0,014^ #	0,887±0,012^ #	0,599±0,004 #
Самці	0,022±0,001^ #	0,427±0,011^ #	0,829±0,027^ #	0,899±0,016^ #	0,591±0,009 #

Примітка.

\* – відносно тварин лінії SHR,

\*\* – відносно тварин лінії SHR (раміприл),

^ – відносно тварин лінії SHR (кандесартан), # – відносно тварин лінії SHR (корвітин); статистично достовірними вважали зміни при  $p \leq 0,05$ .

Експериментальні дослідження і матеріали були розглянуті на засіданні комісії з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (Протокол №4 від 19.12.2019 р). Експериментальні втручання та евтаназія тварин проводилися з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985)

Результати досліджень. В серці щурів серії SHR лікування раміприлом не вплинуло на вміст МА, рівень ДК знизився в 1,02 рази при зниженні активності каталази, - в 1,07 рази, ГПО - в 1,1. Лікування кандесартаном знижу-

вало рівень окисних продуктів: МА в 1,81 і ДК в 1,87 рази. Рівень СОД зростав в 1,5 рази при незмінному рівні ГПО і КТ. Схожа тенденція спостерігалась при монотерапії корвітином. Комбінована терапія раміприлом і корвітином знижувала рівень МА в 1,82 рази і ДК в 1,42 рази порівняно з групою тварин, які отримували монотерапію раміприлом. Активність ферментів антиоксидантного захисту зростала: СОД- в 1,78 рази, ГПО - в 1,17 рази і КТ - в 1,18 рази. Комбінована терапія кандесартаном і корвітином знижувала рівень продуктів пероксидації: МА - в 2,9 рази, ДК - в 2,9 рази, порівняно з контрольною групою, а також, в - 1,3 рази МА і в - 1,07 рази ДК, порів-

**Таблиця 2**

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в нирках лінії SHR та при лікуванні раміприлом, кандесартаном і корвітином ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

Групи дослідження	Малоновий альдегід, ммоль/л	Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	Супероксидсмутаза (од/хв·мг білка)	Глутатіонпероксидаза, ммоль/л	Каталаза, ммоль/л
У нирках щурів лінії SHR					
Самки	0,216±0,008	1,670±0,02	0,545±0,005	0,562±0,021	0,489±0,012
Самці	0,215±0,011	1,678±0,021	0,539±0,001	0,568±0,011	0,491±0,013
У нирках щурів лінії SHR (раміприл)					
Самки	0,211±0,003	1,515±0,011	0,535±0,005	0,568±0,036	0,443±0,011
Самці	0,209±0,004	1,518±0,012	0,539±0,001	0,570±0,033	0,445±0,012
У нирках щурів лінії SHR (кандесартан)					
Самки	0,149±0,002*	1,031±0,014*	0,690±0,035*	0,535±0,014	0,406±0,011
Самці	0,145±0,001*	1,030±0,012*	0,698±0,025*	0,539±0,012	0,405±0,012
У нирках щурів лінії SHR (корвітин)					
Самки	0,159±0,004*	1,131±0,011*	0,664±0,023*	0,584±0,009	0,447±0,004
Самці	0,155±0,003*	1,139±0,017*	0,669±0,014*	0,586±0,005	0,469±0,002
У нирках щурів лінії SHR (раміприл+корвітин)					
Самки	0,125±0,001** #	0,865±0,013** #	0,625±0,024 #	0,595±0,046	0,493±0,012
Самці	0,1266±0,006** #	0,858±0,011** #	0,638±0,048 #	0,599±0,023	0,495±0,013
У нирках щурів лінії SHR (кандесартан+корвітин)					
Самки	0,098±0,004 ^ #	0,931±0,017 ^	0,789±0,014^ #	0,690±0,012 #	0,512±0,011 #
Самці	0,093±0,007 ^ #	0,920±0,011 ^	0,791±0,027 ^ #	0,678±0,015 #	0,513±0,009 #

Примітка.

\* – відносно тварин лінії SHR,

\*\* – відносно тварин лінії SHR (раміприл),

^ – відносно тварин лінії SHR (кандесартан),

# – відносно тварин лінії SHR (корвітин); статистично достовірними вважали зміни при  $p \leq 0,05$ .

няно з групою тварин, які отримували лише корвітин. Значно зростав рівень всіх антиоксидантних ферментів, порівняно з групою контролю і з групою тварин, які отримували лише кандесартан (Таб.1).

