

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2025.01.05

Адреса для листування: Вищий приватний навчальний заклад «Львівський медичний університет», вул. Поліщука 76, Львів, 79018, Україна.

E-mail: alonakovpak88@gmail.com

Надійшла до редакції: 26.03.2025

Прийнята до друку: 04.06.2025

Опублікована: 20.06.2025

ORCID IDs

Ігор Гайдучок:
<https://orcid.org/0009-0003-5355-5851>

Юрій Федоров;
<https://orcid.org/0000-0001-5257-6130>

Тетяна Пастрик:
<https://orcid.org/0000-0002-6329-9607>

Оксана Соутер:
<https://orcid.org/0000-0002-4309-2473>

Віра Гаєвська:
<https://orcid.org/0000-0002-6861-1970>

Альона Ковпак:
<https://orcid.org/0000-0003-3164-1778>

Конфлікт інтересів: усі шестеро авторів заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів: однаково долучилися усі шестеро авторів до підготовки рукопису, його редагування, а також прочитали та схвалили подану версію.

Дозвіл комісії з питань біоетики: це експериментальне дослідження та евтаназію тварин проводили відповідно до міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1985 р.), дослідження проведене в Буковинському державному медичному університеті, засідіння комісії з питань біоетики - протокол № 2 від 18 жовтня 2018 р.

Фінансування: ця стаття була фрагментом бюджетної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології БДМУ «Нові методичні підходи до патогенетичного лікування дисфункції проксимального відділу нефрона за умов розвитку дизрегуляторного патологічного процесу ниркового та позаниркового походження» (термін виконання: 2018 – 2020 роки) номер держреєстрації 0118U001193).



© Всі автори, 2025

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРООКСИДАНТНИЙ СТАТУС У СПОНТАННО-ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Ігор Гайдучок¹, Юрій Федоров¹, Тетяна Пастрик²,
Оксана Соутер³, Віра Гаєвська⁴, Альона Ковпак¹

¹ВПНЗ «Львівський медичний університет», Львів, Україна

²КЗВО «Волинський медичний інститут», Луцьк, Україна

³Swiss Organic Solutions, Цюрих, Швейцарія

⁴Медична клініка MedSpace, Львів, Україна

На сьогодні артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим серцево-судинним захворюванням, яке створює значний ризик інвалідизації внаслідок таких ускладнень, як серцева недостатність, ішемічна хвороба серця та інсульт. Останнім часом біофлавоноїди, зокрема корвітин (комплекс кверцетину з повідоном, у перерахунку на 100% сухої речовини, кверцетину у складі 0.05 г, а повідону з молекулярною масою 7100-11000 – 0.45 г на один флакон 0.5 г), викликали значну зацікавленість дослідників завдяки своїм продемонстрованим антиоксидантним, антиапоптичним і протизапальним властивостям. Комбінований вплив корвітину в поєднанні з антигіпертензивними препаратами у лікуванні артеріальної гіпертензії не був ретельно вивчений, що підкреслює актуальність і мету нашого дослідження.

Мета цього дослідження — визначення потенційних переваг комбінованого застосування корвітину з антигіпертензивними препаратами для покращення стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги при артеріальній гіпертензії.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на щурах зі спонтанною гіпертензією (SHR). Тварин розподіляли на 12 груп спостереження. Дослідні групи отримували раміприл (5 мг/кг), кандесартан (4 мг/кг), корвітин (50 мг/кг) або комбінацію раміприлу із корвітином чи кандесартан із корвітином. Препарати приймали протягом семи днів. Прооксидантно-антиоксидантний статус у серці, печінці та нирках оцінювали, вимірюючи рівні малонового діальдегіду (МДА) та дієнового кон'югату (ДК) разом із активністю

ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПО) і каталази (КТ).

Результати дослідження. Монотерапія раміприлом загострювала патологічні процеси в нирках, серці та печінці, що призводило до зниження рівня ферментів антиоксидантного за-

EFFECT OF COMBINED THERAPY ON THE PRO-OXIDANT STATUS IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION

Ihor Hayduchok¹, Yurii Fedorov¹, Tetyana Pastryk², Oksana Souter³, Vira Gaevska⁴, Alona Kovpak¹

¹Lviv Medical University, Lviv, Ukraine

²Institution of Higher Education Volyn Medical Institute of the Volyn Oblast Council, Lutsk, Ukraine

³Swiss Organic Solutions, Zurich, Switzerland "Swiss Organic Solutions"

⁴Medical Clinic MedSpace, Lviv, Ukraine

Today, arterial hypertension (AH) is the most common cardiovascular disease, posing a significant risk of disability due to complications such as heart failure, ischemic heart disease and stroke. This study examines the effect of quercetin, the active ingredient in Corvitin, which is a member of the group of natural flavonoids with antioxidant, anti-inflammatory and cardioprotective properties. The combined effect of Corvitin in combination with antihypertensive drugs in treating arterial hypertension has not been thoroughly studied, highlighting our study's relevance and purpose.

The aim of the study is to determine the potential benefits of the combined use of corvitin with antihypertensive drugs to improve the state of prooxidant-antioxidant balance in hypertension.

Materials and methods. The study was conducted on spontaneously hypertensive rats (SHR). Animals were divided into 12 observation groups. The experimental groups received ramipril (5 mg/kg), candesartan (4 mg/kg), corvitin (50 mg/kg), or a combination of ramipril and corvitin or candesartan and corvitin. The drugs were taken for seven days. The prooxidant-antioxidant status in the heart, liver, and kidneys was assessed by measuring the levels of malondialdehyde (MDA) and diene conjugate (DC), along with the activity of antioxidant enzymes: superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPO), and catalase (CAT).

Results of the study. Monotherapy with ramipril exacerbated pathological processes in the kidneys, heart and liver, which led to a decrease in the level of antioxidant defense enzymes. While the levels of malondialdehyde and diene conjugate remained unchanged, candesartan treatment showed a more favorable trend towards a decrease in peroxidation products, superoxide dismutase activation, a slight increase in catalase levels, and unchanged glutathione peroxidase activity. Combined therapy with corvitin significantly shifted the prooxidant-antioxidant balance towards an increase in the activity of catalase and superoxide dismutase enzymes while substantially reducing the levels of barbituric acid products. The most pronounced positive changes were observed in the left ventricular myocardium and kidneys when corvitin was administered with candesartan.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2025.01.05

For correspondence: Higher Private Educational Institution "Lviv Medical University," 76 Polishchuka Street, Lviv, Ukraine.

E-mail: alonakovpak88@gmail.com

Received: 26 Mar, 2025

Accepted: Jun 04, 2025

Published: Jun 20, 2025

ORCID IDs

Ihor Hayduchok:

<https://orcid.org/0009-0003-5355-5851>

Yurii Fedorov:

<https://orcid.org/0000-0001-5257-6130>

Tetyana Pastryk:

<https://orcid.org/0000-0002-6329-9607>

Oksana Souter:

<https://orcid.org/0000-0002-4309-2473>

Vira Gaevska:

<https://orcid.org/0000-0002-6861-1970>

Alona Kovpak:

<https://orcid.org/0000-0003-3164-1778>

Conflict of Interest: the authors declare no Conflict of Interest.

Personal contributions of the authors:

All six authors contributed equally to the preparation of the manuscript and its editing, and they read and approved the submitted version.

Permission of the Bioethics Commission:

this experimental study and animal euthanasia were conducted in accordance with the international principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1985), the study was conducted at the Bukovinian State Medical University, meeting of the Bioethics Commission – protocol № 2, dated October 18, 2018.

Funding: This article was a fragment of the budget research work of the Department of Pathological Physiology of BSMU, "New methodological approaches to the pathogenetic treatment of proximal nephron dysfunction in the development of dysregulatory pathological processes of renal and extrarenal origin" (implementation term: 2018–2020) (state registration number 0118U001193).



© All authors, 2025

хисту. Тоді як рівні малонового діальдегіду та дієнового кон'югату залишалися незмінними, лікування кандесартаном показало більш сприятливу тенденцію щодо зменшення продуктів перекисного окиснення, активації супероксиддисмутази, незначного підвищення рівня каталази та збереження незміненої активності глутатіонпероксидази. Комбінована терапія корвітином істотно зрушила прооксидантно-антиоксидантний баланс у бік підвищення активності ферментів каталази та супероксиддисмутази, одночасно помітно знизивши рівні продуктів барбітурової кислоти. Найбільш виразні позитивні зміни простежувалися в міокарді лівого шлуночка та нирках при застосуванні корвітину разом із кандесартаном.

Висновки. Комбіноване застосування корвітину та антигіпертензивних препаратів засвідчило свою користь для загальної прооксидантної антиоксидантної системи. Ця позитивна синергія не тільки знижує артеріальний тиск, але й посилює плейотропні ефекти корвітину.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, ramipril, candesartan, corvitin, комбінована терапія.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) досі є однією з провідних причин серцево-судинних захворювань та смертності у всьому світі. Її клінічні прояви та ускладнення значною мірою залежать від тривалості, ступеня підвищення артеріального тиску та індивідуальних особливостей пацієнтів. Проте навіть при помірно підвищеному тиску можуть виникати незворотні морфологічні зміни в органах-мішенях — серці, мозку, нирках [1, 2]. Підвищений артеріальний тиск істотно підвищує ризик ішемічної хвороби серця, інсульту, серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок [3]. Клінічна значущість цієї проблеми підкреслюється тим, що супутні стани, зокрема метаболічний синдром при ожирінні, є потужними прогностичними факторами розвитку хронічної ішемічної хвороби серця, що підтверджує важливість комплексного впливу на серцево-судинні ризики [4].

