

Особливості стану когнітивної сфери в умовах погіршення функції антиоксидантної системи організму в експерименті

І. Ф. Беленічев^{id A,C,E,F}, А. О. Світлицький^{id A,B,C,D}, Т. А. Грекова^{id A,B,C,D},
Т. М. Матвейшина^{id A,B,C}, О. М. Кучковський^{id B,C}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, гіпокамп, когнітивна сфера, оксидативний стрес, антиоксиданти.

Keywords:

hypertension, hippocampus, cognition, oxidative stress, antioxidants.

Надійшла до редакції /
Received: 17.04.2026

Після доопрацювання /
Revised: 05.08.2026

Схвалено до друку /
Accepted: 10.08.2026

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

Своєчасна діагностика та лікування когнітивних порушень, які є маркером і передвісником тяжких станів, є важливою складовою ведення пацієнтів із низкою захворювань, зокрема артеріальною гіпертензією.

Мета роботи – встановити взаємозв'язок між показниками оксидативного стресу в тканинах мозку щурів і станом когнітивної сфери при експериментальній артеріальній гіпертензії та на фоні медикаментозної корекції підвищеного артеріального тиску β-блокаторами різних поколінь.

Матеріали і методи. Оцінювали здатність щурів до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу в тесті умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) в умовах експериментальної установки «Човникова камера». Стан антиоксидантної системи вивчали за показниками рівнів супероксиддисмутази (СОД), відновленого глутатіону та глутатіонпероксидази (ГПР). Для встановлення рівня оксидативного стресу визначали маркери окисненої модифікації білків – альдегідфенілгідрозони (АФГ) і карбоксилфенілгідрозони (КФГ).

Результати. Показники когнітивної сфери досліджено у взаємозв'язку з показниками стану антиоксидантної системи й оксидативного стресу в тканинах головного мозку експериментальних тварин на фоні артеріальної гіпертензії та її лікування пропранололом (анаприлін), карведилолом і гіпертрилом, які вводили в терапевтичному дозуванні. Встановлено, що тривала артеріальна гіпертензія пов'язана з погіршенням стану антиоксидантної системи головного мозку, яке супроводжується погіршенням стану когнітивної сфери. Корекція артеріальної гіпертензії з використанням β-блокаторів призводить до стабілізації артеріального тиску, але антиоксидантний ефект і покращення стану когнітивних функцій спостерігають тільки при використанні неселективного β-блокатора III покоління (карведилолу) та суперселективного β-адреноблокатора з NO-моделювальним ефектом (гіпертрилу).

Висновки. Спонтанна артеріальна гіпертензія (група SHR) спричиняє суттєвий когнітивний дефіцит, супроводжується зниженням здатності до навчання (втричі порівняно з нормотензивними тваринами), а успішне формування навички визначено лише у третини особин. Артеріальна гіпертензія призводить до виснаження антиоксидантної системи мозку: активність СОД знижується на 33 %, ГПР – на 20 %, вміст глутатіону – вдвічі. Ці зміни відбуваються на фоні інтенсифікації вільнорадикальних процесів із дворазовим підвищенням маркерів окиснювальної модифікації білків (АФГ та КФГ). Медикаментозна корекція підвищеного артеріального тиску β-блокаторами різних поколінь сприяє стійкій стабілізації Рс/Рд до нормативних, але вплив на когнітивні функції та антиоксидантну систему захисту відрізняється. Анаприлін має найменшу ефективність, його застосування поглиблює когнітивні порушення та посилює оксидативний стрес, додатково пригнічуючи захисні ферменти. Карведилол чинить нейтральний вплив на пам'ять, але помірно стримує окиснення білків порівняно з анаприліном. Гіпертрил характеризується найвищою терапевтичною ефективністю, сприяє зменшенню проявів когнітивного дефіциту (показник навчання вищий в 1,6 раза) та практично повністю відновлює антиоксидантний статус до рівнів здорових тварин.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 3(70). С. 177-183

Specific features of the cognitive domain status under conditions of impaired body antioxidant system function in experiment

I. F. Belenichev, A. O. Svitlytskyi, T. A. Hreкова, T. M. Matvieishyna, O. M. Kuchkovskyi

Timely diagnosis and management of cognitive disorders, which are both a marker and a predictor of more serious pathology, is a significant challenge in the treatment of several conditions, including arterial hypertension.

Aim. To establish the relationship between the indicators of oxidative stress in rat brain tissues and cognitive function status in experimental arterial hypertension and against the background of medical correction of elevated arterial pressure with β-blockers of different generations.

Materials and methods. The ability of animals to learn and remember an aversive stimulus was evaluated in the conditioned passive avoidance response test in a "Shuttle Chamber" experimental setup. The state of the

antioxidant system was studied using indicators of the levels of superoxide dismutase, reduced glutathione and glutathione peroxidase. To determine the level of oxidative stress, markers of oxidized modification of proteins were determined – aldehyde phenylhydrazones (APH) and carboxyl phenylhydrazones (CPH).

