

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Кононенко Тетяна Романівна

УДК 615.243:616.33–002.44:615.451.16:665.335.82:577.352.24

ДИСЕРТАЦІЯ

Експериментальне дослідження антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Т.Р. Кононенко

Науковий керівник Єрмоменко Римма Фуатівна, доктор біологічних наук,
професор

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Кононенко Т.Р. Експериментальне дослідження антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2026.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному дослідженню антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей нового комбінованого лікарського засобу на основі густого екстракту коренеплодів моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*) та кверцетину.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною смертності у світі та в Україні, становлячи близько 59 % у структурі загальної смертності населення. Провідною патогенетичною основою більшості серцево-судинних ускладнень є атеросклероз — хронічне захворювання, що супроводжується порушенням ліпідного обміну, розвитком ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та запальних процесів у судинній стінці. Незважаючи на успіхи сучасної фармакотерапії, зокрема застосування статинів, езетимібу та інгібіторів PCSK9, проблема профілактики й лікування атеросклерозу залишається актуальною, що зумовлює пошук нових ефективних і безпечних засобів. Перспективним напрямом є створення препаратів природного походження, здатних комплексно впливати на основні ланки патогенезу захворювання.

Коренеплоди моркви посівної містять комплекс біологічно активних речовин – фенольні сполуки, флавоноїди, каротиноїди, вітаміни та мікроелементи. Важливим компонентом є кверцетин – природний флавоноїд із антиоксидантними, протизапальними та вазопротекторними властивостями. Застосування технології твердих дисперсій дозволяє підвищити його розчинність і біодоступність.

Поєднання моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину у складі комбінованого препарату створює передумови для комплексного впливу на ключові ланки патогенезу атеросклерозу.

Тому метою цієї роботи стало експериментальне обґрунтування доцільності розробки таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином для фармакотерапії атеросклерозу та профілактики гострого інфаркту міокарда.

У першому розділі дисертації узагальнено дані літератури щодо сучасних уявлень про епідеміологію, етіологію та патогенез атеросклерозу й інфаркту міокарда (ІМ). Проаналізовано молекулярно-клітинні механізми атерогенезу, роль дисліпідемії, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у розвитку ССЗ. Розглянуто сучасні підходи до фармакотерапії атеросклерозу, зокрема застосування статинів, езетимібу та інгібіторів PCSK9, а також висвітлено перспективи використання фітотерапії у профілактиці й лікуванні серцево-судинної патології.

У другому розділі охарактеризовано об'єкти дослідження та описано дизайн експерименту з визначення оптимального складу й умовно-терапевтичної дози таблеток, що містять моркви посівної коренеплодів екстракт густий та кверцетин (таблетки з МПКЕГ та кверцетином), на моделі експериментальної гіперліпідемії у щурів. Обґрунтовано застосування моделей атеросклерозу та ІМ для поглибленого фармакологічного вивчення препарату. Наведено методи оцінки гіполіпідемічної, кардіопротекторної, ендотеліопротекторної, вазодилатувальної та антиоксидантної дії, а також результати морфофункціональних досліджень аорти, інтрамуральних артерій серця та міокарда при холестериновому атеросклерозі у кролів і адреналін-гідрокортизоновому ІМ у щурів.

У *третьому розділі* наведені результати та обговорення скринінгових досліджень з визначення оптимального складу та умовно-терапевтичної дози таблеток з МПКЕГ та кверцетином на моделі експериментальної гіперліпідемії у щурів.

Встановлено, що тверді дисперсії (ТД) кверцетину з колідоном-30 забезпечують достовірно вищу гіполіпідемічну активність порівняно з нативним кверцетином і його дисперсіями з манітом, що свідчить про підвищення біодоступності та обґрунтовує вибір колідону-30 як оптимального носія (співвідношення 1:1).

При визначенні умовнотерапевтичної дози моркви посівної коренеплодів екстракту густого (МПКЕГ) за гіполіпідемічною дією на моделі твінової гіперліпідемії обрана умовнотерапевтична доза 200 мг/кг.

З урахуванням отриманих результатів було розроблено комбіновані таблетки (КТ) на основі МПКЕГ та ТД кверцетину. На наступному етапі дослідження з метою більш точного визначення носіїв для покращення біодоступності кверцетину вивчали гіполіпідемічні властивості КТ на основі МПКЕГ та ТД кверцетину як з колідомом, так і з манітом.

У тварин групи контрольної патології (КП) спостерігалось підвищення рівня загального холестерину (ЗХС) на 24,9% ($p < 0,01$), тригліцеридів (ТГ) на 53,8% ($p < 0,01$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) - на 43,1% ($p < 0,001$) порівняно з інтактними тваринами.

За умови профілактичного уведення КТ найбільш виражений нормалізуючий вплив встановлено у групі тварин, що отримували КТ у дозі 200 мг/кг, складовими компонентами якої є МПКЕГ та ТД кверцетину з колідомом. Цей вплив проявився достовірним зниженням показників ліпідного спектру крові: ТГ на 36,1% ($p < 0,01$) і ЗХС на 35,3% ($p < 0,001$) та позитивну тенденцію до зменшення рівня ХС-ЛПНЩ на 26,5% ($p < 0,01$) порівняно з групою КП. За здатністю пригнічувати розвиток гіперліпідемії КТ не поступалися препаратам порівняння - таблеткам нікотинової кислоти, настоящі «Равісол» і симвастатину. Встановлена висока ефективність КТ, що містять ТД кверцетину з колідомом (1:1) та МПКЕГ – таблетки з МПКЕГ та кверцетином, у дозі 200 мг/кг, дозволяє розглядати зазначену дозу як умовнотерапевтичну та рекомендувати її для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження антиатерогенних властивостей розробленого комбінованого засобу.

За результатами дослідження впливу на культуру клітин фібробластів L929 встановлено відсутність цитотоксичної дії препарату. Результати проведених експериментів показали, що при інкубації клітинної лінії L929 у поживному середовищі з додаванням як субстанції кверцетину, так і досліджуваного засобу, зберігалися їх життєздатність, морфологічна цілісність та характерна організація

клітинного моношару. Дані фазово-контрастної мікроскопії узгоджувалися з результатами кількісного аналізу, що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату на морфофункціональний стан клітин.

Життєздатність клітин після інкубації з препаратом в концентраціях 100-200 мг/мл становила 98,4–98,8 % порівняно з показником інтактної культури (ІК) клітин – 99,2%, що свідчить про його біологічну безпечність.

За умов обробки клітин кверцетином або досліджуванним засобом у різних концентраціях ядерно-цитоплазматичне відношення значуще не змінювалося порівняно з ІК. Отримані результати вказують на відсутність цитотоксичного ефекту досліджуваного препарату та підтверджують його біологічну сумісність із клітинними культурами.

У тесті «подряпини» було встановлено, що в ІК клітин приблизно 50% закриття подряпини відбувається на 24 годину після її нанесення, тоді як на 48 годину спостерігається біля 30% незаповненої моношаром ростової поверхні. Інкубація у присутності кверцетину або різних концентрацій таблеток з МПКЕГ та кверцетином - 100, 150, 200 мг/кг значуще не впливала на здатність клітин лінії L929 до міграції і проліферації. Це свідчить про те, що досліджуваний препарат не пригнічує основні процеси клітинної регенерації та не порушує механізми клітинної проліферації і міграції.

Під час дослідження вазорелаксатної активності на моделі ізольованих фрагментів аорти кролика встановлено здатність таблеток з МПКЕГ та кверцетином знижувати скоротливу активність судинної стінки. За умов попередньої інкубації судинних фрагментів пригнічення норадреналін-індукованої вазоконстрикції перевищувало 80 %. Вазорелаксатний ефект комбінованого засобу перевищував дію чистого кверцетину приблизно у 2,0 раза при додаванні після норадреналіну та у 1,7–1,8 раза – при попередній інкубації.

Встановлено, що таблетки з МПКЕГ та кверцетином проявляють виражену вазорелаксатну активність і ефективно пригнічують норадреналін-індуковане скорочення ізольованих фрагментів аорти. Отримані результати свідчать про адитивний характер взаємодії біологічно активних компонентів екстракту коренеплодів моркви посівної та кверцетину.

У четвертому розділі обговорені результати подальшого поглибленого дослідження таблеток з МПКЕГ та кверцетином та вивчення можливих механізмів їх антиатерогенної дії.

У тварин із холестериним атеросклерозом спостерігалось виражене порушення ліпідного обміну. У групі КП встановлено: підвищення ЗХС на 91% ($p < 0,001$), ТГ - на 384% ($p < 0,001$) та ХС-ЛПНЩ - на 119% ($p < 0,001$) та коефіцієнту атерогенності (КА) у 6,0 разів ($p < 0,001$) порівняно з показниками ІК. Водночас концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) знижувалась на 35% ($p < 0,05$).

За умов лікувально-профілактичного введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином у дозі 200 мг/кг у тварин відзначався виражений гіполіпідемічний ефект, що проявлявся достовірним зниженням рівня ЗХС на 38,3 %, ТГ — на 37,4 %, ХС-ЛПНЩ — на 45,7 % та зменшенням коефіцієнта атерогенності у 2,9 разів порівняно з КП. За вираженістю гіполіпідемічної дії досліджуваний препарат не поступався симвастатину та перевищував ефективність нікотинової кислоти (за впливом на ЗХС і ХС-ЛПНЩ) і настойки «Равісол» за більшістю показників ліпідного спектра крові, що свідчить про виражену антиатерогенну активність комбінованого препарату.

Встановлено, що один із механізмів антиатерогенної дії пов'язаний із підвищенням активності ліпопротеїніліпази на 65,8 % порівняно з групою КП, що сприяє посиленню катаболізму ТГ.

При цьому застосування досліджуваного препарату супроводжується пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та зниженням інтенсивності окисної модифікації ліпопротеїнів, що проявляється зменшенням рівня малонового діальдегіда з $7,02 \pm 0,32$ до $4,01 \pm 0,23$ нмоль/мл (на 42,9 %, $p < 0,01$) та концентрації окиснених ліпопротеїнів низької щільності з $92,8 \pm 3,7$ до $56,9 \pm 2,8$ Од/л (на 38,7 %, $p < 0,01$) порівняно з групою КП.

Доведено позитивний вплив таблеток з МПКЕГ та кверцетином на функціональний стан ендотелію судин, що проявляється підвищенням концентрації оксиду азоту (NO), з $16,0 \pm 1,5$ до $33,6 \pm 1,8$ мкмоль/л (у 2,1 разів, $p < 0,01$) та зниженням рівня ендотеліну-1 з $4,86 \pm 0,26$ до $2,84 \pm 0,17$ пг/мл (на 41,6 %, $p < 0,01$) у сироватці крові

кролів з експериментальним атеросклерозом. За антиоксидантною активністю та впливом на показники ендотеліальної досліджуваній препарат перевищує ефективність нікотинової кислоти та настойки «Равісол» і є зіставним із симвастатином.

Морфологічне дослідження аорти кролів з експериментальним атеросклерозом показало виражені структурні порушення судинної стінки: потовщення інтими, дезорганізацію ендотеліального шару, наявність ліпідних інфільтратів, формування пінистих клітин та початкових атеросклеротичних бляшок. У тварин, які отримували досліджуваній препарат, спостерігалось значне покращення морфологічного стану судин: зменшення товщини інтими, відновлення цілісності ендотеліального шару, зменшення ліпідної інфільтрації судинної стінки, значне зниження кількості пінистих клітин.

У *п'ятому розділі* обговорені результати кардіопротекторної дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином на моделі адреналін-гидрокортизонового ІМ. Підшкірне введення розчину адреналіну гідрохлориду та гідрокортизону ацетату протягом 7 діб спричиняло загибель 50% тварин групи КП. ІМ характеризувався розвитком альтеративних та ексудативних змін у серцевому м'язі, про що свідчило збільшення вагового коефіцієнта серця в 1,9 раза порівняно з інтактними щурами ($p \leq 0,05$).

Встановлено, що застосування досліджуваного препарату достовірно зменшувало вираженість цитолітичних і проліферативних процесів у міокарді та чинило позитивний вплив на електрокардіографічні показники у щурів порівняно з КП, що супроводжувалося збереженням життя тварин. Кардіопротекторна дія досліджуваного засобу значною мірою зумовлена відновленням енергетичного метаболізму міокарда, що характеризувалося підвищенням вмісту АТФ на 152 %, АДФ — на 180 %, креатинфосфату — на 121 %, глікогену — на 357 % та зниженням рівня лактату — на 67 % порівняно з КП ($p \leq 0,05$), а також нормалізацією активності ферментів енергетичного обміну (підвищенням активності цитохромоксидази — на 171 %, малатдегідрогенази — на 34 %, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази — на 40 %, сукцинатдегідрогенази — на 32 % при одночасному зниженні активності лактатдегідрогенази — на 46 % та аспартатамінотрансферази — на 23 %) порівняно з тваринами групи КП ($p \leq 0,05$).

Застосування таблеток з МПКЕГ та кверцетином призводить до зниження інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів, що проявляється зменшенням у гомогенаті міокарда рівня дієнових кон'югатів на 51 %, ТБК-активних продуктів - на 53 %, шиффових основ - на 19 %, а також підвищенням активності ферментів антиоксидантної системи: супероксиддисмутази — на 54 %, каталази — на 23 %, вмісту відновленого глутатіону - на 21 % порівняно з КП ($p \leq 0,05$).

Встановлено, що при ІМ у щурів відзначається достовірно підвищення рівнів МВ-КФК, тропоніну I та маркера прогнозу кардіоваскулярної патології sST2. Застосування таблеток з МПКЕГ та кверцетином достовірно знижує концентрацію зазначених біомаркерів і підвищує виживаність тварин. За вираженістю кардіопротекторної дії досліджуваний препарат перевищує тіотриазолін і кртал.

У тварин, які отримували досліджуваний препарат, спостерігалось значне покращення морфологічного стану міокарда: збереження структури кардіоміоцитів, зменшення дистрофічних змін, зниження ступеня інтерстиціального набряку, нормалізація мікроциркуляції.

Заключний розділ дисертації присвячено обговоренню та узагальненню результатів проведених досліджень. У ньому систематизовано отримані наукові дані, узагальнено результати вирішення поставлених завдань, висвітлено наукову новизну та окреслено перспективи подальших досліджень.

Показано, що таблетки з МПКЕГ та кверцетином проявляють виражені гіполіпідемічні, антиоксидантні, вазопротекторні, антиатерогенні та кардіопротекторні властивості. Отримані результати свідчать, що комбінований препарат може розглядатися як перспективний антиатерогенний фітопрепарат, здатний комплексно впливати на основні ланки патогенезу атеросклерозу — дисліпідемію, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію та порушення судинного тону.

Результати дисертаційних досліджень упроваджено в навчальний процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України.

Ключові слова: атеросклероз, інфаркт міокарда, морква посівна, екстракт коренеплодів густий, антиатерогенна дія, антиоксидантна активність, кардіопротекторна активність, кверцетин, фітотерапія.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті в наукових фахових виданнях

1. Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Вплив нового засобу на основі кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда. *Вісник фармації*. 2024. № 2 (108). С. 109-116. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.150> (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Чікіткіна В.В. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

2. Kononenko T., Ustichenko V., Bozhok G., Chikitkina V., Yeromenko R., Kovalevska I., Verkhovod V. Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of L929 line fibroblasts in cell culture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. 6 (52), 103–110. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401> (Scopus, Q3) (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Ustichenko V. – дослідження, ресурси, Bozhok G. – дослідження, ресурси, Chikitkina V. – дослідження, ресурси, Yeromenko R.- формулювання цілей та задач дослідження, Kovalevska I. - допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів, Verkhovod V. – дослідження, ресурси).

3. Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу. *Health & Education*. 2024. Вип. 3. С. 70-80. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.9>. (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Чікіткіна В.В. –

формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

4. Кононенко Т., Чікіткіна В. Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. *Фітотерапія. Часопис.* 2024. 2, 137–146. doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137> (Scopus, Q4) (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Чікіткіна В. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

Тези

1. Кононенко Т.Р. Перспективи створення лікарського засобу з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином для лікування атеросклерозу та уражень міокарду різного генезу. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: матеріали І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л.Т.Киричок, 17 листопада 2022 р. Х.: ХНМУ, 2022. С. 95-100.

2. Кононенко Т. Р., Єрмоєнко Р. Ф., Чікіткіна В. В. Перспективи створення нового антиатерогенного засобу на основі екстракту густого з коренеплодів моркви посівної та кверцетину. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез V науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, 17 листопада 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С. 196-198.

3. Кононенко Т.Р. Дослідження цитотоксичної дії нового лікарського засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на культури клітин лінії L929. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, 16 листопада 2023 р. Х.: НФаУ, 2023. С. 257-258.

4. Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження гіполіпідемічних властивостей комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального холестеринового атероартеріосклерозу у щурів. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, 14 листопада 2024 р. Х.: НФаУ, 2024. С. 197-198.

5. Кононенко Т. Р., Єрьоменко Р. Ф., Чікіткіна В. В. Вивчення протиішемічної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального інфаркту міокарда у щурів. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: збірник тез VI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 16 травня 2024 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 124-125.

6. Кононенко Т. Р., Єрьоменко Р. Ф., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментального метаболічного синдрому у щурів, викликаного високоцукровою дієтою. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: збірник тез VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 15 травня 2025 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2025. С. 165-167.

7. Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Дослідження впливу нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на активність ліпопротеїнліпази. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез VIII науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 20 жовтня 2025 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2025. С. 134.

ANNOTATION

Kononenko T.R. Experimental study of the antiatherogenic and cardioprotective properties of carrot root tablets with thick extract and quercetin.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 - Pharmacy, Industrial Pharmacy (22 - Health Care) - National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2026.

This dissertation is devoted to an experimental study of the antiatherogenic and cardioprotective properties of a new combination drug based on a concentrated extract of cultivated carrot roots (*Daucus carota subsp. sativus L.*) and quercetin.