В нирках щурів серії SHR лікування раміприлом не вплинуло на вміст МА, в 1,1 рази знижувало рівень ДК і не впливало на активність антиоксидантних ферментів. Лікування кандесартаном знижувало рівень окисних продуктів МА в 1,45 і ДК в 1,67 рази. Активність СОД зростала в 1,26 рази, а рівень ГПО і КТ дещо знижувався. Зниження рівня МА і ДК при зростанні активності антиоксидантних ферментів відмічені при монотерапії корвітином. Комбінована терапія раміприлом і корвітином знижувала рівень МА в 1,67 рази і ДК - в 1,89 рази порівняно з контрольною групою і з тваринами, які отримували лікування раміприлом. Дещо зростала активність всіх ферментів антиоксидантного захисту СОД - в 1,14 рази, ГПО - в 1,05 рази при незмінному рівні КТ. Комбінована терапія кандесартаном і корвітином знижувала рівень продуктів пероксидації МА - в 2,9 рази і ДК - в 2 рази порівняно з контрольною групою. При комбінованій терапії кандесартаном і корвітином значно знижувався рівень МА в 2,2, і в 1,79 рази рівень ДК. Значно зростав рівень всіх антиоксидантних ферментів СОД в 1,4 рази, ГПО в 1,22 і КТ в 1,1, порівняно з групою контролю і з групою тварин, які лікувались лише кандесартаном (Таб.2).

Монотерапія раміприлом і кандесартаном в печінці щурів серії SHR достовірно знижувала рівень МА в 1,35 і 1,45 рази, відповідно. Рівень ДК знижувався в 1,14 рази при незмінній або зниженій активності антиоксидантних ферментів. Позитивні тенденції спостерігались при монотерапії корвітином: в 1,2 рази знижувався рівень МА при зростанні активності ГПО в 1,03 рази та незначному зростанні активності інших антиоксидантних ферментів. Комбінована терапія раміприлом і корвітином знижувала МА в 1,72 і ДК в 1,89 рази порівняно з групою контрольних тварин, активність СОД, ГПО і КТ зростала в 1,13, 1,14, 1,12 рази, відповідно. Значні зміни проокисно-антиоксидантної системи були

відмічені на тлі комбінованої терапії кандесартаном і корвітином в бік зростання рівня антиоксидантних ферментів і зниження рівнів МА і ДК. Всі отримані показники мали високий ступінь імовірності (Таб. 3).

**Дискусія.** Вплив раміприлу на міокард, нирки і печінку має суперечливий характер. В печінці і нирках монотерапія раміприлом не знижувала рівень продуктів ПОЛ і не сприяла зростанню активності ферментів АОЗ. Зміни в тканині печінки, при комбінації препаратів, мали позитивну динаміку, але не наближались до фізіологічної норми. За даними літератури, такі впливи раміприлу, можуть бути пов'язані з його гепатотоксичністю (Douros, 2013). Комбінація раміприлу і корвітину знижувала рівні МА і ДК на тлі зростання активності ферментів АОЗ в усіх досліджуваних органах щурів серії SHR. Такі результати можуть бути наслідком протекторних впливів корвітину на ультраструктуру лівого шлуночка і пов'язані з пригніченням активації металопротеази-2, яка сприяє перебудові і дезорганізації міокарду (Li B. et al., 2016, Oyagbemi, 2018). Механізм кардіопротекції корвітина полягає в активації Akt-кінази, яка бере участь у регуляції проліферації, рості та виживанні клітин (Мойбенко і Пархоменко, 2015, Chen et al., 2020). Кардіопротекторний вплив корвітину і позитивна динаміка на архітектуру серця пов'язані зі зниженням експресії калпаїну, цистеїнової протеази, яка руйнує цитоскелет (Kumar et al., 2017). Стимуляція вироблення ендотелієм оксиду азоту за рахунок посилення продукції брадикініну і за рахунок пригнічення оксидативного стресу, викликаного активністю РААС відіграє ключову роль в забезпеченні гомеостазу судинної системи, регулюючи величину просвіту судин, що позначається на позитивній динаміці в перебудові проокисно-антиоксидантних взаємовідносин, в бік зростання активності антиоксидантних ферментів, особливо супероксиддисмутази та каталази. У щурів серії SHR наявна генетично детермінована посилена ниркова продукція ангіотензиногену, яка веде до гіпертензії і ураження нирок (Douros et al., 2013, Monika et al., 2015, Oyagbemi et al., 2018). Раміприл і корвітин сприяє збільшен-

