

УДК 612.176:66.095.62:577.158:616.127-092.9-08:615.225

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.164>

В. А. ТКАЧЕНКО

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

## ВПЛИВ ЕПЛЕРЕНОНУ НА ФІЗІОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА СТУПІНЬ КАРБОНІЛЬНО-ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ УШКОДЖЕННЯМ МІОКАРДА

**Актуальність.** Ступінь ішемічного ураження міокарда значною мірою залежить від активності системи антиоксидантного захисту, саме тому для лікування застосовуються антиоксидантні засоби. В кардіології використовуються антагоністи альдостерону, серед яких особливу увагу привертає інспра як доповнення до стандартної терапії для зменшення ризику несприятливих кардіоваскулярних подій та летальності у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка. Дані стосовно антиоксидантних властивостей цього препарату поодинокі і досить суперечливі.

**Мета роботи.** Визначити вплив інспри на показники карбонільно-оксидативного стресу та антиоксидантної системи за експериментального ушкодження міокарда у щурів.

**Матеріали та методи.** Ішемічне ушкодження у щурів моделювали за введенням пітуїтрину та ізадрину за схемою Беленічева та ін. (2012). Всі щури були розділені на 4 групи (n = 10): 1 – інтактні щури; 2 – щури з пітуїтрин-ізадрин індукованим ушкодженням міокарда (ПІУМ); 3 – вводили корвітин (К) щурам з ПІУМ (5 днів); 4 – вводили інспру щурам з ПІУМ (5 днів). Щурів утримували у стандартних умовах згідно з правилами гуманного поводження з лабораторними тваринами. Ступінь карбонільно-оксидативного стресу визначали за кількістю ТБК-активних речовин (ТБКАР), рівнем кінцевих продуктів глікації (КПГ) та окисної модифікації білків (ОМБ). Активність антиоксидантних ферментів каталази, супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) визначали за стандартними методиками.

**Результати та їх обговорення.** У щурів з ПІУМ спостерігали зміни фізіологічних та біохімічних показників, що є характерними для ішемічного стану. Рівень ТБКАР, ОМБ та КПГ у плазмі вірогідно підвищувався, що свідчило про активацію процесів ПОЛ та карбонільної модифікації протеїнів. Активність каталази у крові знижувалась у 2,2 рази, а рівень ГП, навпаки, підвищувався. Після застосування корвітину та інспри визначались суттєві зміни досліджуваних показників: повернення ЧСС і динаміки ЕКГ до норми, зниження рівня ТБКАР, ОМБ та КПГ практично до вихідних значень. Активність каталази підвищувалась, а СОД знижувалась до значень, що вірогідно менші за норму. Інші ферменти не проявляли вірогідних змін.

**Висновки.** Кардіотерапевтична дія інспри частково обумовлена її антиоксидантними властивостями, які є більш вираженими, ніж за дії класичного антиоксиданта корвітину.

**Ключові слова:** інспра; карбонільно-оксидативний стрес; антиоксидантна система; експериментальне ушкодження міокарда

V. Tkachenko

### Effects of eplerenone on behavioral responses and indicators of carbonyl/oxidative stress in rats with experimental myocardial damage

**Topicality.** The degree of ischemic myocardial damage largely depends on the activity of antioxidant protection, therefore antioxidant agents are used for treatment. In cardiology, aldosterone antagonists are used, as an adjunct to standard therapy to reduce the risk of adverse cardiovascular events, among which special popularity is gained by inspra. Data on the antioxidant properties of this drug are single and very contradictory.

**Aim.** To study the effect of inspra on indicators of carbonyl/oxidative stress and antioxidant system in rats with experimental myocardial damage.

**Materials and methods.** Myocardial damage was induced in rats by combined administrations of pituitrin and isoproterenol (PIMD) for two days. Animals were divided into four groups (n = 10): 1 – control group; 2 – PIMD-group; 3 – rats were injected with corvutin (C) for 5 days after PIMD, 4 – administered inspra (I) for 5 days after PIMD. Behavioral reactions of rats were examined by open field test. The indicators of carbonyl/oxidative stress, levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), glycated end products (AGEs), oxidative modification of proteins (OMP), were investigated in plasma. The activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GP), and glutathione reductase (GR) were analyzed in plasma and red blood cells.

**Results and discussion.** In PIMD-group changes of physiological and biochemical indicators characteristic of the ischemic state were observed. The levels of TBARS, AGEs, and OMP in the rats blood was significantly increased. The activity of catalase in the blood decreased by 2.2 times, and the level of GP increased. The activity of other enzymes did not change significantly. After treatment of C and I significant changes in the studied parameters were determined: heart rate and ECG dynamics returned to normal, the levels of TBARS, OMB and AGEs were reduced to almost the initial values.

**Conclusions.** The cardiotherapeutic effect of inspra is partly due to its antioxidant properties, which were more pronounced than after exposure to the classical antioxidant corvutin.

**Key words:** inspra; carbonyl/oxidative stress; antioxidant system; experimental myocardial damage

В. А. Ткаченко

## Влияние эплеренона на физиологические параметры и степень карбонильно-оксидативного стресса у крыс с экспериментальным повреждением миокарда

**Актуальность.** Степень ишемического поражения миокарда в значительной мере зависит от активности антиоксидантной защиты, поэтому для лечения применяются антиоксидантные средства. В кардиологии используются антагонисты альдостерона, среди которых особое внимание привлекает инспра как дополнение к стандартной терапии для уменьшения риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий и летальности у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Данные об антиоксидантных свойствах этого препарата единичные и весьма противоречивые.

**Цель работы.** Определить влияние инспры на показатели карбонильно-оксидативного стресса и антиоксидантной системы при экспериментальном повреждении миокарда у крыс.

**Материалы и методы.** Ишемическое повреждение у крыс моделировали введением питуитрина и изадрина по схеме Беленичева и др. (2012). Все крысы были разделены на 4 группы (n = 10): 1 – интактные крысы; 2 – крысы с питуитрин-изадрин индуцированным повреждением миокарда (ПИПМ); 3 – вводили корвитин (К) крысам с ПИПМ (5 дней); 4 – вводили инспру крысам с ПИПМ (5 дней). Крысы содержали в стандартных условиях согласно правил гуманного обращения с лабораторными животными. Степень карбонильно-оксидативного стресса определяли по количеству ТБК-активных продуктов (ТБАП), по уровню конечных продуктов гликирования (КПГ) и окислительной модификации белков (ОМБ). Активность антиоксидантных ферментов каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) определяли по стандартным методикам.