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death worldwide and in Ukraine, accounting for approximately 59% of total mortality. The primary pathogenic basis for most cardiovascular complications is atherosclerosis – a chronic disease characterized by impaired lipid metabolism, the development of endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammatory processes in the vascular wall. Despite the successes of modern pharmacotherapy, particularly the use of statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors, the problem of preventing and treating atherosclerosis remains relevant, driving the search for new effective and safe treatments. A promising direction is the development of natural-origin drugs capable of comprehensively influencing the key links in the disease's pathogenesis.

Carrot roots contain a complex of biologically active substances – phenolic compounds, flavonoids, carotenoids, vitamins, and trace elements. An important component is quercetin – a natural flavonoid with antioxidant, anti-inflammatory, and vasoprotective properties. The use of solid dispersion technology allows for increased solubility and bioavailability.

The combination of carrot root extract and quercetin in a combined preparation creates the conditions for a comprehensive effect on key links in the pathogenesis of atherosclerosis.

Therefore, the aim of this study was to experimentally justify the feasibility of developing tablets containing carrot root extract and quercetin for the pharmacotherapy of atherosclerosis and the prevention of acute myocardial infarction.

The *first* section of the thesis summarises the literature on current understanding of the epidemiology, etiology, and pathogenesis of atherosclerosis and myocardial infarction. The molecular and cellular mechanisms of atherogenesis, as well as the role of dyslipidemia, oxidative stress, and endothelial dysfunction in the development of cardiovascular diseases, are analyzed. Current approaches to the pharmacotherapy of atherosclerosis are reviewed, including the use of statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors, and the prospects for the use of phytotherapy in the prevention and treatment of cardiovascular disease are discussed.

The *second* section characterizes the study subjects and describes the experimental design for determining the optimal composition and conditionally therapeutic dose of tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin in a model of experimental hyperlipidemia in rats. The use of atherosclerosis and myocardial infarction models for an in-depth pharmacological study of the drug is justified. Methods for assessing the hypolipidemic, cardioprotective, endothelioprotective, vasodilatory, and antioxidant effects are presented, as well as the results of morphofunctional studies of the aorta, intramural heart arteries, and the myocardium in cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits and adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction in rats.

The *third* section presents the results and discussion of screening studies aimed at determining the optimal composition and subtherapeutic dose of tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin in a rat model of experimental hyperlipidemia.

It was found that solid dispersions (SD) of quercetin with collidone -30 provide significantly higher hypolipidemic activity compared to native quercetin and its dispersions with mannitol, which indicates increased bioavailability and justifies the selection of Collidon-30 as the optimal carrier (1:1 ratio).

When determining the conventional therapeutic dose of thick extract of cultivated carrot roots based on its lipid-lowering effect in a tween-induced hyperlipidemia model, a conventional therapeutic dose of 200 mg/kg was selected.

Based on the results obtained, combined tablets (CT) were developed using of thick extract of cultivated carrot roots and quercetin SD. In the next stage of the study, to more accurately identify carriers for improving quercetin bioavailability, the hypolipidemic properties of CTs based on thick extract of cultivated carrot roots and quercetin SD were studied in combination with both collidone and mannitol.

In animals of the control pathology (CP) group, an increase in total cholesterol (TC) levels by 24,9% ($p < 0,01$), triglycerides (TG) by 53,8% ($p < 0,01$), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 43,1% ($p < 0,001$) compared to intact animals.

Under conditions of prophylactic administration of CT, the most pronounced normalizing effect was observed in the group of animals receiving CT at a dose of 200 mg/kg, the active ingredients of which are thick extract of cultivated carrot roots and quercetin SD with collidone. This effect manifested as a significant reduction in blood lipid profile parameters: TG by 36,1% ($p < 0,01$) and total cholesterol (TC) by 35,3% ($p < 0,001$), as well as a positive trend toward a 26,5% reduction in LDL-C levels ($p < 0,01$) compared to the placebo group. In terms of their ability to inhibit the development of hyperlipidemia, the CTs were not inferior to the comparator drugs—nicotinic acid tablets, Ravisol tincture, and simvastatin. The high efficacy of CTs containing a quercetin-collidone (1:1) mixture and of thick extract of cultivated carrot roots – tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin at a dose of 200 mg/kg – has been established, allows us to consider this dose as a conditional therapeutic dose and recommend it for further in-depth pharmacological studies of the antiatherogenic properties of the developed combination drug.

The results of a study on the effects of the preparation on L929 fibroblast cell cultures showed that the preparation had no cytotoxic effect. The results of the experiments showed that when the L929 cell line was incubated in a culture medium supplemented with both quercetin and the test compound, the cells retained their viability, morphological integrity, and characteristic organization of the monolayer. Phase-contrast microscopy data were consistent with the results of quantitative analysis, indicating the absence of a negative effect of the tested preparation on the morphofunctional state of the cells.

Cell viability after incubation with the drug at concentrations of 100–200 mg/mL was 98,4–98,8% compared to the intact cell culture (IC) control of 99,2%, indicating its biological safety.

Under conditions of cell treatment with quercetin or the test compound at various concentrations, the nuclear-cytoplasmic ratio did not change significantly compared to the IC. The results obtained indicate the absence of a cytotoxic effect of the test compound and confirm its biological compatibility with cell cultures.

In the «scratch» assay, it was found that in IC cells, approximately 50% of the scratch was closed 24 hours after it was made, whereas at 48 hours, about 30% of the growth surface remained unfilled by a monolayer. Incubation in the presence of quercetin or various concentrations of tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin — 100, 150, 200 mg/kg – did not significantly affect the ability of L929 cells to migrate and proliferate. This indicates that the tested preparation does not inhibit the basic processes of cellular regeneration and does not disrupt the mechanisms of cellular proliferation and migration.

During the study of vasorelaxant activity using a model of isolated rabbit aortic segments, it was established that tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin reduce the contractile activity of the vascular wall. Under conditions of pre-incubation of vascular fragments, the inhibition of norepinephrine-induced vasoconstriction exceeded 80%. The vasorelaxant effect of the combined agent exceeded that of pure quercetin by approximately 2,0-fold when added after norepinephrine and by 1,7–1,8-fold during pre-incubation.

It has been established that tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin exhibit pronounced vasorelaxant activity and effectively inhibit norepinephrine-induced contraction of isolated aortic segments. The results obtained indicate an additive nature of the interaction between the biologically active components of carrot root extract and quercetin.

The *fourth* section discusses the results of a further in-depth study of tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin, as well as an examination of the possible mechanisms underlying their antiatherogenic effects.

Animals with cholesterol-induced atherosclerosis exhibited marked abnormalities in lipid metabolism. In the CP group, the following were observed: a 91% increase in total cholesterol (TC) ($p < 0,001$), a 384% increase in triglycerides (TG) ($p < 0,001$), a 119% increase in LDL-C ($p < 0,001$), and a 6.0-fold increase in the atherogenicity coefficient (AC) ($p < 0,001$) compared to the IC group. At the same time, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels decreased by 35% ($p < 0,05$).

Under conditions of therapeutic and prophylactic administration of tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin and quercetin at a dose of 200 mg/kg, a pronounced lipid-lowering effect was observed in the animals, manifested by a statistically significant reduction in TC levels by 38,3%, TG by 37,4%, LDL-C by 45,7%, and a 2,9-fold decrease in the atherogenicity index compared to the control group. In terms of the intensity of the lipid-lowering effect, the study drug was comparable to simvastatin and exceeded the efficacy of nicotinic acid (in terms of effects on total cholesterol and LDL-C) and Ravisol tincture for most indicators of the blood lipid profile, indicating the pronounced antiatherogenic activity of the combination drug.

It was established that one of the mechanisms of the antiatherogenic effect is associated with a 65,8% increase in lipoprotein lipase activity compared to the placebo group, which contributes to enhanced triglyceride catabolism.

At the same time, administration of the study drug is accompanied by inhibition of lipid peroxidation (LPO) and a reduction in the intensity of oxidative modification of lipoproteins, as evidenced by a decrease in malondialdehyde levels from $7,02 \pm 0,32$ to $4,01 \pm 0,23$ nmol/mL (by 42,9%, $p < 0,01$) and the concentration of oxidized low-density lipoproteins from $92,8 \pm 3,7$ to $56,9 \pm 2,8$ U/L (by 38,7%, $p < 0,01$) compared to the CP group. The positive effect of tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin on the functional state of the vascular endothelium has been demonstrated, manifested by an increase in nitric oxide (NO) concentration from $16,0 \pm 1,5$ to $33,6 \pm 1,8$ μ mol/L (2,1-fold, $p < 0,01$) and a decrease in endothelin-1 levels from $4,86 \pm 0,26$ to $2,84 \pm 0,17$ pg/mL (by 41,6%, $p < 0,01$) in the blood serum of rabbits with experimental atherosclerosis. In terms of antioxidant activity and effects on endothelial parameters, the studied drug exceeds the efficacy of nicotinic acid and Ravisol tincture and is comparable to simvastatin.

A morphological examination of the aorta in rabbits with experimental atherosclerosis revealed marked structural abnormalities in the vascular wall: thickening of the intima, disorganization of the endothelial layer, the presence of lipid infiltrates, the formation of foam cells, and the development of early atherosclerotic plaques. In animals that received the test drug, a significant improvement in the morphological condition of the vessels was observed: a reduction in intimal thickness, restoration of the integrity of the endothelial layer, a decrease in lipid infiltration of the vascular wall, and a significant reduction in the number of foam cells.

The *fifth* section discusses the results of the cardioprotective effects of tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin in a model of adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction. Subcutaneous administration of a solution of adrenaline hydrochloride and hydrocortisone acetate over 7 days resulted in the death of 50% of the animals in the CP group.

Myocardial infarction was characterized by the development of alterative and exudative changes in the heart muscle, as evidenced by a 1,9-fold increase in the heart weight coefficient compared to intact rats ($p \leq 0,05$).

It was found that administration of the test drug significantly reduced the severity of cytolytic and proliferative processes in the myocardium and had a positive effect on electrocardiographic parameters in rats compared to the control group, which was accompanied by improved survival rates. The cardioprotective effect of the studied agent is largely due to the restoration of myocardial energy metabolism, characterized by an increase in ATP content by 152%, ADP by 180%, creatine phosphate by 121%, and glycogen by 357%, and a decrease in lactate levels by 67% compared to the control group ($p \leq 0,05$), as well as the normalization of energy metabolism enzyme activity (an increase in cytochrome oxidase activity by 171%, malate dehydrogenase by 34%, glucose-6-phosphate dehydrogenase by 40%, and succinate dehydrogenase by 32%, with a simultaneous decrease in lactate dehydrogenase activity by 46% and aspartate aminotransferase activity by 23%) compared to animals in the control group ($p \leq 0,05$).

The use of tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin leads to a reduction in the intensity of lipid peroxidation processes, as evidenced by a 51%

decrease in the levels of diene conjugates and a 53% decrease in TBA-reactive products in myocardial homogenate, Schiff bases by 19%, as well as an increase in the activity of antioxidant system enzymes: superoxide dismutase by 54%, catalase by 23%, and reduced glutathione content by 21% compared to the control group ($p \leq 0,05$).

It was established that in rats with myocardial infarction, there is a significant increase in levels of MB-CK, troponin I, and the cardiovascular pathology prognosis marker sST2. The use of tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin significantly reduces the concentration of these biomarkers and increases animal survival. In terms of the intensity of its cardioprotective effect, the studied drug outperforms thiotriazoline and cratal.

In animals treated with the study drug, a significant improvement in myocardial morphology was observed: preservation of cardiomyocyte structure, a reduction in dystrophic changes, a decrease in the degree of interstitial edema, and normalization of microcirculation.

The concluding chapter of the dissertation is devoted to the discussion and generalization of the results of the conducted studies. It systematizes the obtained scientific data, summarizes the results of the tasks set, highlights the scientific novelty, and outlines the prospects for further research.

It has been shown that tablets containing thick extract of cultivated carrot roots and quercetin exhibit pronounced hypolipidemic, antioxidant, vasoprotective, antiatherogenic, and cardioprotective properties. The results indicate that the combined preparation can be considered a promising antiatherogenic herbal remedy capable of comprehensively influencing the main links in the pathogenesis of atherosclerosis – dyslipidemia, oxidative stress, endothelial dysfunction, and impaired vascular tone.

The results of experimental studies have been implemented in the educational process of a number of higher education institutions of the pharmaceutical (medical) profile of Ukraine.

Key words: atherosclerosis, myocardial infarction, carrot, thick root extract, antiatherogenic effect, antioxidant activity, cardioprotective activity, quercetin, phytotherapy.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ АНТИАТЕРОГЕННИХ І КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ (огляд літератури)	32
1.1 Епідеміологія, етіологія та патогенез атеросклерозу і інфаркту міокарда	32
1.1.1 Молекулярно-клітинні механізми атерогенезу	33
1.1.2 Патогенетичні механізми розвитку інфаркту міокарда	35
1.2 Сучасні підходи до фармакоterapiї атеросклерозу та інфаркту міокарда	38
1.2.1 Статини як базисна гіполіпідемічна терапія	38
1.2.2 Інгібітори кишкової абсорбції холестерину	39
1.2.3 Інгібітори PCSK9 як інноваційний напрям лікування	42
1.2.4 Проблема залишкового серцево-судинного ризику та пошук нових терапевтичних підходів	44
1.3 Теоретичне обґрунтування доцільності створення антиатерогенного та кардіопротекторного лікарського засобу на основі коренеплодів моркви посівної (<i>Daucus carota subsp. sativus</i> L.) та кверцетину	47
Висновки до розділу 1.....	51
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
РОЗДІЛ 3 СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ, ВИЗНАЧЕННЯ УМОВНОТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ ТА ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ТАБЛЕТОК З МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ ТА КВЕРЦЕТИНОМ	74

3.1 Обґрунтування вибору носія для кверцетину та визначення умовнотерапевтичної дози комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментальної гіперліпідемії у щурів	74
3.2 Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на морфологічні та проліферативні властивості фібробластів лінії L929 в культурі клітин	82
3.2 Вивчення вазорелаксатної дії таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на ізольованих фрагментах аорти кролика	88
Висновки до розділу 3.....	94
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ АНТИАТЕРОГЕННОЇ ДІЇ ТАБЛЕТОК З МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ ТА КВЕРЦЕТИНОМ	97
4.1 Дослідження антиатерогенних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментального холестеринового атеросклерозу у кролів	97
4.1.1. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на ліпідний спектр крові	98
4.1.2. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на показники оксидативного стресу, окиснення ліпопротеїнів та функціональний стан ендотелію судин	104
4.1.3. Патоморфологічне дослідження аорти, інтрамуральних артерій серця та міокарда кролів за умови холестеринового атеросклерозу	108
Висновки до розділу 4.....	120
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТАБЛЕТОК З МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ ТА КВЕРЦЕТИНОМ	122
5.1 Вивчення кардіопротекторної дії впливу таблеток з моркви	

посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі гострого адреналін-гидрокортизонового інфаркту міокарда у щурів	122
5.1.1. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на виживання тварин, скоротливу функцію серця та показники кардіогемодинаміки	123
5.1.2. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на енергетичний обмін міокарда при експериментальному адреналін-гидрокортизоновому інфаркті міокарда	130
5.1.3. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту серцевого м'яза при експериментальному адреналін-гидрокортизоновому інфаркті міокарда	137
5.1.4. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на маркер прогнозу кардіоваскулярної патології	142
5.1.5. Патоморфологічне дослідження міокарда щурів	145
Висновки до розділу 5.....	150
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	153
ВИСНОВКИ.....	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	168
ДОДАТКИ.....	185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АДФ – аденозиндифосфат;
АМФ – аденозинмонофосфат;
АОС – антиоксидантна система;
АсАТ – аспартатаміотрансфераза;
АТФ – аденозинтрифосфат;
АТФ – аденозинтрифосфат;
АФК – активні форми кисню;
Г-6-Ф- глюкозо-6-фосфат;
Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа;
ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гідрокси-3-метилглутаріл-кофермент А редуктаза;
ЕКГ – електрокардіографія;
ЗХС – загальний холестерол;
ІК – інтактний контроль;
ІМ – інфаркт міокарда;
ІХС – ішемічна хвороба серця;
КАТ – каталаза;
КП – контрольна патологія;
КФ – креатинфосфат;
КФК-МВ – креатинфосфокіназа-МВ;
ЛДГ – лактатдегідрогеназа;
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності;
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності;
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності;
МДА - малоновий діальдегід;
МДГ – малатдегідрогеназа;
МПКЕГ - моркви посівної коренеплодів екстракт густий;
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;
СДГ – сукцинатдегідрогеназа;
СОД – супероксиддисмутаза;

ТБК-АП – ТБК-активні продукти;

ТГ – тригліцериди;

ТД – тверді дисперсії;

ХС – холестерин;

ХС-ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїнів високої щільності;

ХС-ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїнів низької щільності;

ЦХО – цитохром-С-оксидаза;

ЧСС – частота серцевих скорочень, уд/хв.;

ШО – шиффови основи;

NO – оксид азоту;

NF-κB - Nuclear Factor kappa B (ядерний фактор κB);

oxLDL - окиснені ліпопротеїни низької щільності;

sST2 - розчинна ізоформу рецептора ST2.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності у світі, зокрема і в Україні [66, 111, 140, 145, 146]. За офіційними статистичними даними, їх частка у структурі загальної смертності населення України становить близько 59 %, що значно перевищує показники смертності від онкологічних, інфекційних та травматичних причин. Така ситуація набуває особливої соціально-економічної значущості в умовах демографічного старіння населення, зниження рівня народжуваності та високого показника передчасної смертності осіб працездатного віку [23, 56].

Провідне місце у патогенезі більшості серцево-судинних катастроф посідає атеросклероз — хронічне прогресуюче захворювання артерій еластичного та м'язово-еластичного типу, що супроводжується порушенням ліпідного обміну, ендотеліальною дисфункцією, розвитком запальної реакції та формуванням атеросклеротичних бляшок [101, 109]. Саме атеросклеротичне ураження судин є морфологічною основою ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок [88, 109].

