

**В.І. Жилюк,  
А.Е. Левих,  
А.І. Шевцова,  
В.А. Ткаченко,  
Ю.В. Харченко**

## **ВПЛИВ ПЕРИНДОПРИЛУ ТА МЕТФОРМІНУ НА МАРКЕРИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ЩУРІВ З ГОСТРИМ ІНТРАЦЕРЕБРАЛЬНИМ КРОВОВИЛИВОМ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ**

Дніпровський державний медичний університет  
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
Dnipro State Medical University  
V. Vernadskyi str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: vzhyliuk@gmail.com

**Цитування:** Медичні перспективи. 2021. Т. 26, № 4. С. 15-22

**Cited:** Medicni perspektivi. 2021;26(4):15-22

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, ендотеліальна дисфункція, інтрацеребральний крововилив, периндоприл, метформін

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная дисфункция, внутримозговое кровоизлияние, периндоприл, метформин

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, intracerebral hemorrhage, perindopril, metformin

**Реферат.** Влияние периндоприла и метформина на маркеры дисфункции эндотелия у крыс с острым интрацеребральным кровоизлиянием при сахарном диабете 2 типа. Жилюк В.И., Левых А.Э., Шевцова А.И., Ткаченко В.А., Харченко Ю.В. Целью данного сравнительного исследования было изучение влияния периндоприла и метформина на уровни биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у крыс при сахарном диабете 2 типа (СД2), осложненном геморрагическим поражением головного мозга. Эксперимент проведен на 30 белых крысах-самцах линии Вистар. Моделирование СД2 осуществляли однократным внутривентральным введением никотинамида и стрептозотоцина (НА/СТЗ). Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) формировалось путем микроинъекции 1 мкл бактериальной коллагеназы 0,2 МЕ/мкл в область стриатума на 60 день эксперимента. Животные были рандомизированы на 5 групп: А – негативный контроль (интактные, n=6); В – позитивный контроль 1 (НА/СТЗ, n=6); С – позитивный контроль 2 (НА/СТЗ+ВМК, n=6); D – периндоприл (“Престариум”, 2 мг/кг+НА/СТЗ+ВМК, n=6); Е – метформин (“Сиофор”, 250 мг/кг+НА/СТЗ+ВМК, n=6). Исследуемые препараты вводили внутривентрально в течение 20 дней, начиная с 50 дня от индукции СД2. Функция эндотелия оценивалась по содержанию гомоцистеина (Гц), конечных продуктов гликирования (КПГ), эндотелина-1 (ЕТ-1) и фактора фон Виллебранда (ФВ) в сыворотке крови. Установлено, что длительное течение изолированного СД2 сопровождается гипергомоцистеинемией, а также повышением уровней КПГ, ЕТ-1 и ФВ, свидетельствующих о нарушении регуляции системы гемостаза и сосудистого тонуса. Следует отметить, что геморрагическое поражение головного мозга при СД2 может усиливать указанные проявления, хотя полученные отличия носили лишь характер стойкой тенденции. При этом влияние периндоприла было ограничено только значимым на 31,2% (p<0,05) снижением уровней КПГ. В свою очередь, действие метформина характеризовалось как положительным гликемическим контролем, так и влиянием на состояние эндотелия сосудов, а именно – достоверным уменьшением уровней КПГ, ЕТ-1 и ФВ на 37,6% (p<0,05); 5,5% (p<0,05) и 9,5% (p<0,05) соответственно. Также установлено, что эндотелиотропные свойства исследуемых препаратов не были связаны с влиянием на уровни гомоцистеина. Таким образом, метформин в условиях сахарного диабета, осложненного острым интрацеребральным кровоизлиянием, имеет преимущества перед периндоприлом в отношении эндотелиальной дисфункции.

**Abstract.** The impact of perindopril and metformin on the markers of endothelial dysfunction in rats with acute intracerebral hemorrhage and type 2 diabetes mellitus. Zhyliuk V.I., Lievykh A.E., Shevtsova A.I., Tkachenko V.A., Kharchenko Yu.V. This comparative research is aimed to study the effect of perindopril and metformin on the levels of biochemical markers of endothelial dysfunction in rats with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated by a brain hemorrhage. The study was carried out on 30 white male Wistar rats. T2DM was simulated by a single intraperitoneal injection of nicotinamide and streptozotocin (NA/STZ). Intracerebral hemorrhage (ICH) was induced by microinjection of 1 µL of bacterial collagenase 0.2 IU/µL into the striatum on the 60th day of the experiment. Animals were randomized into 5 groups: A – negative control (intact, n=6); B – positive control 1 (NA/STZ, n=6); C – positive control 2 (NA/STZ+ICH, n=6); D – perindopril (“Prestarium”, 2 mg/kg+NA/STZ+ICH,