**Результаты и их обсуждение.** У крыс с ПИПМ наблюдали изменения физиологических и биохимических показателей, которые являлись характерными для ишемического состояния. Уровень ТБАП, ОМБ и КПГ в плазме достоверно повышался, что свидетельствовало об активации процессов ПОЛ и карбонильной модификации протеинов. Активность каталазы в крови снижалась в 2,2 раза, а уровень ГП, наоборот, повышался. После введения корвитина и инспры определялись существенные изменения исследуемых показателей: возвращение ЧСС и динамики ЭКГ к норме, снижение уровня ТБАП, ОМБ и КПГ практически к исходным значениям. Активность каталазы повышалась, а СОД – снижалась до значений, достоверно меньше нормы. Активность других ферментов значительно не изменялась.

**Вывод.** Кардиотерапевтическое действие инспры частично обусловлено её антиоксидантными свойствами, которые были более выражены, чем после воздействия классического антиоксиданта корвитина.

**Ключевые слова:** инспра; карбонильно-оксидативный стресс; антиоксидантная система; экспериментальное повреждение миокарда

### ВСТУП

Кількість пацієнтів, що страждають на прояви ішемічної хвороби серця (ІХС) у вигляді інфаркту міокарда або періодичних нападів стенокардії, з кожним роком зростає. Все частіше ІХС пов'язують з активацією процесів окиснення та карбонілювання протеїнів та ліпідів серцевої тканини, що призводить до зміни мембранної проникності й загибелі клітин [1]. За дисбалансу в системі антиоксидантного захисту запускається оксидативний стрес (ОС), підвищується рівень вільних радикалів та активних форм кисню (АФК), перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), що призводить до порушення функціонування клітин і тканин [2]. Окиснення ненасичених жирних кислот у складі мембран змінює їх структуру та жорсткість. За умов окисної модифікації білків (ОМБ) формуються кросшівки і прискорюється внутрішньоклітинна деградація білків, що призводить до порушення їх структури та функціональної активності. Патогенетична роль продуктів ОМБ зумовлена також їх гено- та цитотоксичністю, спроможністю викликати загибель клітин за типом апоптозу або некрозу [3, 4].

У процесі метаболізму моносахаридів, а також при посиленні вільнорадикального окиснення можуть утворюватись активні карбонільні сполуки (АКС) [5]. У разі недостатньої детоксикації або інактивації АКС можливий варіант розвитку карбонільного стресу [6]. Одним з показових чинників карбонільного стресу

є утворення кінцевих продуктів глікації (КПГ). Відомо, що КПГ накопичуються в організмі людини з віком, підвищуються за цукрового діабету [7, 8] і можуть супроводжуватись розвитком серцевої дисфункції [9, 10]. Останнім часом з'являється все більше робіт, у яких обговорюється підвищення КПГ за ІХС недиабетичного походження [11], але зв'язок між карбонільним та оксидативним стресом за умов ішемічного ушкодження міокарда до кінця не з'ясований.

Ступінь ураження клітин серцевого м'язу залежить від активності системи антиоксидантного захисту, саме тому для лікування ІХС та підтримки організму застосовується різноманіття лікарських засобів з антиоксидантними властивостями, в тому числі біофлавоноїд кверцетин [12]. В кардіології широко використовуються антагоністи альдостерону, серед яких особливу увагу привертає калійзберігаючий діуретик еплеренон (фармакологічна форма – інспра), що застосовується як доповнення до стандартної терапії для зменшення ризику кардіоваскулярної захворюваності та летальності у стабільних пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка і клінічними проявами серцевої недостатності після перенесеного ІМ. Встановлено, що інспра зменшує ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень за рахунок зниження синтезу колагену, покращення функції ендотелію судин та постінфарктного ремоделювання серцевого шлуночка [13]. З'явилось декілька робіт стосовно антиоксидантних

властивостей цього препарату, але ці дані поодинокі і досить суперечливі, тому **метою** даної роботи було порівняти дію інспри зі стандартним антиоксидантом корвітином на показники карбонільно-оксидативного стресу та активність ензимів антиоксидантного захисту у щурів з експериментальним ушкодженням міокарда.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар, у яких моделювали пітуїтрин-ізадринове ушкодження міокарда (ПІУМ) шляхом комбінованого введення пітуїтрину (0,5 ОД/кг внутрішньоочеревинно) та ізадрину (100 мг/кг підшкірно) впродовж двох днів за схемою, запропонованою Беленічевим та ін. [14]. Виходячи з механізму дії обраних препаратів, їх комбіноване застосування в умовах експериментальної моделі у щурів дозволяє отримати ефект, подібний до інфаркту міокарда у людини.

Експериментальні тварини були поділені на 4 групи ( $n = 10$ ): 1 – контрольна група, яка отримувала підшкірні ін'єкції 0,9 % хлориду натрію впродовж двох днів; 2 – щури з ПІУМ; 3 – після моделювання ПІУМ щурам вводили корвітин (водорозчинну форму кверцетину) в дозі 42 мг/кг впродовж 5 днів [15]; 4 – після моделювання ПІУМ щурам вводили за допомогою зонду інспри (впродовж 5 днів у дозі 5 мг/кг).

Експериментальні дослідження виконували відповідно до етичних норм, встановлених Законом України № 3447-IV від 21.02.06 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», та вимог Міжнародної конвенції за правилами гуманного поводження з лабораторними тваринами. Щурів утримували у стандартних умовах віварію з вільним доступом до їжі та води, контролюючи фізіологічний стан: вагу, ЕКГ та поведінкові реакції за тестом Буреша у відкритому полі [16]. Перевірку емоційного стану та поведінкових реакцій експериментальних тварин оцінювали за кількістю вертикальної (ВРА) та горизонтальної рухової активності (ГРА), заглядання у нірки, грумінгу (кількістю вмивань) та кількістю болюсів. Виводили щурів з експерименту шляхом етаназії, використовуючи в якості знеболювального препарату тіопентал натрію в дозі 60 мг/кг.