Сучасний спосіб життя – хронічний психоемоційний стрес, гіподинамія, нераціональне висококалорійне харчування, надлишкове споживання рафінованих продуктів, тютюнопаління та вплив несприятливих екологічних чинників – створює передумови для раннього розвитку атеросклерозу. Особливу тривогу викликає тенденція до «омолодження» цієї патології: випадки інфаркту міокарда дедалі частіше реєструються у чоловіків віком 30–40 років, а значна частка таких епізодів має повторний характер [66, 111, 145]. Це призводить до втрати працездатності, інвалідизації населення та суттєвих економічних втрат для держави.

У сучасній фармакотерапії атеросклерозу провідне місце займають гіполіпідемічні засоби, зокрема статини, що інгібують синтез холестерину в печінці. Вони демонструють високу ефективність у зниженні рівня ліпопротеїнів низької щільності та профілактиці серцево-судинних ускладнень [121, 126]. Проте їх широке застосування в Україні частково обмежується високою вартістю, залежністю від

імпортного виробництва та можливістю розвитку побічних реакцій (міалгії, гепатотоксичність тощо) [126]. Це зумовлює необхідність пошуку альтернативних або додаткових засобів природного походження, які поєднували б ефективність, безпечність і доступність.

У цьому контексті особливого значення набуває використання лікарської рослинної сировини, багатой на біологічно активні речовини (флавоноїди, фенольні кислоти, каротиноїди, сапоніни, стероли, вітаміни, мікро- та макроелементи). Перспективним об'єктом дослідження є морква посівна (*Daucus carota subsp. sativus* L.) – культурний підвид *Daucus carota*, який широко культивується в Україні та характеризується значним фармакологічним потенціалом [37, 56, 83].

Фітохімічні дослідження свідчать, що коренеплоди та плоди моркви містять комплекс фенольних сполук (хлорогенову, неохлорогенову, кофейну, ферулову кислоти), флавоноїди (рутин, кверцетин, гіперозид, лютеолін, кемпферол), значну кількість β -каротину, а також вітаміни (С, Е, групи В), мінеральні елементи (калій, магній, залізо, цинк), амінокислоти та пектинові речовини. Такий багатоконпонентний склад зумовлює антиоксидантні, протизапальні, мембраностабілізувальні та судинорозширювальні властивості, що є патогенетично обґрунтованими при атеросклерозі [37, 56, 95].

Особливу увагу привертають флавоноїди, серед яких ключову роль відіграє кверцетин – один із найпотужніших природних антиоксидантів [151]. Його механізм дії полягає у гальмуванні процесів вільнорадикальної ліпопероксидації, інгібуванні активності 5-ліпооксигенази, стабілізації клітинних мембран, модуляції аденілатциклазної системи та підвищенні рівня циклічного аденозинмонофосфату. Кверцетин також сприяє підвищенню концентрації ліпопротеїнів високої щільності, зниженню рівня атерогенних фракцій ліпідів та проявляє гіпотензивну, протизапальну і імуномодулювальну дію [151].

Водночас клінічне застосування кверцетину тривалий час обмежувалося його низькою біодоступністю, зумовленою слабкою розчинністю у водному середовищі [72, 104]. У зв'язку з цим актуальним напрямом є розробка нових фармацевтичних технологій, спрямованих на покращення його біофармацевтичних характеристик.

Одним із перспективних підходів є створення твердих дисперсій, що дозволяють підвищити розчинність і швидкість вивільнення активної речовини, а відтак — її терапевтичну ефективність.

Поєднання моркви посівної коренеплодів екстракту густого, багатого на природні антиоксиданти, із кверцетином у формі з підвищеною біодоступністю створює науково обґрунтовані передумови для розробки нового комбінованого препарату з антиатерогенними та кардіопротекторними властивостями. Такий підхід відповідає сучасним тенденціям фармакотерапії, що передбачають багатовекторний вплив на ключові ланки патогенезу атеросклерозу — оксидативний стрес, запалення, дисліпідемію та ендотеліальну дисфункцію.

Отже, актуальність обраної теми визначається високою поширеністю та соціальною значущістю атеросклерозу в Україні, необхідністю створення доступних вітчизняних лікарських засобів рослинного походження з доведеною ефективністю, а також перспективністю використання сучасних технологічних підходів для підвищення біодоступності природних біофлавоноїдів.

Представлена дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню доцільності застосування таблеток, що містять моркви посівної коренеплодів екстракт густий та кверцетин у формі твердих дисперсій, з метою вивчення їх антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей та визначення перспектив використання у профілактиці й комплексній терапії атеросклерозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у межах запланованої науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956).

Мета і завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи – експериментальне обґрунтування доцільності створення таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого (*Daucus carota subsp. sativus* L.) та кверцетину й дослідження їх антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей для фармакотерапії атеросклерозу та профілактики гострого інфаркту міокарда.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Провести скринінгові дослідження з метою визначення оптимального складу та умовно-терапевтичної дози таблеток, що містять густий екстракт коренеплодів моркви посівної та кверцетин, на моделі експериментальної гіперліпідемії у щурів.
2. Вивчити вплив таблеток, що містять густий екстракт коренеплодів моркви посівної та кверцетин, на морфологічні та проліферативні властивості фібробластів лінії L929 у культурі клітин.
3. Дослідити вазорелаксантну дію таблеток, що містять густий екстракт коренеплодів моркви посівної та кверцетин, на ізольованих фрагментах аорти кролика.
4. Вивчити антиатерогенну дію таблеток, що містять густий екстракт коренеплодів моркви посівної та кверцетин, в умовах експериментального холестеринового атеросклерозу у кролів.
5. Дослідити кардіопротекторні властивості таблеток, що містять густий екстракт коренеплодів моркви посівної та кверцетин, на моделі гострого адреналін-гідрокортизонового інфаркту міокарда у щурів.
6. Провести морфологічне дослідження аорти, інтрамуральних артерій серця та міокарда кролів при експериментальному атеросклерозі та адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда з метою оцінки антиатерогенної та кардіопротекторної дії комбінованого препарату.

Об'єкт дослідження – оптимізація фармакотерапії атеросклерозу та профілактики гострого інфаркту міокарда.

Предмет дослідження – антиатерогенні та кардіопротекторні властивості таблеток, що містять моркву посівну коренеплодів екстракт густий та кверцетин.

Методи дослідження. Для виконання завдань, що поставлені у роботі, використано такі методи досліджень: загальнонаукові (аналіз, узагальнення, систематизація літературних даних); фармакологічні (дослідження гіполіпідемічної та кардіопротекторної активності); патофізіологічні (моделювання холестеринового атеросклерозу у кролів, адреналін-гідрокортизонового інфаркту міокарда у щурів); біохімічні (визначення показників ліпідного профілю крові, маркерів ендотеліальної дисфункції, стану енергетичного обміну, інтенсивності вільнорадикального

окиснення ліпідів та активності системи антиоксидантного захисту в сироватці крові та міокарді); методики *in vitro* (дослідження цитотоксичності та проліферативної активності клітин у культурі фібробластів лінії L929, вазорелаксанта активність на ізольованих кільцевих фрагментах аорти кролика); морфологічні (гістологічне дослідження аорти, інтрамуральних артерій серця та міокарда); статистичні (методи статистичної обробки та аналізу експериментальних результатів).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше теоретично та експериментально обґрунтовано доцільність створення комбінованого лікарського засобу у формі таблеток на основі густого екстракту коренеплодів моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*) та кверцетину для профілактики і фармакокорекції атеросклерозу та уражень міокарда різного генезу.

Обґрунтовано застосування технології твердих дисперсій для включення кверцетину до складу комбінованого препарату, що забезпечує покращення його розчинності та біодоступності і сприяє підвищенню фармакологічної ефективності досліджуваного засобу.

Вперше за результатами скринінгових фармакологічних досліджень на моделі експериментальної гіперліпідемії у щурів визначено оптимальний склад та умовно-терапевтичну дозу комбінованих таблеток – 200 мг/кг, при якій встановлено найбільш виражений гіполіпідемічний ефект і достовірне зниження показників дисліпідемії.

Встановлено, що антиатерогенна дія комбінованого препарату частково реалізується через активацію ліпопротеїнліпази, що сприяє посиленню катаболізму тригліцеридів та нормалізації ліпідного обміну.

Вперше доведено відсутність цитотоксичної дії досліджуваного препарату та встановлено його позитивний вплив на морфологічні й проліферативні властивості фібробластів лінії L929 у культурі клітин, що свідчить про біологічну безпечність комбінованого засобу.

Вперше встановлено виражену вазорелаксанта активність комбінованого препарату, яка проявляється значним пригніченням норадреналін-індукованої скоротливої відповіді ізольованих фрагментів аорти кролика. Показано, що вазорелаксанта ефект комбінованого засобу статистично перевищує ефект

кверцетину, що свідчить про адитивний характер взаємодії компонентів препарату.

Експериментально доведено антиатерогенну дію досліджуваного препарату на моделі холестеринового атеросклерозу у кролів, що проявляється: зниженням рівня загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності, підвищенням вмісту антиатерогенної фракції ліпопротеїнів високої щільності, зменшенням інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів, покращенням функціонального стану ендотелію судин, зменшенням морфологічних проявів атеросклеротичного ураження судинної стінки.

Вперше доведено кардіопротекторні властивості комбінованого препарату на моделі адреналін-гидрокортизонового інфаркту міокарда у щурів, що проявляються: підвищенням виживаності тварин, покращенням показників кардіогемодинаміки та скоротливої функції серця, нормалізацією енергетичного обміну в міокарді, пригніченням процесів ліпопероксидації та активацією системи антиоксидантного захисту.

Показано, що фармакологічні ефекти досліджуваного препарату реалізуються через комплексний вплив на ключові ланки патогенезу атеросклерозу, включаючи дисліпідемію, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію та порушення судинного тону. Отримані результати формують науково обґрунтовану експериментальну основу для створення нового вітчизняного комбінованого лікарського засобу з антиатерогенними та кардіопротекторними властивостями на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані в дисертаційній роботі результати мають важливе теоретичне та прикладне значення для фармацевтичної науки, експериментальної фармакології та практичної медицини. Проведені дослідження експериментально обґрунтовують доцільність створення нового комбінованого лікарського засобу на основі густого екстракту коренеплодів моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*) та кверцетину, що проявляє антиатерогенні та кардіопротекторні властивості. Встановлені у роботі фармакологічні ефекти досліджуваного препарату – гіполіпідемічний, антиоксидантний, вазопротекторний та кардіопротекторний – створюють наукове

підґрунтя для подальшої розробки та впровадження нового вітчизняного лікарського засобу для профілактики та фармакокорекції атеросклерозу і пов'язаних з ним серцево-судинних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда. Запропонований комбінований засіб може розглядатися як перспективний компонент монотерапії або комбінованого лікування разом із сучасними гіполіпідемічними препаратами.

Результати експериментальних досліджень за темою дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 10 від 05.03.2026), фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (протокол № 14 від 19.01.2026), фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету (протокол № 13 від 11.02.2025) та у наукову діяльність Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (протокол № 1 від 23.02.2026).

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо дисертантом здійснено: патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних; виконання експериментів (скринінгові дослідження, моделювання атеросклерозу, інфаркту міокарда, дослідження вазорелаксантичної активності, визначення цитотоксичності, дослідження показників, які характеризують гіполіпідемічну, кардіопротекторну та антиоксидантну активність, опис та обговорення гістологічних досліджень); статистичну обробку кількісних даних результатів експериментів; систематизацію та оформлення розділів дисертаційної роботи; підготовку публікацій до друку. Визначення мети, завдань дослідження, обговорення та узагальнення результатів здійснено за участю наукового керівника. Співавторами наукових праць є науковий керівник Р.Ф. Єрмоменко та науковець, спільно з яким проведено дослідження В.В. Чікіткіна. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок. Гістологічні дослідження проведено на базі Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ за консультативної допомоги та участі к. біол.н., ст. н. сп., Ю. Б. Лар'яновської.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких всеукраїнських та міжнародних наукових заходах: V науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 17 листопада 2022 р.); I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л.Т. Киричок «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки» (м. Харків, 17 листопада 2022 р.); VI науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 16 листопада 2023 р.); VI науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 16 травня 2024 р.); VII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 14 листопада 2024 р.); VII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 15 травня 2025 р.); VIII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 20 жовтня 2025 р.).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 195 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, загальних висновків, списку використаних джерел і 2 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 165 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 23 таблицями та 30 рисунками. Список використаних джерел містить 160 найменувань, з них 27 кирилицею та 133 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ АНТИАТЕРОГЕННИХ І КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

(Огляд літератури)

1.1. Епідеміологія, етіологія та патогенез атеросклерозу і інфаркту міокарда

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) протягом останніх десятиліть залишаються провідною причиною смертності у світі. За даними World Health Organization, щорічно від ССЗ помирає понад 20 млн осіб, що становить близько 32–33 % усіх випадків смерті. Найбільшу частку в структурі серцево-судинної смертності формують ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт [66, 111, 140, 145].

У країнах Європи серцево-судинна смертність також залишається провідною, хоча в економічно розвинених державах спостерігається тенденція до її поступового зниження, що пов'язано з удосконаленням профілактики, ранньої діагностики та лікування. За статистичними даними European Society of Cardiology, щорічно в Європі реєструється понад 4 млн смертей від ССЗ [12, 27, 45, 73].

В Україні показники серцево-судинної смертності залишаються одними з найвищих у Європі. Частка ССЗ у структурі загальної смертності становить близько 59 %. Особливу соціально-економічну значущість має інфаркт міокарда (ІМ), який є однією з провідних причин інвалідизації та втрати працездатності серед осіб працездатного віку [23, 56, 101].

Окремою проблемою сучасної кардіології є так зване «омолодження» атеросклерозу. Якщо в середині ХХ століття ІМ у чоловіків віком 40–50 років вважався відносно рідкісним явищем, то сьогодні він дедалі частіше реєструється у віковій групі 30–40 років. Це пов'язано зі зростанням поширеності факторів ризику,

зокрема гіподинамії, ожиріння, метаболічного синдрому, хронічного стресу, тютюнопаління та нераціонального харчування [34, 52, 88, 109].

1.1.1 Молекулярно-клітинні механізми атерогенезу

Атеросклероз (АС) є складним мультифакторним патологічним процесом, що характеризується хронічним ураженням артеріальної стінки та лежить в основі більшості серцево-судинних захворювань. АС являє собою прогресуюче ураження судин, що супроводжується накопиченням ліпідів у інтимі артерій, розвитком запальних та проліферативних процесів і зрештою призводить до порушення кровоплину внаслідок звуження просвіту судин або атеротромбозу [21, 34, 88, 101].

АС належить до багатфакторних захворювань, у розвитку яких важливу роль відіграють як генетичні чинники, так і фактори зовнішнього середовища. Фактори ризику АС традиційно поділяють на модифіковані (ті, на які можна впливати) та немодифіковані. До модифікованих належать куріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, ожиріння, недостатня фізична активність і нераціональне харчування. До немодифікованих факторів належать генетична схильність, зокрема мутації генів LDLR, APOE, PCSK9, обтяжений сімейний анамнез щодо серцево-судинних захворювань, вік і стать [7, 39, 52, 119].

Патогенетично провідною ланкою атерогенезу є дисліпідемія, насамперед підвищення концентрації ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Окиснені форми ЛПНЩ відіграють ключову роль у ініціації ушкодження ендотелію та активації запальної реакції в судинній стінці [18, 54, 82, 108].

Ще у XIX столітті R. Virchow (1856) висловив припущення щодо запальної природи атеросклеротичного ураження, розглядаючи атеросклеротичні зміни як прояв хронічного запального процесу в судинній стінці [147]. Подальші дослідження підтвердили важливу роль імунозапальних механізмів у розвитку атеросклерозу.

Подальший розвиток концепції патогенезу атеросклерозу пов'язаний із теорією «response-to-injury», запропонованою R. Ross, згідно з якою атеросклеротичний процес є відповіддю судинної стінки на ушкодження ендотелію [134, 135].

Під впливом таких факторів, як гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, окиснені ЛПНЩ, тютюнопаління та оксидативний стрес, знижується біодоступність оксиду азоту (NO). Це призводить до порушення вазодилатації, підвищення адгезії лейкоцитів, активації тромбоцитів та зростання проникності судинної стінки. Ендотеліальна дисфункція розглядається як один із найраніших маркерів атеросклерозу [24, 61, 97, 118].

Окиснені ЛПНЩ проникають у субендотеліальний простір, де захоплюються макрофагами через scavenger-рецептори, унаслідок чого утворюються пінисті клітини, що формують жирові смужки - ранній морфологічний прояв атеросклерозу [33, 59, 97].

Паралельно активуються сигнальні шляхи ядерного фактора κB (NF-κB), які стимулюють продукцію прозапальних цитокінів. NF-κB є ключовим транскрипційним фактором, що регулює експресію генів IL-1β, TNF-α, MCP-1, адгезійних молекул і ферментів запалення та відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції та атерогенезу [41, 75, 108].

Гладеньком'язові клітини мігрують із медії в інтиму та синтезують компоненти позаклітинного матриксу (колаген, протеоглікани), формуючи фіброзну покривку над ліпідним ядром. На цьому етапі атеросклеротична бляшка може бути стабільною або нестабільною [52, 88, 109].

Під впливом матриксних металопротеїназ відбувається стоншення фіброзної покривки. Її розрив призводить до контакту крові з тромбогенними структурами субендотелію, що ініціює коагуляційний каскад і формування тромбу [73, 97, 120].

Оксидативний стрес є ключовою ланкою як атерогенезу, так і прогресування серцево-судинних ускладнень. Надлишкове утворення активних форм кисню (АФК) спричиняє окиснення ЛПНЩ, пошкодження клітинних мембран, активацію запальних сигнальних шляхів та апоптоз ендотеліоцитів [54, 82, 118].

За сучасними уявленнями атеросклероз розглядається як хронічне імунзапальне захворювання, у розвитку якого важливу роль відіграють процеси імунометаболічної перебудови клітин судинної стінки [139, 148]. Показано, що макрофаги атеросклеротичної бляшки зазнають метаболічного перепрограмування з

активацією гліколізу, що супроводжується посиленою продукцією прозапальних цитокінів та підтриманням хронічного запалення в судинній стінці. Значну роль у прогресуванні атеросклерозу відіграють також нові типи програмованої клітинної загибелі — ферроптоз, піроптоз та NETоз, які сприяють дестабілізації атеросклеротичних бляшок [55, 148, 150]. Останніми роками встановлено важливе значення сигнального шляху cGAS-STING у формуванні судинного запалення, а також через утворення метаболіту триметиламін-N-оксиду, що порушує зворотний транспорт холестерину та сприяє атерогенезу [152, 156].