Results. The status of cognitive functions was studied in relation to the indicators of the antioxidant system and oxidative stress in the brain tissues of experimental animals against the background of arterial hypertension and its treatment with propranolol (anaprilin), carvedilol and hypertril, which were administered at therapeutic doses. It has been established that long-term arterial hypertension is accompanied by a deterioration of the state of the brain's antioxidant system, which is associated with a decline in cognitive function. Treatment of arterial hypertension with β -blockers leads to stabilization of blood pressure, but the antioxidant effect and improvement in cognitive functions is observed only when using a non-selective beta-blocker of the III generation (carvedilol) and a super-selective β -adrenoblocker with a NO-modulating effect (hypertril).

Conclusions. Spontaneous arterial hypertension (SHR group) causes a significant cognitive deficit, accompanied by a decrease in the ability to learn (compared to normotensives by 3 times), and successful formation of skills is observed only in a third of animals. Arterial hypertension leads to the depletion of the antioxidant system of the brain: the activity of SOD decreases by 33 %, GPR – by 20 %, the content of glutathione – twice, against the background of intensified free radical processes with a two-fold increase in markers of oxidative modification of proteins (APH and CPH). Pharmacological correction of elevated blood pressure with beta-blockers of different generations contributes to normalization of systolic and diastolic blood pressure, but their effect on cognitive function and antioxidant defense system varies. Anaprilin has the lowest effectiveness, aggravating cognitive impairment and increasing oxidative stress by further inhibiting protective enzymes. Carvedilol shows a neutral effect on memory but moderately inhibits protein oxidation compared to anaprilin. Hypertril demonstrates the highest therapeutic efficiency, helps to reduce the manifestations of cognitive deficits (the learning rate is 1.6 times higher) and almost completely restores the antioxidant status to the level of healthy animals.

Modern medical technology. 2026;18(3):177-183

Синдром когнітивних порушень – це сукупність неврологічних розладів вищої нервової діяльності людини, що характеризується зниженням розумових здібностей, зокрема пам'яті, уваги, мислення, мовлення тощо. Останнім часом вивчення когнітивних порушень набуває особливої актуальності, оскільки ці розлади – від легких (забудкуватість) до тяжких дементивних змін – є першим симптомом багатьох складних неврологічних захворювань: хвороби Паркінсона, Альцгеймера, Бінсвангера, ішемічного та геморагічного інсульту, енцефалопатій різного генезу тощо [1,2,3].

Згідно з результатами метааналізу, що здійснений у 2023 році, у світі поширеність легкої когнітивної недостатності (англ. *mild cognitive impairment*) в осіб віком менше ніж 50 років, за даними різних досліджень, становила від 15,6 % до 19,7 % [4]. Ці показники прогресивно зростають з віком, і у віці 80–85 років сягають 25,2 % [4,5].

За даними дослідження «Глобальний тягар хвороб» (Global Burden of Disease), у 2019 році у світі налічувалося 57,4 млн людей із деменцією, а до 2050 року, за прогнозами, ця кількість зросте до 152,8 млн [6,7]. Станом на кінець 2010-х років, середній показник поширеності всіх форм деменції в Україні становив 99,72 на 100 000 осіб ($\approx 0,1$ %, або 1 на 1 000) [8].

Слід зауважити, що в більшості випадків в етіології захворювань, які супроводжуються когнітивними порушеннями різних ступенів тяжкості, визначають артеріальну гіпертензію (АГ), зокрема есенціальну та інші форми, що мають хронічний перебіг. Аналіз сучасних даних дав змогу встановити збільшення ризику порушень у когнітивній сфері в 1,2–1,5 раза у хворих на АГ, а лікування АГ призводить до зниження ризику деменції на 20 % [9].

Нині підтверджено, що тривале підвищення артеріального тиску призводить до патологічних змін у судинах органів, зокрема головного мозку, внаслідок чого виникає ішемія.

Саме вона запускає каскад біохімічних подій, які призводять до надмірного вироблення активних форм кисню (АФК) та активних сполук азоту (RNS), що походять від оксиду азоту (NO), відіграють ключову роль у фізіологічних (NO, NO₂) і патологічних (ONOO⁻, NOCl) процесах, та є одним з основних факторів ушкодження клітин органа [10,11].

Мета роботи

Встановити взаємозв'язок між показниками оксидативного стресу в тканинах мозку щурів і станом когнітивної сфери при експериментальній АГ та на фоні медикаментозної корекції підвищеного артеріального тиску β -блокаторами різних поколінь.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснено на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету відповідно до вимог, задекларованих національним стандартом «Спільні етичні принципи експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що погоджений з положенням Ради 2010/63/EU Європейського парламенту і Ради із захисту тварин, яких використовують у наукових цілях, від 22 вересня 2010 року (Council Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes). Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол від 16.04.26 року № 6).

Для реалізації мети дослідження здійснили експеримент на 50 статевозрілих щурах-самцях. Для порівняння показників використано 10 нормотензивних щурів лінії WKR (normotensive Wistar-Kyoto rats) із початковою масою тіла 200–220 г (1 група, контрольна). Експериментальні щури-самці SHR – 40 особин – мали середню початкову масу тіла 280–300 г. Відомо, що для тварин цієї лінії притаманний ранній розвиток артеріальної гіпертензії, що формувалася, починаючи з 6–7 тижня життя. Щури SHR основної групи – другого покоління, вік тварин – 8 місяців.