*n=6); E – metformin (“Siofor”, 250 mg/kg+NA/STZ+ICH, n=6). The studied drugs were administered intragastrically for 20 days, starting from the 50th day after the induction of T2DM. Endothelial function was assessed by the content of homocysteine (Hcy), advanced glycation end products (AGEs), endothelin-1 (ET-1), and von Willebrand factor (vWF) in blood serum. It was found that long-term separate T2DM is accompanied by hyperhomocysteinemia, as well as an increase in AGEs, ET-1, and vWF levels, indicating dysregulation of the hemostasis system and vascular tone. It should be noted that brain hemorrhage in T2DM can enhance these manifestations, although the obtained differences were characterized only by a persistent trend. At the same time, the effect of perindopril was limited only by a significant decrease in AGEs levels by 31.2% ( $p<0.05$ ). In turn, the action of metformin was characterized by a positive glycemic control, as well as an effect on the state of the vascular endothelium, namely, a significant decrease in AGEs, ET-1 and vWF levels by 37.6% ( $p<0.05$ ); 5.5% ( $p<0.05$ ) and 9.5% ( $p<0.05$ ), respectively. It was also found that the endotheliotropic properties of the studied drugs were not associated with an effect on homocysteine levels. Thus, metformin in conditions of diabetes mellitus complicated by acute intracerebral hemorrhage has advantages over perindopril in relation to endothelial dysfunction.*

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) належить до групи хронічних метаболічних захворювань і спричинений резистентністю до інсуліну або його дефіцитом, наслідком чого є підвищення рівня глюкози в крові. Ця форма діабету є найбільш поширеною, адже на її частку припадає 90-95% хворих на цукровий діабет (ЦД). Погано контрольований ЦД2 асоційований зі збільшенням захворюваності та смертності хворих, а основною причиною смерті є серцево-судинні захворювання, зокрема атеросклероз та артеріальна гіпертензія [14]. Резистентність до інсуліну при ЦД2 пов'язана з багатьма факторами ризику, які зазвичай передують розвитку гіперглікемії. Вони, як правило, включають ожиріння, дисліпідемію, яка характеризується високим рівнем тригліцеридів, підвищеним артеріальним тиском, окиснювальним стресом та ендотеліальною дисфункцією (ЕД) [14]. Ендотеліоцити, як і їх основні продукти – оксид азоту (NO) та простагліцилін, відіграють ключову роль у регулюванні судинного гомеостазу. Спричинена діабетом ЕД є критичним й ініціюючим чинником розвитку діабетичних судинних ускладнень. Вона характеризується зменшенням біодоступності NO, зниженим синтезом простагліциліну та ендотеліального фактора гіперполяризації (ЕФГ) і підвищеною продукцією або дією ендотеліальних вазоконстрикторів (ендотелін-1, фактор фон Віллебранда та ін.) [13]. Крім цього, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія призводять до дисбалансу в ангіотензин II – брадікініновому гомеостазі, що є додатковим фактором у розвитку ЕД та змін у судинах, які сприяють атеросклерозу та тромбозу [10].

Підвищені рівні глюкози та/або ліпідів, які супроводжують діабет й ожиріння, спричинюють гіперпродукцію високоактивних карбонільних сполук та активних форм кисню (АФК) і, як наслідок, ініціюють розвиток «карбонільного» та «окисного» стресів. Зокрема глікотоксини та ліпотоксини здатні швидко реагувати та по-

шкоджувати різні як клітинні, так і позаклітинні молекули, утворюючи кінцеві продукти глікування (КПГ) [6, 15]. Зв'язування КПГ з їх рецепторами (РКПГ) збільшує внутрішньоклітинну ферментативну продукцію супероксиду, який, у свою чергу, не тільки чинить прямі шкідливі ефекти, але й активує різноманітні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, такі як NF- $\kappa$ B, p38 MAPK, JNK/SAPK, гексозаміновий шлях, протеїнази С, КПГ/РКПГ, TNF $\alpha$  і синтез сорбіту, що ще більше посилює продукцію супероксиду та створює «ефект замкнутого кола». До того ж КПГ здатні накопичуватися в судинній стінці, чим зменшують активність оксиду азоту (NO) та експресію його синтази (eNOS) і збільшують експресію ET-1, які лежать в основі розвитку ЕД [3, 6]. Сьогодні карбонілювання білка є однією з найбільш шкідливих і незворотних його модифікацій і розглядається як ключовий фактор у прогресуванні діабету та супутніх ускладнень [9]. Гіпергомоцистеїнемія також є вагомим чинником ЕД, адже здатна знижувати синтез і біодоступність NO та ЕФГ, сприяти продукції судинозвужувальних простагліцинів й активації АТ1-рецепторів ангіотензину II (АТІІ), а також генерації АФК за рахунок фосфорилування НАДФН-оксидази та/або за рахунок збільшення активності ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ) та утворення АТІІ, який теж активує НАДФН-оксидазу [14].