Серце — один із найбільш вразливих органів при АГ. У ньому розвивається гіпертрофія міокарда, порушується мікроциркуляція, зростає схильність до ішемії та фіброзу. На тлі коливань тиску зростає продукування активних форм кисню (АФК), накопичується кальцій, запускаються процеси апоптозу, посилюється ушкодження клітинних мембран. Одним із ключових механізмів цих ушкоджень є перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) — процес, у якому утворюються токсичні продукти, такі як малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) та основи Шиффа. Вони ініціюють ендотеліальну дисфункцію, тромбоутворення, прогресування атеросклерозу та структурні зміни в судинах [5–7].

Сучасні дослідження підтверджують, що в основі ендотеліальної дисфункції при артеріальній гіпертензії лежать складні імунозапальні механізми, зокрема за участю адипокінів, що підкреслює комплексний характер патологічного процесу [8].

Незважаючи на наявність широкого спектра антигіпертензивних засобів, АГ часто залишається неконтрольованою. Традиційна фармакотерапія не завжди забезпечує достатній захист органів-мішеней від оксидативного стресу. Особливої уваги заслуговують блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) — раміприл (інгібітор АПФ) і кандесартан (блокатор рецепторів ангіотензину II), що здатні знижувати тиск і частково впливати на процеси ремоделювання серця, судин і зменшення ПОЛ [9–11].

Водночас зростає зацікавлення засобами із плейотропною дією, зокрема антиоксидантами, які могли б додатково зменшити рівень оксидативного стресу. Одним із перспективних препаратів є Корвітин — водорозчинний комплекс флавоноїду кверцетину, що має потужні антиоксидантні, протизапальні, антиперфузійні та ендотеліопротекторні властивості. Він здатен знижувати продукування АФК, активувати ферменти антиоксидантного захисту (каталаза, супероксиддисмутаза), пригнічувати ПОЛ і регулювати запальні маркери [12–16].

Невирішеним залишається питання ефективності поєднання класичних антигіпертензивних засобів із антиоксидантними сполуками, зокрема, наскільки така комбінація здатна впливати на прооксидантно-анти-

Conclusions. The combined use of corvitin and antihypertensive drugs has been shown to be beneficial for the overall pro-oxidant antioxidant system. This positive synergy reduces blood pressure and enhances the pleiotropic effects of corvitin.

Key words: Arterial hypertension, lipid peroxidation, antioxidant protection, ramipril, candesartan, corvitin, combined therapy.

Introduction

Arterial hypertension (AH) remains one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality worldwide. Its clinical manifestations and complications largely depend on the duration; degree of blood pressure increase and individual characteristics of patients. However, even with moderately elevated blood pressure, irreversible morphological changes can occur in the target organs—heart, brain, and kidneys [1, 2]. High blood pressure significantly increases the risk of coronary heart disease, stroke, heart failure, and chronic kidney disease [3]. The clinical significance of this problem is underlined by the fact that comorbidities, in particular metabolic syndrome in obesity, are powerful prognostic factors for the development of chronic coronary heart disease, which confirms the importance of a comprehensive impact on cardiovascular risks [4].

The heart is one of the most vulnerable organs in hypertension. It develops myocardial hypertrophy, impaired microcirculation, and greater susceptibility to ischemia and fibrosis. Against pressure fluctuations, reactive oxygen species (ROS) production increases, calcium accumulates, apoptosis processes are triggered, and cell membrane damage increases. One of the key mechanisms behind this damage is lipid peroxidation (LPO), a process that produces toxic products such as malondialdehyde (MDA), dyne conjugates (DC) and Schiff bases. They initiate endothelial dysfunction, thrombosis, atherosclerosis progression, and structural changes in blood vessels [5-7].

Modern studies confirm that endothelial dysfunction in hypertension is based on complex immunoinflammatory mechanisms, in particular, involving adipokines, which emphasises the complex nature of the pathological process [8].

Despite the availability of a wide range of antihypertensive drugs, hypertension often remains uncontrolled. Conventional pharmacotherapy does not always provide sufficient protection of target organs from oxidative stress. Particularly noteworthy are the renin-angiotensin system (RAS) blockers ramipril (ACE inhibitor) and candesartan (angiotensin II receptor blocker), which can lower blood pressure and partially affect the processes of heart and vascular remodeling and reduce lipid peroxidation [9-11].

At the same time, there is a growing interest in drugs with pleiotropic effects, particularly antioxidants, which could further reduce oxidative stress. One of the most promising drugs is Corvitin, a water-soluble complex of the flavonoid quercetin, which has powerful antioxidant, anti-inflammatory, anti-perfusion and endothelioprotective properties. It is able to reduce ROS production, activate antioxidant defense enzymes (catalase, superoxide dismutase), inhibit lipid peroxidation and regulate inflammatory markers [12-16].

The question of the effectiveness of combining classical antihypertensive drugs with antioxidant compounds remains unresolved, particularly to what extent such a combination can affect the prooxidant-antioxidant balance in target organs. Data on such combinations' synergistic or mutually reinforcing effects on the morphological and functional state of tissues in hypertension are limited and contradictory. There is insufficient evidence to clearly define the therapeutic value of Corvitin combined with ramipril or candesartan in the model of spontaneous hypertension.

The aim of our study was to evaluate the effect of combined therapy with ramipril and corvitin or candesartan and corvitin on the pro-oxidant antioxidant system in the heart, liver and kidneys of spontaneously hypertensive rats (SHR series).

оксидантну рівновагу в органах-мішенях. Дані про синергічну або взаємно підсилювальну дію таких поєднань на морфофункціональний стан тканин при гіпертензії – обмежені та суперечливі. Немає достатньо доказів, які б дали можливість чітко визначити терапевтичну цінність комбінованого застосування Корвітину з раміприлом або кандесартаном у моделі спонтанної гіпертензії.

Метою нашого дослідження було оцінити вплив комбінованої терапії раміприлом і корвітином або кандесартаном і корвітином на прооксидантну антиоксидантну систему в серці, печінці та нирках щурів зі спонтанною гіпертензією (серія SHR).

Методи дослідження

Дослідження проводили на 96 лабораторних щурах лінії SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) масою 265.0–285.0 г, отриманих із розплідника лабораторних тварин «Біомодельсервіс» (м. Київ). Вибір саме цієї лінії зумовлений її високою науковою цінністю: за динамікою підвищення артеріального тиску, морфофункціональними змінами серцево-судинної системи та розвитком ускладнень ці тварини є вірогідною моделлю первинної гіпертензії людини [17].

Після транспортування щури пройшли 14-денний період акліматизації в умовах віварію, що відповідають міжнародним стандартам утримання лабораторних тварин: температура 20–25°C, відносна вологість повітря – до 50%, природне освітлення, утримання у стандартних пластикових клітках з доступом до води та стандартного раціону. Протягом усього періоду експерименту тварини отримували однакове харчування.

Усі тварини були поділені на 10 експериментальних груп, кожна з яких містила самців і самок порівну:

Контрольна група (1): тварини SHR, які отримували лише 0.9% розчин натрію хлориду внутрішньошлунково (0.2 мл/200 г маси тіла).

- Групи 2 та 3: щури, яким вводили раміприл.
- Групи 4 та 5: щури, що отримували кандесартан.
- Групи 6 та 7: тварини, яким вводили корвітин.

- Групи 8 та 9: тварини, які отримували комбіновану терапію кандесартаном і корвітином.
- Групи 10 та 11: комбіноване введення раміприлу й корвітину.

Визначення доз препаратів здійснювали за методом видового перерахунку, згідно з формулою Ю. Р. Риболовлева: доза для людини (мг/кг) / 0.45 = доза для щура (мг/кг) / 1.89, що дає змогу адаптувати дози для дрібних лабораторних тварин із урахуванням міжвидових метаболічних відмінностей.

У результаті:

- доза кандесартану склала 0.5 мг/кг маси тіла;
- раміприлу — 0.4 мг/кг;
- корвітину — 50 мг/кг.

Раміприл і кандесартан вводили внутрішньошлунково з використанням гнучкого шлункового зонда один раз на добу протягом 7 днів. Корвітин вводили внутрішньовенно у хвостову вену. При комбінованій терапії корвітин застосовували окремо від антигіпертензивних препаратів, щоби уникнути можливого фармакокінетичного конфлікту.

Для оцінювання рівня перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) вивчали концентрації дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові та гомогенатах тканин (міокард, печінка, нирки). Вміст МДА визначали із застосуванням спектрофотометрії через утворення забарвленого комплексу з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). ДК визначали методом екстрагування з подальшим вимірюванням оптичної густини гексанового шару, отриманого після змішування з ізопропанолом.

Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю таких ферментів: супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГПО).