Для біохімічного аналізу було використано плазму та еритроцити експериментальних тварин. Ступінь карбонільно-оксидативного стресу визначали у плазмі за кількістю ТБК-активних речовин (ТБКАР) [17], показників окиснювальної модифікації білка шляхом визначення кетонфенілгідразонів (КФГ) за реакцією взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразиним (2,4-ДНФГ) [18]; рівень флуоресціюючих кінцевих продуктів глікації (фКППГ) – методом флуоресцентної спектроскопії у нашій модифікації [19].

У гемолізаті еритроцитів визначали активність антиоксидантних ензимів: супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонре-

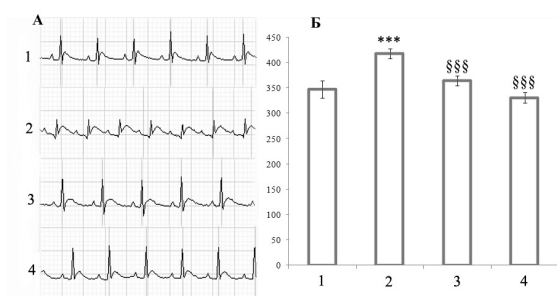
дуктази (ГР). Активність СОД визначали за швидкістю аутоокиснення кверцетину в присутності тетраметилетилендіаміну [20], активність каталази вимірювали за реакцією з молібдатом амонію [21], активність ГП визначалась за реакцією сульфгідрильних груп відновленого глутатіону з реагентом Елмана [22], а ГР-активність оцінювалася за кількістю перетворення НАДФ-залежного окисненого глутатіону на його відновлену форму [23]. Визначення глюкози у плазмі проводили глюкозооксидазним методом з використанням тест-системи ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика». Загальний вміст білка оцінювали методом Бредфорда [24]. Для статистичного аналізу використовували Excel та програмний продукт Statistica для малих груп.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для моделювання ушкодження міокарда у щурів було обрано два препарати пітуїтрин (Endokrininiai, Lithuania) та ізадрин (Sigma), комбінована дія яких призводить до напруження роботи і ушкодження міокарда. Антидіуретик пітуїтрин впливає на скорочення гладкої мускулатури артерій, підвищує артеріальний тиск (АТ), збільшує реабсорбцію води в дистальних відділах нефрону і зменшує кількість виведеної сечі. Ізадрин стимулює  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -адренорецептори, знижує діастолічний АТ, зменшує загальний периферичний опір судин, викликає посилення частоти скорочень серця, збільшує серцевий викид, зменшує нирковий кровообіг, підвищує потребу міокарда в кисні.

Застосування пітуїтрину та ізадрину впродовж двох днів призвело до зміни фізіологічних та біохімічних показників у експериментальних тварин. У 2 групі щурів спостерігали поліурію, підвищення температури, апатію, тахікардію, зниження рухової активності у порівнянні з контрольною групою.

За результатами перевірки електричної активності серцевого м'язу спостерігали зміни показників ЕКГ у цій групі тварин. Було зафіксовано достовірне підвищення ЧСС ( $P \leq 0,001$ ) до  $418,43 \pm 9,40$  хв<sup>-1</sup> (в контролі  $347,71 \pm 16,60$  хв<sup>-1</sup>), збільшення зубця Т ( $0,15 \pm 0,04$  мВ) та його розширення, зменшення амплітуди R зубця до  $0,46 \pm 0,01$  мВ (норма  $0,56 \pm 0,01$  мВ) та інтервалу R-R, який склав  $149,6 \pm 6,01$  мс ( $163,32 \pm 9,19$  мс у контролі). Одночасно було встановлено елевацію сегменту S-T вище ізоелектричної лінії ( $1,81 \pm 0,10$  мм) та його розширення (рис. 1). Ці результати свідчать про порушення електричної провідності серця, яке є характерним для ішемічного ушкодження міокарда. За результатами інших дослідників тяжкість ішемічного ушкодження може залежати від способу введення та доз препарату. За даними Гурової Н. А. [25] дворазове введення щурам ізадрину з інтервалом 24 години у дозах 10, 30, 50, 80 мг/кг вже в дозі 30 мг/кг призводить до змін показників ЕКГ. Отримані нами результати узгоджуються зі змінами ЕКГ за даними Маслова та інших дослідників [26, 27]. Зміни амплі-



**Рис. 1.** Електрокардіограми (А) і частота серцевих скорочень (Б) у дослідних тварин

Примітка: А – ЕКГ; V – 20 мм/мВ; швидкість – 100 мм/с;  
 Б – ЧСС,  $xv^{-1}$ . 1 – контрольна група; 2 – щури з ПУМ;  
 3 – щури з ПУМ + Корвітин; 4 – щури з ПУМ + Інспра.  
 \*\*\*  $p \leq 0,001$  – відносно групи контролю;  
 §§§  $p \leq 0,001$  – відносно групи з ПУМ.

туди зубців ЕКГ і тривалості інтервалів можна пов'язати з процесом розвитку ішемії міокарда. За результатами наших досліджень це проявлялось у зміні амплітуди та площі зубця Р ( $0,09 \pm 0,02$  мВ) на тлі порушень ритму, що свідчить про появу шлуночкових аритмій. Отже, використана нами схема введення обраних препаратів викликала ушкодження серцевого м'язу, подібне за показниками при ІХС у людей.

Після застосування корвітину та інспри у тварин 3-ї та 4-ї груп було відмічено позитивну динаміку показників ЕКГ, що досліджувались: вірогідне зниження ЧСС до значень контрольної групи ( $P \leq 0,001$ ) та відновлення амплітуди зубця R, хоча у 40 % щурів 4-ї групи зберігалась елевація сегменту ST з подовженням інтервалу QT. Обидва препарати було застосовано у дозах, запропонованих для пацієнтів із ІХС з урахуванням видових особливостей щурів. Наші результати свідчать, що застосування інспри впродовж 5 днів у дозі 5 мг/кг приводить до нормалізації серцевого циклу та амплітуди ЕКГ, але недостатнє для повного відновлення всіх параметрів ЕКГ. У роботі De Mello за моделюванням спонтанно-шлуночкової тахікардії було показано, що за довготривалого використання (3 місяці) у дозі 200 мг/кг інспра змен-

шує ремоделювання міокарда, покращує показники ЕКГ, проявляє антифібротичну дію [28].