Хоча діабет і є незалежним фактором ризику, насамперед для ішемічного інсульту, він також асоційований з підвищеною небезпекою виникнення інтрацеребральних крововиливів (ІК), що безпосередньо пов'язано з тривалістю ЦД. Ймовірно, що між ІК та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) існує J-подібний взаємозв'язок, який свідчить про те, що як поганий контроль, так і надзвичайно інтенсивний контроль діабету призводять до підвищеного ризику ІК [4].

Периндоприл належить до групи інгібіторів АПФ (ІАПФ). Сьогодні відомо, що ІАПФ здатні

покращувати функцію ендотелію шляхом збільшення продукції NO як прямо, так й опосередковано. Цей ефект пов'язаний із запобіганням синтезу АТФ, який зменшує продукцію NO, та пригніченням деградації брадикініну, що стимулює місцеве вивільнення NO. У класі ІАПФ периндоприл має найвищу селективність щодо місця зв'язування брадикініну порівняно з іншими представниками цієї групи [2]. Поєднання ліпофільного профілю, високої спорідненості до тканин та високого коефіцієнта селективності брадикініну / ангіотензину I забезпечують периндоприлу повне та тривале пригнічення деградації брадикініну та можуть мати більший фізіологічний вплив порівняно з іншими інгібіторами АПФ [2]. За умов ЦД та розладів нитратергічної регуляції судинного тону зростання частки брадикінінової системи може відігравати ключову компенсаторну роль.

Метформін належить до групи бігуанідів і є основним лікарським засобом для лікування ЦД2. Метформін знижує рівень глюкози в крові, головним чином підвищуючи чутливість печінки, м'язів, жирової тканини та інших тканин до глюкози, а також знижуючи резистентність до інсуліну. Позитивним є той факт, що метформін не викликає гіпоглікемії, тому його ще називають «антигіперглікемічним засобом» [6]. Метаболічні ефекти метформіну при ЦД2 також можуть забезпечувати йому ендотеліопротекторні властивості [6].

Метою цього порівняльного дослідження було вивчення впливу периндоприлу та метформіну на рівні біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції у крові щурів з гострим внутрішньомозковим крововиливом на тлі стрептозотоцинікотиномід-індукованого діабету.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведене на кафедрі фармакології і клінічної фармакології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро). Усі процедури (анестезія, введення лікарських засобів, виведення тварин з експерименту тощо) повною мірою відповідали принципам Директиви № 2010/63/ЄС про захист тварин, що використовуються з науковою метою (2010), закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та висновку комісії з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 8 від 17.12.2019 р.).

Цукровий діабет 2 типу відтворювали однократним внутрішньоочеревинним введенням нікотинаміду (НА, 230 мг/кг, «Sigma-Aldrich», США) та стрептозотоцину (СТЗ, 65 mg/kg, AdooqBioscience, США) щурам натще в цитратному буфері (рН=4,5,

0,1 М) [8]. Рівні глюкози крові були виміряні через 72 години після індукції діабету. У дослідження включені тварини з вмістом глюкози крові не менше ніж 8,3 ммоль/л [7].

Інтрацеребральний крововилив (ІК) був індукований шляхом мікроін'єкції 1 мкл розчиненої в стерильному фізіологічному розчині 0,2 МО бактеріальної колагенази (тип IV-S, 1 мкл 0,2 МО/мкл, «Sigma-Aldrich», США) на 60 день дослідження за стереотаксичними координатами: передньо-задня – 0,2 мм попереду від брегми, медіолатеральна – 2,8-3,0 мм з правого боку від брегми, глибина – 5,5 мм, які відповідали ділянці стріатума [5].