Для цього готували гомогенати зразків тканин (міокард, печінка, нирки) з використанням скляного гомогенізатора з тефлоновим пестиком у співвідношенні 1:10 (тканина:буфер), з подальшим центрифугуванням при 3000 об/хв протягом 10 хвилин для отримання супернатанту. Біохімічні дослідження виконували на спектрофотометрі СФ-46

Research methodology

The study was performed on 96 SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) rats weighing 265.0–285.0 g obtained from the Biomodel-service laboratory animal nursery (Kyiv). The choice of this particular line is due to its high scientific value. In terms of the dynamics of blood pressure increase, morphological and functional changes in the cardiovascular system and the development of complications, these animals are a reliable model of human primary hypertension [17].

After transportation, rats underwent a 14-day acclimatization period in vivarium conditions that meet international standards for keeping laboratory animals: temperature 20–25°C, relative humidity up to 50%, natural light, and maintenance in standard plastic cages with access to water and a standard diet. Animals received the same diet throughout the experiment.

All animals were divided into 10 experimental groups, each of which contained males and females in equal numbers:

Control group (1): SHR animals receiving only 0.9% sodium chloride solution intragastrically (0.2 ml/200 g body weight).

- Groups 2 and 3: rats treated with ramipril.
- Groups 4 and 5: rats treated with candesartan.
- Groups 6 and 7: animals treated with corvitin.
- Groups 8 and 9: animals treated with combined therapy with candesartan and corvitin.
- Groups 10 and 11: combined administration of ramipril and corvitin.

Drug doses were determined by the method of species conversion, according to the formula of Rybolovlev: dose for humans (mg/kg) / 0.45 = dose for rats (mg/kg) / 1.89, which allows for the adaptation of doses for small laboratory animals, taking into account interspecies metabolic differences.

Results:

- the dose of candesartan was 0.5 mg/kg body weight;
- ramipril—0.4 mg/kg;
- corvitin—50 mg/kg.

Ramipril and candesartan were administered intragastrically using a flexible gastric tube once daily for 7 days. Corvitin was administered intravenously into the tail vein. In combination therapy, corvitin was administered separately from antihypertensive drugs to avoid possible pharmacokinetic conflict.

To assess the level of lipid peroxidation (LPO), the concentrations of diene conjugates (DC) and malondialdehyde (MDA) in blood plasma and tissue homogenates (myocardium, liver, kidneys) were studied. The MDA content was determined by spectrophotometry due to the formation of a colored complex with thiobarbituric acid (TBA). DC was determined by extraction with subsequent measurements of the optical density of the hexane layer obtained after mixing with isopropanol.

The state of the antioxidant system was assessed by the activity of the following enzymes: superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX).

For this purpose, homogenates of tissue samples (myocardium, liver, kidney) were prepared using a glass homogenizer with a Teflon pestle in a ratio of 1:10 (tissue:buffer), followed by centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes to obtain a supernatant. Biochemical studies were performed on a spectrophotometer SF-46 (manufactured by LOMO, USSR), which allows photometric measurements in the visible and ultraviolet wavelength range (190–1100 nm), according to the method described by Magalas et al. The results of DC and MDA were expressed as nmol/mg of protein, which was determined by the Lowry method.

The arithmetic mean (M) and the standard error of the mean ($\pm m$) were estimated for the statistical processing of study results. StatSoft (USA) and Stat Graf software were used to process the results. To determine the significance of differences between the values in the control and experimental groups, the paired Student's t-test was used, and changes at the level of $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

All animal procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Eu-

(виробництво — ЛОМО, СРСР), який дає змогу проводити фотометричні вимірювання у видимому та ультрафіолетовому діапазоні довжин хвиль (190–1100 нм), згідно з методикою, описаною Магальясом та ін. (2001). Результати ДК та МДА наводили у нмоль/мг білка, який визначали за методом Лоурі.

Для статистичного опрацювання отриманих результатів дослідження виконували оцінку середнього арифметичного значення (M) та середньої похибки середнього ($\pm m$). Для опрацювання результатів використовували програмне забезпечення StatSoft (USA) та Stat Graf. Для визначення вірогідності відмінностей між показниками в контрольних і дослідних групах застосовували парний t-критерій Стьюдента, статистично значущими вважали зміни при рівні $p \leq 0.05$.

Усі процедури з тваринами проводили згідно з етичними стандартами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що їх

використовують з метою експериментальних і наукових досліджень (Страсбург, 1985).

Результати дослідження.

Лікування щурів SHR раміприлом у серці щурів не впливало на вміст МДА, неістотно знижувало рівень дієнових кон'югатів у 1.02 раза при зниженні активності каталази в 1.07 раза, глутатіонпероксидази в 1.1. Лікування кандесартаном знижувало рівень окислювальних продуктів МА в 1.81 та ДК в 1.87 раза. Рівень СОД підвищився у 1.5 раза при незмінному рівні ГПО та СТ. Комбінована терапія раміприлом і корвітином знижувала рівень МДА в 1.82 раза і ДК в 1.42 раза порівняно з групою тварин, які отримували монотерапію раміприлом. Підвищилась активність ферментів антиоксидантного захисту: СОД – в 1.78 раза, ГПО – в 1.17 раза та КАТ – в 1.18 раза. Комбінована терапія кандесартаном і корвітином знижувала рівень продуктів перекисного окиснення МА у 2.9 раза та ДК у 2 рази порівняно з контрольною

Таблиця 1

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

Групи щурів	Малоновий диальдегід, ммоль/л	Дієнові кон'югати (нмоль/мг білок)	Супероксид дисмутаза (одиниця/хв-мг білка)	Глутатіон пероксидаза, ммоль/л	Каталаза, ммоль/л
у серці щурів лінії SHR					
самки	0.057 ± 0.004	0.815 ± 0.023	0.444 ± 0.005	0.721 ± 0.021	0.508 ± 0.002
самці	0.056 ± 0.002	0.811 ± 0.021	0.438 ± 0.001	0.724 ± 0.011	0.509 ± 0.003
у серці щурів SHR (раміприл)					
самки	0.052 ± 0.001	0.796 ± 0.013	0.440 ± 0.005	0.644 ± 0.016 *	0.473 ± 0.007
самці	0.049 ± 0.001	0.799 ± 0.011	0.441 ± 0.001	0.646 ± 0.032 *	0.479 ± 0.011
у серці щурів лінії SHR (кандесартан)					
самки	0.028 ± 0.001*	0.432 ± 0.017 *	0.663 ± 0.05 *	0.662 ± 0.012	0.415 ± 0.009
самці	0.031 ± 0.001*	0.411 ± 0.011 *	0.668 ± 0.05*	0.664 ± 0.011	0.419 ± 0.002
у серці щурів лінії SHR (корвітин)					
самки	0.022 ± 0.002*	0.267 ± 0.012*	0.578 ± 0.012*	0.462 ± 0.009*	0.345 ± 0.009
самці	0.028 ± 0.007*	0.389 ± 0.0115*	0.678 ± 0.016*	0.478 ± 0.007*	0.56 ± 0.012
у серці щурів лінії SHR (раміприл + корвітин)					
самки	0.032 ± 0.001**	0.596 ± 0.013 **	0.778 ± 0.003 **	0.799 ± 0.006 **	0.544 ± 0.012***
самці	0.039 ± 0.002 **	0.588 ± 0.012 **	0.769 ± 0.001 **	0.797 ± 0.022**	0.555 ± 0.009***
у серці щурів лінії SHR (кандесартан + корвітин)					
самки	0.019 ± 0.001***	0.419 ± 0.017 ***	0.818 ± 0.04 ***	0.887 ± 0.012***	0.599 ± 0.004
самці	0.022 ± 0.001***	0.428 ± 0.011***	0.829 ± 0.027***	0.899 ± 0.016***	0.592 ± 0.009

Примітки. Наведені корекції порівнювали з контрольною групою: * - стосовно тварин SHR; ** - стосовно тварин SHR (раміприл); *** - стосовно тварин SHR (кандесартан); зміни при $p \leq 0.05$ вважали статистично значущими.

European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Scientific Purposes (Strasbourg, 1985).

Results

Treatment of SHR rats with ramipril in the heart did not affect the content of MDA, slightly reduced the level of diene conjugates by 1.02 times, with a decrease in catalase activity by 1.07 times and glutathione peroxidase by 1.1 times. Candesartan treatment reduced the level of oxidative products of MA by 1.81 times and DC by 1.87 times. The level of SOD increased by 1.5 times with unchanged levels of GPO and ST. Combined therapy with ramipril and corvutin reduced the level of MDA by 1.82 times and DC by 1.42 times compared with the group of animals treated with ramipril monotherapy. The activity of antioxidant defense enzymes increased: SOD—by 1.78 times, GPO—by 1.17 times and CAT—by 1.18 times. Combined therapy with candesartan and corvutin reduced the level of MA peroxidation products by 2.9 times and DC by 2 times

compared with the control group. The positive dynamics of prooxidant-antioxidant restructuring were maintained in the combined therapy with this drug and corvutin. The level of all antioxidant enzymes was significantly increased compared to the control group and the group of animals treated with candesartan alone (Table 1).