Для встановлення взаємозв'язку між показниками оксидативного стресу в тканинах мозку та станом когнітивної сфери при експериментальній АГ та на фоні медикаментозної корекції підвищеного артеріального тиску β -блокаторами різних поколінь щурів SHR поділили на 4 однакові групи: 2 група (10 тварин SHR) – без медикаментозної корекції; щурам лінії SHR з 3, 4 та 5 груп для медикаментозної корекції АГ перорально вводили препарати, розведені в 1 % крохмальному слизі щоденно протягом 30 діб. Тварини 3 групи отримували пропранолол («Анапрілін-Здоров'я», «Здоров'я ФК», Україна; неселективний β_1 , β_2 -блокатор, ліпофільний, з високою нейродоступністю) у дозі 50 мг/кг маси тварини. Щурам 4 групи вводили карведилол («Карведилол-КВ», АТ «Київський вітамінний завод», Україна; змішаний α_1 , β_1 , β_2 , гібридний α -, β -адреноблокатор з антиоксидатною активністю) у дозі 50 мг/кг. Тваринам 5 групи вводили препарат «Гіпертрин» (похідна 4-аміно-1,2,4-тріазолу; НВО «Фарматрон», Україна; суперселективний β -адреноблокатор з NO-моделювальним ефектом) у дозі 20 мг/кг.

Дизайн експериментального дослідження сформовано з комплексу масометричних, інструментальних, функціональних, біохімічних і статистичних методів. Нині використовують різні методології та підходи до оцінювання стану когнітивної функції у гризунів, і кожних із них має певні переваги та недоліки. Так, наприклад, перевагами тесту умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) порівняно з методикою в лабіринті є простота та швидкість процедури, а також відсутність харчової депривації. Метод дає змогу чітко оцінити емоційну / страхову пам'ять, та, головне, він високочутливий до амнестичних речовин і фармакологічного скринінгу. На підставі порівняння ефективності методів обрано саме тест УРПУ [12].

Після 30-денної корекції підвищеного артеріального тиску введенням β -блокаторів щурів повторно зважували, вимірювали показники систолічного та діастолічного артеріального тиску (Рс/Рд), оцінювали здатність до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу в тесті УРПУ. Оцінювали такі елементи вищої нервової діяльності, як закріплення умовних зв'язків і відтворення сформованої навички, асоціативне мислення та пам'ять. Для аналізу й оцінювання зазначених параметрів як критерії формування та відтворення УРПУ обрано інтегративні показники, що характеризують кінцеву результативність навчання.

Відповідно до стандартних рекомендацій, тест УРПУ проведено в експериментальній установці «Човникова камера». Прилад складається з двох відсіків розмірами по 25 × 25 см – освітленої камери та затемненої з електропровідною підлогою. Методика проведення УРПУ: щура розміщують у центр світлої

камери хвостом до отвору перегородки. Оскільки гризуни мають природний інстинкт ховатися, експериментальна тварина, знайшовши отвір між камерами, переходила з освітленого відсіку в затемнений. Упродовж 3 хв реєстрували час перебування щура в темному відсіку та фіксували латентний час заходу до нього. Після закінчення часу перебування в темній камері тварині через підлогу наносили електроболову стимуляцію (50 Гц, 1,5 мА) доти, поки щур не виходив до світлого відсіку. Якщо тварина протягом 10 секунд залишалася в світлій камері, експеримент завершувався, тварину повертали в клітку, але якщо вона знов поверталася в темну камеру, їй знов наносили подразнення. Якість навчання тварини умовній реакції пасивного уникання перевіряли через 24 години. Збереження навички оцінювали за зміною латентного часу.

Стан антиоксидантної системи та окиснювальної модифікації білків визначали з використанням біохімічного методу. Об'єкт дослідження – гомогенати мозку, які готували в гомогенізаторі Heidolph Instruments (ser. 091002770, Німеччина). Після цього методом диференціального центрифугування при 15000 g на центрифугі Sigma Laborzentrifugen (ser. 141672, Німеччина) виділяли цитозольну фракцію.

Біохімічно в гомогенатах головного мозку визначали маркери окиснювальної модифікації білків, зокрема альдегідфенілгідрозони (АФГ) і карбоксилфенілгідрозони (КФГ) в реакції з 2,4-динітрофенілгідразиним за оригінальною методикою В. Halliwell [13]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали в реакції з нітросинім тетразолієм (НСТ). Глутатіон відновлений (ГЛ) визначали за методом Елмана (Ellman's assay) [14], глутатіонпероксидазу (ГПР) визначали за методикою Е. Beutler [15], рівень білка – біуретовим методом.

Усі результати, отримані протягом експерименту, опрацьовували з використанням пакета прикладних і статистичних програм Excel 7.0 (Microsoft Corp., США) та програми Statistica 13.0 (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Для всіх показників розраховували середнє арифметичне значення у вибірці (М), дисперсію та помилку середнього (m). Для оцінювання достовірності відмінностей результатів досліджень в експериментальних і контрольних групах щурів визначали коефіцієнт Стьюдента (t). Як достовірні оцінювали значення, для яких $pSt < 0,05$.

Результати

Під час першого тестування УРПУ встановлено, що показники латентного періоду заходу в темну камеру тварин усіх груп дослідження достовірно не відрізнялися (рис. 1).