1.1.2 Патогенетичні механізми розвитку інфаркту міокарда

Відповідно до сучасних рекомендацій кардіологічних товариств, ключовим механізмом розвитку інфаркту міокарда (ІМ) є гострий тромбоз коронарної артерії, що виникає внаслідок розриву або ерозії атеросклеротичної бляшки. Нестабільність бляшки пов'язана зі стоншенням її фіброзної покривки, накопиченням ліпідного ядра та активацією запальних клітин, що продукують протеолітичні ферменти та цитокіни [34, 52, 88, 109].

Розрив бляшки супроводжується контактом крові з високотромбогенними структурами субендотелію, що призводить до активації тромбоцитів, тканинного фактора та коагуляційного каскаду. У результаті формується оклюзійний тромб, який частково або повністю перекриває просвіт коронарної артерії та припиняє кровопостачання відповідної ділянки міокарда [41, 75, 108].

Сучасна концепція патогенезу інфаркту міокарда базується на імунно-метаболічній дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Встановлено, що поряд із класичним розривом бляшки важливу роль відіграє її поверхнева ерозія, яка асоціюється з активацією нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs). У зоні ішемії ключовим фактором ушкодження кардіоміоцитів є мітохондріальна дисфункція та накопичення сукцинату, що при реперфузії спричиняє надмірне утворення активних форм кисню. Окрім апоптозу, у розвитку некрозу кардіоміоцитів значну роль

відіграють ферроптоз і некроптоз, що супроводжуються посиленням оксидативного стресу та розширенням зони ушкодження міокарда [118, 139, 148].

Останніми роками значну увагу приділяють дослідженню клонального гематопоезу невизначеного потенціалу (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) як нового фактора ризику атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [106]. Показано, що соматичні мутації у гемопоетичних стовбурових клітинах, зокрема у генах DNMT3A, TET2 та ASXL1, призводять до появи клонів прозапальних моноцитів і макрофагів. Такі клітини характеризуються підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, зокрема *Advances in RNA-based Therapies for Cardiac Repair* що сприяє посиленню судинного запалення, прогресуванню атеросклеротичного процесу та підвищенню ризику тромботичних ускладнень [148, 150, 152].

Гостра ішемія міокарда супроводжується швидкими метаболічними порушеннями. Уже в перші хвилини знижується окиснювальне фосфорилування в мітохондріях, що призводить до дефіциту аденозинтрифосфату (АТФ). Унаслідок енергетичного дефіциту порушується робота іонних насосів клітинної мембрани, зокрема Na^+/K^+ -АТФази та Ca^{2+} -АТФази, що зумовлює внутрішньоклітинне накопичення натрію і кальцію. Паралельно активується анаеробний гліколіз, накопичується лактат і розвивається внутрішньоклітинний ацидоз [24, 61, 97].

Порушення іонного гомеостазу та метаболічні зміни призводять до дисфункції кардіоміоцитів, порушення скоротливості міокарда та розвитку електрофізіологічної нестабільності. За відсутності відновлення коронарного кровотоку вже через 20–30 хвилин ішемії формуються незворотні ушкодження клітин, що завершуються некрозом кардіоміоцитів. У системний кровотік вивільняються специфічні біомаркери ушкодження міокарда, зокрема кардіоспецифічні тропоніни, креатинфосфокіназа-МВ (КФК-МВ) та інші ферменти [73, 97, 120].

Ішемічне ушкодження супроводжується також активацією запальної відповіді. У зоні інфаркту відбувається інфільтрація тканини нейтрофілами та макрофагами, які продукують прозапальні цитокіни, хемокіни та активні форми кисню. Ці процеси сприяють подальшому пошкодженню кардіоміоцитів і розширенню зони некрозу [54, 82, 118].

Особливе значення має реперфузійне ушкодження, яке виникає після відновлення коронарного кровотоку. Хоча реперфузія є необхідною умовою збереження життєздатності міокарда, вона може супроводжуватися додатковим ушкодженням клітин. Основними механізмами реперфузійного ушкодження є масивне утворення активних форм кисню, кальцієве перевантаження кардіоміоцитів, відкриття мітохондріальної пори проникності та активація апоптозу [118, 139, 148].

Крім того, сучасні дослідження свідчать про важливу роль мікроциркуляторних порушень. Навіть після відновлення прохідності коронарної артерії можливе збереження порушень кровотоку в мікросудинному руслі, що отримало назву феномену «no-reflow». Його розвиток пов'язаний з набряком ендотелію, мікроемболізацією атеротромботичними масами, активацією нейтрофілів та скороченням перицитів, що призводить до обструкції капілярів і погіршує відновлення перфузії міокарда [121, 126, 138].

У віддалений період після ІМ запускаються процеси постінфарктного ремоделювання міокарда. Вони включають дилатацію лівого шлуночка, гіпертрофію збережених кардіоміоцитів, активацію фібробластів та синтез позаклітинного матриксу з формуванням фіброзної тканини [52, 88, 109].

Одним із перспективних напрямів сучасних досліджень є епігенетична регуляція відповіді міокарда на ішемічне ушкодження, зокрема участь мікроРНК та інших некодуючих РНК у контролі експресії генів, що визначають запальні процеси, апоптоз та ремоделювання судинної стінки [152]. Показано, що різні типи некодуючих РНК, зокрема мікроРНК (miR-1, miR-133, miR-208) та довгі некодуючі РНК, беруть участь у регуляції апоптозу, фіброзу та ремоделювання міокарда після інфаркту [150, 152, 156]. Вони модулюють експресію генів, пов'язаних із запаленням, оксидативним стресом та проліферацією фібробластів, що визначає подальший перебіг постінфарктного ремоделювання серця.

Таким чином, сучасні уявлення про патогенез атеросклерозу та інфаркту міокарда свідчать про складну взаємодію метаболічних, імунозапальних та оксидативних механізмів ушкодження судинної стінки і міокарда, що обґрунтовує необхідність пошуку нових фармакологічних засобів,

здатних комплексно впливати на ключові ланки цього патологічного процесу [118, 139, 148].

1.2. Сучасні підходи до фармакотерапії атеросклерозу та інфаркту міокарда

Сучасна фармакотерапія атеросклерозу спрямована на зменшення загального серцево-судинного ризику шляхом комплексного впливу на ключові патогенетичні механізми: дисліпідемію, ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес, запалення, тромбоутворення та патологічне ремоделювання міокарда [35, 41, 101, 160].

Відповідно до рекомендацій European Society of Cardiology (ESC) та American College of Cardiology (ACC), лікування пацієнтів із хронічною коронарною хворобою та гострим коронарним синдромом повинно бути багатокomпонентним, довготривалим та індивідуалізованим, із досягненням чітко визначених цільових показників ліпідного спектра, насамперед рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) [75, 88, 112].

1.2.1 Статини як базисна гіполіпідемічна терапія

Статини є однією з найбільш досліджених і клінічно значущих груп лікарських засобів у сучасній кардіології. З моменту впровадження перших представників цієї групи у клінічну практику спостерігається суттєве зниження смертності від ІХС [121, 126, 156]. Відповідно до сучасних рекомендацій European Society of Cardiology (ESC) та American College of Cardiology (ACC), статини є препаратами першої лінії у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань [75, 121].

Основним механізмом дії статинів є конкурентне інгібування ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), який каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонат - ключовий етап біосинтезу холестерину в печінці. Пригнічення активності цього ферменту призводить до зниження синтезу холестерину в гепатоцитах, зменшення внутрішньоклітинного пулу холестерину та підвищення експресії рецепторів до ЛПНЩ на поверхні печінкових клітин [41, 67,

156]. У результаті посилюється кліренс ЛПНЩ із плазми крові та знижується їх концентрація [35, 41].

Окрім гіполіпідемічної дії, статини характеризуються низкою плеїотропних ефектів, серед яких важливе значення мають покращення функції ендотелію, зниження інтенсивності оксидативного стресу, протизапальна дія, стабілізація атеросклеротичної бляшки та зменшення тромбогенного потенціалу крові [67, 114, 156].

До основних представників цієї групи належать ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин та пітавастатин, які відрізняються за ліпофільністю, фармакокінетичними властивостями та гіполіпідемічною активністю. Залежно від дози та фармакологічних характеристик препарату зниження рівня ХС-ЛПНЩ може становити приблизно 25–60 % [75, 88]. Порівняльна характеристика статинів наведена в табл. 1.1.

Незважаючи на високу ефективність статинів, у частини пацієнтів навіть при застосуванні максимально переносимих доз цих препаратів цільові показники ліпідного профілю не досягаються. Крім того, використання статинів може обмежуватися розвитком небажаних ефектів, зокрема міалгій або підвищення активності печінкових трансаміназ [50, 126, 150]. Рідкісним, але потенційно небезпечним ускладненням є рабдоміоліз, ризик якого підвищується при високих дозах статинів або при їх комбінації з препаратами, що інгібують систему СУР450 [150].

У зв'язку з цим у сучасній кардіології дедалі більшого значення набуває комбінована гіполіпідемічна терапія, яка дозволяє впливати на різні механізми регуляції ліпідного обміну [51, 155].

1.2.2 Інгібітори кишкової абсорбції холестерину

Одним із шляхів підвищення ефективності гіполіпідемічної терапії є вплив на кишкову абсорбцію холестерину. Саме на цей механізм спрямована дія **ezetимібу** — селективного інгібітора транспорту холестерину в ентероцитах тонкої кишки [51, 88].

Порівняльна узагальнююча характеристика статинів

Показник	Ловастатин	Правастатин	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин	Пітавастатин
Інтенсивність	Низька/ помірна	Помірна	Помірна	Висока	Дуже висока	Висока
СУР-залежність	СУР3А4	Мінімальна	СУР3А4	СУР3А4	СУР2С9 (мін.)	СУР2С9 (мін.)
Ризик взаємодій	Середній	Низький	Високий	Середній	Низький	Низький
Потужність	+	++	++	+++	++++	+++
Ліпофільність	Ліпофільний	Гідрофільний	Ліпофільний	Ліпофільний	Гідрофільний	Помірно ліпофільний
Зниження ХС- ЛПНЦ	25–35 %	20–34 %	30–45 %	40–60 %	45–63 %	40–50 %
Вплив на ТГ	↓ 10–20 %	↓ 10–15 %	↓ 15–25 %	↓ 20–30 %	↓ 20–30 %	↓ 15–25 %
Вплив на ЛПВЦ	↑ 5–10 %	↑ 5–10 %	↑ 5–10 %	↑ 5–10 %	↑ 8–12 %	↑ 8–12 %
Період напіввиведення	2–3 год	1,5–2 год	2–3 год	≈14 год	≈19 год	≈12 год
Покоління	I	II	II	III	IV	IV

Застосування езетимібу дозволяє зменшити надходження холестерину з кишечника до печінки та додатково знизити рівень ХС-ЛПНЩ [51, 155].

Механізм дії езетимібу пов'язаний із селективним інгібуванням транспортного білка NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1), локалізованого на апікальній мембрані ентероцитів тонкої кишки. Цей білок забезпечує перенесення холестерину з просвіту кишечника в клітини кишкового епітелію. Блокування NPC1L1 призводить до зменшення абсорбції як дієтичного холестерину, так і холестерину жовчі, що в результаті знижує його надходження до печінки [88, 112].

Зменшення потоку холестерину до гепатоцитів стимулює підвищення експресії рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності на поверхні печінкових клітин [41, 51].

Це сприяє посиленню кліренсу ЛПНЩ із плазми крові та призводить до зниження концентрації ХС-ЛПНЩ. При застосуванні у вигляді монотерапії езетиміб забезпечує зниження рівня ХС-ЛПНЩ приблизно на 18–25 %, тоді як у комбінації зі статинами його ефект значно посилюється. Така комбінація дозволяє одночасно впливати на два основні шляхи регуляції холестеринового обміну — синтез холестерину в печінці та його кишкову абсорбцію, що забезпечує більш виражений гіполіпідемічний ефект [51, 88, 155].

Важливою перевагою езетимібу є його сприятливий профіль безпеки. Препарат практично не впливає на систему цитохрому P450, що зменшує ризик лікарських взаємодій. Найчастіше спостережуваними побічними ефектами є легкі диспептичні явища, головний біль та підвищена втомлюваність, які зазвичай мають транзиторний характер [88, 112].

Клінічна ефективність комбінованої терапії статином та езетимібом була продемонстрована у великому рандомізованому дослідженні IMPROVE-IT, у якому було показано, що додавання езетимібу до терапії симвастатином у пацієнтів із гострим коронарним синдромом призводить до більш вираженого зниження рівня ХС-ЛПНЩ та супроводжується достовірним зменшенням частоти серцево-судинних подій [51, 155].

Згідно з сучасними рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC), езетиміб рекомендований як препарат другої лінії у пацієнтів, у яких на фоні

максимально переносимих доз статинів не досягається цільовий рівень ХС-ЛПНЩ. Крім того, препарат може застосовуватися у пацієнтів із непереносимістю статинів або у складі комбінованої гіполіпідемічної терапії [75, 88].

Таким чином, езетиміб є важливим компонентом сучасної гіполіпідемічної терапії, що дозволяє ефективно доповнювати дію статинів та сприяє досягненню цільових показників ліпідного спектра у пацієнтів із високим і дуже високим серцево-судинним ризиком [88, 112].

1.2.3 Інгібітори PCSK9 як інноваційний напрям лікування

Хоча комбінація статинів з езетимібом дозволяє досягти більш вираженого зниження рівня ХС-ЛПНЩ, у частини пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком навіть така терапія не забезпечує досягнення цільових показників ліпідного профілю. Це особливо характерно для хворих із сімейною гіперхолестеринемією або вираженою дисліпідемією [41, 63, 88].

У зв'язку з цим у сучасній кардіології були розроблені нові фармакологічні підходи до корекції ліпідного обміну, зокрема препарати, що впливають на регуляцію рецепторів до ЛПНЩ [63, 79].

Найбільш значущим досягненням у цьому напрямі стало створення інгібіторів PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) - нового класу гіполіпідемічних препаратів, які застосовуються для інтенсивного зниження рівня ХС-ЛПНЩ у пацієнтів із високим та дуже високим серцево-судинним ризиком. Поява цього класу препаратів стала важливим етапом розвитку сучасної гіполіпідемічної терапії та розширила можливості фармакологічної корекції дисліпідемії.

Білок PCSK9 відіграє важливу роль у регуляції метаболізму холестерину. Він синтезується переважно в гепатоцитах і здатний зв'язуватися з рецепторами до ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецепторами) на поверхні печінкових клітин. Комплекс PCSK9–LDL-рецептор піддається внутрішньоклітинній деградації в лізосомах, що призводить до зменшення кількості функціональних рецепторів на поверхні гепатоцитів [41, 63]. У результаті цього знижується кліренс ЛПНЩ із плазми крові та підвищується їх концентрація.

Інгібітори PCSK9 блокують взаємодію цього білка з LDL-рецепторами, запобігаючи їх деградації. Унаслідок цього зростає кількість функціональних LDL-рецепторів на поверхні гепатоцитів, що призводить до значного посилення кліренсу ЛПНЩ із крові та вираженого зниження рівня ХС-ЛПНЩ [63, 79].

Найбільш відомими представниками цього класу препаратів є **алірокумаб** (alirocumab) та **еволокумаб** (evolocumab) - повністю людські моноклональні антитіла, які специфічно зв'язують циркулюючий PCSK9 і перешкоджають його взаємодії з LDL-рецепторами. При застосуванні інгібіторів PCSK9 спостерігається зниження рівня ХС-ЛПНЩ у середньому на 50–60 %, що робить їх одними з найпотужніших гіполіпідемічних препаратів.

Ефективність і безпечність інгібіторів PCSK9 підтверджена у великих міжнародних клінічних дослідженнях. Зокрема, у дослідженні FOURIER було продемонстровано, що застосування еволокумабу у пацієнтів із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням призводить до значного зниження частоти серцево-судинних подій [41, 63, 79]. Аналогічні результати були отримані в дослідженні ODYSSEY OUTCOMES, у якому оцінювалася ефективність алірокумабу у пацієнтів після гострого коронарного синдрому.

Важливою перевагою інгібіторів PCSK9 є їх добрий профіль безпеки. Найчастішими побічними ефектами є реакції в місці ін'єкції, назофарингіт та грипоподібні симптоми. Серйозні побічні реакції спостерігаються відносно рідко. Препарати вводяться підшкірно з інтервалом 2–4 тижні, що забезпечує стабільний гіполіпідемічний ефект.

Згідно з сучасними рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC), інгібітори PCSK9 рекомендуються пацієнтам із дуже високим серцево-судинним ризиком, у яких на фоні максимально переносимих доз статинів у комбінації з езетимібом не досягається цільовий рівень ХС-ЛПНЩ [75, 88]. Крім того, ці препарати можуть застосовуватися у хворих із сімейною гіперхолестеринемією або у випадках непереносимості статинів.

Таким чином, інгібітори PCSK9 є важливим досягненням сучасної фармакотерапії атеросклерозу. Їх застосування дозволяє значно знизити рівень ХС-

ЛПНЩ та зменшити ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень атеросклерозу [63,79].

1.2.4 Проблема залишкового серцево-судинного ризику та пошук нових терапевтичних підходів

Незважаючи на значні досягнення сучасної гіполіпідемічної терапії, включаючи застосування статинів, езетимібу та інгібіторів PCSK9, проблема профілактики та лікування атеросклерозу залишається актуальною [41, 101, 160]. Це зумовлено складністю патогенезу захворювання, у розвитку якого беруть участь численні механізми, зокрема дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, запалення та тромбоутворення [43, 68, 71, 157]. Навіть за умов досягнення цільових рівнів ХС-ЛПНЩ у значної частини пацієнтів зберігається так званий залишковий серцево-судинний ризик [41, 79, 112].