In the kidneys of SHR rats, ramipril administration did not affect the MDA content, reduced the level of DC by 1.1 times and did not affect the activity of antioxidant enzymes. Treatment with candesartan reduced the level of oxidative products of MA by 1.45 and DC by 1.67 times. The activity of SOD increased by 1.26 times, and the level of other antioxidant enzymes, GPO and CAT, even decreased. Treatment with ramipril and corvutin reduced the level of MDA by 1.67 times and SOD by 1.89 times compared with the control group and animals treated with ramipril. The activity of all antioxidant defense enzymes increased slightly: SOD—by 1.14 times, GPO—by 1.05

Table 1

Content of lipid peroxidation products and activity of antioxidant defense enzymes in the heart of SHR rats and under treatment with ramipril, candesartan, and corvutin ($M \pm m$, $n=8$)

Groups of rats	Malonovyy dialdehyde, mmol/l	To Dienov conjugates (nmol /mg protein)	Superoxide dismutase (unit/ min·mg protein)	Glutathione peroxidase, mmol/l	Catalase, mmol/l
In the heart of SHR rats					
females	0.057 ±0.004	0.815 ± 0.023	0.4 44 ±0.005	0.72 1 ± 0.021	0.508 ± 0.002
males	0.056 ±0.002	0.811 ± 0.021	0.43 8 ± 0.001	0.72 4 ± 0.011	0.509 ± 0.003
In the heart of SHR rats (ramipril)					
females	0.052 ±0.001	0.796 ± 0.013	0.44 0 ± 0.005	0.64 4 ±0.016 *	0.473 ± 0.007
males	0.49 ±0.00 1	0.799 ± 0.011	0.44 1 ± 0.001	0.64 6 ± 0.032 *	0.479 ± 0.011
In the heart of SHR rats (candesartan)					
females	0.02 8 ±0.001*	0.432 ± 0.017*	0.66 3 ±0.05*	0.66 2 ± 0.012	0.415 ± 0.009
males	0.031 ±0.001*	0.411 ± 0.011*	0.66 8 ±0.05*	0.664 ± 0.011	0.419 ± 0.002
In the heart of SHR rats (corvutin)					
females	0.022 ±0.002*	0.267 ± 0.01 12 *	0.578 ±0.0 12 *	0.462 ± 0.009*	0.34 5 ± 0.009
males	0.028 ±0.007*	0.389 ± 0.0115 *	0, 678 ±0.0 16 *	0.478 ± 0.007*	0.567 ± 0.012
In the heart of SHR rats (ramipril + corvutin)					
females	0.032 ±0.001**	0.596 ± 0.013**	0.778 ± 0.003**	0.79 9 ±0.006**	0.544 ± 0.012***
males	0.039 ±0.002**	0.588 ± 0.012**	0.769 ± 0.001**	0.797 ± 0.022**	0.555 ± 0.009***
In the heart of SHR rats (candesartan + corvutin)					
females	0.019±0.001***	0.419 ± 0.017***	0.818 ±0.0 14***	0.887 ±0.012***	0.599 ± 0.004
males	0.022±0.001***	0.428 ± 0.011***	0.829 ± 0.027***	0.899 ± 0.016***	0.592 ± 0.009

Notes. Correction data were compared with the control group: * — relative to SHR animals, ** — relative to SHR animals (ramipril), *** — relative to SHR animals (candesartan), changes at $P \leq 0.05$ were considered statistically significant.

групою. Позитивна динаміка прооксидантно-антиоксидантної перебудови зберігалася при комбінованій терапії цим препаратом із корвітином. Рівень усіх антиоксидантних ферментів значно підвищувався порівняно з контрольною групою та групою тварин, які отримували лише кандесартан (табл. 1).

У нирках щурів SHR введення раміприлу не впливало на вміст МДА, знижувало рівень ДК в 1.1 раза та не впливало на активність антиоксидантних ферментів. Лікування кандесартаном знижувало рівень окисних продуктів МА в 1.45 та ДК в 1.67 раза. Активність СОД підвищилася в 1.26 раза, рівень інших антиоксидантних ферментів ГПО і КТ навіть знизився. Лікування раміприлом і корвітином знижувало рівень МДА в 1.67 раза і СОД в 1.89 раза порівняно з контрольною групою і тваринами, які отримували раміприл. Дещо підвищилась активність усіх ферментів антиоксидантного захисту: СОД – в 1.14 раза, ГПО – в 1.05 раза при незмінному рівні КТ. Комбінована терапія кандесартаном і корві-

тином знижувала рівень продуктів перекисного окиснення МА у 2.9 раза та ДК у 2 рази порівняно з контрольною групою. Комбінована терапія кандесартаном і корвітином достовірно знизила рівень МА в 2.2 раза і рівень ДК в 1.79 раза. Рівень усіх антиоксидантних ферментів СОД вірогідно підвищувався в 1.4 раза, ГПО в 1.22 раза і КТ в 1.1 раза порівняно з контрольною групою та групою тварин, які отримували лише кандесартан (табл. 2).

Монотерапія раміприлом і кандесартаном у печінці щурів SHR вірогідно знижувала рівень МДА в 1.35 і 1.45 раза відповідно. Рівень ДК знизився в 1.14 раза за незмінної або зниженої активності антиоксидантних ферментів. Комбінована терапія раміприлом і корвітином знижувала МДА в 1.72 і ДК в 1.89 раза порівняно з групою контрольних тварин, активність СОД, ГПО і КТ підвищувала відповідно в 1.13, 1.14, 1.12 раза.

На тлі комбінованої терапії кандесартаном і корвітином виявлені значні зміни проокси-

Таблиця 2

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

Групи щурів	Малоновий діальдегід, ммоль/л	Дієнові кон'югати (нмоль/мг білок)	Супероксид дисмутаза (одиниця/хв·мг білка)	Глутатіон пероксидаза, ммоль/л	Каталаза, ммоль/л
у нирках щурів SHR					
самки	0.216 ± 0.008	1.671 ± 0.02	0.546 ± 0.005	0.563 ± 0.021	0.488 ± 0.012
самці	0.215 ± 0.11	1.678 ± 0.021	0.539 ± 0.001	0.569 ± 0.011	0.492 ± 0.013
у нирках щурів 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 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 SHR (корвітин)					
самки	0.089 ± 0.003*	1.076 ± 0.009*	0.456 ± 0.024*	0.245 ± 0.004*	0.396 ± 0.011
самці	0.098 ± 0.002*	1.123 ± 0.009	0.543 ± 0.008*	0.346 ± 0.009*	0.425 ± 0.012
у нирках щурів SHR (раміприл + корвітин)					
самки	0.125 ± 0.001***	0.866 ± 0.013***	0.625 ± 0.024	0.596 ± 0.046	0.493 ± 0.012
самці	0.1265 ± 0.006***	0.859 ± 0.011***	0.638 ± 0.048	0.599 ± 0.023	0.495 ± 0.013
у нирках щурів SHR (кандесартан + корвітин)					
самки	0.099 ± 0.004***	0.931 ± 0.017***	0.789 ± 0.014***	0.690 ± 0.012	0.512 ± 0.011
самці	0.094 ± 0.007***	0.920 ± 0.011***	0.791 ± 0.027***	0.678 ± 0.015	0.513 ± 0.009

Примітки. Наведені корекції порівнювали з контрольною групою: * - стосовно тварин SHR; ** - стосовно тварин SHR (раміприл); *** - стосовно тварин SHR (кандесартан); зміни при $p \leq 0.05$ вважали статистично значущими.

times with an unchanged level of CT. Combined therapy with candesartan and corvutin reduced the level of MA peroxidation products by 2.9 times and DC by 2 times compared with the control group. Combined therapy with candesartan and corvutin significantly reduced the level of MA by 2.2 times and the level of DC by 1.79 times. The level of all antioxidant enzymes SOD was significantly increased by 1.4 times, GPO by 1.22 times and CAT by 1.1 times compared to the control group and the group of animals treated with candesartan alone (Table 2).

Monotherapy with ramipril and candesartan in the liver of SHR rats significantly reduced the level of MDA by 1.35 and 1.45 times, respectively. The level of DC decreased by 1.14 times with unchanged or reduced activity of antioxidant enzymes. Combined therapy with ramipril and corvutin reduced MDA by 1.72 and DC by 1.89 times compared with the group of control animals and increased the activity of

SOD, GPO and CAT by 1.13, 1.14, and 1.12 times, respectively.

In the background of combined therapy with candesartan and corvutin, significant changes in the prooxidant-antioxidant system were observed, increasing the level of antioxidant enzymes and decreasing the production of barbituric acid. All the values obtained were highly significant (Table 3).