За даними повторного тестування встановлено достовірні відмінності між показниками умовно-рефлекторної діяльності у тварин з усіх груп. У контрольних тварин латентний період заходу в темну камеру становив 147 с, що більш ніж у 10 разів перевищувало значення до навчання. В експериментальних групах щурів лінії SHR (2 група) латентний період заходу в темну камеру після навчання становив 54 с (перевищення більш ніж у 4 рази порівняно з вихідними даними), майже втричі менший порівняно з показниками нормотензивного контролю WKY (1 група); кількість тварин, що сформували навичку, становила тільки 30 % (рис. 1).

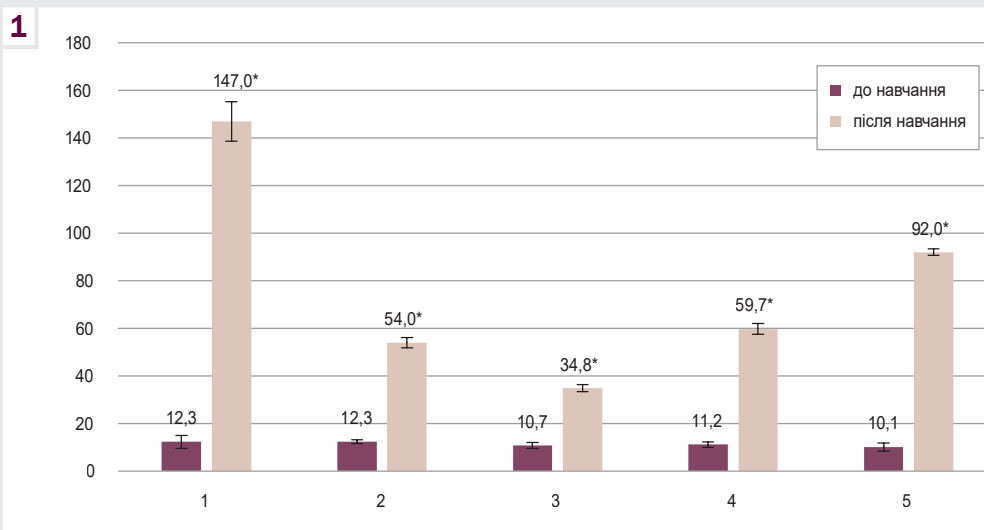


Рис. 1. Тривалість латентного періоду заходу в темну камеру (с) до і після навчання. **1:** контрольні тварини; **2–5:** групи експериментальних тварин; *: достовірні відмінності показників 2–5 груп ($p < 0,05$) щодо відповідних значень контрольної групи.

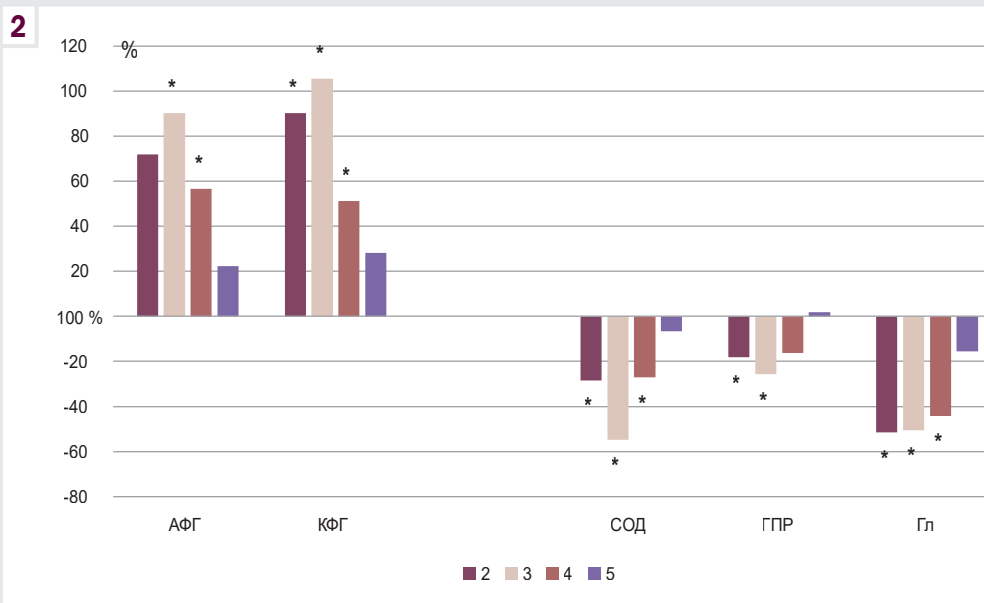


Рис. 2. Співвідношення показників АФГ, КФГ, СОД, ГПР, Гл експериментальних (2–5) і контрольних тварин (100 %). *: достовірні відмінності показників 2–5 груп ($p < 0,05$) щодо відповідних значень контрольної групи.