У зв'язку з цим значна увага приділяється пошуку нових фармакологічних підходів, спрямованих не лише на корекцію ліпідного обміну, а й на модуляцію ключових патогенетичних ланок атерогенезу [101, 112, 160]. Серед перспективних напрямів сучасної фармакотерапії розглядаються препарати, що впливають на процеси запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судинної стінки [68, 72, 157].

Одним із таких напрямів є застосування нових гіполіпідемічних засобів із альтернативними механізмами дії. Зокрема, останніми роками значний інтерес викликає **інклісіран** (inclisiran) — препарат на основі малої інтерферуючої РНК, який пригнічує синтез білка PCSK9 у гепатоцитах. Це забезпечує тривале зниження рівня ХС-ЛПНЩ і відкриває нові можливості для контролю дисліпідемії.

Іншим перспективним препаратом є **бемпедоєва кислота**, яка інгібує фермент аденозинтрифосфат-цитратліази — один із ключових ферментів біосинтезу холестерину, що функціонує на етапі, який передує дії ГМГ-КоА-редуктази. Застосування цього препарату дозволяє додатково знижувати рівень ХС-ЛПНЩ та розширює можливості комбінованої гіполіпідемічної терапії. Патогенетичні мішені атеросклерозу та фармакологічні підходи до їх корекції наведені в табл. 1.2.

Порівняльна характеристика фармакологічних мішеней при атеросклерозі

Патогенетична ланка	Основні механізми розвитку	Фармакологічні мішені	Основні групи препаратів
Дисліпідемія	Підвищення ХС-ЛПНЩ, порушення ліпідного обміну	Синтез холестерину в печінці	Статини
		Абсорбція холестерину в кишечнику	Езетиміб
		Деградація LDL-рецепторів	Інгібітори PCSK9
		Синтез холестерину на ранніх етапах	Бемпедоева кислота
Ендотеліальна дисфункція	Зниження біодоступності NO, активація ендотелію	Стимуляція eNOS, покращення функції ендотелію	Статини, антиоксиданти
Оксидативний стрес	Надмірне утворення активних форм кисню, окиснення ЛПНЩ	Нейтралізація вільних радикалів	Природні антиоксиданти (флавоноїди, каротиноїди)
Запалення судинної стінки	Активація NF-κB, продукція прозапальних цитокінів	Інгібування прозапальних сигнальних шляхів	Статини, флавоноїди
Тромбоутворення	Активація тромбоцитів, коагуляційний каскад	Пригнічення агрегації тромбоцитів	Антиагреганти
Ремоделювання судинної стінки	Проліферація гладеньком'язових клітин, деградація матриксу	Стабілізація атеросклеротичної бляшки	Статини, антиоксиданти

Водночас накопичується все більше даних про важливу роль оксидативного стресу та хронічного запалення у розвитку атеросклерозу та його ускладнень. Надлишкове утворення АФК сприяє окисненню ЛПНЩ, активації ендотеліальних клітин і запуску запальної реакції у судинній стінці [43, 68, 70]. Тому перспективним напрямом фармакологічних досліджень є застосування речовин із антиоксидантними та протизапальними властивостями, здатних впливати на різні ланки патогенезу атеросклерозу [72, 135, 157].

Упродовж останніх десятиліть значна увага науковців приділяється вивченню біологічно активних сполук рослинного походження як перспективних засобів профілактики та лікування ССЗ. Інтерес до таких сполук зумовлений їх здатністю впливати на декілька ключових ланок патогенезу атеросклерозу, включаючи оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, запалення та порушення ліпідного обміну [68, 101, 112, 153].

Багато лікарських рослин містять широкий спектр біологічно активних речовин, серед яких особливе значення мають флавоноїди, поліфеноли, каротиноїди, фенольні кислоти, фітостероли та інші антиоксидантні сполуки. Завдяки своїм хімічним властивостям ці речовини здатні нейтралізувати активні форми кисню, пригнічувати процеси ліпопероксидації та зменшувати оксидативне ушкодження клітинних структур [103, 105, 154].

Антиоксидантна дія рослинних сполук має важливе значення в контексті патогенезу атеросклерозу, оскільки окиснення ЛПНЩ є одним із ключових етапів формування атеросклеротичної бляшки. Крім того, поліфенольні сполуки здатні модулювати активність сигнальних шляхів, пов'язаних із запаленням, зокрема транскрипційного фактора NF- κ B, що призводить до зниження продукції прозапальних цитокінів [43, 68, 157].

Встановлено, що деякі рослинні біологічно активні сполуки здатні позитивно впливати на функціональний стан ендотелію судин. Вони можуть стимулювати синтез NO, покращувати вазодилатацію та знижувати адгезію лейкоцитів до ендотелію. Покращення ендотеліальної функції є важливим фактором профілактики прогресування атеросклеротичного процесу та розвитку тромбозу [70, 72, 141].

Окрім антиоксидантної та протизапальної дії, деякі рослинні сполуки проявляють гіполіпідемічні властивості, знижуючи рівень ЗХС, ХС-ЛПНЩ та ТГ у плазмі крові. Такі ефекти були продемонстровані для різних груп поліфенольних сполук, включаючи флавоноїди, катехіни та інші природні антиоксиданти [120, 149, 154].

У цьому контексті особливий інтерес становлять природні антиоксиданти, зокрема флавоноїди та інші поліфенольні сполуки, які здатні впливати на ключові патогенетичні механізми атерогенезу. Серед них значну увагу привертає кверцетин, а також рослинна сировина, багата на поліфенольні сполуки, зокрема морква посівна (*Daucus carota subsp. sativus L.*), що обґрунтовує доцільність подальших досліджень у цьому напрямі [29, 31, 85, 105].

Отже, пошук нових кардіопротекторних засобів, здатних комплексно впливати на ключові патогенетичні механізми атерогенезу, є важливим напрямом сучасної кардіофармакології [23, 66, 111, 123] та обґрунтовує доцільність подальших досліджень природних біологічно активних сполук [101, 112, 160].

1.3 Теоретичне обґрунтування доцільності створення антиатерогенного та кардіопротекторного лікарського засобу на основі коренеплодів моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*) та кверцетину

З урахуванням сучасних уявлень про атерогенез як складний багатofакторний імунозапальний процес, доцільним є створення лікарських засобів із багатомішеневим механізмом дії [43, 71, 101, 160], які здатні: знижувати інтенсивність ліпопероксидації, модулювати активність прозапальних сигнальних шляхів (NF-κB, LOX, COX), покращувати ендотеліальну функцію, стабілізувати клітинні мембрани, опосередковано впливати на ліпідний обмін. В той же час, тривале застосування класичних лікарських засобів синтетичного походження може представляти проблему через толерантність, довгострокову токсичність та вартість лікування, тому препарати рослинного походження можуть бути хорошою альтернативою. Фармакологічна дія лікарських рослин визначається вмістом у них біологічно активних речовин: флавоноїдів, фосфоліпідів, стероїдних сапонінів,

гормоноподібних речовин, амінокислот, вітамінів, мікроелементів, ферментів та ін. Комплексне використання фармакологічних ефектів лікарських рослин та їхніх основних структурних компонентів може бути основою первинної профілактики та лікування атеросклерозу [27, 103, 112].

Коренеплоди *Daucus carota subsp. sativus L.* містять комплекс біологічно активних речовин, зокрема фенольні сполуки, флавоноїди, фенольні кислоти (хлорогенова, кофейна, ферулова), стероїдні сполуки, фітостероли, сапоніни, вітаміни та мікроелементи [31, 56, 85, 105]. Такий хімічний склад зумовлює потенційний багатовекторний фармакологічний ефект. Антиоксидантні властивості плодів моркви пов'язані зі здатністю поліфенольних сполук нейтралізувати активні форми кисню, гальмувати процеси ліпопероксидації та стабілізувати фосфоліпідний бішар клітин [56, 68, 105]. У контексті атерогенезу це має принципове значення, оскільки окиснені LDL ініціюють формування пінистих клітин і прогресування атеросклеротичної бляшки.

Фенольні кислоти та флавоноїди здатні модулювати активність ферментів запалення (ліпооксигенази, циклооксигенази) та знижувати продукцію прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α). Це сприяє зменшенню хронічного судинного запалення, яке відіграє ключову роль у дестабілізації бляшки [68, 71, 157].

Компоненти екстракту можуть впливати на тонус гладеньком'язових клітин судин, потенційно модулюючи синтез NO. Покращення ендотеліальної функції зменшує ризик вазоспазму та тромбозу [70, 141].

Таким чином, екстракт плодів моркви посівної є джерелом природних антиоксидантів та протизапальних агентів із низькою токсичністю, що дозволяє розглядати його як перспективний компонент для тривалого застосування [31, 85, 105].

Кверцетін є одним із найбільш досліджених біофлавоноїдів природного походження [29, 104, 154]. Його молекулярна структура (наявність кількох гідроксильних груп) забезпечує високу здатність до донорства електронів та нейтралізації вільних радикалів.

Основні механізми дії кверцетину: інгібування ліпопероксидації клітинних мембран, пригнічення активності 5-ліпооксигенази, модуляція NF- κ B-залежних сигнальних каскадів, блокада фосфодіестерази та підвищення рівня цАМФ,

мембраностабілізувальна дія, потенційний вплив на експресію ендотеліальної NO-синтази, гіполіпідемічний ефект (зниження загального холестерину та тригліцеридів у експериментальних моделях). Кверцетин також здатний покращувати функцію ендотелію за рахунок впливу на біосинтез оксиду азоту та зменшення оксидативного ушкодження ендотеліальних клітин [81, 86, 115, 154]. Це створює передумови для зменшення прогресування атеросклеротичного процесу та стабілізації бляшки.

Одним із суттєвих обмежень практичного застосування кверцетину є його низька розчинність у воді та обмежена біодоступність [34, 104]. Це зумовлює потребу у використанні сучасних технологічних підходів, зокрема створення твердих дисперсій із гідрофільними носіями, що дозволяє: підвищити швидкість розчинення у 5-10 разів, збільшити площу поверхні частинок, перевести речовину в аморфний стан, збільшити біодоступність у 2–4 рази (за даними експериментальних досліджень) [125]. Застосування таких технологій є науково обґрунтованим шляхом підвищення фармакологічної ефективності кверцетину без збільшення його дози.

Поєднання моркви посівної коренеплідів екстракту густого та кверцетину має теоретично обґрунтований синергічний фармакологічний ефект: посилення антиоксидантної активності за рахунок комбінованої дії поліфенольного комплексу та чистого флавоноїду; одночасний вплив на кілька ланок патогенезу (ліпідна інфільтрація, запалення, ендотеліальна дисфункція); потенційне зниження дозового навантаження кожного з компонентів при збереженні терапевтичного ефекту; зниження ризику побічних реакцій у порівнянні з високими дозами синтетичних препаратів; можливість використання у складі комбінованої терапії з базисними кардіологічними препаратами [29, 85, 115].

Сучасні уявлення про патогенез атеросклерозу свідчать про багатфакторний характер цього процесу, у якому важливу роль відіграють дисліпідемія, оксидативний стрес, запалення та ендотеліальна дисфункція. З огляду на це перспективним є застосування багатокомпонентних засобів природного походження, здатних впливати на декілька ключових ланок атерогенезу. Узагальнену схему патогенезу атеросклерозу та можливих точок прикладання досліджуваного комбінованого препарату наведено на рис. 1.1.

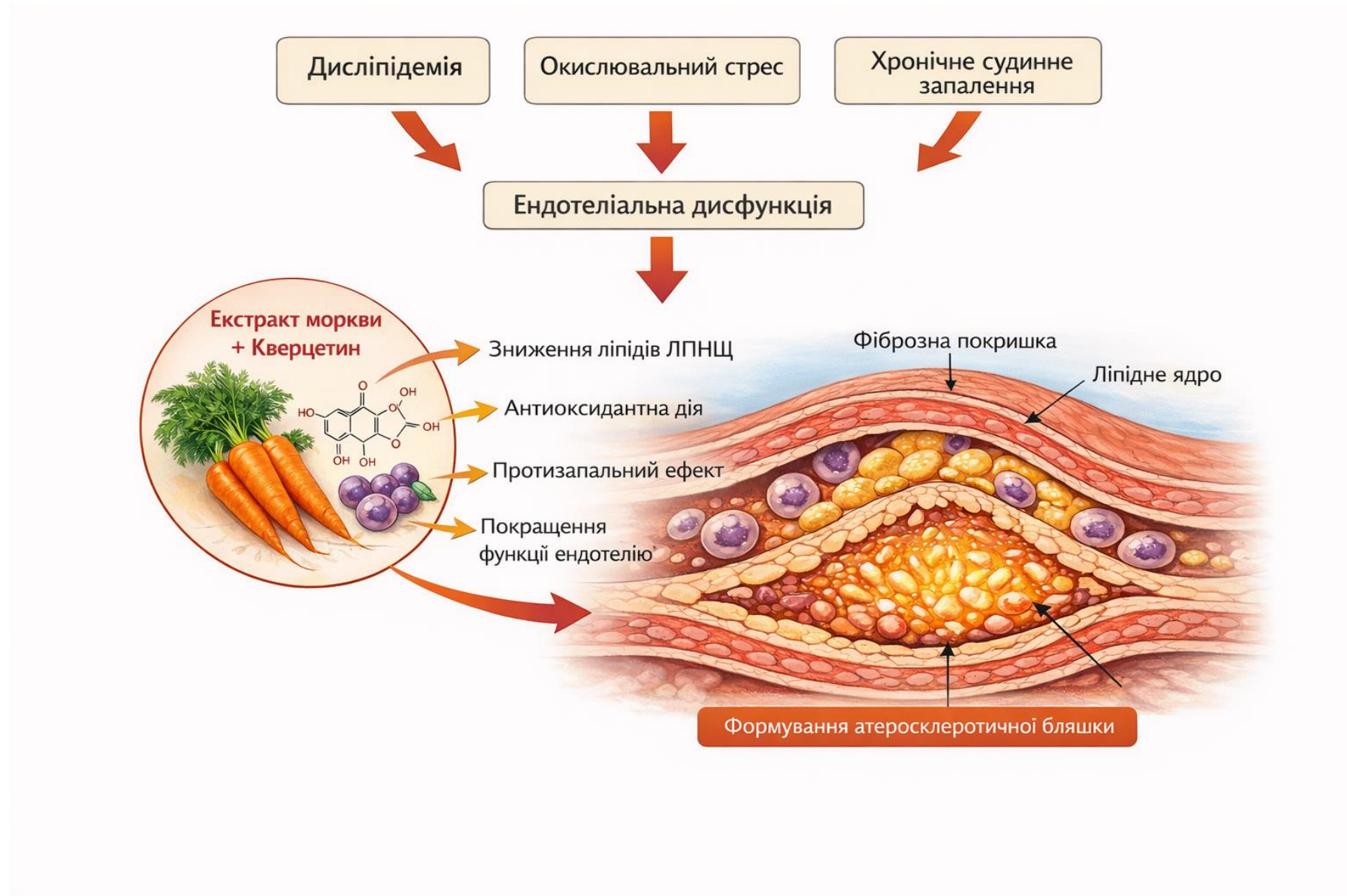


Рис. 1.1. Місце комбінованого препарату на основі екстракту коренеплодів моркви посівної та кверцетину у патогенезі атеросклерозу (узагальнено за даними літератури [43, 68, 71, 101, 115, 160]).

У цьому контексті розробка комбінованого лікарського засобу на основі коренеплодів моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus* L.) та кверцетину є науково обґрунтованим і перспективним напрямом сучасних фармакологічних досліджень, спрямованих на створення нових антиатерогенних і кардіопротекторних препаратів рослинного походження.

Висновки до розділу 1

Розробка лікарського засобу на основі плодів моркви посівної та кверцетину є патогенетично обґрунтованою з позицій сучасних уявлень про атеросклероз як оксидативно-запальне захворювання. Поєднання природного поліфенольного комплексу та біофлавоноїду з вираженими антиоксидантними і мембраностабілізуючими властивостями створює передумови для формування багатомішеневого кардіопротекторного ефекту. Використання сучасних технологій підвищення біодоступності забезпечує можливість практичної реалізації цього підходу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серцево-судинні захворювання, зокрема атеросклероз та інфаркт міокарда, залишаються провідною причиною смертності [23, 26], що зумовлює необхідність пошуку нових ефективних і безпечних лікарських засобів. В основі їх патогенезу лежать порушення ліпідного обміну, ендотеліальна дисфункція та оксидативний стрес, що обґрунтовує доцільність створення засобів із багатовекторною дією. Перспективним напрямом є застосування біологічно активних сполук природного походження [27], зокрема кверцетину та екстрактів моркви посівної, які проявляють гіполіпідемічні, антиоксидантні та вазопротекторні властивості. Водночас обмеженням використання кверцетину є його низька біодоступність [8], що потребує застосування сучасних технологічних підходів для її підвищення. Використання твердих дисперсій із полімерними носіями дозволяє покращити фармакокінетичні характеристики активних компонентів. У зв'язку з цим створення комбінованого лікарського засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину є патогенетично обґрунтованим і перспективним напрямом фармакологічних досліджень.

Дизайн експерименту

Експериментальну частину роботи виконано на базі Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (посвідчення № 01-0084/2021 від 06.08.2021 р.) та кафедри клінічної лабораторної діагностики НФаУ. Виходячи з мети і завдань дисертаційної роботи, нам видавалося доцільним побудувати дослідження за таким алгоритмом (рис. 2.1). Дослідження гіполіпідемічних та кардіопротекторних властивостей комбінованого засобу проводили відповідно до методичних рекомендацій «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [4]. Всі дослідження проводилися на 232 білих нелінійних щурах-самцях (масою 180-240 г) та 40 кролях (масою 1,5-2,0 кг), отриманих з розплідника віварію ЦНДЛ НФаУ.



Рис. 2.1 Алгоритм фармакологічного дослідження комбінованих таблеток з

МПКЕГ та кверцетином.