Відповідно до результатів глюкозотолерантного тесту тварин розподілили на п'ять груп: А – негативний контроль [інтактні, фізіологічний розчин, 5 мл/кг/день, per os] (n=6); В – позитивний контроль 1 [НА/СТЗ+фізіологічний розчин, 5 мл/кг/день] (n=6); С – позитивний контроль 2 [НА/СТЗ+ІК+фізіологічний розчин, 5 мл/кг/день] (n=6); D – тварини, які отримували периндоприл (Престаріум, Серв'є, Ірландія) у дозі 2 мг/кг/день [НА/СТЗ+ІК+Пер] (n=6); Е – тварини, які отримували метформін (Сіофор®, Берлін Хемі АГ, Німеччина) у дозі 250 мг/кг/день [НА/СТЗ+ІК+Мет] (n=6).

Починаючи з 50 дня від індукції ЦД2 тварини щоденно, протягом 20 днів отримували дослідні препарати чи фізіологічний розчин внутрішньошлунково за допомогою зонду.

Рівні глюкози натще вимірювалися глюкометром Bionime Rightest GM300 (Bionime Corporation, Швейцарія) у зразках крові, отриманих з хвостової вени. Оральний тест визначення толерантності до глюкози проводився двічі – на 49 та 69 дні цього дослідження. Площі під глікемічними кривими (blood glucose area under the curve, AUC<sub>glu</sub>) були розраховані за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 8.0.

На 70 день експерименту всі тварини були виведені з експерименту шляхом введення тіопенталу натрію (50 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Зразки венозної крові в об'ємі 5 мл отримані шляхом пункції правого шлуночка серця.

Вміст гомоцистеїну (Гц) у сироватці крові вимірювався ензиматичним методом з використанням стандартного тест-набору “Homocysteine, enzymatic cycling” (“DIALAB® G.m.b.H.” Wr. Neudorf, Австрія) та біохімічного аналізатора НТІ BioChem SA (High Technology Inc., США). Рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) визначені спектрофотометрично в цільній крові за допомогою стандартного тест-набору (“ПрАТ Реагент”, Україна) і виражалися в мкмоль фруктози/г Hb [8].

Вміст кінцевих продуктів глікування (КПГ) вимірювали флуоресцентним методом [12], використовуючи флуорометр Hoefler DQ 2000 (США) з фіксованою довжиною хвилі (збудження / випромінювання = 365 нм/460 нм). Отримані дані представлялися в умовних одиницях (УО) на мг білка (УО/мг білка).

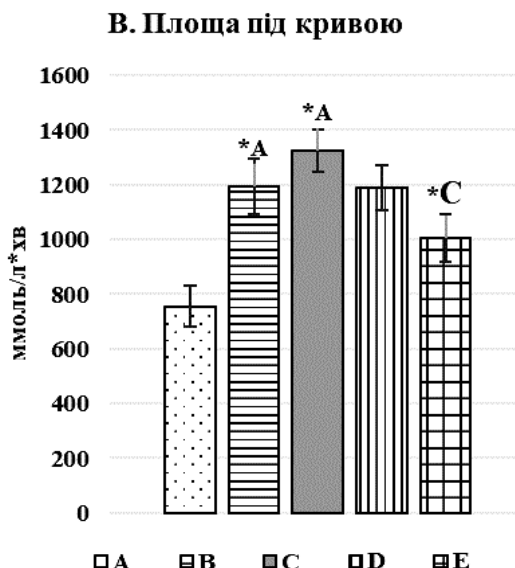
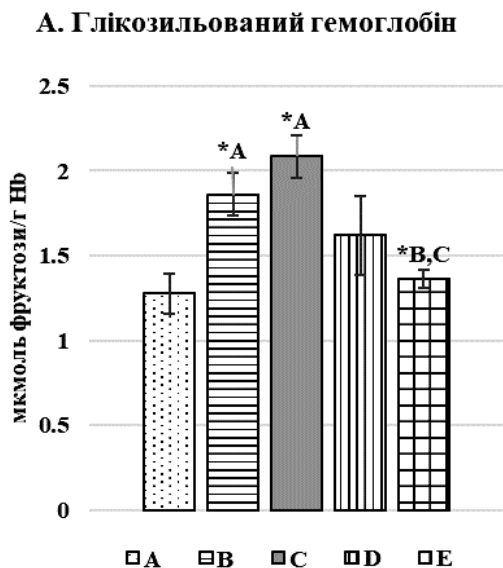
Сироваткові рівні ендотеліну-1 (ЕТ-1) та фактора фон Віллебранда (фВ) визначалися імуноферментним методом за допомогою напівавтоматичного ІФА-аналізатора RT 2100 (Rayto, Китай), з використанням тест-наборів “Rat Endothelin-1 (ET-1) ELISA Kit, Catalog # MBS3808173” та “Rat Von Willebrand Factor (vWF) ELISA Kit, Catalog # MBS775527” (MyBioSource, Inc., San Diego, CA, США).