ню кровотоку в нирках і нормалізації системного артеріального тиску (Барна і Базилевич, 2012, Чистик, 2018). Кандесартан зменшує екскрецію загального білка з сечею, запобігає склерозу клубочків шурів SHR, а в поєднанні з корвітином мінімізує наслідки патологічного процесу (Земляний, 2014). Корвітин зменшує продукцію вільних радикалів, стабілізує метаболізм системи оксиду азоту (Гапонова та ін., 2015). Антиоксиданти природного по-

ходження, до яких відноситься корвітин вступають у якості пасток для АФК і сприяють активації антиоксидантів, особливо каталази і супероксиддисмутази (Мойбенко і Пархоменко, 2015, Monika et al., 2015, Oyagbemi et al., 2018, Chen et al., 2020). На це вказує позитивна динаміка змін проокисно-антиоксидантної системи в тканинах серця, нирок і печінки під впливом комбінованої терапії. Отримані нами результати підтверджуються літературними

**Таблиця 3**

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в печінці лінії SHR та при лікуванні раміприлом, кандесартаном і корвітином ( $M \pm m, n=8$ )

Групи дослідження	Малоновый альдегід, ммоль/л	Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	Супероксиддисмутаза (од/хв·мг білка)	Глутатіонпероксидаза, ммоль/л	Каталаза, ммоль/л
У печінці шурів лінії SHR					
Самки	0,131±0,07	1,132±0,02	0,501±0,018	0,632±0,021	0,571±0,01
Самці	0,132±0,005	1,122±0,002	0,505±0,012	0,621±0,011	0,569±0,001
У печінці шурів лінії SHR (раміприл)					
Самки	0,097±0,001*	1,115±0,011	0,502±0,005	0,626±0,028	0,549±0,024*
Самці	0,099±0,001*	1,108±0,009	0,507±0,002	0,615±0,012	0,539±0,014*
У печінці шурів лінії SHR (кандесартан)					
Самки	0,086±0,004*	0,987±0,001*	0,514±0,007	0,617±0,014	0,536±0,018
Самці	0,087±0,002*	0,999±0,004*	0,512±0,009	0,620±0,011	0,539±0,014
У печінці шурів лінії SHR (корвітин)					
Самки	0,109±0,011*	1,018±0,012*	0,509±0,008*	0,662±0,014*	0,574±0,004*
Самці	0,103±0,005*	1,014±0,011*	0,507±0,009*	0,664±0,002*	0,570±0,009*
У печінці шурів лінії SHR (раміприл+корвітин)					
Самки	0,075±0,001** #	0,995±0,013**	0,699±0,024** #	0,653±0,046	0,631±0,002** #
Самці	0,076±0,006** #	0,996±0,011**	0,698±0,048 ** #	0,659±0,023	0,632±0,003** #
У печінці шурів лінії SHR (кандесартан+корвітин)					
Самки	0,042±0,001 <sup>^</sup> #	0,862±0,001 <sup>#</sup>	0,792±0,014 <sup>^</sup> #	0,717±0,007 <sup>#</sup>	0,698±0,012 <sup>^</sup> #
Самці	0,044±0,002 <sup>^</sup> #	0,869±0,002 <sup>#</sup>	0,772±0,011 <sup>^</sup> #	0,705±0,009 <sup>#</sup>	0,696±0,014 <sup>^</sup> #

Примітка.

\* – відносно тварин лінії SHR,

\*\* – відносно тварин лінії SHR (раміприл),

<sup>^</sup> – відносно тварин лінії SHR (кандесартан),

# – відносно тварин лінії SHR (корвітин); статистично достовірними вважали зміни при  $p \leq 0,05$ .

даними і вказують на те, що запропонована комбінована терапія гіпотензивними препаратами і біофлавоноїдами спрямована як на нормалізацію АТ, так і на зниження процесів пероксидації.

**Фінансування:** Дане дослідження не мало зовнішнього фінансування.

#### **Висновки.**

Раміприл викликав зниження активності ферментів антиоксидантного захисту на тлі незмінного рівня продуктів пероксидації: малонового альдегіду і дієнових кон'югатів, особливо в міокарді і нирках.

Кандесартан мав позитивну динаміку відносно процесів пероксидації. В міокарді, печінці і нирках знижувався рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів при зростанні

антиоксидантного захисту, особливо зростала активність супероксидисмутази.

Корвітин сприяв посиленню активності антиоксидантних ферментів і зниженню рівня продуктів пероксидації в серці, нирках і печінці.