За результатами перевірки емоційного стану та поведінкових реакцій експериментальних тварин 2-ї групи спостерігали вірогідне зниження локомоторної та дослідницької активності (перетинання ліній, заглядання у нірки), фіксували завмирання у кутах та підвищення кількості болюсів (табл. 1). Подібні зміни поведінки тварин спостерігались за фокальної моделі церебральної ішемії [29], отже обрана схема експериментального ушкодження міокарда одночасно призводить до порушення кисневого забезпечення мозку. У літературі розглядаються різні причини розладів мозкового кровообігу, що призводять до виражених порушень когнітивного функціонування, дезадаптації та інвалідації. Серед можливих факторів розвитку хронічної ішемії головного мозку обговорюються такі, як накопичення прозапальних і проатерогенних окиснених ліпопротеїдів низької щільності (наслідки ПОЛ), збільшення продукції деяких цитокінів (фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ), апоптоз, прокоагуляційні зрушення у системі гемостазу, активація фібринолізу [30].

Застосування інспри та корвітину сприяло достовірному відновленню опорно-рухової та пізнавальної діяльності щурів. Було відмічено позитивну динаміку дослідницької активності: збільшення перетину ліній і вертикальних стійок ( $p \leq 0,05$ ), кількість заглядання у нірки. Наші результати узгоджуються з даними Balkaya M., в яких показано, що застосування інспри приводить до покращення стану нейронів головного мозку [31].

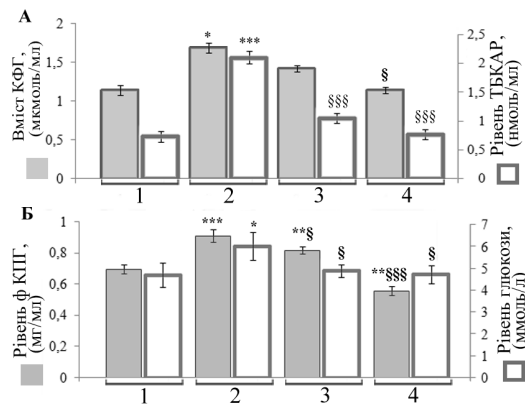
Показники активності вільнорадикального окиснення ліпідів у плазмі оцінювали за накопиченням ліпідних пероксидів, оскільки маркери ПОЛ є інформативними молекулярними показниками оксидативного стресу у тканині міокарда. Відомо, що основним моментом в утворенні продуктів ПОЛ є ланцюгова реакція окиснення ненасичених жирних кислот у складі фосфоліпідів мембран під дією реакційно активних гідроксильних радикалів. Утворені ліпідні алкільні радикали вступають у реакцію з існуючим у сере-

Таблиця 1

**ВПЛИВ КОРВІТИНУ ТА ІНСПРИ НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН**  
**( $M \pm m$ ,  $n = 10$ )**

Вид активності	Групи тварин			
	Контроль	ПУМ	ПУМ + Корвітин	ПУМ + Інспра
Перетинання ліній	18,16 $\pm$ 2,41	7,54 $\pm$ 0,35*	27,33 $\pm$ 2,87*/**	11,21 $\pm$ 4,63
Заглядання у нірку	2,67 $\pm$ 0,28	1,25 $\pm$ 0,85*	5,45 $\pm$ 1,23*/**	1,01 $\pm$ 0,45
Вертикальна стійка	3,17 $\pm$ 0,55	0,51 $\pm$ 0,25*	5,78 $\pm$ 0,45**	3,08 $\pm$ 0,67*/**
Болюси	0	1,50 $\pm$ 0,50	0,22 $\pm$ 0,05	0,49 $\pm$ 0,05

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$  – відносно групи контролю; \*\* –  $p \leq 0,05$  – відносно групи з ПУМ.



**Рис. 2. Вплив корвітину та інспри на показники карбонільно-окисативного стресу та рівень глюкози в експериментальних групах щурів**

Примітка: 1 – контрольна група; 2 – щури з ПУМ; 3 – щури з ПУМ + Корвітин; 4 – щури з ПУМ + Інспри; ТБКАР – ТБК-активні речовини; КФГ – кетонфенілгідразони; фКППГ – флуоресцюючі кінцеві продукти глікації. \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ , \*\*\* –  $p \leq 0,001$  – відносно групи контролю; § –  $p \leq 0,05$ , §§ –  $p \leq 0,01$ ; §§§ –  $p \leq 0,001$  – відносно групи з ПУМ.

довищі  $O_2$ , утворюючи радикали гідропероксидів, що подовжують подальші реакції окиснення проміжних метаболітів і запускають «порочне коло» вільнорадикального окиснення фосfolіпідів [32].

За результатами моделювання ПУМ у тварин 2-ї групи вірогідно підвищувалась концентрація ТБК-активних речовин майже в три рази та вміст КФГ ( $P \leq 0,001$ ), що свідчило про активацію перекисного окиснення ліпідів та окисну модифікацію протеїнів у цій групі експериментальних тварин (рис. 2).

За окисного стресу супутнім є підвищення активності процесів окисної модифікації протеїнів, що призводить до утворення додаткових карбонільних груп у бічних ланцюгах амінокислот. Продукти окиснення білків більш стабільні в порівнянні з ПОЛ, вони знешкоджуються шляхом протеолітичної деградації. Підвищення рівня КФГ свідчить про послаблення резервно-адаптивних можливостей організму, наявність проблем у системі знешкодження окиснених молекул (мітохондріальні порушення, виснаження системи антиоксидантного захисту).

Після застосування корвітину та інспри у тварин 3-ї та 4-ї груп спостерігалось вірогідне зниження ТБКАР та КФГ у порівнянні з групою ПУМ. Як видно з рис. 2А, застосування інспри повертає зазначені показники до вихідних значень. Подібний ефект зазначений у роботах інших дослідників, в яких доведено ефективність дії еплеренону за моделювання серцевої дисфункції [33], ниркової недостатності з гіперальдостеронізмом [34], діабетичної нефропатії [35]. Зниження вмісту КФГ свідчить про підвищення резервно-адаптивних можливостей під дією інспри. Отже, кардіопротекторний ефект інспри частково пов'язаний

з зменшенням окиснювального стресу за рахунок нейтралізації нею АФК [36] і зменшення ПОЛ та окисної модифікації білків.