Щодо показників антиоксидантної системи, то у тварин 2 групи виявлено значне пригнічення активності її компонентів (достовірне зниження СОД на третину, ГПР – майже на 20 %, відновленого глутатіону більш ніж удвічі). Внаслідок цього зафіксовано збільшення продуктів пероксидації з суттєвим підвищенням рівнів АФГ та КФГ ($8,790 \pm 0,771$ ум. од./г білка і $17,790 \pm 0,371$ ум. од./г білка відповідно) майже вдвічі щодо нормотензивних тварин контрольної групи ($5,110 \pm 0,320$ ум. од./г білка і $9,350 \pm 0,210$ ум. од./г білка відповідно).

У тварин 3–5 груп, яким проведено 30-денну корекцію підвищеного артеріального тиску β -блокаторами різних поколінь, встановлено певні відмінності результатів оцінки когнітивного статусу та показників оксидативного стресу. Так, у щурів 3 гру-

пи, які отримували медикаментозну корекцію анаприліном, встановлено погіршення показників УРПУ більше ніж в 1,5 раза порівняно зі значеннями SHR-щурів 2 групи та майже вп'ятеро щодо показників нормотензивних WKY (1 група). Стан антиоксидантної системи на фоні корекції анаприліном істотно погіршувався: показники СОД, ГПР і відновленого глутатіону суттєво зменшувалися навіть щодо параметрів тварин, які медикаментозну корекцію не отримували ($112,1 \pm 21,1$ ум. од./мг/хв, $50,1 \pm 7,1$ мкг/мг/хв, $3,65 \pm 0,31$ мкг/г відповідно). Біохімічне дослідження показників окиснювальної модифікації білків у гомогенатах мозку щурів 3 групи дало змогу встановити значне підвищення рівнів АФГ і КФГ ($9,72 \pm 0,43$ ум. од./г білка і $19,21 \pm 0,37$ ум. од./г білка відповідно) (рис. 1, 2).

На фоні введення карведилолу щурам SHR 4 групи порівняно з показниками 2 групи щурів SHR без медикаментозної корекції достовірного ефекту, за даними оцінювання когнітивних функцій, не виявлено. Треба зауважити, що частка тварин, які успішно змогли реалізувати захисний рефлекс, становила 40 %. На підставі цих даних зробили висновок про їхню кращу результативність порівняно зі щурами 2 і 3 груп. Описані позитивні ефекти в когнітивній сфері тварин 4 групи визначено на фоні відносного поліпшення стану антиоксидантної системи порівняно з показниками 3 групи. Встановлені рівні СОД, ГПР та відновленого глутатіону ($180,4 \pm 17,0$ ум. од./мг/хв, $56,5 \pm 3,4$ мкг/мг/хв, $4,12 \pm 0,35$ мкг/г відповідно) достовірно вищі, ніж у щурів 3 групи та майже не відрізнялися від показників 2 групи. Наведені показники залишалися заниженими щодо нормотензивних тварин із групи контролю. Рівні АФГ і КФГ ($8,00 \pm 0,11$ ум. од./г білка та $14,10 \pm 0,28$ ум. од./г білка відповідно) нижчі, ніж у щурів 3 та 4 груп, але до рівня нормотензивних тварин не відновлювалися (рис. 1, 2).

Максимальну ефективність показало введення гіпертрилу щурам 5 групи. Так, результатом його багаторазового використання стало зменшення проявів когнітивного дефіциту. При цьому латентний період УРПУ ставав в 1,6 раза тривалішим, а кількість повністю навчених тварин на 50 % перевищувала відповідні показники групи тварин з АГ без корекції (2 група). Оцінювання стану антиоксидантної системи тканин мозку дало змогу встановити, що корекція АГ гіпертрилом призводила до підвищення рівнів СОД, ГПР і відновленого глутатіону ($231,0 \pm 16,02$ ум. од./мг/хв, $68,7 \pm 3,22$ мкг/мг/хв, $6,23 \pm 0,212$ мкг/г відповідно) до рівнів нормотензивних щурів 1 групи, а також характеризувалася значним покращенням щодо показників тварин 2, 3 і 4 груп. Разом із тим, прооксидантні показники вмісту АФГ та КФГ ($6,25 \pm 0,17$ ум. од./г білка та $12,00 \pm 0,23$ ум. од./г білка) були меншими порівняно з даними щурів 2–4 груп.

Обговорення

Опубліковані дані сучасних оглядів і систематичних аналізів щодо проспективних і перехресних досліджень і метааналізів свідчать, що підвищені маркери окиснювального стресу пов'язані з погіршенням показників когніції та підвищеним ризиком розвитку легких когнітивних розладів і деменції [16]. Це підтверджують передусім показники стану антиоксидантної системи, згідно з результатами досліджень Ming-Si Zhang et al. (2022), які довели зв'язок низького рівня СОД у сироватці крові та виникнення легких когнітивних розладів [17]. Крім того, встановлено, що і легкі, і тяжчі когнітивні розлади супроводжуються значним зниженням рівня відновленого глутатіону як у тканинах мозку, й особливо в гіпокампі, так і в сироватці крові [18, 19]. Слід зазначити, що у багатьох когортних дослідженнях пацієнтів із хворобою Альцгеймера доведено зниження активності ГПР, яка є важливим антиоксидантним ферментом, що детоксифікує H_2O_2 та органічні пероксиди [20].