Дані, отримані в експерименті, обробляли статистичними методами за допомогою ліцензійної програми GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA, GPS-2169913-THSG-DF1FF). Установлення достовірності міжгрупових відмінностей проводилося за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента чи однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA та критерію Манна-Уїтні чи Крускала-Волліса при ненормальному розподілі [1]. Рівень статистичної значущості отриманих результатів становив  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати дослідження вказують на те, що відтворення ЦД2 (група В, НА/СТЗ) у щурів характеризувалося зростанням вмісту HbA1c на 45,7%,  $p < 0,05$  відносно групи А (інтактні). Водночас у щурів з ЦД2 та ІК (група С, НА/СТЗ+ІК) значення цього показника були на 63,4% вищими від групи А,  $p < 0,05$  (рис. 1). Метформін, але не периндоприл, статистично значущо знижував рівні HbA1c як порівняно з групою В на 26,7%,  $p < 0,05$ , так і з групою С – на 34,6%,  $p < 0,05$ . Значення HbA1c у групі D (НА/СТЗ+ІК+Пер) характеризувалися лише чіткою тенденцією до зниження, особливо по відношенню до тварин групи С, проте не мали статистичної достовірності (рис. 1А).

Наведений на рис. 1А аналіз глікемічних кривих (AUCglu) свідчить про те, що перебіг ЦД2 (група В) призводив до розвитку глюкозотолерантності, про що свідчило збільшення площі під кривою на 45,9%,  $p < 0,05$ . Причому моделювання ІК (група С) суттєво не змінювало показник у цьому тесті, а його значення в 1,62 раза,  $p < 0,05$ , перевищувало дані групи А. Метформін, проте не периндоприл, статистично значущо на 26,6%,  $p < 0,05$ , зменшував показник площі AUC відносно групи С, проте не групи В.



**Примітки:** А – негативний контроль (інтактні); В – позитивний контроль 1 (НА/СТЗ); С – позитивний контроль 2 (НА/СТЗ+ІК); D – периндоприл (НА/СТЗ + ІК + Пер); Е –метформін (НА/СТЗ + ІК + Мет); \* –  $p < 0,05$  – статистична значущість.

**Рис. 1.** Вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та площі під глікемічними кривими (AUCglu) у крові щурів з ЦД2 та ІК за умов введення периндоприлу та метформіну

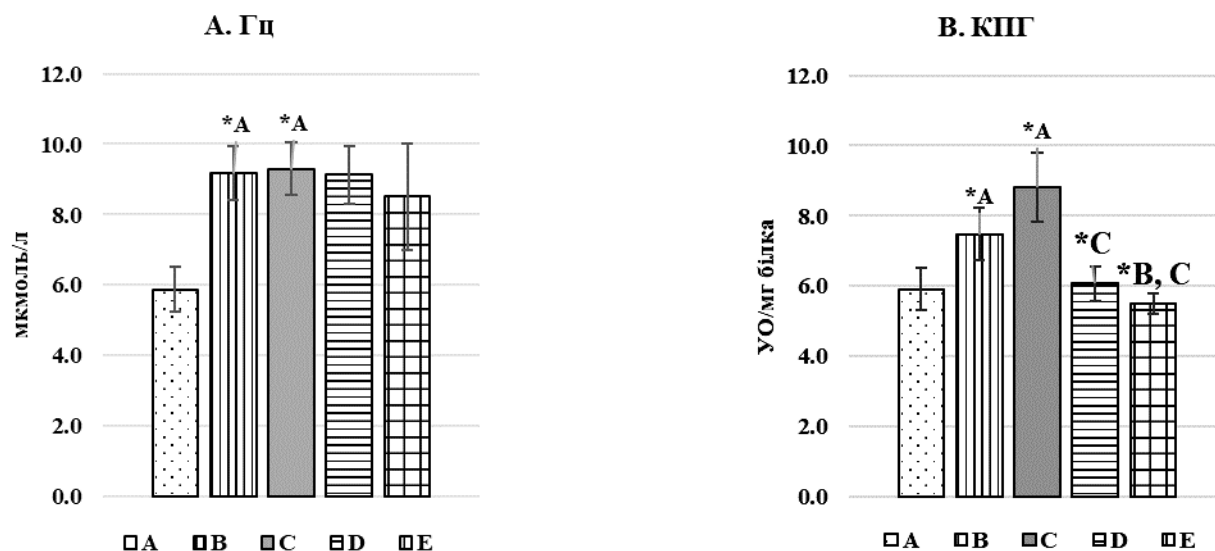
Рівні Гц, як предиктора ЕД та атерогенезу при ЦД2, також характеризувалися достовірним зростанням, проте інтрацеребральний

крововилив істотно не змінював його вираженість (рис. 2А). Водночас експериментальна

фармакотерапія жодним з використаних засобів не чинила впливу на рівні Гц у щурів.