Дослідження рівня флуоресцюючих кінцевих продуктів глікації після індукування ПУМ показало, що цей показник у плазмі достовірно підвищується і складає  $0,909 \pm 0,04$  мг/мл (у контролі,  $0,694 \pm 0,03$  мг/мл), причому це явище спостерігається на фоні невеликого підвищення рівня глюкози (рис. 2Б). На наш погляд, підвищення рівня глюкози за ПУМ може бути наслідком дії пітуїтрину, який крім впливу на водно-сольовий обмін діє і на вуглеводний, стимулюючи розпад глікогену печінки. Характерно, що за результатами кореляційного аналізу за умов ПУМ спостерігається тісний кореляційний зв'язок між кількістю фКППГ та ТБКАР ( $r = 0,6$ ;  $P \leq 0,001$ ).

Важливою ланкою у запобіганні серйозних наслідків від дії карбонільних інтермедіатів є своєчасна активація «системи антикарбонільного захисту», що включає низку ферментативних реакцій знешкодження активних карбонільів та продуктів взаємодії ендогенних альдегідів з білками та амінокислотами. За дією гліоксалазної (I та II) системи та глутатіону гліоксаль окиснюється до гліколевої кислоти, а метилгліоксаль перетворюється на лактат. Дезоксиглюкозон відновлюється під дією дезоксиглюкозонредуктази або окиснюється під дією специфічної дегідрогенази [37]. Порушення активності цих ферментів може бути однією з причин накопичення КППГ і розвитку патологічних станів.

Після лікування у тварин 3-ї та 4-ї груп спостерігали зниження рівня фКППГ та глюкози. З рис. 2Б видно, що інспри проявляє більш виражені антиоксидантні властивості по знешкодженню карбонільів у порівнянні з корвітином, однак суттєво не впливає на рівень глюкози. Отримані результати збігаються з роботами інших дослідників: у щурів з метилгліоксаль-індукованою гіпертензією та кардіоренальним ушкодженням, де спостерігали зниження рівня N'-карбоксіетил-лізину (нефлуоресцююча форма КППГ) після застосування кандесартану, що є блокатором рецептора ангіотензину II [38].

У відповідь на індукування ПУМ у експериментальних тварин спостерігали зміну активності ензимів антиоксидантного захисту. Було встановлено, що рівень каталази в плазмі знизився майже в 2 рази, тоді як активність ГП у еритроцитах, навпаки, збільшилася в 1,4 рази. За результатами кореляційного аналізу спостерігались позитивні зв'язки між активністю ГП та рівнем фКППГ ( $r = 0,62$ ;  $P \leq 0,001$ ), що можна розглядати як адаптаційну реакцію, спрямовану на посилення зв'язування токсичних сполук, що утворюються внаслідок дії активних радикалів. Активність інших ферментів у цій групі щурів змінилася несуттєво порівняно з контролем (табл. 2).

Відомо, що активність глутатіонпероксидази преважує над іншими ферментами антиоксидантного за-

**ВПЛИВ КОРВІТИНУ ТА ІНСПРИ НА АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ  
(M ± m, n = 10)**

Показники	Групи тварин			
	контроль	ПІУМ	ПІУМ + Корвітин	ПІУМ + Інспра
Каталаза у плазмі [мкмоль/с*л]	7,25 ± 0,8	2,67 ± 0,46**	5,02 ± 0,58*§§§	5,61 ± 0,89*§§§
Глутатіонпероксидаза [МЕ/г /Hb] у гемолізаті еритроцитів	83,42 ± 7,16	123,29±7,9***	143,61 ± 2,24***§	124,16 ± 8,67***
Глутатіонредуктаза [МЕ/л*хв/Hb] у гемолізаті еритроцитів	2,36 ± 0,68	1,69 ± 0,23	1,87 ± 0,16	1,74 ± 0,25
Супероксиддисмутаза [нг/мл/Hb] у гемолізаті еритроцитів	8,01 ± 0,44	9,10 ± 0,9	5,95±0,76***	3,83 ± 0,54***§§§

Примітка: \* – p ≤ 0,05; \*\* – p ≤ 0,01; \*\*\* – p ≤ 0,001 – відносно групи контролю; § – p ≤ 0,05, §§§ – p ≤ 0,001 – відносно групи з ПІУМ.

хисту при високій швидкості утворення перекису водню, а каталаза проявляє захисну дію при низькій швидкості утворення цього окисника [39]. Отже, отримані нами результати свідчать про високу швидкість утворення перекису водню за умов ПІУМ. Слід також зазначити, що різке зниження активності каталази (p ≤ 0,01) може бути наслідком неферментативної глікації цього ферменту, яка пов'язана з оксидативним стресом [40], про що свідчило збільшення показників ПОЛ та рівня КФГ.

Застосування корвітину та інспри не впливає на активність ГП після ПІУМ, її рівень залишається помірно високим відносно контролю. Більше того, корвітин вірогідно підвищує активність цього ферменту. Рівень СОД, навпаки, був набагато нижчим після застосування обох препаратів, ніж у контрольній групі. Цей факт можна пояснити тим, що інспра, як і корвітин, може бути скавенджером АФК, в тому числі й супероксидного аніону. В літературі ми не зустріли даних стосовно такого механізму дії еплеренону. Отже, інспра проявляє виражені антиоксидантні властивості, знешкоджуючи карбоніли, та здатна певною мі-

рою інгібувати утворення супероксиду та гідроксильних радикалів.