Комбінована терапія раміприлом і корвітином мінімізувала негативні впливи раміприлу і викликала достовірне зниження рівнів малонового альдегіду і дієнових кон'югатів на тлі зростання активності супероксидисмутази і каталази.

Комбінована терапія кандесартаном і корвітином продемонструвала позитивну динаміку в бік активації процесів антиоксидантного захисту із зростанням активності каталази, супероксидисмутази, глутатіонпероксидази.

## **ЛІТЕРАТУРА**

- Барна О.М., Базилевич А.Я. (2012). Універсальні протективні властивості раміприлу: від сповільнення розвитку цукрового діабету до життєзберігаючих властивостей. *Ліки України*, 9(165), 26-30.
- Гапонова Т.И., Кобеляцкий Ю.Ю., Панченко Г.В. (2015). Роль корвитина и латрена в профилактике и терапии реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Медицина неотложных состояний*, 2(65), 88-92
- Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. (2017). Поражение сердца при артериальной гипертензии. Методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию (2017). *Consilium Medicum*, 19 (1): 88–92.
- Жаринова В. Ю., Парасюк Е. И., Самоць И. А. (2016) Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота. *Здоров'я України*, 1 (44), 45–46.
- Жиляєв, С. О., Штриголь, С. Ю. (2013). Церебропротективна активність корвітину та ліпофлавоноу при комбінації гострої алкогольної інтоксикації та черепно-мозкової травми в експерименті. *Питання експериментальної та клінічної медицини*, 17(1), 93-103.
- Журавлева Д.А. (2009) Модели артериальной гипертензии. Спонтанно-гипертензивные крысы, *Кунсткамера*, 15(6), 721-722.
- Земляний, Я. В. (2014). Динаміка структурно-функціональних змін серця та рівнів GDF 15 і NTproBNP на тлі терапії кандесартаном і раміприлом у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії. *Запороз. мед. журн.*, 2, 13-17.
- Магальяс В.М., Міхеєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. (2001). Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії, Чернівці, 42 с.
- Мойбенко А. А., Пархоменко А. Н. (2015). Эффективность водорастворимой формы кверцетина (Корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST. – Режим доступа: <http://health-ua.com/article/671.html>.
- Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. (2014). Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. *Український медичний часопис*, 4 (102), VII/VIII 2014
- Толпаров Г. В. (2016) Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на функциональное состояние правого желудочка при инфаркте миокарда передней стенки левого желудочка. *Кубанский научный медицинский вестник*, 3 (158), 126-129.
- Чистик Т. (2018). Корвитин — важный компонент комплексной терапии острых и хронических ишемических заболеваний головного мозга. *Международный неврологический журнал*, 6(100).
- Bartekova M., Radosinska J., Pancza D., Barancik M., Ravingerova T. (2016) Cardioprotective effects of quercetin against ischemia-reperfusion injury are age-dependent. *Physiol. Res*; 65 (Suppl. 1): S101-S107.
- Chen X, Li H, Wang Z, Zhou Q, Chen S, Yang B, Yin D, He H, He M. (2020) Quercetin protects the vascular endothelium against iron overload damages via ROS/ADMA/DDAHII/eNOS/NO pathway. *Eur J Pharmacol*. Feb 5;868:172885. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172885. Epub 2019 Dec 20.

Douros A, Kauffmann W, Bronder E, Klimpel A, Garbe E, Kreutz R. (2013) Ramipril-induced liver injury: case report and review of the literature. *Am J Hypertens*, Sep;26(9):1070-5. doi: 10.1093/ajh/hpt090. Epub 2013 Jun 8.

Forner D, Kulai T, Arnason T, E Gruchy S, MacLeod M. (2017) Ramipril-associated cholestasis in the setting of recurrent drug-induced liver injury. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*;10(2):143-6.

Fusi F, Trezza A, Tramaglino M, Sgaragli G, Saponara S, Spiga O. (2020) The beneficial health effects of flavonoids on the cardiovascular system: Focus on 18.  $K^+$  channels. *Pharmacol Res*. Jan 7;152:104625. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104625. [Epub ahead of print] Review.

Khanal MK, Dhungana RR, Bhandari P, Gurung Y, Paudel KN. (2017) Prevalence, associated factors, awareness, treatment, and control of hypertension: Findings from a cross sectional study conducted as a part of a community based intervention trial in Surkhet, Mid-western region of Nepal. *PLoS One*. 12(10):e0185806. doi: 10.1371/journal.pone.0185806.