Слід зазначити, що тривалий перебіг ЦД2 та відтворення ІК за цих умов супроводжувався статистично значущим збільшенням в 1,46 раза,  $p < 0,05$ , та в 1,62 раза,  $p < 0,05$ , відповідно сир-

ваткових рівнів КПП (рис. 2В). Водночас і периндоприл, і метформін на 31,2%,  $p < 0,05$ , та в 37,6%,  $p < 0,05$ , відповідно знижували вміст цих маркерів карбонільного стресу. Причому, на відміну від периндоприлу, вплив метформіну проявлявся і відносно групи В (рис. 2В).



**Примітки:** А – негативний контроль (інтактні); В – позитивний контроль 1 (НА/СТЗ); С – позитивний контроль 2 (НА/СТЗ+ІК); D – периндоприл (НА/СТЗ + ІК + Пер); Е – метформін (НА/СТЗ + ІК + Мет); \* –  $p < 0,05$  – статистична значущість.

**Рис. 2. Вміст гомоцистеїну (Гц) та кінцевих продуктів глікування (КПП) у сироватці крові щурів з ЦД2 та ІК за умов введення периндоприлу та метформіну**

У ході експерименту визначено, що рівні ET-1 найбільшою мірою зростали в тварин групи С (рис. 3А). Причому обидва дослідні засоби рівнозначно знижували його вміст за цих умов, проте лише введення метформіну забезпечувало статистично значущі зміни цього показника відносно тварин групи С (рис. 3А).

Подібні зміни зафіксовані й відносно рівнів фактора фон Віллебранда (рис. 3В). Установлено, що перебіг ЦД2, як ізольовано, так й ускладненого інтрацеребральним крововиливом, призводив до зростання вмісту фВ у сироватці крові на 10,4%,  $p < 0,05$ , та 15,2%,  $p < 0,05$ , відповідно. Водночас тільки експериментальна терапія метформіном сприяла достовірному зниженню фВ на 9,5%,  $p < 0,05$ , порівняно з групою С (рис. 3В).

Отже, тривалий перебіг ізольованого ЦД2 характеризується гіпергомоцистеїнемією, а також підвищенням сироваткових рівнів кінцевих продуктів глікування, ендотеліну-1 та фактора фон Віллебранда, які можуть свідчити про ініціацію оксидативного та карбонільного стресів, а також розладів систем гемостазу та регуляції судинного тону. Ці процеси є

ключовими в розвитку ендотеліальної дисфункції, атерогенезу та тромботичних ускладнень при ЦД2. Слід зазначити, що геморагічне ураження головного мозку за умов ЦД2 може підсилювати зазначені процеси, хоча в наших дослідженнях статистичної значущості між двома групами позитивного контролю не спостерігалось, а отримані відмінності мали характер стійкої тенденції.

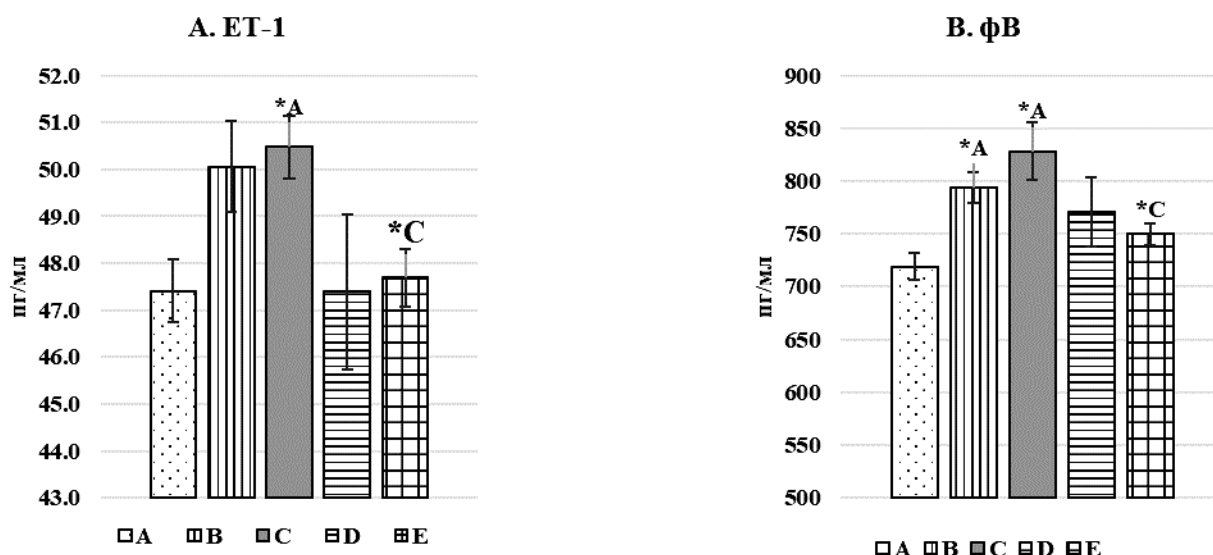
Цікаво, що терапевтичні ефекти досліджених засобів ніяким чином не були пов'язані з впливом на рівні гомоцистеїну, а вплив периндоприлу був обмежений лише значущим зниженням рівнів КПП.