### ВИСНОВКИ

1. За комбінованого введенням пітуїтрину та ізадрину у щурів спостерігали зміни фізіологічних та біохімічних показників, що є характерними для ішемічного стану.
2. Застосування інспри впродовж 5 днів навіть у невеликих дозах (5 мг/кг) в умовах ПІУМ приводить до відновлення параметрів електричної активності серця.
3. Інспра зменшує ступінь карбонільно-окисного стресу, окисної та карбонільної модифікації білків плазми, активність супероксиддисмутази, але підвищує активність каталази у щурів з експериментальним ушкодженням міокарда.
4. Окремі механізми кардіотерапевтичної дії інспри пов'язані з її антиоксидантними властивостями, які є більш вираженими, ніж за впливом класичного антиоксиданта корвітину.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Oxidative stress and metabolic disorders : Pathogenesis and therapeutic strategies / V. Rani, G. Deep, R.K. Singh et al. // Life Sci. – 2016. – Vol. 148. – P. 183–193. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002
2. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress / J. Frijhoff, P. G. Winyard, N. Zarkovic et al. // Antioxid. Redox Signal. – 2015. – Vol. 23, Issue 14. – P. 1144–1170. doi: 10.1089/ars.2015.6317
3. Berlett, B. S. Oxidative Stress / B. S. Berlett, E. R. Stadtman / J. of Biological Chem. – 1997. – Vol. 272, Issue 33. – P. 20313–20316. doi: 10.1074/jbc.272.33.20313
4. Губський, Ю. И. Смерть клетки : Свободные радикалы, некроз, апоптоз : монография / Ю. И. Губский. – Винница : Nova книга, 2015. – 360 с.
5. Давыдов, В. В. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) / В. В. Давыдов, А. И. Божков // Журн. Нац. акад. мед. наук України. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 25–34. – Режим доступу : [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2014\\_20\\_1\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2014_20_1_5)
6. Rabbani, N. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease / N. Rabbani, P. J. Thornalley // BBRC. – 2015. – Vol. 458, Issue 2. – P. 221–226. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.140
7. Ансари, Н. А. Неферментативное гликирование белков : от диабета до рака / Н. А. Ансари, З. Рашид // Биомед. химия. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 168–178.
8. Falcone, C. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men, Arterioscler / C. Falcone // Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25, Issue 5. – P. 1032–1037. doi: 10.1161/01.atv.0000160342.20342.00
9. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus biomolecules // K. Nowotny, T. Jung, A. Höhn et al. // Biomolecules. – 2015. – Vol. 5, Issue 1. – P. 194–222. doi: 10.3390/biom5010194
10. Jack, M. M. The role of advanced glycation end products and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy / M. M. Jack, D. E. Wright // NIH Public Access. – 2012. – Vol. 159, Issue 5. – P. 355–365. doi: 10.1016/j.trsl.2011.12.004

11. Circulating soluble receptor for advanced glycation end product : Cross-sectional associations with cardiac markers and subclinical vascular disease in older men with and without diabetes / S. G. Wannamethee, P. Welsh, O. Papacosta et al. // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 264. – P. 36–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.008
12. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats / H. B. Jin, Y. B. Yang, Y. L. Song et al. // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, Issue 12. – P. 11005–11009. doi: 10.1007/s11033-012-2002-4
13. Zannad, F. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure / F. Zannad, A. Raduceanu // *Heart Fail. Rev.* – 2005. – Vol. 10, Issue 1. – P. 71–78. doi: 10.1007/s10741-005-2351-3
14. Фармакологическая коррекция нарушений в сопряженных системах NO-свободные тиолы при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью метаболитотропного кардиопротектора «лизиний» / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко и др. // *Эксперимент. и клин. физиол. и биохимия*. – 2012. – № 2. – С. 7–11.
15. Вплив кардіопротекторів на протеазно-інгібіторний потенціал крові та серця щурів з адреналін-індукованою ішемією міокарда / В. А. Паронік, О. Е. Шаульська, Л. М. Дяченко та ін. // *Вісник ДНУ (серія біологія та медицина)*. – 2016. – № 7 (1). – С. 27–31.
16. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – М. : Высш. шк, 1991. – 352 с.
17. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окиснювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС / Л. М. Овсяннікова, С. М. Альохіна, О. В. Дробінська та ін. – К. : Чорнобильінтерінформ, – 1999. – 18 с.
18. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов та ін. // *Вопр. мед. химии*. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