Discussions

The study revealed that the combined use of ramipril with corvutin was accompanied by a pronounced positive effect on the functional state of the kidneys and hemodynamic parameters in animals with hypertension. In particular, a significant increase in renal blood flow was observed, which is likely to be associated with the inhibition of angiotensin-dependent constriction of efferent arteries and the reduction of oxidative stress in renal tissue. Similar results were demonstrated by

Table 2

Content of lipid peroxidation products and activity of antioxidant defense enzymes in SHR kidneys and under treatment with ramipril, candesartan and corvutin (M±m, n=8)

Groups of rats	Malonov yy dialdehyde, mmol/l	To Dienov conjugates (nmol /mg protein)	Superoxide dismutase (unit/ min·mg protein)	Glutathione peroxidase, mmol/l	Catalase, mmol/l
In the kidneys of SHR rats					
females	0.216 ± 0.008	1.671 ± 0.02	0.5 46 ±0.005	0.56 3 ± 0.021	0.488 ± 0.012
males	0.215 ± 0.011	1.678 ± 0.021	0.539 ± 0.001	0.56 9 ± 0.011	0.492 ± 0.013
In the kidneys of SHR rats (ramipril)					
females	0.21 1 ±0.003	1.515 ± 0.011	0.53 5 ±0.005	0.568 ± 0.036	0.443 ± 0.011
males	0.209 ± 0.004	1.518 ± 0.012	0.539 ± 0.001	0.570 ± 0.033	0.445 ± 0.012
in the kidneys of SHR rats (candesartan)					
females	0.14 9 ±0.002*	1.031 ± 0.014*	0.690 ± 0.035*	0.535 ± 0.014	0.406 ± 0.011
males	0.145 ± 0.001*	1.030 ± 0.012*	0.698 ± 0.025*	0.539 ± 0.012	0.405 ± 0.012
In the kidneys of SHR rats (corvutin)					
females	0.089 ±0.003*	1.076 ± 0.009*	0.456 ± 0.0 24*	0.245 ± 0.004*	0.396 ± 0.011
males	0.098 ± 0.002*	1,123 ± 0.009	0.543 ± 0.008*	0.346 ± 0.009*	0.425 ± 0.012
In the kidneys of SHR rats (ramipril + corvutin)					
females	0.125 ±0.001***	0.866 ±0.013***	0.625 ±0.024	0.59 6 ± 0.046	0.493 ± 0.012
males	0.1265 ± 0.006***	0.859 ±0.011***	0.638 ±0.048	0.599 ± 0.023	0.495 ± 0.013
In the kidneys of SHR rats (candesartan + corvutin)					
females	0.099 ±0.004****	0.931 ±0.017****	0.789 ± 0.014****	0.690 ± 0.012	0.512 ± 0.011
males	0.0 94 ±0.007****	0.920 ±0.011****	0.791 ± 0.027****	0.678 ± 0.015	0.513 ± 0.009

Notes. Correction data were compared with the control group: * — relative to SHR animals, ** — relative to SHR animals (ramipril), *** — relative to SHR animals (candesartan), changes at P £ 0.05 were considered statistically significant.

Таблиця 3

**Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів
та активність ферментів антиоксидантного захисту в печінці щурів SHR
та при лікуванні раміприлом, кандесартаном і корвітином (M±m, n=8)**

Групи щурів	Малоновий диальдегід, ммоль/л	Дієнові кон'югати (нмоль/мг білок)	Супероксид дисмутаза (одиниця/ хв-мг білка)	Глутатіон пероксидаза, ммоль/л	Каталаза, ммоль/л
у печінці щурів SHR					
самки	0.13 2 ± 0.07	1.131 ± 0.02	0.501 ± 0.017	0.63 3 ± 0.02 1	0.570 ± 0.01
самці	0.13 3 ± 0.005	1.121 ± 0.002	0.505 ± 0.012	0.62 2 ± 0.011	0.568 ± 0.001
у печінці щурів 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 ± 0.0 12	0.539 ± 0.014*
у печінці щурів SHR (кандесартан)					
самки	0.086 ± 0.004*	0.987 ± 0.001*	0.514 ± 0.006	0.617 ± 0.015	0.536 ± 0.018
самці	0.087 ± 0.002*	0.999 ± 0.004*	0.512 ± 0.00 8	0 , 620 ± 0.012	0.539 ± 0.014
у печінці щурів SHR (корвітин)					
самки	0.047 ± 0.001*	0.89 ± 0.002*	0.498 ± 0.003	0.598 ± 0.005	0.523 ± 0.008
самці	0.056 ± 0.002*	0.97 ± 0.003*	0.479 ± 0.002	0 , 578 ± 0.015	0.543 ± 0.011
у печінці щурів SHR (раміприл+корвітин)					
самки	0.075 ± 0.001**	0.995 ± 0.013**	0.699 ± 0.024**	0.652 ± 0.046	0.631 ± 0.002**
самці	0.076 ± 0.006**	0.996 ± 0.011**	0.69 8 ± 0.048**	0.65 8 ± 0.023	0.632 ± 0.003**
у печінці щурів SHR (кандесартан+корвітин)					
самки	0.042 ± 0.001***	0.861 ± 0.001***	0.792 ± 0.014***	0.717±0,007***	0.69 8 ± 0.012 ***
самці	0.044 ± 0.002***	0.868 ± 0.002***	0.772 ± 0.011***	0.705 ± 0.009***	0.696 ± 0.014***

Примітки. Наведені корекції порівнювали з контрольною групою: * - стосовно тварин SHR; ** - стосовно тварин SHR (раміприл); *** - стосовно тварин SHR (кандесартан); зміни при $p \leq 0.05$ вважали статистично значущими.

дантно-антиоксидантної системи з підвищенням рівня антиоксидантних ферментів і зниженням продукування барбітурової кислоти. Усі отримані значення були високо значущими (табл. 3).

Обговорення

У ході дослідження було виявлено, що комбіноване застосування раміприлу з корвітином супроводжується виразним позитивним ефектом на функціональний стан нирок та гемодинамічні показники у тварин з гіпертензією. Зокрема, простежувалося вірогідне посилення ниркового кровотоку, що, ймовірно, пов'язане з пригніченням ангіотензинзалежного звуження еферентних артерій і зменшенням оксидативного стресу в нирковій тканині. Схожі результати були продемонстровані у роботах Televiak A.T. et al. (2018), які засвідчили, що пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи (РААС) супроводжується покращенням перфузії ниркової тканини завдяки вазодилата-

ції [18]. Така терапія також забезпечувала нормалізацію системного артеріального тиску, що свідчить про синергічну дію препаратів на РААС та судинний тонус, зі схожістю до результатів, отриманих Georgiou N et al. (2023), де доведено потенціал комбінованої блокади РААС для підвищення ефективності антигіпертензивної терапії [19].

Кандесартан, як селективний блокатор рецепторів ангіотензину II типу AT₁, проявив нефропротекторні властивості, зокрема сприяв зниженню протеїнурії та екскреції загального білка з сечою, а також запобігав розвитку гломерулярного склерозу. В аналогічному дослідженні Di Petrillo A et al. (2022) було виявлено, що кандесартан зменшує прогресування нефропатії, особливо у пацієнтів із діабетичною нефропатією [20]. Ефект посилювався при його комбінації з корвітином — водорозчинною формою кверцетину із виразною антиоксидантною дією. За даними Kumar V. (2017), кверцетин воло-

Table 3

**Content of lipid peroxidation products
and activity of antioxidant defense enzymes in SHR liver
and under treatment with ramipril, candesartan and corvitin (M±m, n=8)**

Groups of rats	Malonov yy dialdehyde, mmol/l	To Dienov conjugates (nmol /mg protein)	Superoxide dismutase (unit/ min-mg protein)	Glutathione peroxidase, mmol/l	Catalase, mmol/l
In the liver of SHR rats					
females	0.13 2 ±0.07	1.131 ± 0.02	0.501 ± 0.017	0.63 3 ± 0.021	0.5 70 ±0.01
males	0.13 3 ±0.005	1.121 ± 0.002	0.505 ± 0.012	0.62 2 ± 0.011	0.5 68 ± 0.001
In the liver of SHR rats (ramipril)					
females	0.097±0.001*	1.115 ± 0.011	0.502 ± 0.005	0.626±0.028	0.549±0.024*
males	0.09 9 ±0.001*	1.108 ± 0.009	0.507 ± 0.002	0.6 15 ±0.012	0.5 3 9±0.014*
In the liver of SHR rats (candesartan)					
females	0.086 ±0.004*	0.9 87 ±0.001*	0.514 ± 0.006	0.617 ± 0.015	0.536 ± 0.018
males	0.087 ±0.002*	0.999 ± 0.004*	0.512 ± 0.008	0,620 ± 0.012	0.539 ± 0.014
In the liver of SHR rats (corvitin)					
females	0.047 ±0.001*	0.89 ±0.002*	0.498 ± 0.003	0.598 ± 0.005	0.523 ± 0.008
males	0.056 ±0.002*	0.9 7 ± 0.003*	0.479 ± 0.002	0.578 ±0.015	0.543 ± 0.011
In the liver of SHR rats (ramipril+corvitin)					
females	0.075 ±0.001**	0.995 ± 0.013**	0.699 ±0.024**	0.65 2 ± 0.046	0.631 ± 0.002**
males	0.076 ±0.006**	0.996 ± 0.011**	0.69 8 ±0.048**	0.65 8 ± 0.023	0.632 ± 0.003**
In the liver of SHR rats (candesartan+corvitin)					
females	0.042 ±0.001***	0.861 ±0.001***	0.792 ±0.014***	0.7 17 ±0.007***	0.69 8 ±0.012***
males	0.044 ±0.002***	0.868 ± 0.002***	0.772 ± 0.011***	0.705 ± 0.009***	0.696 ± 0.014***

Notes. Correction data were compared with the control group: * — relative to SHR animals, ** — relative to SHR animals (ramipril), *** — relative to SHR animals (candesartan), changes at P £ 0.05 were considered statistically significant.