Умови утримання передбачали розміщення 2-3 тварин у клітці розміром 425×265×180 мм. Клітки склалися з пластикового корпусу, металевої решітчастої та пластикової кришок. Маркування кліток включало номер клітки, групу, кількість і стать тварин, інформацію про лабораторні зразки, дату народження, відомості про дослідження (назва, дози, термін введення препарату), дати початку та завершення експерименту, а також дані відповідального виконавця. Тварини з різних експериментальних груп утримувалися окремо. Раціон складався з гранульованих кормів ТУ.У15.7-2123600159-001:2007. Джерелом води була відстояна водопровідна вода у поїлках (*ad libitum*), якщо інші умови не передбачали інше. Підстилка — тирса листяних порід дерев. Температурний режим підтримувався в межах 20-24°C, відносна вологість — 55±10%. Світловий режим складав 12 годин світла/12 годин темряви [19].

При роботі з тваринами дотримувалася Міжнародний кодекс медичної етики (Венеція, 1983), «Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes та законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №3477-IV від 21.02.2006 р., «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [21].

Евтаназію проводили шляхом передозування ефірного наркозу або шляхом цервікальної дислокації. Комісією з біоетики НФаУ порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протоколи № 7 від 20.10.2022 р., № 16 від 11.12.2024 р.).

На першому етапі роботи були проведені дослідження щодо обґрунтування вибору носія для кверцетину, визначення умовнотерапевтичної дози комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину за показниками гіполіпідемічної активності.

Усі досліджувані зразки розроблені на кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. І. В. Ковалевської.

Гіполіпідемічні властивості зразків засобів досліджували на моделі гіперліпідемії, яку відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення детергенту твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла тварини [5, 14]. Цю модель використовують для проведення скринінгових досліджень гіполіпідемічної активності нових речовин. Уведення твін 80 призводить до швидкого (через 8–10 год) збільшення рівня ліпідів у крові, особливо тригліцеридів (ТГ) та зниження ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

Досліджувані субстанції вводили профілактично внутрішньошлунково протягом 2 тижнів до ін'єкції твіну-80. Через 8 год після введення твіну-80 тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним інгаляційним наркозом, проводили забір крові та отримували сироватку крові для біохімічних досліджень.

Кров центрифугували та відділяли сироватку, в якій визначали спектрофотометричним методом [142] такі показники: вміст загального холестеролу (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ) за допомогою діагностичних наборів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна.

Як препарати порівняння (ПП) було обрано стандартні гіполіпідемічні препарати з різними механізмами дії, що забезпечує багатовекторну оцінку антиатерогенних властивостей досліджуваних зразків – симвастатин, нікотинову кислоту і настойку «Равісол» [12, 18]. Дози препаратів порівняння розраховували, враховуючи коефіцієнти видової чутливості людини та щурів [4].

Симвастатин (таблетки «Вазостат-Здоров'я», серія 3081022, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) – представник класу статинів, «золотий стандарт» фармакотерапії дисліпідемій і атеросклерозу, його механізм дії пов'язаний з інгібуванням ГМГ-КоА-редуктази, що призводить до зниження синтезу холестерину в печінці, зменшення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та стабілізації атеросклеротичних бляшок. Згідно інструкції до

медичного застосування таблеток «Вазостат-Здоров'я» максимальна добова доза препарату для людини при монотерапії становить 80 мг, для щурів - 5 мг/кг [22].

Таблетки нікотинової кислоти (серія 80623, виробництва ПрАТ «Технолог», м. Умань, Україна) знижують рівень ЗХС, ТГ та ЛПНЩ за рахунок пригнічення ліполізу в жировій тканині та зменшенні надходження вільних жирних кислот до печінки. Максимальна добова доза таблеток нікотинової кислоти для лікування атеросклерозу складає 3000 мг, доза для щурів становить 180 мг/кг [12].

Настойка «Равісол» (серія UA/9617/01/01, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків, Україна) містить комплекс біологічно активних речовин рослинного походження (омели білої пагони та листя, хвощу польового трава, софори японської плоди, каштану кінського насіння, глоду плоди, конюшини квітки, барвінку малого трава) з антиоксидантними, гіполіпідемічними та ендотеліопротекторними властивостями. Її застосування дає змогу зіставити ефективність нового комбінованого засобу з багатокомпонентним фітозасобом, який реалізує антиатерогенну дію через поліфакторний вплив на ключові ланки патогенезу атеросклерозу, зокрема оксидативний стрес та порушення ліпідного обміну [18]. Доза настойки «Равісол» 360 мг/кг обрана за результатами фармакологічного дослідження засобу, що наведено в опису до патенту України на корисну модель «Фармацевтична лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини» [25].

В дослідженні проведено 3 серії фармакологічного скринінгу.

В I-й серії визначали оптимальний склад твердих дисперсій (ТД) кверцетину з носіями манітом з мікрокристалічною целюлозою та колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою серед співвідношень 1:1, 1:2, 1:3 за гіполіпідемічною дією (табл. 2.1).

Експериментальна доза досліджуваних ТД кверцетину була обрана на підставі раніше отриманих результатів при вивченні антигіперглікемічної дії ТД кверцетину з полівінілпіролідом та гідроксипропілметилцелюлозою, і склала 50 мг/кг [125].

Склад досліджуваних зразків твердих дисперсій кверцетину

ТДМ1	ТД кверцетин + маніт з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:1
ТДМ2	ТД кверцетин + маніт з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:2
ТДМ3	ТД кверцетин + маніт з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:3
ТДК1	ТД кверцетин + колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:1
ТДК2	ТД кверцетин + колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:2
ТДК3	ТД кверцетин + колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою 102 у співвідношенні 1:3

Тварин розподіли на групи: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 – контрольна патологія (КП, твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла внутрішньоочеревинно); 3 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили кверцетин у дозі 50 мг/кг; 4-6 – тварини, яким вводили ТДМ1, ТДМ2, ТДМ3 у дозі 50 мг/кг; 7-9 – тварини, яким вводили ТДК1, ТДК2, ТДК3 у дозі 50 мг/кг; 10 – тварини, яким вводили препарат порівняння таблетки «Вазостат-Здоров'я», який містить симвастатин, у дозі 5 мг/кг.

В II-ій серії визначали умовнотерапевтичну дозу моркви посівної коренеплодів екстракту густого (МПКЕГ) за гіполіпідемічною дією. Діапазон доз МПКЕГ для скринінгового дослідження – 100, 150, 200 та 250 мг/кг був обраний на підставі експериментальних даних щодо антиоксидантної, гепато- та нефропротекторної активності насіння та екстрактів коренеплодів моркви посівної [95, 32].

До експерименту включили групи тварин: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 – контрольна патологія (КП, твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла внутрішньоочеревинно); 3-6 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили МПКЕГ

у дозах 100, 150, 200 та 250 мг/кг; 7 – тварини, яким вводили препарат порівняння настойку «Равісол» у дозі 360 мг/кг.

В III-ій серії досліджували гіполіпідемічний ефект комбінованих таблеток (КТ) на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та ТД кверцетину (КТ №1 і КТ №2) із визначеними носіями у дозах 100 та 200 мг/кг (табл. 2.2).

Тварин розподіли на групи: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 – контрольна патологія (КП, твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла внутрішньоочеревинно); 3-4 – тварини, яким вводили КТ №1 у дозах 100 та 200 мг/кг; 5-6 – тварини, яким вводили КТ №2 у дозах 100 та 200 мг/кг; 7-9 – тварини, яким вводили препарати порівняння симвастатин у дозі 5 мг/кг, настойку «Равісол» у дозі 360 мг/кг та таблетки нікотинової кислоти у дозі 180 мг/кг.

Таблиця 2.2

Склад досліджуваних зразків комбінованих таблеток на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого

КТ №1	ТД кверцетину з манітом та мікрокристалічною целюлозою 102
	Екстракт моркви посівної коренеплодів густий з мікрокристалічною целюлозою 102
КТ №2	ТД кверцетину з колідомом та мікрокристалічною целюлозою 102
	Екстракт моркви посівної коренеплодів густий з мікрокристалічною целюлозою 102

Для подальших фармакологічних досліджень використовували таблеткову масу нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та твердої дисперсії кверцетину з колідомом-30 та мікрокристалічної целюлози 102 – таблетки з МПКЕГ та кверцетину (табл. 2.3).

Наступним етапом роботи стало дослідження можливої цитотоксичної дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином. Клітини зберігалися у кріобанку Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України при температурі -196°C [82]. Для експериментів клітини розморожували та висівали у культуральні флакони на живильне середовище DMEM/F12 («Biowest», Франція) з додаванням 10% фетальної

телячої сироватки та антибіотиків: бензилпеніциліну (200 Од/мл («Arterium», Україна), стрептоміцину (40 мкг/мл («Arterium», Україна) та амфотерицину (5 мкг/мл «Arterium», Україна). Культивування здійснювали при 37°C в атмосфері з 5% CO₂ упродовж 4-х пасажів [32].

Таблиця 2.3

**Склад таблеткової маси комбінованого засобу на основі моркви посівної
коренеплодів екстракту густого та кверцетину**

Кверцетин	0,0375
Полівінілпіролідон (колідон-30)	0,0375
Моркви посівної коренеплодів екстракт густий	0,225
Мікрокристалічна целюлоза 102	0,2625
Кроскармелоза натрію	0,03
Колоїдний діоксид кремнію	0,0045
Магнію стеарат	0,003
Маса загальна	0,6 г

Для визначення цитотоксичності досліджуваного засобу клітини 4-го пасажу висівали у пластикові чашки Петрі («SPL LifeSciences», Корея) у концентрації 1×10^5 кл/мл. До конфлюентного моношару клітин додавали різні концентрації таблеток з МПКЕГ та кверцетином (100, 150, 200 мг/мл), розведених на живильному середовищі DMEM/F12. Концентрації досліджуваного препарату для експериментів *in vitro* обирали з урахуванням умовнотерапевтичної дози, встановленої в експериментах *in vivo* (200 мг/кг). Оскільки системи *in vivo* та *in vitro* суттєво відрізняються за фармакокінетичними параметрами, пряме перерахування доз є неможливим. Тому для оцінки можливого цитотоксичного впливу препарату було використано діапазон концентрацій 100–200 мг/мл, що дозволяє оцінити дозозалежний ефект та безпечність препарату на клітинному рівні. Використання максимальної концентрації 200 мг/мл забезпечує моделювання умов, наближених до ефективної терапевтичної дози, встановленої *in vivo*, тоді як нижчі концентрації дозволяють проаналізувати можливу дозозалежність біологічного ефекту

досліджуваного препарату [74].

Інкубацію проводили протягом 40 хв при 37°C в атмосфері з 5% CO₂. Після цього, розчин відмивали тричі свіжим живильним середовищем, клітини відкріплювали від поверхні за допомогою суміші (1:1) 0,5% трипсину («Sigma», США) та Версену («РАА», США). Витримували 5 хвилин при температурі 37°C. Після того, як клітини відкріплювалися від поверхні, їх збирали у пробірки (15 мл) та одноразово відмивали середовищем DMEM/F12 шляхом центрифугування [77].

Як контроль були використані інтактна культура та культура клітин, що містила у живильному середовищі відповідну концентрацію кверцетину (200 мг/мл).

Визначення збереженості клітин

Збереженість клітин в отриманій суспензії оцінювали за допомогою фарбування 0,4%-м розчином трипанового синього, який додавали до суспензії клітин у співвідношенні 1:1 [131, 136]. Цей барвник проникає через пошкоджену мембрану загиблих клітин, забарвлюючи їх в синій колір, при цьому живі клітини (з непошкодженою мембраною) не забарвлюються. Фарбування трипановим синім дозволяє досить швидко оцінити життєздатність культури клітин, що не вимагає спеціальних дорогих реактивів та обладнання. Клітини у зразках підраховували з використанням камери Горяєва. Збереженість визначали як відношення кількості незабарвлених (живих) клітин до їх загальної кількості, виражене у відсотках. Спостереження за клітинами, а також мікрофотозйомку здійснювали за допомогою інвертованого мікроскопу AmScore XYL-403 (КНР).

Морфометричні дослідження

Морфологію клітин та ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ) оцінювали у фіксованих препаратах культури, забарвлених гематоксиліном-еозином [39]. Мікрофотографії клітинної культури аналізували за допомогою програми AxioVisionRel. 4.8 (CarlZeiss, Німеччина). ЯЦВ розраховували за формулою:

$$\text{ЯЦВ} = \text{Ся} / \text{Сц}, \quad (2.1)$$

де ЯЦВ - ядерно-цитоплазматичне відношення, Ся- площа ядра, Сц- площа цитоплазми.

Оцінка міграційної та проліферативної активності клітин у «scratch assay»

Для оцінки міграційної і проліферативної активності моношарової культури використовували тест «подряпини» (scratch assay) [53]. Подряпину на моношарі робили пластиковим накінецьником від дозатору діаметром 0,8 мм. Після цього тричі обполіскували культуру клітин живильним середовищем для видалення відкріплених та пошкоджених клітин та повертали її до умов культивування. За допомогою інвертованого мікроскопу AmScope XYL-403 робили мікрофотознімки вихідної подряпини (0 годин) та її змінення через 24 та 48 годин. Площу подряпини оцінювали за допомогою програми «Axio Vision Rel. 4.8». Результати представляли як співвідношення площі подряпини на 24 або 48 годину до площі вихідної подряпини, виражене у відсотках.

Дослідження можливої вазорелаксатної дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином проводили в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України на кролях-самцях породи шиншила віком 45-48 місяців.

Тварин піддавали евтаназії шляхом повітряної емболії, після чого вилучали грудну частину аорти.

Для приготування кільця аорти ізолювали фрагмент низхідної аорти, промивали його охолодженим розчином Кребса (склад: NaCl – 118,8 mM; KCl – 4,7 mM; CaCl₂ – 2,5 mM; KH₂PO₄ – 1,2 mM; MgSO₄ – 1,6 mM; NaHCO₃ – 24,9; глюкоза – 10 mM; pH = 7,4). Фрагмент аорти розрізали на кільця шириною близько 3 мм (рис. 2.2).

Для визначення стимульованої активності використовували розчини норадреналіну («Laboratoire Aguettant», Франція) у концентраціях від 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶ М [40].

Досліджувані розчини таблеток з МПКЕГ та кверцетином у концентрації 10⁻² М та препарату порівняння кверцетину в концентрації 10⁻² М готували на етанолі. Розчини зберігали у холодильнику до приготування серійних розведень, які використовували в експерименті.



Рис. 2.2. Типовий зовнішній вигляд кільця аорти кролика, який використовували для вивчення скоротливої активності.

Скоротливу активність ізольованого кільця аорти вивчали методом органної бані на ізольованих кільцях аорти кролика за методом Satake N. та співавт. [128].

Для реєстрації скоротливої активності використовували механо-електричний трансдюсер Grass FT03C («Grass Instruments», США), з'єднаний з адаптером-мультиметром «OWON B41T» («Fujian Lilliput Optoelectronics Technology Co., Ltd.», Китай) (рис. 2.3). Реєстрація сигналу відбувалася за допомогою ноутбука з bluetooth-модулем та програмного додатку для мультиметрів «OWON».

Ізольоване кільце аорти шириною 3–3,5 мм розташовували вертикально у заповненій розчином Кребса камері (об'єм 7,5 мл) таким чином, щоб один бік кільця був закріплений на стаціонарному тримачеві, а інший – на трансдюсері (рис. 2). У камері підтримувалася постійна температура 37°C. Розчин Кребса насичували 5% CO₂. Перед експериментом кільце аорти інкубували у розчині Кребса протягом 60 хвилин у ізометричних умовах з навантаженням 2 г. При цьому здійснювали заміну розчину у камері кожні 15 хвилин.

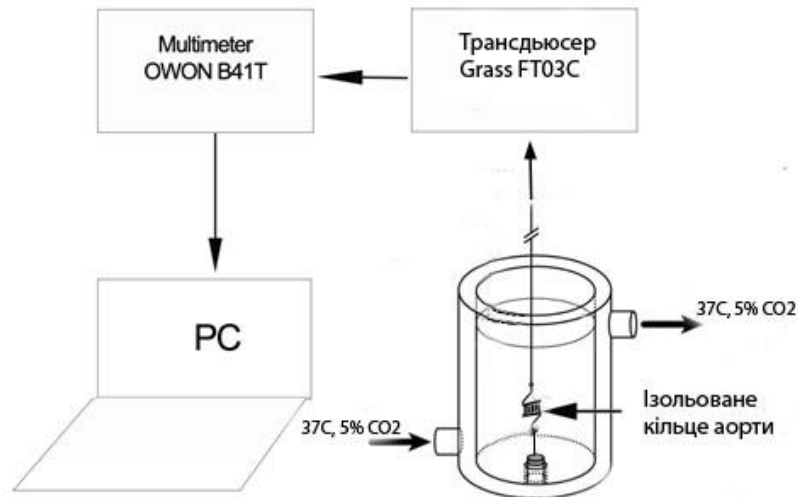


Рис. 2.3. Схема устаткування для реєстрації ізометричного скорочення кільця аорти.

Величина скорочення, викликаного норадреналіном, використовувалася для порівняння величин скорочення та розслаблення в присутності досліджуваного засобу або кверцетину. Результати скоротливої активності аорти під впливом досліджуваних засобів представляли у відсотках від скорочення аорти у відповідь на 6×10^{-6} М норадреналіну.

Експериментальний атеросклероз відтворювали шляхом внутрішньошлункового введення кролям розчину холестерину (ХС) у соняшниковій олії у дозі 0,3 г/кг протягом 3-х місяців [36].

Досліджуваний засіб та препарати порівняння тварини отримували протягом усього експерименту в лікувально-профілактичному режимі щодня одноразово на тлі холестеринової дієти [13].

Тварин рандомно розподілили на групи по 6 кролів у кожній: 1 – інтактний контроль (ІК) – отримували воду дистильовану; 2 – контрольна патологія (кролі, які отримували холестерин у дозі 0,3 г/кг) – (КП); 3 – кролі, яким на тлі холестеринової дієти вводили таблетки з МПКЕГ та кверцетином у дозі 200 мг/кг у вигляді водної суспензії, яку виготовляли екстемпорально перед кожним введенням; 4-6 – кролі, яким на тлі холестеринової дієти вводили препарати порівняння таблетки

симвастатину в дозі 5 мг/кг, таблетки нікотинової кислоти у дозі 180 мг/кг та настойку «Равісол» у дозі 360 мг/кг.