Monika Barteková et al. (2015) quercetin improves postischemic recovery of heart function in doxorubicin-treated rats and prevents doxorubicin-induced matrix metalloproteinase-2 activation and apoptosis induction, *Int. J. Mol. Sci.* 16 (4), 8168-8185.

Oyagbemi AA, Omobowale TO, Ola-Davies OE, Asenuga ER, Ajibade TO, Adejumo OA, Arojoye OA, Afolabi JM, Ogunpolu BS, Falayi OO, Hassan FO, Ochigbo GO, Saba AB, Adedapo AA, Yakubu A. (2018) Quercetin attenuates hypertension induced by sodium fluoride via reduction in oxidative stress and modulation of HSP 70/ERK/PPAR $\gamma$  signaling pathways. *Biofactors*. Sep;44(5):465-479. doi: 10.1002/biof.1445. Epub 2018 Sep 1.

Sheik Uduman MS, Reddy RB, Punuru P, Chakka G, Karunakaran G (2016) Protective Role of Ramipril and Candesartan against Myocardial Ischemic Reperfusion Injury: A Biochemical and Transmission Electron Microscopical Study. *Adv Pharmacol Sci*. 2016:4608979. doi: 10.1155/2016/4608979.

Vroljik MF, van Essen H, Opperhuizen A, Bast A, Janssen BJ. (2019). Haemodynamic effects of the flavonoid quercetin in rats revisited. *Br J Pharmacol*. Dec 26. doi: 10.1111/bph.14955.

## CHANGES IN THE PROOXIDATIVE-ANTIOXIDANT SYSTEM IN SHR SERIES RATS WITH TREATMENT OF HYPOTENSIVE MEDICINES (RAMIPRIL AND CANDESARTANE) IN COMBINATION WITH CORVITIN

**Marushchak Aliona**

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Ukraine

**Rohovyi, Yurii**

MD, professor, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Ukraine

**Savchuk Tetiana**

PhD, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Ukraine

**Abstract.** Nowadays arterial hypertension (AH) is the most popular cardiovascular disease, which is the most common cause of disability in the population due to high risk of developing complications, such as heart failure, coronary artery disease, stroke. The nature of the morphological manifestations of hypertensive disease depends on the duration and severity, but hypertension triggers a cascade of pathological changes in the lung disease and is accompanied by disruption of the structure of organs that are the most sensitive to fluctuations of blood pressure (brain, heart, kidneys). Continuing the search for new drugs that not only lower blood pressure, but have polytropic effects. In the first place is cardioprotection, which is based on the principles of continuous monitoring of myocardial oxygenation and metabolism. Recently the attention of researchers attract bioflavonoids, such as corvitin, which showed antioxidant, prediabetics, anti-inflammatory properties. The question of influence corvitin in combination therapy with antihypertensive drugs in the treatment of hypertension has been insufficiently studied, that determines the relevance and purpose of our study. Materials and methods. The study was conducted spontaneously hypertensed of rats SHR series. Animals affected into 4 groups of observation. Experienced animal groups series SHR were administered ramipril at a dose of 5 mg / kg, candesartan 4 mg / kg and corvitin a dose of 50 mg/kg, and conducted combined therapy ramipril and corvitin, candesartan and corvitin. Drugs were administered for 7 days. State prooxidative-antioxidant system in the heart, liver, and kidney was estimated by the level of malondialdehyde (MDA) and has a diene conjugates (DC), the background activity of antioxidant enzymes: superoxide-dismutase (SOD), glutathione peroxidase (TRP), of catalase (CT). The results of the study. Monotherapy with ramipril exacerbate the pathological process in the examined structures (kidney, heart, liver) and caused a decline in the level of antioxidant enzymes for the same level of malonic aldehyde and diene conjugates. Treatment with candesartan showed a more positive trend in reducing the level of products peroxidation and activation of superoxide dismutase, slightly increased the level of catalase remained unchanged and the activity of glutathione peroxidase. Combination therapy with carnitin significantly changed the indicators oxidative-antioxidant homeostasis in the direction of growth of activity of enzymes catalase and superoxide dismutase on the background of significant decrease of the products of barbituric acid. The most marked improvement was noted in the myocardium of the left ventricle and kidney in combination therapy with candesartan and corvitin. Conclusions. Application of corvitin in combination with antihypertensive drugs demonstrated protective effect. Increased level of blood pressure not only positive dynamics of combination therapy but also pleiotropy effect of corvitin.

**Keywords.** Hypertension, ramipril, candesartan, corvitin, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Manuscript is received 11.04.2020

Manuscripted is accepted 26.05.2020