Televiak A.T. et al. (2018), who showed that inhibition of the renin-angiotensin system (RAAS) activity was accompanied by improved renal tissue perfusion due to vasodilation [18]. Such therapy also ensured the normalization of systemic blood pressure, indicating a synergistic effect of drugs on RAAS and vascular tone, similar to the results obtained by Georgiou N et al. (2023), who proved the potential of combined RAAS blockade to improve the effectiveness of antihypertensive therapy [19].

Candesartan, as a selective angiotensin II type AT₁ receptor blocker, has shown nephroprotective properties. In particular, it helped reduce proteinuria and urinary total protein excretion and prevented the development of glomerular sclerosis. In a similar study by Di Petrillo A et al. (2022), candesartan was shown to reduce the progression of nephropathy, especially in patients with diabetic nephropathy [20]. The effect was enhanced by its combination with

corvitin, a water-soluble form of quercetin with a pronounced antioxidant effect. According to Kumar V. (2017), quercetin has a wide range of biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory and angioprotective properties that potentially improve the morphological and functional state of the kidneys [21]. This combination demonstrated the ability to minimize the morphological manifestations of glomerular damage, reducing the intensity of fibrosis and degenerative-dystrophic changes, which is consistent with the results of Mishchenko T. et al. (2017), where a similar combination helped to reduce the expression of fibrotic markers such as TGF-β₁ and α-SMA [20; 21].

In the liver tissue, all the applied therapeutic regimens demonstrated a certain improvement in the morphological structure: reduction of dystrophic changes, edema, and necrosis of hepatocytes. However, none of the combinations led to a complete restoration of the tissue structure to a state close to the

діє широким спектром біологічної активності, включно з антиоксидантними, протизапальними та ангіопротекторними властивостями, що потенційно покращують морфофункціональний стан нирок [21]. Таке поєднання демонструвало здатність мінімізувати морфологічні прояви ураження клубочків, зменшуючи інтенсивність фіброзу та дегенеративно-дистрофічних змін, що узгоджується з результатами досліджень Mishchenko T. et al. (2017), де схожа комбінація сприяла зменшенню експресії фібротичних маркерів, таких як TGF- β 1 та α -SMA [20; 21].

У печінковій тканині всі застосовані терапевтичні схеми демонстрували певне покращення морфологічної структури: зменшення дистрофічних змін, набряку, некрозу гепатоцитів. Однак жодна з комбінацій не призвела до цілковитого відновлення структури тканини до стану, наближеного до фізіологічної норми, що свідчить про обмеженість гепатопротекторної дії досліджуваних препаратів у короткостроковому періоді. За даними Georgiou N. (2025), препарати, що пригнічують РААС, здатні частково запобігати прогресуванню стеатогепатиту, проте повна регенерація гепатоцитів можлива лише при усуненні основного етіологічного чинника ураження [22; 23].

З біохімічної точки зору, комбінована терапія раміприлом і корвітином супроводжувалася вірогідним зниженням рівня продуктів пероксидного окиснення ліпідів, зокрема малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК). Одночасно було зафіксоване значне підвищення активності ключових ферментів антиоксидантної системи — супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КАТ). Схожі зміни описані в роботах Oyagbemi AA et al. (2018) [24], де комбіноване застосування антигіпертензивних препаратів із антиоксидантами призводило до нормалізації оксидативного статусу. Така динаміка свідчить про потенційне зменшення оксидативного стресу, що є важливим патогенетичним фактором у розвитку уражень при артеріальній гіпертензії [14].

Кандесартан у поєднанні з корвітином також продемонстрував потужну антиоксидантну дію, яка проявлялася у вірогідному підвищенні активності СОД, КАТ та глутатіонпероксидази (ГПО). Такий ефект був особливо виразний у тканинах міокарда, печінки та

нирок, що свідчить про системну дію комбінованого лікування на рівні клітинного метаболізму, що корелює з даними досліджень Sheik Uduman et al. (2016), які виявили, що антагоністи рецепторів ангіотензину II у поєднанні з антиоксидантами забезпечують посилений захист клітинних органел, особливо в умовах ішемії/реперфузії [11].

Натомість монотерапія раміприлом супроводжувалася зниженням активності антиоксидантних ферментів без суттєвого зменшення рівня МДА та ДК, особливо в тканинах міокарда і нирок, що може свідчити про потенційний прооксидантний ефект або про недостатню антиоксидантну активність цього препарату в умовах гіпертензії. За деякими даними, інгібітори АПФ можуть сприяти накопиченню брадикініну, що, в умовах оксидативного стресу, може мати парадоксальний ефект.

Своєю чергою монотерапія кандесартаном демонструвала позитивну динаміку щодо зменшення пероксидного стресу. Зниження концентрацій МДА і ДК в міокарді, печінці й нирках супроводжувалось помітним зростанням активності СОД, що свідчить про потенційну антиоксидантну ефективність препарату навіть без супутнього введення додаткових антиоксидантів, як видно з досліджень [25].

Вплив раміприлу на міокард, нирки та печінку є суперечливим. У тканинах досліджуваних структур раміприл загострював патологічний процес: підвищення продукування активних форм кисню (АФК) на тлі зниження активності антиоксидантних ферментів. За даними літератури, раміприл може бути гепатотоксичним, тому його варто призначати пацієнтам з особливою обережністю [26]. Тривала терапія кандесартаном більш ефективно впливала на тканини печінки і практично відновлювала структуру органу. Корвітин мінімізував наслідки патологічного процесу, проявляючи антиоксидантні властивості, що супроводжувалося зниженням рівня МДА та ДК на тлі підвищення рівня АОС. Найбільша захисна дія корвітину на ультраструктуру лівого шлуночка пов'язана з пригніченням активації металопротеази-2, що сприяє перебудові та дезорганізації міокарда [14; 15]. Механізмом кардіопротекції корвітину є активація кінази Akt, що вона бере участь у регуляції клітинної проліферації, росту та виживання [15; 27].

physiological norm, indicating the limited hepatoprotective effect of the studied drugs in the short term. According to Georgiou N. (2025), drugs that inhibit RAAS can partially prevent the progression of steatohepatitis, but complete hepatocyte regeneration is possible only if the underlying etiological factor of the lesion is eliminated [22; 23].

From the biochemical point of view, combined therapy with ramipril and corvutin was accompanied by a significant decrease in the level of lipid peroxidation products, in particular malondialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC). At the same time, a significant increase in the activity of key enzymes of the antioxidant system, superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) was recorded. Similar changes were described in the work of Oyagbemi AA et al. (2018) [24], where the combined use of antihypertensive drugs with antioxidants led to the normalization of the oxidative status. Such dynamics indicate a potential reduction of oxidative stress, which is an important pathogenetic factor in the development of lesions in hypertension [14].

Candesartan, in combination with corvutin, also demonstrated a powerful antioxidant effect, which was manifested in a significant increase in the activity of SOD, CAT and glutathione peroxidase (GPX). This effect was especially pronounced in myocardial, liver, and kidney tissues, indicating a systemic effect of the combined treatment on cellular metabolism, which correlates with the findings of Sheik Uduman et al. (2016), who found that angiotensin II receptor antagonists in combination with antioxidants provide enhanced protection of cellular organelles, especially under conditions of ischemia/reperfusion [11].

In contrast, ramipril monotherapy was accompanied by a decrease in the activity of antioxidant enzymes without a significant reduction in the level of MDA and DPPH, especially in myocardial and renal tissues, which may indicate a potential pro-oxidant effect or insufficient antioxidant activity of this drug in hypertension. According to some reports, ACE inhibitors may promote the accumulation of bradykinin, which, under conditions of oxidative stress, may have a paradoxical effect.

In turn, candesartan monotherapy demonstrated positive dynamics in reducing peroxidative stress. A decrease in the concentrations of MDA and DC in the myocardium, liver, and kidneys was accompanied by a marked increase in SOD activity, indicating the potential antioxidant efficacy of the drug even without concomitant administration of additional antioxidants, as reported in the studies [25].

The effect of ramipril on the myocardium, kidneys, and liver is controversial. In the tissues of the studied structures, ramipril exacerbated the pathological process: increased production of reactive oxygen species (ROS) against a background of decreased activity of antioxidant enzymes. According to the literature, ramipril can be hepatotoxic, so it should be prescribed to patients with extreme caution [26]. Prolonged candesartan therapy had a more effective effect on liver tissue and virtually restored the organ's structure. Corvutin minimized the consequences of the pathological process, exhibiting antioxidant properties, which was accompanied by a decrease in MDA and DC levels against the background of an increase in the level of AOS. The most significant protective effect of corvutin on the ultrastructure of the left ventricle is associated with the inhibition of metalloprotease-2 activation, which contributes to myocardial remodeling and disorganisation [14; 15]. The mechanism of cardioprotection of corvutin is activation of the Akt kinase, which is involved in the regulation of cell proliferation, growth and survival [15, 27]. The cardioprotective effect of corvutin and positive dynamics in the architecture of the heart are associated with a decrease in the expression of calpain, a cysteine protease that destroys the cytoskeleton [23].

Stimulation of endothelial nitric oxide production by increasing bradykinin production and suppression of oxidative stress caused by RAAS activity plays a key role in maintaining vascular homeostasis by regulating the size of the vascular lumen, which affects the positive dynamics in the restructuring of prooxidant-antioxidant relations towards increased activity of antioxidant enzymes, especially superoxide dismutase and catalase. SHR rats have genetically determined increased renal production of angiotensinogen, which leads to hypertension and kidney damage [21; 27].