У ранніх (передклінічних) стадіях – амнестичних легких когнітивних розладів – також виявляють підвищення окисного ушкодження білків і ліпідів у мозку та зміщення в бік знижених

антиоксидантних захисних систем (особливо глутатіону), що може призводити до нейрональної дисфункції та прогресування розладів до розвитку хвороби Альцгеймера [21].

Доведено, що основними патофізіологічними механізмами впливу окислювального стресу на виникнення когнітивних порушень є мітохондріальна дисфункція (надмірне утворення вільних радикалів), перекисне окиснення ліпідів з утворенням токсичних альдегідів, окисні модифікації ключових синаптичних білків та взаємодія із нейрозапаленням. Ці механізми пояснюють, чому окисний дисбаланс призводить до порушень синаптичної пластичності та пам'яті [22].

Щодо маркерів окисної модифікації білків АФГ і КФГ, то аналіз даних сучасної наукової літератури не дає чіткої інформації щодо зв'язку цих показників зі станом когнітивної сфери. У більшості досліджень оцінювали реактивні альдегіди (4-HNE, MDA, формальдегід тощо) і/або активність ферментів, які їх метаболізують (ALDH2), а не АФГ як окрему клінічну одиницю. Згідно з висновками оглядових та експериментальних праць, продукти ліпід-пероксидації накопичуються в мозку при легких когнітивних порушеннях та хворобі Альцгеймера, змінюють білки, ліпіди й ДНК, погіршують синаптичну функцію [23].

Аналіз наукових досліджень щодо застосування анаприліну (пропранололу) – неселективного β -адреноблокатора першого покоління – підтвердив його негативний вплив на когнітивну сферу при АГ. У низці клінічних та експериментальних досліджень на моделях щурів SHR показано, що він спричиняє погіршення короткострокової пам'яті. Такий вплив автори пов'язують із блокувальною дією препарату на β -адренорецептори безпосередньо в гіпокампі та амигдалі, що відповідають за консолідацію пам'яті [24]. У результаті опитування пацієнтів, які тривалий час приймали анаприлін для лікування АГ, встановлено скарги на «туман у голові», сповільнення психомоторних реакцій і зниження концентрації уваги. За даними науковців, описаний негативний результат препарату може бути пов'язаний із його високою ліпофільністю, через що він легко долає гематоенцефалічний бар'єр і накопичується в тканинах мозку, зумовлюючи прямий вплив на центральну нервову систему [25]. Виявлений вплив анаприліну на погіршення стану антиоксидантного захисту мозку дослідники пов'язують із тим, що препарат не має внутрішньої антиоксидантної активності (на відміну від карведилолу або небіволулу); це спричиняє накопичення продуктів окиснювальної модифікації білків і створює передумови для нейродегенеративних змін [26].

Другий препарат порівняння – карведилол – неселективний β -блокатор III покоління з додатковими α_1 -адреноблокуючими та помірними антиоксидантними властивостями. Саме тому, на відміну від анаприліну (пропранололу), він має сприятливіший профіль впливу на центральну нервову систему. За результатами сучасних досліджень, виявлено його нейропротекторні властивості [27]. Згідно з результатами ретроспективного дослідження, яке здійснене за даними бази національних реєстрів Данії та включало понад 69 000 пацієнтів з АГ (E. E. Veaman et al., 2023), встановлено: прийом карведилолу асоціюється зі статистично нижчим ризиком розвитку хвороби Альцгеймера та деменції (OR = 0,80–0,90)

порівняно з іншими β -блокаторами. Автори припустили, що, на відміну від β -блокаторів I покоління, карведилол не спричиняє значного зниження серцевого викиду завдяки α 1-блокаді. Такі ефекти забезпечують стабільний мозковий кровотік (перфузію) і є критично важливими для підтримки когнітивних функцій у пацієнтів похилого віку [28]. Завдяки тому, що карведилол у структурі містить карбазольну групу, він працює як пастка для вільних радикалів, захищаючи мембрани нейронів від перекисного окиснення ліпідів краще, ніж вітамін E [29].

Максимально результативним виявився препарат гіпертрин. Нині його оцінюють як один із найбільш перспективних засобів для пацієнтів з АГ, які мають високий ризик розвитку когнітивних порушень. Гіпертрин не тільки забезпечує контроль артеріального тиску, але й активно захищає тканини мозку від оксидативного пошкодження, що істотно відрізняє його від неселективних β -блокаторів (анаприліну). Перевага гіпертрину порівняно з класичними β -блокаторами полягає в здатності не лише знижувати артеріальний тиск, але й стабілізувати метаболізм нейронів гіпокампа та кори головного мозку, запобігаючи розвитку гіпертензивної енцефалопатії [30,31].

Висновки

1. Спонтанна артеріальна гіпертензія (група SHR) зумовлює суттєвий когнітивний дефіцит, супроводжується зниженням здатності до навчання (втричі порівняно з нормотензивними тваринами), а успішне формування навички спостерігали лише у третини особин. Артеріальна гіпертензія призводить до виснаження антиоксидантної системи мозку: активність СОД знижується на 33 %, ГПР – на 20 %, вміст глутатіону – вдвічі фоні інтенсифікації вільнорадикальних процесів із дворазовим зростанням маркерів окиснювальної модифікації білків (АФГ та КФГ).