Водночас фармакологічні властивості метформіну за умов ЦД2, ускладненого ІК, характеризувалися як позитивним глікемічним контролем, так і впливом на стан ендотелію судин, а саме зниженням проявів карбонільного стресу та ендотеліальної дисфункції – ET-1 та фВ. Ендотеліотропні ефекти метформіну, ймовірно, опосередковуються багатьма механізмами. Відомо, що цей засіб здатний підвищувати концентрацію газотрансмітера сірководню ( $H_2S$ ) у тканинах, який функціонує завдяки сульфгідратації



калієвих каналів та діє як ЕФГ [6]. Також метформін здатний послаблювати явища ендотеліальної дисфункції, індукованої коливанням глюкози, за рахунок покращення внутрішньоклітинної збірки eNOS та пригнічення НАДФН-оксидази [11].

Таким чином, можна вважати, що використання метформіну при діабеті, зокрема ускладненому геморагічним ураженням мозку, має переваги перед периндоприлом щодо проявів діабет-асоційованої ендотеліальної дисфункції.



Примітки: А – негативний контроль (інтактні); В – позитивний контроль 1 (НА/СТЗ); С – позитивний контроль 2 (НА/СТЗ+ІК); D – периндоприл (НА/СТЗ + ІК + Пер); Е – метформін (НА/СТЗ + ІК + Мет); \* –  $p < 0,05$  – статистична значущість.

**Рис. 3. Рівні ендотеліну 1 (ЕТ-1) та фактора фон Віллебранда (фВ) у сироватці крові щурів з ЦД2 та ІК за умов введення периндоприлу та метформіну**

**ВИСНОВКИ**

1. Геморагічне ураження головного мозку за умов цукрового діабету 2 типу виявляє тенденцію до посилення вираженості проявів ендотеліальної дисфункції, спричиненої стрептотозотин-нікотинамід-індукованим цукровим діабетом у щурів.

2. За умов експериментального цукрового діабету 2 типу, ускладненого інтрацеребральним крововиливом, периндоприл знижує рівні кінцевих продуктів глікування в сироватці крові, проте не впливає на глікемію та рівні ендотеліну-1 і фактора фон Віллебранда.

3. Метформін пригнічує явища карбонільного стресу, а також покращує як глікемічний статус, так і функцію ендотелію у щурів з цукровим

діабетом 2 типу та геморагічним ураженням головного мозку.

4. Метформін і периндоприл не чинять впливу на прояви гіпергомоцистеїнемії, які спричинені цукровим діабетом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

*Дослідження проведені за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Наказ № 509 від 24.02.2020 р. в рамках НДР: "Вивчення ендотелій-тромбоцитарних відносин у механізмах органопротективної дії лікарських засобів за умов гіперглікемії та інсулінорезистентності" (0120U101502, 2020–2022 рр.).*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Малий друк, 2006. 558 с  
 2. A Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-

Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril / A. Ancion et al. *Cardiol Ther.* 2019. Vol. 8, No 2. P. 179-191. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40119-019-00150-w>  
 3. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through