Кардіопротекторний ефект корвітину та позитивна динаміка в архітектурі серця пов'язані зі зниженням експресії кальпаїну, цистеїнової протеази, яка руйнує цитоскелет [23].

Стимуляція продукування ендотеліального оксиду азоту завдяки підвищенню продукування брадикініну та придушення оксидативного стресу, спричиненого активністю РААС, відіграє ключову роль у забезпеченні судинного гомеостазу, регулюючи розмір просвіту судин. Це впливає на позитивну динаміку в перебудові прооксидантно-антиоксидантних відносин, підвищуючи активність антиоксидантних ферментів, особливо супероксиддисмутази та каталази. У щурів SHR генетично детерміноване підвищене ниркове продукування ангіотензиногену, що призводить до гіпертензії та пошкодження нирок [21; 27].

Підсумовуючи отримані результати цього дослідження, можна зробити припущення, що комбінована терапія раміприлом і корвітином не лише мінімізує потенційні негативні впливи інгібітора АПФ, але й суттєво знижує

рівень продуктів пероксидного стресу, одночасно підвищуючи активність антиоксидантних ферментів. Усі ці ефекти свідчать про перспективність таких комбінацій для комплексної фармакотерапії артеріальної гіпертензії з метою не лише контролю тиску, але й захисту органів-мішеней, що узгоджується з концепцією цілісного підходу до лікування гіпертензії, запропонованого авторитетними рекомендаціями ESC/ESH (2023).

Висновки

У перспективі отримані протекторні ефекти необхідно враховувати для проведення аналізу комбінованої фармакотерапії артеріальної гіпертензії гіпотензивними препаратами з поліпротекторами, що дасть змогу оцінити їх вплив не лише на зниження артеріального тиску, а й на посилені плейотропних ефектів корвітину.

Отже, досліджувану комбінацію цих антигіпертензивних препаратів потрібно продовжувати вивчати у клінічних дослідженнях для пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Список літератури

1. Rodrigo R., Retamal C., Schupper D., Vergara-Hernández D., Saha S., Profumo E., et al. Antioxidant Cardioprotection against Reperfusion Injury: Potential Therapeutic Roles of Resveratrol and Quercetin. *Molecules* [Internet]. 2022 Apr 15 [cited 2025 Feb 28];27(8):2564. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules27082564>.
2. Gaponova T.Y., Kobelyatskyi Yu.Yu., Panchenko G.V. The role of corvitin and latren in the prevention and therapy of reperfusion syndrome during reconstructive operations in patients with chronic ischemia of the lower extremities. *Med. emerg. conditions* [Internet]. 2015 [cited 2025 Feb 28];2(65):88-92. Available from: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.65.2015.79486>. Ukrainian.
3. Maraj I., Makaryus J.N., Ashkar A., McFarlane S.I., Makaryus A.N. Hypertension management in the high cardiovascular risk population. *Int J Hypertens*. 2013;2013:382802. <https://doi.org/10.1155/2013/382802>.
4. Chmyr N. Prediction of the development of chronic coronary heart disease in patients with metabolic syndrome in obesity, taking into account age and gender characteristics. *Works of Shevchenko, sciences, social. med.* 2018.21 June;52(1):96-107. <https://doi.org/10.25040/ntsh2018.01.09>
5. Lillo-Moya J., Rojas-Solé C., Muñoz-Salamanca D., Panieri E., Saso L., Rodrigo R. Targeting Ferroptosis against Ischemia/Reperfusion Cardiac Injury. *Antioxidants* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 28];10:667. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox10050667>.
6. Marushchak A., Rohovyi Y., Savchuk T. Changes in the prooxidative-antioxidant system in shr series rats with treatment of hypotensive medicines (ramipril and candesartane) in combination with corvitin. *Ukr. Sci. Med. Youth J* [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 28];115(1):27-36. Available from: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(115\).2020.27-36](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(115).2020.27-36).
7. da Silva G.M., da Silva M.C., Nascimento D.V.G., Lima Silva E.M., auther. Nitric oxide as a central molecule in hypertension: focus on the vasorelaxant activity of novel nitric oxide donors. *Biology* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 28];10:1041. Available from: <https://doi.org/10.3390/biology10101041>.
8. Potemkina, G., Havrylyuk, A., Chopyak, V., Lishchuk-Yakymovych, K., Nakonechnyy, Y. The role of chemerin and other adipokines in the development of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and obesity. *The Pharma Innovation Journal*. 2017. 6(9), 393-396. <https://www.thepharmajournal.com/archives/2017/vol6issue9/PartF/6-9-50-845.pdf>
9. Fuchs F.D., Whelton P.K. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):285-292. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.

In summary, the results suggest that combination therapy with ramipril and corvutin not only minimizes the potential negative effects of an ACE inhibitor but also significantly reduces the level of peroxidative stress products while increasing the activity of antioxidant enzymes. All these effects indicate the prospects of such combinations for the complex pharmacotherapy of hypertension to not only control blood pressure but also protect target organs, which is consistent with the concept of a holistic approach to the treatment of hypertension proposed by the authoritative ESC/ESH guidelines (2023).

Conclusions: In the future, the obtained protective effects should be taken into account for the analysis of combined pharmacotherapy of hypertension with antihypertensive drugs with poly-protectors, which will allow assessing the impact not only on blood pressure reduction but also on the enhanced pleiotropic effects of corvutin.

Therefore, the combination of these antihypertensive drugs under study should be further studied in clinical trials for patients with hypertension.

References

1. Rodrigo R., Retamal C., Schupper D., Vergara-Hernández D., Saha S., Profumo E., et al. Antioxidant Cardioprotection against Reperfusion Injury: Potential Therapeutic Roles of Resveratrol and Quercetin. *Molecules* [Internet]. 2022 Apr 15 [cited 2025 Feb 28];27(8):2564. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules27082564>.
2. Gaponova T.Y., Kobelyatskyi Yu.Yu., Panchenko G.V. The role of corvutin and latren in the prevention and therapy of reperfusion syndrome during reconstructive operations in patients with chronic ischemia of the lower extremities. *Med. emerg. conditions* [Internet]. 2015 [cited 2025 Feb 28];2(65):88-92. Available from: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.65.2015.79486>. Ukrainian.
3. Maraj I., Makaryus J.N., Ashkar A., McFarlane S.I., Makaryus A.N. Hypertension management in the high cardiovascular risk population. *Int J Hypertens*. 2013;2013:382802. <https://doi.org/10.1155/2013/382802>.
4. Chmyr N. Prediction of the development of chronic coronary heart disease in patients with metabolic syndrome in obesity, taking into account age and gender characteristics. *Works of Shevchenko, sciences, social. med.* 2018.21 June;52(1):96-107. <https://doi.org/10.25040/ntsh2018.01.09>
5. Lillo-Moya J., Rojas-Solé C., Muñoz-Salamanca D., Panieri E., Saso L., Rodrigo R. Targeting Ferroptosis against Ischemia/Reperfusion Cardiac Injury. *Antioxidants* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 28];10:667. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox10050667>.
6. Marushchak A., Rohovyi Y., Savchuk T. Changes in the prooxidative-antioxidant system in shr series rats with treatment of hypotensive medicines (ramipril and candesartane) in combination with corvutin. *Ukr. Sci. Med. Youth J* [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 28];115(1):27-36. Available from: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(115\).2020.27-36](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(115).2020.27-36).
7. da Silva G.M., da Silva M.C., Nascimento D.V.G., Lima Silva E.M., auther. Nitric oxide as a central molecule in hypertension: focus on the vasorelaxant activity of novel nitric oxide donors. *Biology* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 28];10:1041. Available from: <https://doi.org/10.3390/biology10101041>.
8. Potemkina, G., Havrylyuk, A., Chopyak, V., Lishchuk-Yakymovych, K., Nakonechnyy, Y. The role of chemerin and other adipokines in the development of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and obesity. *The Pharma Innovation Journal*. 2017. 6(9), 393-396. <https://www.thepharmajournal.com/archives/2017/vol6issue9/PartF/6-9-50-845.pdf>
9. Fuchs F.D., Whelton P.K. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):285-292. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.
10. Khanal M.K., Dhungana R.R., Bhandari P., Gurung Y., Paudel K.N. 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*. 2017;12(10):e0185806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185806>.
11. Sheik Uduman M.S., Reddy R.B., Punuru P., Chakka G., Karunakaran G. Protective Role of Ramipril and Candesartan against Myocardial Ischemic Reperfusion Injury: A Biochemical and Transmission Electron Microscopical Study. *Adv Pharmacol Sci* [Internet]. 2016 [cited 2025 Feb 28];2016:4608979. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042175/>.
12. Chopyak V.V., Moybenko O.O., Valchuk I.V., Kachmarska M.O., Bidyuk M.M., Lyubinets L.A., et al. Application corvutin as an endothelioprotector in hyperimmune complex syndrome [Patent for utility