2. Медикаментозна корекція підвищеного артеріального тиску β -блокаторами різних поколінь сприяє стійкій стабілізації Рс/Рд до нормативних, але вплив на когнітивні функції та антиоксидантну систему захисту відрізняється. Анаприлін має найменшу ефективність, його застосування поглиблює когнітивні порушення та посилює оксидативний стрес, додатково пригнічуючи захисні ферменти. Карведилол чинить нейтральний вплив на пам'ять, але помірно стримує окиснення білків порівняно з анаприліном. Гіпертрин характеризується найвищою терапевтичною ефективністю, сприяє зменшенню проявів когнітивного дефіциту (показник навчання вищий в 1,6 раза) та практично повністю відновлює антиоксидантний статус до рівнів здорових тварин.

Перспективи подальших досліджень передбачають вивчення взаємозв'язку особливостей когнітивної сфери та стану енергообміну в тканинах головного мозку в нормі, на фоні тривалої артеріальної гіпертензії та в умовах корекції підвищеного артеріального тиску β -блокаторами різних поколінь.

Декларація щодо використання ШІ

Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Фінансування

Дослідження проведено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Патогенетичні механізми нейродеструкції та гліальної дисфункції при енцефалопатіях: біомаркери та цілеспрямована нейропротекція», державний реєстраційний № 0126U001479 (2026–2027), що фінансується Міністерством охорони здоров'я України.

Відомості про авторів:

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Світлицький А. О., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

ORCID ID: 0000-0001-9603-4501

Грекова Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

ORCID ID: 0000-0001-9946-3336

Матвейшина Т. М., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

ORCID ID: 0000-0002-9078-9580

Кучковський О. М., канд. біол. наук, доцент каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

ORCID ID: 0000-0002-0548-0029

Information about the authors:

Belenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Svitlytskyi A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hrekova T. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathologic Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Matvieishyna T. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kuchkovskiy O. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Андрій Світлицький (Andrii Svitlytskyi)
asvetlitsky79@gmail.com

References

1. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-69. doi: 10.1002/alz.13859
2. El Hussein N, Katzan IL, Rost NS, Blake ML, Byun E, Pendlebury ST, et al. Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(6):e272-91. doi: 10.1161/STR.0000000000000430
3. Sadigh Y, Volovici V. Understanding Cognitive Decline After Stroke in the Acute Setting. *JAMA Netw Open*. 2024;7(10):e2437145. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.37145
4. Bai W, Chen P, Cai H, Zhang Q, Su Z, Cheung T, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing*. 2022;51(8):afac173. doi: 10.1093/ageing/afac173
5. Song WX, Wu WW, Zhao YY, Xu HL, Chen GC, Jin SY, et al. Evidence from a meta-analysis and systematic review reveals the global prevalence