19. Спосіб визначення флуоресцюючих кінцевих продуктів глікації у плазмі крові. Пат. 116929 UA, МПК G 01 N 1/00, 21/39, 21/64, 33/49 / Шевцова А. І., Ткаченко В. А., Коваль О. А. та ін. – Заявл.: 21.12.2016 ; опубл.: 12.06.2017. – Бюл. № 11.
20. Способ определения активности супероксиддисмутазы / В. А. Костюк, А. И. Потапович, И. Б. Афанасьев // *Лабораторное дело*. – 1987. – № 1. – С. 4–9.
21. Способ определения каталазы в плазме крови / В. С. Васильев, Г. К. Новицкий и др. // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
22. Разыграев, А. В. Метод определения глутатионпероксидазной активности с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной кислоты) / А. В. Разыграев // *Клинико-лабораторный консилиум*. – 2004. – № 44. – С. 19–22.
23. Kryl'skii, E. D. Activity of glutathione antioxidant system and NADPH generating enzymes in rats with experimental rheumatoid arthritis / E. D. Kryl'skii, T. N. Popova, E. M. Kirilova // *Bull. of Experiment. Biol. and Med.* – 2015. – Vol. 160, Issue 1. – P. 24–27. doi: 10.1007/s10517-015-3089-0
24. Bradford, M. M. A rapid and sensitive for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M. M. Bradford // *Analytical Biochem.* – 1976. – Vol. 72, Issue 1–2. – P. 248–254. doi: 10.1006/abio.1976.9999
25. Моделирование изопротереноловой ишемии миокарда у крыс / Н. А. Гурова, М. В. Харитоновна, Н. Г. Паньшин, С. М. Сорокин // *Волгоградский науч.-мед. журн.* – 2012. – № 2. – С. 51–54.
26. Фитоадаптогены увеличивают электрическую стабильность сердца при ишемии-реперфузии и постинфарктном кардиофиброзе / Л. Н. Маслов, А. Г. Арбузов, Т. С. Башелханова и др. // *Вісник ТГПУ*. – 2009. – № 3 (81). – С. 16–21.
27. Коррекция нарушений миокарда, вызванных ионизирующей радиацией, с помощью низкоинтенсивного электромагнитного излучения / В. А. Мониц, А. П. Баврина, С. Л. Малиновская и др. // *Совр. пробл. науки и образования*. – 2015. – № 2 (2). Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22486>
28. De Mello, W. C. Beneficial effect of Eplerenone on cardiac remodelling and electrical properties of the failing heart / W. C. De Mello // *JRAAS*. – 2006. – Vol. 7, Issue 1. – P. 40–46. doi: 10.3317/jraas.2006.005
29. Rat model of focal cerebral ischemia in the dominant hemisphere / H. Zhang, Y. Shen, W. Wang et al. // *Int. Med.* – 2015. – Vol. 8, Issue 1. – P. 504–511.
30. Воскресенская, О. Н. Механизмы формирования хронической ишемии головного мозга при артериальной гипертензии / О. Н. Воскресенская, Н. Б. Зазарова, М. В. Иванов // *Журн. неврол. и психиатрии*. – 2017. – № 117 (2). – 68 с. doi: 10.17116/jnevro20171172168-71
31. Assessing post-stroke behavior in mouse models of focal ischemia / M. Balkaya, J. M. Kröber, A. Rex et al. // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2013. – Vol. 33, Issue 3. – P. 330–338. doi: 10.1038/jcbfm.2012.185
32. Роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І. С. Чекман, Н. О. Дацюк, О. М. Лук'янова та ін. // *Ліки України*. – 2008. – № 6 (122). – С. 76–81.
33. Eplerenone attenuates cardiac dysfunction and oxidative stress in  $\beta$ -receptor stimulated myocardial infarcted rats / N. M. Reddy, U. B. Mahajan, C. R. Patil et al. // *Am. J. Transl. Res.* – 2015. – Vol. 7, Issue 9. – P. 1602–1611.
34. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats / A. Nishiyama, L. Yao, Y. Nagai et al. // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43, Issue 4. – P. 841–848. doi: 10.1161/01.HYP.0000118519.66430.22
35. An additive effect of eplerenone to ACE inhibitor on slowing the progression of diabetic nephropathy in the db/db mice / G. Zhou, U. Johansson, Xiao-Rong Peng et al. // *Am. J. Transl. Res.* – 2016. – Vol. 8, Issue 3. – P. 1339–1354.
36. Eplerenone inhibits aldosterone-induced CRP generation in rat vascular smooth muscle cells by regulating the MR-ROS-ERK1/2 signal pathway / X. Zhang, J. Liu, X. Pang et al. // *Eur. J. of Inflammation*. – 2017. – Vol. 15, Issue 3. – P. 210–218. doi: 10.1177/1721727x17735261
37. Rabbani, N. Dicarbonyls and glyoxalase in disease mechanisms and clinical therapeutics / N. Rabbani, M. Xue, P. J. Thornalley // *Glycoconj J.* – 2016. – Vol. 33, Issue 4. – P. 513–525. doi: 10.1007/s10719-016-9705-z
38. Carbonyl stress induces hypertension and cardio-renal vascular injury in Dahl salt-sensitive rats / X. Chen, T. Mori, Q. Guo et al. // *Hypertension Res.* – 2013. – Vol. 36, Issue 4. – P. 361–367. doi: 10.1038/hr.2012.204
39. Казимирко, В. К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В. К. Казимирко // *Здоров'я України*. – 2006. – № 98. – С. 21–24.
40. Catalase, at arget of glycation damage in rat liver mitochondria withaging / H. Bakala, M. Hamelin, J. Mary et al. // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2012. – Vol. 1822, Issue 10. – P. 1527–1534. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.016