10. Khanal M.K., Dhungana R.R., Bhandari P., Gurung Y., Paudel K.N. 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*. 2017;12(10):e0185806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185806>.
11. Sheik Uduman M.S., Reddy R.B., Punuru P., Chakka G., Karunakaran G. Protective Role of Ramipril and Candesartan against Myocardial Ischemic Reperfusion Injury: A Biochemical and Transmission Electron Microscopical Study. *Adv Pharmacol Sci* [Internet]. 2016 [cited 2025 Feb 28];2016:4608979. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042175/>.
12. Chopyak V.V., Moybenko O.O., Valchuk I.V., Kachmarska M.O., Bidyuk M.M., Lyubinets L.A., et al. Application corvitin as an endothelioprotector in hyperimmune complex syndrome [Patent for utility model 13287, Ukraine IPC A61K 31/33]. Ukraine: Utility model u200509991; 2006 Mar 15 [cited 2025 Feb 28]. Available from: <https://ua.patents.su/2-13287-zastosuvannya-korvitinu-yak-endotelioprotektora-pri-khronichnomu-giperimunokompleksnomu-sindromi.html>. Ukrainian.
13. Vrolijk M.F., Van Essen H., Opperhuizen A., Bast A., Janssen B.J. Haemodynamic effects of the flavonoid quercetin in rats revisited. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2020 Dec 26 [cited 2025 Feb 28]. Available from: <https://doi.org/10.1111/bph.14955>.
14. Oyagbemi AA, Omobowale TO, Ola-Davies OE, et al. Quercetin attenuates hypertension induced by sodium fluoride via reduction in oxidative stress and modulation of HSP 70/ERK/PPAR γ signaling pathways. *Biofactors*. 2018 Sep;44(5):465-479. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171731/>.
15. Chen X., Li H., Wang Z., Zhou Q., Chen S., Yang B., et al. Quercetin protects the vascular endothelium against iron overload damages via ROS/ADMA/DDAH \square /eNOS/NO pathway. *Eur J Pharmacol*. 2020 Feb 5;868:172885. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870832/>.
16. Bartekova M., Radosinska J., Pancza D., Barancik M., Ravingerova T. Cardioprotective effects of quercetin against ischemia-reperfusion injury are age-dependent. *Physiol Res*. 2016;65 Suppl 1:S101-S107. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933390>.
17. Televiak A.T. Dynamics of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in the muscle tissue of rats' hindward limbs in the development of ischemic-reperfusion syndrome (experimental study). *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2018 [cited 2025 Feb 28];(3):132-139. Available from: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9318> Ukrainian.
18. Forner D., Kulai T., Arnason T., Gruchy S.E., MacLeod M. Ramipril-associated cholestasis in the setting of recurrent drug-induced liver injury. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(2):143-6. PMID: 28702139.
19. Xu D., Hu M.J., Wang Y.Q., Cui Y.L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules* [Internet]. 2019 [cited 2025 Feb 28];24:1123. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>.
20. Di Petrillo A., Orrù G., Fais A., Fantini M.C. Quercetin and Its Derivates as Antiviral Potentials: A Comprehensive Review. *Phyther Res*. 2022;36:266-278. <https://doi.org/10.1002/ptr.7309>.
21. Kumar V., Singh J., Kaur G., Kumar P. Cardioprotective effect of quercetin-based drug corvitin on myocardial remodeling in rats with L-NAME-induced NO-deficient hypertension: The role of calpain-1. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017 Sep;70(3):171-181. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000511>
22. Georgiou N., Kakava M.G., Routsis E.A., Petsas E., Stavridis N., Freris C., et al. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug. *Molecules* [Internet]. 2023 Dec 17 [cited 2025 Feb 28];28(24):8141. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules28248141>.
23. Djouder N, Rigual M, Georgiou N, et al. Macrophages harness hepatocyte glutamate to boost liver regeneration. *Nature*. 2025 Mar 26;639(8050):884-891.
24. Adedapo ADA, Jegede O, Omobowale T, Nabofa W, Oyagbemi A, Adedapo A. Safety and efficacy of methanol fraction of *Moringa oleifera* as antihypertensive in L-NAME induced hypertensive rabbits: bedside to bench, implications for bench back to bedside. *J Nutr Ther*. 2018;7(2):148-155. <https://doi.org/10.22406/jnt.v7i2.5555>.
25. Uduman MST, Reddy RB, Punuru P, Chakka G. Protective role of ramipril and candesartan against myocardial ischemic reperfusion injury: a biochemical and transmission electron microscopical study. *J Adv Pharm Sci*. 2016;4(1):1-9. <https://doi.org/10.4172/2320-5791.1000133>
26. Monika S., Sharma A., Kumar M., Sharma R., Gupta V., Singh S., Sharma A., Jagga S., Kumar A. Protective effect of *Nymphaea lotus* Linn (Nymphaeaceae) against doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. *J Ethnopharmacol*. 2015 Nov 4;175:509-19. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.031>
27. Douros J., Kauffman R.S. Drug-induced liver injury: Recent advances in diagnosis and management. *Clin Liver Dis*. 2013 Nov;17(4):589-617. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.003>

- model 13287, Ukraine IPC A61K 31/33]. Ukraine: Utility model u200509991; 2006 Mar 15 [cited 2025 Feb 28]. Available from: <https://ua.patents.su/2-13287-zastosuvannya-korvitinu-yak-endotelioprotektora-pri-khronichnomu-giperujimunokompleksnomu-sindromi.html>. Ukrainian.
13. Vrolijk M.F., Van Essen H., Opperhuizen A., Bast A., Janssen B.J. Haemodynamic effects of the flavonoid quercetin in rats revisited. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2020 Dec 26 [cited 2025 Feb 28]. Available from: <https://doi.org/10.1111/bph.14955>.
 14. Oyagbemi AA, Omobowale TO, Ola-Davies OE, et al. Quercetin attenuates hypertension induced by sodium fluoride via reduction in oxidative stress and modulation of HSP 70/ERK/PPAR γ signaling pathways. *Biofactors*. 2018 Sep;44(5):465-479. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171731/>.
 15. Chen X., Li H., Wang Z., Zhou Q., Chen S., Yang B., et al. Quercetin protects the vascular endothelium against iron overload damages via ROS/ADMA/DDAHII/eNOS/NO pathway. *Eur J Pharmacol*. 2020 Feb 5;868:172885. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870832/>.
 16. Bartekova M., Radosinska J., Pancza D., Barancik M., Ravingerova T. Cardioprotective effects of quercetin against ischemia-reperfusion injury are age-dependent. *Physiol Res*. 2016;65 Suppl 1:S101-S107. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933390>.
 17. Televiak A.T. Dynamics of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in the muscle tissue of rats' hindward limbs in the development of ischemic-reperfusion syndrome (experimental study). *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2018 [cited 2025 Feb 28];(3):132-139. Available from: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9318> Ukrainian.
 18. Forner D., Kulai T., Arnason T., Gruchy S.E., MacLeod M. Ramipril-associated cholestasis in the setting of recurrent drug-induced liver injury. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(2):143-6. PMID: 28702139.
 19. Xu D., Hu M.J., Wang Y.Q., Cui Y.L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules* [Internet]. 2019 [cited 2025 Feb 28];24:1123. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>.
 20. Di Petrillo A., Orrù G., Fais A., Fantini M.C. Quercetin and Its Derivates as Antiviral Potentials: A Comprehensive Review. *Phyther Res*. 2022;36:266-278. <https://doi.org/10.1002/ptr.7309>.
 21. Kumar V., Singh J., Kaur G., Kumar P. Cardioprotective effect of quercetin-based drug corvitin on myocardial remodeling in rats with L-NAME-induced NO-deficient hypertension: The role of calpain-1. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017 Sep;70(3):171-181. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000511>
 22. Georgiou N., Kakava M.G., Routsis E.A., Petsas E., Stavridis N., Freris C., et al. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug. *Molecules* [Internet]. 2023 Dec 17 [cited 2025 Feb 28];28(24):8141. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules28248141>.
 23. Djouder N, Rigual M, Georgiou N, et al. Macrophages harness hepatocyte glutamate to boost liver regeneration. *Nature*. 2025 Mar 26;639(8050):884-891.
 24. Adedapo ADA, Jegede O, Omobowale T, Nabofa W, Oyagbemi A, Adedapo A. Safety and efficacy of methanol fraction of *Moringa oleifera* as antihypertensive in L-NAME induced hypertensive rabbits: bedside to bench, implications for bench back to bedside. *J Nutr Ther*. 2018;7(2):148-155. <https://doi.org/10.22406/jnt.v7i2.5555>.
 25. Uduman MST, Reddy RB, Punuru P, Chakka G. Protective role of ramipril and candesartan against myocardial ischemic reperfusion injury: a biochemical and transmission electron microscopical study. *J Adv Pharm Sci*. 2016;4(1):1-9. <https://doi.org/10.4172/2320-5791.1000133>
 26. Monika S., Sharma A., Kumar M., Sharma R., Gupta V., Singh S., Sharma A., Jagga S., Kumar A. Protective effect of *Nymphaea lotus* Linn (*Nymphaeaceae*) against doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. *J Ethnopharmacol*. 2015 Nov 4;175:509-19. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.031>
 27. Douros J., Kauffman R.S. Drug-induced liver injury: Recent advances in diagnosis and management. *Clin Liver Dis*. 2013 Nov;17(4):589-617. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.003>