Активність ліпопротеїніпази (ЛПЛ) оцінювали за показником постгепаринової ліполітичної активності плазми крові. Метод ґрунтується на здатності гепарину вивільняти ліпопротеїніпазу з ендотеліальної поверхні судин у кров'яне русло, що дозволяє визначати сумарну активність ферменту в плазмі крові. По завершенню експерименту піддослідним тваринам у вушну вену вводили розчин гепарину у дозі 50 ОД/кг маси тіла. Через 15 хвилин після введення гепарину відбирали проби крові з крайової вушної вени. Отриману кров центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв, після чого відокремлювали плазму. Постгепаринову ліполітичну активність плазми визначали за швидкістю гідролізу тригліцеридів стандартної емульсії субстрату з подальшим визначенням кількості вивільнених вільних жирних кислот колориметричним методом [38]. Активність ферменту виражали в умовних одиницях на мілілітр плазми (ум. од./мл).

Після цього проводили евтаназію тварин під інгаляційним наркозом, отримували сироватку крові та визначали показники ліпідного обміну: вміст ЗХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ за допомогою стандартних наборів реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). Для інтегральної характеристики ліпідного спектру сироватки крові розраховували коефіцієнт атерогенності (КА), що відображає співвідношення між атерогенними та антиатерогенними ліпідами за формулою Клімова А.М.: $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ та виражали в ум. од. [1, 10].

Для оцінки інтенсивності процесів оксидативного стресу, окисної модифікації ліпопротеїнів та функціонального стану ендотелію судин у сироватці крові експериментальних тварин визначали рівні малонового діальдегіду (МДА), окиснених ліпопротеїнів низької щільності (oxLDL), оксиду азоту (NO) та ендотеліну-1.

Вміст МДА визначали спектрофотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням набору реагентів "TBARS Assay Kit" (Cayman Chemical, США). Оптичну густину реакційної суміші реєстрували при довжині хвилі 532 нм [76]. Результати виражали у нмоль/мл.

Концентрацію oxLDL у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням комерційного набору “Rabbit Oxidized Low Density Lipoprotein (oxLDL) ELISA Kit” (Elabscience Biotechnology Inc., США) відповідно до інструкції виробника [46, 76]. Результати виражали в умовних одиницях на літр (Од/л).

Рівень NO оцінювали за вмістом його стабільних метаболітів — нітритів та нітратів — за реакцією Гріса з використанням набору “Total Nitric Oxide Assay Kit” (Elabscience Biotechnology Inc., США). Оптичну густина визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 540 нм [76]. Результати виражали у мкмоль/л.

Концентрацію ендотеліну-1 у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням набору “Rabbit Endothelin-1 (ET-1) ELISA Kit” (Elabscience Biotechnology Inc., США) відповідно до рекомендацій виробника [43]. Результати виражали у пг/мл.

По завершенню експерименту проводили евтаназію тварин під інгаляційним наркозом і вилучали для дослідження дугу аорти, інтрамуральні артерії серця та серцевий м'яз.

Для світлооптичного дослідження матеріал фіксували у 10% розчині формаліну [98]. Частину зразків (дуга аорти, серцевий м'яз та інтрамуральна артерія) після дегідратації у спиртах зростаючої міцності заливали у парафін, зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Другу частину зразків (дуга аорти) різали на мікротомі, що заморожує, зрізи фарбували суданом IV (реакція на ліпіди) [92, 107]. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Levenhuk 310 Tour View.

Для вивчення кардіопротекторної дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином використовували модель експериментального адреналін-гідрокортизонового інфаркту міокарда (ІМ), яка відтворює основні патогенетичні механізми гострого ушкодження серцевого м'яза. Введення адреналіну призводить до надмірної

стимуляції β -адренорецепторів міокарда, що супроводжується різким підвищенням потреби кардіоміоцитів у кисні, розвитком коронарспазму, порушенням енергетичного обміну та активацією процесів перекисного окиснення ліпідів. Одночасне застосування глюкокортикоїду гідрокортизону потенціює катехоламінове ушкодження міокарда, посилює метаболічні порушення, сприяє розвитку оксидативного стресу та структурно-функціональній дестабілізації клітинних мембран кардіоміоцитів. У результаті формується комплекс патологічних змін, характерних для ішемічного ушкодження серцевого м'яза, включаючи некротичні та дистрофічні процеси у міокарді.

Таким чином, адреналін-гідрокортизонова модель ІМ відтворює ключові ланки патогенезу гострого ішемічного ураження серця — гіперкатехоламінемію, порушення коронарного кровообігу, розвиток оксидативного стресу, активацію процесів перекисного окиснення ліпідів та енергетичний дефіцит кардіоміоцитів. Це дозволяє об'єктивно оцінити ефективність речовин із антиоксидантними, мембраностабілізуючими та метаболітотропними властивостями.

Моделювання гострого ІМ проводили підшкірним введенням 0,1% розчину адреналіну гідрохлориду дозою із розрахунку 1 мг на 1 кг маси тварини та 2,5% емульсію гідрокортизону ацетату із розрахунку 12,5 мг на 1 кг маси тварини двічі на добу протягом тижня [3].

Як препарати порівняння при дослідженні кардіопротекторної дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином використовували лікарські засоби з доведеною кардіотропною активністю та різними механізмами реалізації фармакологічного ефекту.

З цією метою були обрані таблетки тіотриазолін (серія 0074033, виробництва Київмедпрепарат, Україна) у дозі 50 мг/кг та таблетки кратал (серія 0111123, виробництва Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, Україна) у дозі 200 мг/кг.

Вибір тіотриазоліну як референтного препарату зумовлений його вираженими кардіопротекторними властивостями та широким застосуванням у клінічній і експериментальній кардіології. Фармакологічна дія тіотриазоліну пов'язана з антиоксидантною, антиішемічною, мембраностабілізуючою та

метаболітотропною активністю. Препарат сприяє оптимізації енергетичного метаболізму в кардіоміоцитах, зменшує інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів, підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту та запобігає ушкодженню клітинних мембран. Ураховуючи те, що провідними ланками патогенезу адреналін-індукованого ураження міокарда є розвиток оксидативного стресу, порушення енергетичного обміну та структурно-функціональної цілісності мембран кардіоміоцитів, тіотриазолін є доцільним еталонним препаратом для оцінки вираженості кардіопротекторної дії досліджуваного засобу.

Як другий препарат порівняння використовували комбінований кардіологічний засіб кратал, що характеризується комплексною кардіотропною дією. До складу препарату входять таурин і екстракти лікарських рослин, що забезпечують кардіотонічний, антиоксидантний, мембраностабілізуювальний та коронаророзширювальний ефекти. Кратал сприяє покращенню функціонального стану міокарда, підвищенню толерантності серцевого м'яза до гіпоксії, нормалізації коронарного кровообігу та оптимізації метаболічних процесів у серцевому м'язі. Використання цього препарату як засобу порівняння є доцільним з огляду на його багатокомпонентний механізм дії, що частково корелює з очікуваними фармакологічними ефектами досліджуваного препарату рослинного походження.

Таким чином, застосування тіотриазоліну та краталу як препаратів порівняння дозволяє провести комплексну оцінку кардіопротекторної активності досліджуваних таблеток шляхом зіставлення їх ефективності як із синтетичним референтним кардіопротектором, так і з комбінованим кардіотропним препаратом рослинно-метаболічної дії. Такий підхід забезпечує більш об'єктивну інтерпретацію отриманих експериментальних результатів та дозволяє оцінити можливі механізми реалізації кардіопротекторного ефекту досліджуваного лікарського засобу.

Дози препаратів порівняння (тіотриазолін — 50 мг/кг, кратал — 200 мг/кг) визначали шляхом перерахунку середніх терапевтичних доз для людини на масу тіла експериментальних тварин з урахуванням коефіцієнтів міжвидової чутливості людини та щурів відповідно до загальноприйнятих методичних підходів доклінічних фармакологічних досліджень.

Тварин розподіли на групи: 1 група – інтактний контроль (ІК) – щури, яким внутрішньоочеревинно вводили ізотонічний розчин натрія хлориду; 2 – контрольна патологія (КП); 3 – тварини, яким у профілактично-лікувальному режимі вводили таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг; 4 – тварини, яким вводили рефренс препарат - таблетки «Тіотриазолін», 50 мг/кг; 5 – тварини, яким вводили рефренс препарат - таблетки «Кратал», 200 мг/кг. Усі речовини, які досліджувалися, вводили тваринам у шлунок за допомогою шлункового зонда, використовуючи шприц-гільзу.

Досліджувані препарати вводили протягом 14 днів - 7 днів до моделювання інфаркту та 7 днів розвитку інфаркту міокарда.

Функціональний стан серцево-судинної системи оцінювали за показниками артеріального тиску, центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, а також параметрами електрокардіографії (ЕКГ) [122].

Систолічний артеріальний тиск у щурів визначали інструментальним методом та виражали в мм рт. ст. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) розраховували за тривалістю інтервалу між двома послідовними серцевими циклами з перерахунком у уд./хв. Середній артеріальний тиск (САТ), мм рт.ст., який визначали за формулою, запропонованою Карпманом В.Д.:

$$P_m = P_d + 0,43(P_c - P_d), \quad (2.2)$$

де P_m – середній артеріальний тиск; P_c – систолічний тиск; P_d – діастолічний тиск; 0,43 – коефіцієнт Карпмана.

Ударний об'єм серця розраховували за формулою Сіменса:

$$UO = S \times h \times 0,64, \quad (2.3)$$

де S — площа, обмежена кривою серцевого викиду; h — висота кривої.

Хвилинний об'єм серця визначали як добуток ударного об'єму на частоту серцевих скорочень [122]. Індекс енергетичних затрат серця розраховували за формулою:

$$\text{Індекс енергетичних затрат} = \frac{\text{ЧСС} \times \text{САТ}}{1000} \quad (2.4)$$

Показники центральної гемодинаміки визначали за допомогою ультразвукового діагностичного комплексу «PIA» (№00334, ПО «Медапаратура», Україна, 2000 р.).

ЕКГ-дослідження проводили на багатоканальному електрокардіографі ЕК 1Т-03М2 у попередньо наркотизованих тварин (тіопентал-натрія, 40 мг/кг) у II стандартному відведенні при калібруванні $1 \text{ mV} = 10 \text{ мм}$ та швидкості руху стрічки 50 мм/с. При аналізі ЕКГ оцінювали інтервал Р–Q, інтервал Q–T, частоту серцевих скорочень, амплітуду зубців R і T, комплекс QRS, сегмент S–T та інші показники. Отримані дані порівнювали з нормативними величинами основних структурних елементів ЕКГ щурів [122].

Евтаназію тварин проведено через 7 діб розвитку інфаркту. Ваговий коефіцієнт серця визначали шляхом обчислення відношення маси серця до маси тіла тварини за формулою:

$$\text{ВКС} = m/M, \quad (2.5)$$

де ВКС — ваговий коефіцієнт серця, мг/г; m — маса серця, мг; M — маса тіла тварини, г.

Для проведення біохімічних досліджень тканину серця гомогенізували в охолоджену ізотонічну сольову розчині (0,15 М КСl) при температурі $+4^\circ\text{C}$ із використанням гомогенізатора SilentCrusher S (Німеччина) у співвідношенні тканина: розчин 1:40. Отриманий гомогенат піддавали диференційному центрифугуванню при 15000 g протягом 10 хв при температурі 15°C з метою одержання суспензії кардіоміоцитів. Безбілковий екстракт отримували шляхом додавання гомогенату тканини серця до 0,6 М хлорної кислоти з подальшою нейтралізацією 5,0 М розчином карбонату калію.

Для оцінки впливу досліджуваних таблеток на енергетичний обмін у міокарді визначали вміст макроергічних фосфатів і метаболітів енергетичного обміну, зокрема аденозинтрифосфату (АТФ), аденозиндифосфату (АДФ), аденозинмонофосфату (АМФ), креатинфосфату (КФ), глікогену, глюкозо-6-фосфату (Г-6-Ф), лактату, пірувату, ізоцитрату, малату, глутамату й аспартату. Крім того, оцінювали активність малатдегідрогенази (МДГ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), цитохром-С-

оксидази (ЦХО), лактатдегідрогенази (ЛДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ) та Ca^{2+} -АТФ-ази у міокарді інтактних щурів і тварин з гострим ІМ.

Вміст АТФ, АДФ і АМФ у тканині міокарда визначали ензиматичним методом Лампрехта і Тротшоляда [42]. Метод ґрунтується на ферментативному фосфорилуванні глюкози за участю АТФ з подальшим утворенням НАДФН, кількість якого визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм. Розрахунок проводили з урахуванням коефіцієнта молярної екстинкції відновлених піридинових нуклеотидів. За різницею екстинкцій також визначали вміст глюкозо-6-фосфату.

Вміст КФ та неорганічного фосфату визначали методом Фіске–Суббароу у безбілковому екстракті після попереднього видалення неорганічного фосфату [2]. Кількісну оцінку здійснювали фотометрично при довжині хвилі 625 нм за калібрувальним графіком, побудованим із використанням стандартного розчину KH_2PO_4 .

Вміст глікогену в серцевому м'язі визначали антроновим методом [16], який базується на утворенні забарвлених сполук при взаємодії продуктів дегідратації вуглеводів з антроном у кислому середовищі. Оптичну щільність вимірювали при 620 нм, а кількість глікогену розраховували за калібрувальним графіком глюкози з урахуванням поправочного коефіцієнта 0,9.

Вміст лактату визначали ензиматичним методом Хохорста [42], що ґрунтується на окисненні молочної кислоти до пірувату в присутності лактатдегідрогенази з утворенням НАДН, який реєстрували спектрофотометрично при 340 нм. Вміст пірувату визначали методом Цока–Лампрехта [76], заснованим на відновленні пірувату до лактату за участю лактатдегідрогенази та обліку зменшення вмісту НАДН при 340 нм.

Вміст ізоцитрату визначали фотометричним методом за інтенсивністю забарвлення в реакції з піридином у безводному середовищі при 400 нм [46, 76]. Вміст аспартату оцінювали колориметричним методом після окиснення з подальшим фотометричним визначенням при 570 нм [2, 76]. Вміст глутамату визначали методом

Д. Л. Фердмана за кількістю аміаку, що вивільнявся при відгонці, з використанням реактиву Неслера і фотометричним обліком при 420 нм [46]. Вміст малату визначали флуорометричним методом за інтенсивністю утворення флюоресцентного продукту конденсації [2, 46].

Активність МДГ визначали спектрофотометрично за приростом поглинання при 340 нм у реакційному середовищі, що містило малат, НАДФ та іони Mn^{2+} , при рН 7,2 [76]. Активність Г-6-ФДГ оцінювали за швидкістю утворення НАДФН при 340 нм у стандартних умовах інкубації [1, 76]. Активність ЦХО визначали методом з N,N-диметил-парафенілендіаміном із подальшим фотометричним обліком продукту реакції при 510 нм [1, 76].

Активність ЛДГ визначали спектрофотометрично за швидкістю окиснення НАДН у реакції відновлення пірувату при довжині хвилі 340 нм [46]. Активність СДГ оцінювали за зміною оптичної щільності 2,6-дихлорфеноліндофенолу при 600 нм у присутності феназинметасульфату [1]. Активність АсАТ визначали колориметричним методом за кількістю утвореного пірувату після реакції з 2,4-динітрофенілгідразином при 530–540 нм [10]. Активність КФК-МВ визначали за реакцією перетворення АТФ та креатину/креатинфосфату [10]. Активність Ca^{2+} -АТФ-ази в мітохондріях серцевого м'яза оцінювали за кількістю неорганічного фосфату, що вивільнявся при гідролізі АТФ, з фотометричним визначенням при 680 нм [76].

Вміст білка у тканинних екстрактах визначали за методом Lowry O.H. et al. [11, 17] із використанням реактиву Фоліна та фотометричним обліком при 750 нм.

Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) та шиффових основ (ШО). Дієнові кон'югати (ДК) визначали після екстракції ліпідів сумішшю гептану та ізопропілового спирту за оптичною щільністю при 232 нм [76]. Вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) оцінювали за реакцією з тіобарбітуратом кислотою з подальшим вимірюванням оптичної щільності при 535 і 570 нм [46]. ШО визначали флуорометрично при довжині хвилі збудження 370 нм та емісії 450 нм [76].

Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази та вмістом загального глутатіону. Активність СОД визначали

ксантин-ксантинооксидазним методом з використанням цитохрому С; за одиницю активності приймали 50% гальмування окисно-відновної реакції [42]. Активність каталази оцінювали за швидкістю розщеплення перекису водню в інкубаційному середовищі [46]. Вміст загального глутатіону визначали за реакцією сульфгідрильних груп з реактивом Елмана з фотометричним обліком при 405 нм [76].

Визначення тропоніну І здійснювали імуноферментним методом, що базується на використанні “сендвіч”-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу [76].

Рівень розчинної ізоформи рецептора ST2 (sST2) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору Presage® ST2 Assay (Critical Diagnostics, США), який є кількісним сендвіч-ELISA-методом для вимірювання концентрації ST2 у сироватці або плазмі крові [59, 61]. Аналіз проводився в 96-ямкових мікропланшетах, дно лунок яких було вкрите моноклональними антитілами. Розбавлені зразки плазми або сироватки крові вносили до відповідних лунок мікропланшетів та інкубували протягом необхідного часу. Після етапів промивання реагенти видалялися з лунок мікропланшетів, а також вносилися додаткові реагенти, які згодом вимивалися. Аналіз проводився при додаванні колориметричного реагенту, результуючий сигнал вимірювався спектрофотометрично при 450 нм.

Фіксування сердець щурів здійснювали після повної зупинки скорочення органу у 10% розчині формаліну [98]. Поперекову пластинку з серця тварин вирізали через весь орган на рівні середини обох шлуночків. Зразки зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, занурювали у парафін. Мікротомовані зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [92, 107].