## REFERENCES

1. Rani, V., Deep, G., Singh, R. K., Palle, K., Yadav, U. C. S. (2016). Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sciences*, 148, 183–193. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002
2. Frijhoff, J., Winyard, P. G., Zarkovic, N., Davies, S. S., Stocker, R., Cheng, D., Ghezzi, P. (2015). Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 23 (14), 1144–1170. doi: 10.1089/ars.2015.6317
3. Berlett, B. S., Stadtman, E. R. (1997). Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress. *Journal of Biological Chemistry*, 272 (33), 20313–20316. doi: 10.1074/jbc.272.33.20313

4. Gubskii, Yu. I. (2015). *Smert kletki: Svobodnye radikaly, nekroz, apoptoz*. Vinnitca: Nova kniga, 360.
5. Davydov, V. V., Bozhkov, A. I. (2014). *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 20 (1), 25–34. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2014\\_20\\_1\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2014_20_1_5)
6. Rabbani, N., Thornalley, P. J. (2015). Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 458 (2), 221–226. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.140
7. Ansari, N. A., Rashid, Z. (2010). *Biomeditsinskaia khimiia*, 56 (2), 168–178.
8. Falcone, C. (2005). Plasma Levels of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and Coronary Artery Disease in Nondiabetic Men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25 (5), 1032–1037. doi: 10.1161/01.atv.0000160342.20342.00
9. Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., Grune, T. (2015). Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*, 5 (1), 194–222. doi: 10.3390/biom5010194
10. Jack, M., Wright, D. (2012). Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Translational Research*, 159 (5), 355–365. doi: 10.1016/j.trsl.2011.12.004
11. Wannamethee, S. G., Welsh, P., Papacosta, O., Ellins, E. A., Halcox, J. P. J., Whincup, P. H., Sattar, N. (2017). Circulating soluble receptor for advanced glycation end product: Cross-sectional associations with cardiac markers and subclinical vascular disease in older men with and without diabetes. *Atherosclerosis*, 264, 36–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.008
12. Jin, H.-B., Yang, Y.-B., Song, Y.-L., Zhang, Y., Li, Y.-R. (2012). Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *Molecular Biology Reports*, 39 (12), 11005–11009. doi: 10.1007/s11033-012-2002-4
13. Zannad, F., Radauceanu, A. (2005). Effect of MR Blockade on Collagen Formation and Cardiovascular Disease with a Specific Emphasis on Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, 10 (1), 71–78. doi: 10.1007/s10741-005-2351-3
14. Belenichev, I. F., Kucherenko L. I. et al. (2012). *Eksperimentalnaia i klinicheskaia fiziologija i biokhimiia*, 2, 7–11.
15. Paronik, V. A., Shaulska, O. E., Diachenko, L. M. et al. (2016). *Visnyk DNU*, 7 (1), 27–31.
16. Buresh, Ya., Bureshova, O., Hiuston, D. P. (1991). *Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniiu mozga i povedeniia*. Moscow: Vysshaia shkola, 352.
17. Ovsiannikova, L. M., Alokhina, S. M., Drobinska, O. V. et al. (1999). *Biokhimični ta bifizyčni metody otsinky porushen okysluvalnoho hemostazu v osib, shcho zaznaly radiatsiinoho vplyvu vnaslidok avarii na ChAES*. Kyiv: ChornobylInterInform, 18.
18. Dubinina, E. E., Burmistrov, S. O., Khodov, D. A. et al. (1995). *Voprosy med. khimii*, 41 (1), 24–26.
19. Shevtsova, A. I., Tkachenko, V. A., Koval, O. A. et al. (2017). Sposib vyznachennia fluorestsiiuichykh kintseyvkh produktiv hlikatsii u plazmi krovi. *Pat. 116929 UA, MPK G 01 N 1/00, 21/39, 21/64, 33/49*; declared 21.12.2016; published. 12.06.2017, № 11.
20. Kostyuk, V. A., Potapovich, A. I., Afanasev, I. B. (1987). *Laboratornoe delo*, 1, 4–9.
21. Vasilev, V. S., Novitskii G. K. et al. (1988). *Laboratornoe delo*, 1, 16–19.
22. Razygraev, A. V. (2004). *Kliniko-laboratornyi konsilium*, 44, 19–22.
23. Krylskii, E. D., Popova, T. N., Kirilova, E. M. (2015). Activity of Glutathione Antioxidant System and NADPH-Generating Enzymes in Rats with Experimental Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 160 (1), 24–27. doi: 10.1007/s10517-015-3089-0
24. Bradford, M. (1976). A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. *Analytical Biochemistry*, 72 (1–2), 248–254. doi: 10.1006/abio.1976.9999
25. Gurova, N. A., Kharitonova, M. V., Panshin, N. G. et al. (2012). *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2, 51–54.
26. Maslov, L. N., Arbutov, A. G., Bachelkhanova, T. S. et al. (2009). *Visnyk THPU*, 3 (81), 16–21.
27. Monich, V. A., Bavrina, A. P., Malinovskaia, S. L. et al. (2015). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*, 2 (2). Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22486>
28. De Mello, W. C. (2006). Beneficial Effect of Eplerenone on Cardiac Remodelling and Electrical Properties of the Failing Heart. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 7 (1), 40–46. doi: 10.3317/jraas.2006.005
29. Zhang, H., Shen, Y., Wang, W. et al. (2015). Rat model of focal cerebral ischemia in the dominant hemisphere. *Int Med*, 8 (1), 504–511.
30. Voskresenskaya, O. N., Zakharova, N. B., Ivanov, M. V. (2017). Mechanisms of development of chronic cerebral ischemia in arterial hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S. S. Korsakova*, 117 (2), 68. doi: 10.17116/jnevro20171172168-71
31. Balkaya, M., Kröber, J. M., Rex, A., Endres, M. (2012). Assessing Post-Stroke Behavior in Mouse Models of Focal Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33 (3), 330–338. doi: 10.1038/jcbfm.2012.185
32. Chekman, I. S., Datsiuk, N. O., Lukianova, O. M. et al. (2008). *Liky Ukrainy*, 6 (122), 76–81.
33. Reddy, N. M., Mahajan, U. B., Patil, C. R. et al. (2015). Eplerenone attenuates cardiac dysfunction and oxidative stress in  $\beta$ -receptor stimulated myocardial infarcted rats. *Am J Transl Res*, 7 (9), 1602–1611.
34. Nishiyama, A., Yao, L., Nagai, Y., Miyata, K., Yoshizumi, M., Kagami, S., Abe, Y. (2004). Possible Contributions of Reactive Oxygen Species and Mitogen-Activated Protein Kinase to Renal Injury in Aldosterone/Salt-Induced Hypertensive Rats. *Hypertension*, 43 (4), 841–848. doi: 10.1161/01.hyp.0000118519.66430.22
35. Zhou, G., Johansson, U., Xiao-Rong, Peng et al. (2016). An additive effect of eplerenone to ACE inhibitor on slowing the progression of diabetic nephropathy in the db/db mice. *Am J Transl Res*, 8 (3), 1339–1354.
36. Zhang, X., Liu, J., Pang, X., Zhao, J., Xu, S., Zhao, J. (2017). Eplerenone inhibits aldosterone-induced CRP generation in rat vascular smooth muscle cells by regulating the MR-Ros-ERK1/2 signal pathway. *European Journal of Inflammation*, 15 (3), 210–218. doi: 10.1177/1721727x17735261
37. Rabbani, N., Xue, M., Thornalley, P. J. (2016). Dicarbonyls and glyoxalase in disease mechanisms and clinical therapeutics. *Glycoconjugate Journal*, 33 (4), 513–525. doi: 10.1007/s10719-016-9705-z
38. Chen, X., Mori, T., Guo, Q., Hu, C., Ohsaki, Y., Yoneki, Y., Ito, S. (2013). Carbonyl stress induces hypertension and cardio-renal vascular injury in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension Research*, 36 (4), 361–367. doi: 10.1038/hr.2012.204
39. Kazimirko, V.K. (2006). *Zdorovia Ukrainy*, 98, 21–24.
40. Bakala, H., Hamelin, M., Mary, J., Borot-Laloi, C., Friguet, B. (2012). Catalase, a target of glycation damage in rat liver mitochondria with aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822 (10), 1527–1534. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.016



**Information about authors:**

Tkachenko V., aspirant, assistant of the Department of Biochemistry and Medical Chemistry, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine". E-mail: paronic@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2231-2913>

**Відомості про авторів:**

Ткаченко В. А., здобувач, викладач кафедри біохімії та медичної хімії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». E-mail: paronic@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2231-2913>

**Сведения об авторах:**

Ткаченко В. А., соискатель, преподаватель кафедры биохимии и медицинской химии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». E-mail: paronic@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2231-2913>

Рекомендована д. біол. н., професором В. М. Кравченко

Надійшла до редакції 15.03.2018 р.