- of mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1227112. doi: [10.3389/fnagi.2023.1227112](https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1227112)
6. Schwarzwinger M, Dufouil C. Forecasting the prevalence of dementia. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e94-5. doi: [10.1016/S2468-2667\(21\)00277-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00277-2)
 7. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105-25. doi: [10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
 8. Fedotova MS, Panfilova HL, Tsurikova OV, Blazhiievska OM. [The study of epidemiology of dementia and Alzheimer's disease in Ukraine]. *Visnyk farmatsii.* 2021;(2):50-8. Ukrainian. doi: [10.24959/nphj.21.58](https://doi.org/10.24959/nphj.21.58)
 9. Suvvari TK. Exploring the association between hypertension and cognitive impairment: Evidence-based insights. *Chronic Dis Transl Med.* 2023;10(2):153-5. doi: [10.1002/cdt3.95](https://doi.org/10.1002/cdt3.95)
 10. Pawluk H, Tafelska-Kaczmarek A, Sopońska M, Porzych M, Modrzejewska M, Pawluk M, et al. The Influence of Oxidative Stress Markers in Patients with Ischemic Stroke. *Biomolecules.* 2024;14(9):1130. doi: [10.3390/biom14091130](https://doi.org/10.3390/biom14091130)
 11. Danukalo MV, Kolesnyk YM. [The specificity of iNOS expression indicators in the basal magnocellular nucleus of rats under early pathogenetic correction in experimental neurodestruction]. *Zaporozhye Medical Journal.* 2024;26(5):379-86. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2024.5.309732](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.5.309732)
 12. Danukalo MV, Kolesnyk YM, Hancheva OV. [Contemporary comprehensive approaches to assessing the effectiveness of experimental model of neurodegenerative disorders with cognitive status changes]. *Modern Medical Technology.* 2023;(4):51-8. Ukrainian. doi: [10.34287/MMT.4\(59\).2023.7](https://doi.org/10.34287/MMT.4(59).2023.7)
 13. Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine.* 5th ed. London, England: Oxford University Press; 2015.
 14. Nuhu F, Gordon A, Sturme R, Seymour AM, Bhandari S. Measurement of Glutathione as a Tool for Oxidative Stress Studies by High Performance Liquid Chromatography. *Molecules.* 2020;25(18):4196. doi: [10.3390/molecules25184196](https://doi.org/10.3390/molecules25184196)
 15. Beutler E. Glutathione peroxidase. In: Beutler E, editor, *Red Cell Metabolism: A Manual of Biochemical Methods.* New York: Grune & Stratton; 1975. p. 71-3.
 16. Papathanasiou IV, Fradelos EC, Malli F, Stefanidis I, Zintzaras E, Doxani C. A systematic review of observational studies assessing the impact of oxidative stress in cognitive decline. *Wiad Lek.* 2021;74(8):1995-2003. doi: [10.36740/WLek202108137](https://doi.org/10.36740/WLek202108137)
 17. Zhang MS, Liang JH, Yang MJ, Ren YR, Cheng DH, Wu QH, et al. Low Serum Superoxide Dismutase Is Associated With a High Risk of Cognitive Impairment After Mild Acute Ischemic Stroke. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:834114. doi: [10.3389/fnagi.2022.834114](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.834114)
 18. Charisis S, Ntanas E, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Kosmidis MH, Dardiotis E, et al. Plasma GSH levels and Alzheimer's disease. A prospective approach.: Results from the HELIAD study. *Free Radic Biol Med.* 2021;162:274-82. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.027](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.027)
 19. Cui Z, Li D, Zhao J, Chen K. Faldapam and cisplatin combinational treatment inhibits non-small cell lung cancer (NSCLC) by targeting DUSP26-mediated signal pathways. *Free Radic Biol Med.* 2022;183:106-24. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.003](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.003)
 20. Weinstock M. *Role of Oxidative Stress and Neuroinflammation in the Etiology of Alzheimer's Disease: Therapeutic Options.* Antioxidants (Basel). 2025;14(7):769. doi: [10.3390/antiox14070769](https://doi.org/10.3390/antiox14070769)
 21. Butterfield DA. *Oxidative Stress in Brain in Amnesic Mild Cognitive Impairment.* Antioxidants (Basel). 2023;12(2):462. doi: [10.3390/antiox12020462](https://doi.org/10.3390/antiox12020462)
 22. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1105-21. doi: [10.3233/JAD-161088](https://doi.org/10.3233/JAD-161088)
 23. Yu Y, Gao J, Wang S, Lv H, Xiao L, Shi H, et al. Synergistic Effects of Aldehyde Dehydrogenase 2 Polymorphisms and Alcohol Consumption on Cognitive Impairment after Ischemic Stroke in Han Chinese. *Behav Neurol.* 2021;2021:6696806. doi: [10.1155/2021/6696806](https://doi.org/10.1155/2021/6696806)
 24. Cosío-Guirado R, Tapia-Medina MG, Kaya C, Peró-Cebollero M, Villuendas-González ER, Guardia-Olmos J. A comprehensive systematic review of fMRI studies on brain connectivity in healthy children and adolescents: Current insights and future directions. *Dev Cogn Neurosci.* 2024;69:101438. doi: [10.1016/j.dcn.2024.101438](https://doi.org/10.1016/j.dcn.2024.101438)
 25. Chakravarthi S, Karikalan B, Karthekeyan R, Ss A, Shanmugasundaram. Effect of beta-blockers on cognitive function in hypertensive patients. *J Pharmacol Genet Mol Biol.* 2025;1(4):1-11. doi: [10.64062/jpgmb.vol1.issue4.1](https://doi.org/10.64062/jpgmb.vol1.issue4.1)
 26. Lauko KK, Nesterowicz M, Trocka D, Dańkowska K, Żendzian-Piotrowska M, Zalewska A, et al. Novel Properties of Old Propranolol-Assessment of Antiglycation Activity through In Vitro and In Silico Approaches. *ACS Omega.* 2024;9(25):27559-77. doi: [10.1021/acsomega.4c03025](https://doi.org/10.1021/acsomega.4c03025)
 27. Yao J, Chen S. R-carvedilol, a potential new therapy for Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:1062495. doi: [10.3389/fphar.2022.1062495](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1062495)
 28. Beaman EE, Bonde AN, Larsen S, Ozenne B, Lohela TJ, Nedergaard M, et al. Blood-brain barrier permeable β -blockers linked to lower risk of Alzheimer's disease in hypertension. *Brain.* 2023;146(3):1141-51. doi: [10.1093/brain/awac076](https://doi.org/10.1093/brain/awac076)
 29. Magadmi RM, Alsulaimani MA, Al-Rafiah AR, Ahmad MS, Esmat A. Carvedilol Exerts Neuroprotective Effect on Rat Model of Diabetic Neuropathy. *Front Pharmacol.* 2021;12:613634. doi: [10.3389/fphar.2021.613634](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.613634)
 30. Mazur I, Belenichev I, Kucherenko L, Bukhtiyarova N, Puzyrenko A, Khromylova O, et al. Antihypertensive and cardioprotective effects of new compound 1-(β -phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide (Hypertril). *Eur J Pharmacol.* 2019;853:336-44. doi: [10.1016/j.ejphar.2019.04.013](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.04.013)
 31. Belenichev I, Goncharov O, Abramov A, Kucherenko L, Bukhtiyarova N, Makyeyeva L, et al. The state of the myocardial nitrooxidergic system during modelling of doxorubicin-induced chronic heart failure and the administration of β -blockers of various generations. *Farmacia.* 2024;72(5):1048-58. doi: [10.31925/farmacia.2024.5.7](https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.5.7)