- oxidative stress in human coronary artery endothelial cells / X. Ren et al. *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 16, No 52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0531-9>
4. Association of Diabetes and Glycated Hemoglobin With the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Cohort Study / W. Saliba et al. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42, No. 4. P. 682-688. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-2472>
5. Chen J., Xu Z. C., Xu X.-M., Zhang J. H. Animal Models of Acute Neurological Injury II [electronic resource]. 2nd ed. *Springer International Publishing*. 2019. 544 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16082-1>
6. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin / A. Nafisa et al. *Pharmacol Ther*. 2018. Vol. 192. P. 150-162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.07.007>
7. Experimental model of Streptozotocin-Nicotinamide induced Diabetes Mellitus type II in Sprague-Dawley rats: Step by step protocol and the encountered issues / A. V. Potârniche et al. *Rev Rom Med Vet*. 2018. Vol. 28, No. 2. P. 22-26
8. Glycosylated hemoglobins: increased glycosylation of hemoglobin A in diabetic patients / K. H. Gabbay et al. *Diabetes*. 1979. Vol. 28, No. 4. P. 337-340. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.28.4.337>
9. Identification of carbonylated proteins from monocytic cells under diabetes-induced stress conditions / D. Nair et al. *Biomed Chromatogr*. 2021. Vol. 35, No. 6. e5065. DOI: <https://doi.org/10.1002/bmc.5065>
10. Lancellotti P. Bradykinine et protection cardiovasculaire. Rôle du péridopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. *Rev Med Liege*. 2018. Vol. 73, No. 4. P. 197-205
11. Metformin attenuates fluctuating glucose-induced endothelial dysfunction through enhancing GTPCH1-mediated eNOS recoupling and inhibiting NADPH oxidase / H. An et al. *J Diabetes Complications*. 2016. Vol. 30, No. 6. P. 1017-1024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.04.018>
12. Münch G. Determination of advanced glycation end-products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997. Vol. 35, No. 9. P. 669-677. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm.1997.35.9.669>
13. Shi Y., Vanhoutte P. M. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017. Vol. 9, No. 5. P. 434-449. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12521>
14. Su J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 2015. Vol. 7, No. 11. P. 719-741. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i11.719>
15. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S. L., Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. 2020. 8609213. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>

## REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. Kyiv: Malvi druk; 2006. p. 558. Russian.
2. Ancion A, Tridetti J, Nguyen Trung ML, Oury C, Lancellotti P. A Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril. *Cardiol Ther*. 2019;8(2):179-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s40119-019-00150-w>
3. Ren X, Ren L, Wei Q, Shao H, Chen L, Liu N. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0531-9>
4. Saliba W, Barnett-Griness O, Gronich N, Molad J, Naftali J, Rennert G, Auriel E. Association of Diabetes and Glycated Hemoglobin With the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019;42(4):682-8. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2472>
5. Chen J, Xu X-M, Xu Z, Zhang J. Animal Models of Acute Neurological Injuries. Springer International Publishing. 2nd ed. Editors J Chen, X-M Xu, Z Xu. J Zhang. 2019. p. 544. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16082-1>
6. Nafisa A, Gray SG, Cao Y, Wang T, Xu S, Wattoo FH, Barras M, Cohen N, Kamato D, Little PJ. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. *Pharmacol Ther*. 2018;192:150-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.07.007>
7. Potârniche AV, Dreancă AI, Sarpataki O, Sevastre B, Marcus I. Experimental model of Streptozotocin-Nicotinamide induced Diabetes Mellitus type II in Sprague-Dawley rats: Step by step protocol and the encountered issues *Rev Rom Med Vet*. 2018;28(2):22-26.
8. Gabbay KH, Sosenko JM, Banuchi GA, Mininsohn MJ, Flückiger R. Glycosylated hemoglobins: increased glycosylation of hemoglobin A in diabetic patients. *Diabetes*. 1979;28(4):337-40. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.28.4.337>
9. Nair D, Nedungadi D, Mishra N, Nair BG, Nair SS. Identification of carbonylated proteins from monocytic cells under diabetes-induced stress conditions. *Biomed Chromatogr*. 2021;35(6):e5065. doi: <https://doi.org/10.1002/bmc.5065>
10. Lancellotti P, Ancion A, D'Orio V, Gach O, Maréchal P, Krzesinski JM. [Bradykinin and cardiovascular protection. Role of perindopril, an inhibitor of angiotensin conversion enzyme]. *Rev Med Liege*. 2018;73(4):197-205. French.

11. An H, Wei R, Ke J, Yang J, Liu Y, Wang X, Wang G, Hong T. Metformin attenuates fluctuating glucose-induced endothelial dysfunction through enhancing GTPCH1-mediated eNOS recoupling and inhibiting NADPH oxidase. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1017-24.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.04.018>

12. Münch G, Keis R, Wessels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A, Niwa T, Lemke HD, Schinzel R. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35(9):669-77. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm.1997.35.9.669>

13. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and micro-vascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-49.

doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12521>

14. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 2015;7(11):719-41. doi: <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i11.719>

15. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8609213.

doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>

Стаття надійшла до редакції  
08.07.2021