Мікропрепарати серцевого м'яза досліджені під світловим мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Levenhuk 310 Tour View.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Аналіз даних здійснювали методами варіаційної статистики [20, 24]. Нормальність розподілу кількісних

показників оцінювали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. За умов нормального розподілу результати представляли у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($\bar{x} \pm Sx$), де \bar{x} - середнє значення, Sx - стандартне відхилення. Для порівняння двох незалежних вибірок у таких випадках застосовували t-критерій Стюдента. За відсутності нормального розподілу дані подавали у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу - $Me (Q1; Q3)$, де Me - медіана, $Q1$ - нижній квартиль, $Q3$ - верхній квартиль. Для порівняння незалежних груп у таких випадках використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні. Вибір статистичного критерію залежав від характеру розподілу даних. Рівень статистичної значущості приймали при значенні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ, ВИЗНАЧЕННЯ УМОВНОТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ ТА ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ТАБЛЕТОК З МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ ТА КВЕРЦЕТИНОМ

У першому розділі було розглянуто провідні патогенетичні механізми розвитку атеросклерозу та інфаркту міокарда, а також узагальнено сучасні дані щодо гіполіпідемічної дії лікарських засобів синтетичного та рослинного походження, які застосовуються у комплексній терапії атеросклерозу [6].

Метою першого етапу досліджень було обґрунтування вибору носія для кверцетину, визначення умовнотерапевтичної дози комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі екстракту густого моркви посівної коренеплодів та кверцетину за показниками гіполіпідемічної активності, а також оцінка цитотоксичності для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження.

3.1 Обґрунтування вибору носія для кверцетину та визначення умовнотерапевтичної дози комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментальної гіперліпідемії у щурів

В дослідженні проведено 3 серії фармакологічного скринінгу. В І-й серії визначали оптимальний склад твердих дисперсій (ТД) кверцетину з носіями манітом з мікрокристалічною целюлозою та колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою серед співвідношень 1:1, 1:2, 1:3 за гіполіпідемічною дією (табл. 2.1).

В І серії досліджень експериментальна модель гіперліпідемії, викликана введенням твіну-80, у тварин групи КП характеризувалася достовірною гіпертригліцеридемією – вміст ТГ підвищувався на 97% ($p < 0,001$) та збільшенням ХС-ЛПНЩ на 63,7% ($p < 0,001$) внаслідок чого відбувалося підвищення вмісту ЗХС на 33% ($p < 0,001$), що засвідчило відтворюваність модельної патології (табл. 3.1). Рівень

ХС-ЛПВЩ, що здійснюють зворотний транспорт холестерину до печінки, залишався майже на рівні ІК, оскільки в експерименті застосовували одноразове введення детергенту, який стимулює синтез ліпідів у печінці та мобілізацію триацилгліцеридів з жирових депо.

Таблиця 3.1

Гіполіпідемічна дія твердих дисперсій кверцетину за умови гіперліпідемії, викликаной твіном-80, ($M \pm m$), $n=7$

Серія I				
Групи тварин	ТГ, ммоль/л	ЗХС, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
ІК	0,74±0,04	2,21±0,09	1,10±0,07	0,34±0,08
КП	1,46±0,05*	2,94±0,08*	1,85±0,09*	0,31±0,05
Кверцетин, 50 мг/кг	1,27±0,06**/**s	2,65±0,08**/**s	1,56±0,02**/**s	0,44±0,03
ТДМ1, 50 мг/кг	1,17±0,06**/**s	2,59±0,07**s	1,47±0,03**/**s	0,46±0,08
ТДМ2, 50 мг/кг	1,20±0,05**/**s	2,64±0,06**s	1,51±0,06**/**s	0,40±0,06
ТДМ3, 50 мг/кг	1,21±0,07**/**s	2,66±0,09**s	1,49±0,05**/**s	0,48±0,08
ТДК1, 50 мг/кг	0,96±0,05**kd	2,37±0,05**kd	1,25±0,04**kd	0,46±0,07
ТДК2, 50 мг/кг	0,99±0,07**kd	2,40±0,04**kd	1,31±0,05**kd	0,48±0,07
ТДК3, 50 мг/кг	0,97±0,06**kd	2,39±0,08**kd	1,29±0,03**kd	0,42±0,05
Симвастатин, 5 мг/кг	0,85±0,05**kd	2,34±0,06**kd	1,27±0,02**kd	0,46±0,07

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно з ІК;
2. ** - $p < 0,05$ порівняно з КП;
3. k - $p < 0,05$ порівняно з субстанцією кверцетину;
4. s - $p < 0,05$ порівняно з симвастатином;
5. d - $p < 0,05$ порівняно з ТДМ1.

Кверцетин за умови профілактичного уведення достовірно знижував рівень ТГ на 13,0% ($p < 0,05$) порівняно з групою КП, проте показник був статистично значуще

вищим за рівень ІК та симвастатину. Під його дією вміст ХС-ЛПНЩ та ЗХС вірогідно знижувався на 17,3% ($p < 0,05$) та 9,86% ($p < 0,05$) порівняно з КП відповідно, однак показники не досягали фізіологічного рівня та також поступалися препарату порівняння.

Отже, за отриманими даними, кверцетин проявляв помірну гіпотригліцеридемічну та гіпохолестеринемічну дію. Щодо рівня ХС-ЛПВЩ, введення кверцетину показало його незначне підвищення й відсутність статистичної різниці зі значенням КП (табл. 3.1).

Застосування симвастатину супроводжувалася суттєвим зниженням ТГ, ХС-ЛПНЩ і ЗХС на 41,8% ($p < 0,001$), 31,4% ($p < 0,001$) і 20,4% ($p < 0,001$) відповідно та аналогічним кверцетину не достовірним зростанням рівня ХС-ЛПВЩ (табл. 3.1), що узгоджується з даними літератури щодо гіполіпідемічної дії симвастатину, яка реалізується шляхом шляхом інгібування печінкового ферменту ГМК-КоА-редуктази, завдяки чому обмежується швидкість синтезу холестерину та збільшується рецептор-опосередкований катаболізм ЛПНЩ, відбувається зниження рівня ТГ та помірне підвищення вмісту ХС-ЛПВЩ [50, 52].

Профілактичне застосування ТД кверцетину з манітом та колідон-30 протягом 2 тижнів показало їх різноспрямований вплив на розвиток гіперліпідемії.

ТД кверцетину з манітом в усіх трьох співвідношеннях 1:1, 1:2, 1:3 пригнічували розвиток тригліцеридемії на 19,9 ($p < 0,01$), 17,8 ($p < 0,01$) та 17,1% ($p < 0,05$) відповідно на рівні кверцетину. За вираженістю гіпотригліцеридемічного ефекту ТД кверцетину з манітом статистично значуще поступалися симвастатину (табл. 3.1). Рівень ХС-ЛПНЩ під впливом ТД кверцетину з манітом знижувався порівняно з показником групи КП на 20,5% ($p < 0,01$), 18,4% ($p < 0,05$) та 19,5% ($p < 0,01$) відповідно, а вміст ЗХС – на 11,9% ($p < 0,01$), 10,2% ($p < 0,05$), 9,52% ($p < 0,01$) відповідно.

Наведені зміни статистично не відрізнялися від показників групи кверцетину, однак за ступенем зниження дані атерогенні показники вірогідно поступалися препарату порівняння й не нормалізувалися до рівня ІК, подібно до дії кверцетину. Вміст ХС-ЛПВЩ під впливом ТД кверцетину з манітом також не набував достовірних

відмінностей порівняно з ІК та КП (табл. 3.1).

Отже, за умови застосування ТД кверцетину з манітом у співвідношеннях 1:1, 1:2 та 1:3 показники ліпідного профілю ТГ, ХС-ЛПНЩ, ЗХС та ХС-ЛПВЩ були співставними з даними групи тварин, що отримували нативну субстанцію кверцетину. Вищевикладене дозволяє припустити, що використання ТД на основі маніту не впливає на біодоступність кверцетину і, як наслідок, не підвищує його гіполіпідемічну активність.

Профілактичне введення ТД кверцетину з колідоном протягом двох тижнів запобігало розвитку дисліпідемії, спричиненої детергентом твін-80, і супроводжувалось достовірними коригуючими змінами усіх досліджуваних показників. Виражений вплив встановлено щодо ТГ, рівень яких під дією ТД кверцетину з колідоном в усіх співвідношеннях 1:1, 1:2, 1:3 достовірно знижувався порівняно з КП на 34,3% ($p < 0,001$), 32,2% ($p < 0,001$) та 33,6% ($p < 0,001$) відповідно, що, можливо, опосередковано свідчить про уповільнення ліполізу у жировій тканині внаслідок підвищеного надходження кверцетину із шлунково-кишкового тракту у кров. За виявленою гіпотригліцеридемічною дією ТД кверцетину з колідоном не відрізнялися від симвастатину і достовірно перевищували ефективність кверцетину та ТД з манітом (табл. 3.1).

На фоні введення ТД кверцетину з колідоном реєстрували достовірне зниження вмісту ХС-ЛПНЩ на 32,4% ($p < 0,001$), 29,2% ($p < 0,001$), 30,3% ($p < 0,001$), що відповідало значенню препарату порівняння, і, було статистично виразнішим порівняно з кверцетином та ТД кверцетину з колідоном. Крім того, у крові щурів, які отримували ТД кверцетину з колідоном зменшувалася концентрація ЗХС на 19,4% ($p < 0,001$), 18,4% ($p < 0,001$) та 18,7% ($p < 0,001$) до рівня симвастатину і інтактних тварин. Встановлені зміни можуть свідчити про посилення гіпохолестеринемічної дії кверцетину за умови застосування вказаної основи.

Слід зазначити, що гіполіпідемічний ефект ТД кверцетину з колідоном був приблизно однаковим за виразністю в усіх досліджуваних співвідношеннях та достовірно перевершував дію кверцетину та ТД кверцетину з манітом. За умови застосування ТД кверцетину з колідоном вміст ХС-ЛПВЩ у сироватці крові

відповідав такому препарату порівняння (табл. 3.1).

Аналіз отриманих даних свідчить про збільшення біодоступності та можливу пролонгацію дії кверцетину за умови застосування його ТД з колідоном, що підтверджується більш вираженими гіполіпідемічними та антиатерогенними властивостями, які, за даними літератури, пов'язують не тільки зі здатністю запобігати окисному пошкодженню ендотеліальних клітин внаслідок гальмування утворення окисних модифікацій ЛПНЩ, а також зменшувати утворення пінистих клітин і сприяти видаленню холестерину з них, що потенційно зупиняє прогресування атеросклерозу. Цей ефект кверцетину зокрема, опосередкований посиленням регуляції переносника холестерину ABCA1 та фактора транскрипції PPAR γ [29].

Таким чином, враховуючи приблизно однаковий ступінь нівелювання проявів гіперліпідемії за умови застосування усіх співвідношень ТД кверцетину з колідоном, оптимальною основою для кверцетину для включення до складу лікарської форми доцільно обрати колідон-30 у найменшому співвідношенні з кверцетином 1:1.

В II-ій серії визначали умовнотерапевтичну дозу моркви посівної коренеплодів екстракту густого (МПКЕГ) за гіполіпідемічною дією. Визначення найбільш ефективної дози МПКЕГ також проводили на моделі твінової гіперліпідемії. У крові тварин, яким вводили твін-80, встановлено вірогідні зміни показників ліпідного профілю порівняно з ІК, що за спрямуванням були аналогічними значенням групи КП I-ої серії дослідження (табл. 3.2). Зокрема, рівень ТГ збільшувався на 82,4% ($p < 0,001$), ЗХС – на 24% ($p < 0,01$), ХС-ЛПНЩ – на 70,3% ($p < 0,001$), разом з цим концентрація ХС-ЛПВЩ дещо знижувалася, однак не достовірно (табл. 3.2).

У групах тварин, які отримували МПКЕГ виявлена дозозалежна позитивна динаміка зниження вмісту ТГ в усіх досліджуваних дозах, проте достовірні відмінності порівняно з групою КП спостерігали лише за умови застосування фітоекстракту в дозах 200 мг/кг (зниження на 22,6% ($p < 0,05$)) та 250 мг/кг (зниження на 20,1% ($p < 0,05$)). За виразністю гіпотригліцеридемічної дії МПКЕГ у вказаних дозах не поступався препарату порівняння настойці «Равісол» (зниження ТГ на 37,9% ($p < 0,001$)), тоді як ефект МПКЕГ у дозах 100 і 150 мг/кг (12,9 ($p < 0,001$) та 15,3% ($p < 0,05$) зниження) був суттєво нижчим за показник препарату порівняння (табл. 3.2).

Гіполіпідемічна дія моркви посівної коренеплодів екстракту густого за умови гіперліпідемії, викликаного твіном-80, $M \pm m$, $n = 7$

Серія II				
Групи тварин	ТГ, ммоль/л	ЗХС, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л
ІК	0,68±0,06	2,04±0,11	0,91±0,08	0,57±0,06
КП	1,24±0,07*	2,63±0,10*	1,55±0,08*	0,49±0,05
МПКЕГ, 100 мг/кг	1,08±0,03 ^{*/R}	2,33±0,12 ^R	1,36±0,09*	0,54±0,06
МПКЕГ, 150 мг/кг	1,05±0,04 ^{*/R}	2,27±0,11	1,31±0,08*	0,59±0,07
МПКЕГ, 200 мг/кг	0,96±0,03**	2,19±0,12**	1,25±0,09 ^{*/**}	0,64±0,07
МПКЕГ, 250 мг/кг	0,98±0,05**	2,13±0,10**	1,22±0,08 ^{*/**}	0,61±0,04
Настойка «Равісол», 360 мг/кг	0,77±0,01**	1,95±0,11**	1,16±0,05 ^{*/**}	0,54±0,03

Примітки:

- * - $p < 0,05$ порівняно з ІК;
- ** - $p < 0,05$ порівняно з КП;
- ^R - $p < 0,05$ порівняно з настойкою «Равісол».

Слід зазначити, що МПКЕГ також продемонстрував дозозалежний гіпохолестеринемічний ефект за здатністю знижувати вміст ЗХС та ХС-ЛПНЩ. Профілактичне уведення МПКЕГ у дозах 150, 200 та 250 мг/кг приводило до достовірного зниження вмісту ЗХС у сироватці крові порівняно з КП на 13,7% ($p < 0,05$), 16,7% ($p < 0,05$) та 19% ($p < 0,01$) відповідно, наведені зміни статистично не відрізнялися від настойки «Равісол», і тільки показник зниження ЗХС під дією найменшої дози МПКЕГ 100 мг/кг був недостовірним та статистично поступався препарату порівняння (табл. 3.2).

Під впливом МПКЕГ у дозах 200 та 250 мг/кг встановлено суттєве зниження проатерогенного ХС-ЛПНЩ на 19,4% ($p < 0,05$) та 21,3% ($p < 0,05$), що відповідало показнику настойки «Равісол» - 25,2% ($p < 0,05$). Зміни концентрації ХС-ЛПНЩ у

групах, що отримували МПКЕГ у дозах 100 та 150 мг/кг були позитивними, але не досягали статистичної значущості порівняно з показниками тварин з модельною патологією. Вміст антиатерогенного ХС-ЛПВЩ під впливом МПКЕГ в усіх досліджуваних дозах не набував достовірних відмінностей порівняно з ІК та КП (табл. 3.2).

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок про гіполіпідемічні властивості МПКЕГ на рівні настійки «Равісол». Результати експерименту узгоджуються з даними літератури, згідно з якими екстракти з коренеплодів моркви сприяють зниженню вмісту атерогенних холестерину та тригліцеридів у крові мишей з генетичною схильністю до атеросклерозу [31]. Оскільки гіполіпідемічний ефект МПКЕГ починає достовірно проявлятися у дозі 200 мг/кг та залишається стабільно однаковим при застосуванні найвищої досліджуваної дози – 250 мг/кг, для подальшого фармакологічного вивчення обрана умовнотерапевтична доза 200 мг/кг.

З урахуванням отриманих результатів було розроблено комбіновані таблетки (КТ) на основі МПКЕГ та ТД кверцетину. На III-му етапі дослідження з метою більш точного визначення носіїв для покращення біодоступності кверцетину вивчали гіполіпідемічні властивості КТ на основі МПКЕГ та ТД кверцетину як з колідонем, так і з манітом (табл. 2.2).

Як видно з табл. 3.3 у групі тварин КП на тлі одноразового уведення твіну-80 спостерігали вірогідні зміни показників ліпідного обміну, які свідчили про розвиток гіперліпідемії. Зокрема, рівень ТГ збільшувався відносно групи ІК на 53,8%, рівень ЗХС – на 24,9%, ХС-ЛПНЩ – на 43,1%, ХС-ЛПВЩ залишався незмінним.

За умови профілактичного уведення КТ найбільш виражений нормалізуючий вплив встановлено у групі тварин, що отримували КТ №2 у дозі 200 мг/кг, складовими компонентами якої є ТД кверцетину з колідонем. Цей вплив проявився достовірним зниженням показників ліпідного спектру крові: ТГ на 36,1% ($p < 0,01$) і ЗХС на 35,3% ($p < 0,001$) та позитивну тенденцію до зменшення рівня ХС-ЛПНЩ на 26,5% ($p < 0,01$) порівняно з групою КП.

Гіполіпідемічна дія комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та твердих дисперсій кверцетину на моделі гіперліпідемії, викликаної твіном-80, ($M \pm m$) $n = 7$

Серія III				
Групи тварин	ТГ, ммоль/л	ЗХС, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л
ІК	1,17±0,08	2,29±0,10	1,16±0,13	0,49±0,07
КП	1,80±0,12*	2,86±0,15*	1,66±0,18*	0,38±0,05
КТ №1, 100 мг/кг	1,56±0,24	2,52±0,18	1,44±0,21	0,37±0,05
КТ №1, 200 мг/кг	1,33±0,20	2,43±0,20	1,31±0,20	0,38±0,03
КТ №2, 100 мг/кг	1,41±0,17	2,41±0,15	1,28±0,14	0,36±0,02
КТ №2, 200 мг/кг	1,15±0,11**	1,85±0,17**	1,22±0,11	0,41±0,03
Таблетки нікотинової кислоти, 180 мг/кг	1,04±0,12**	1,71±0,10**	1,38±0,15	0,44±0,04
Симвастатин, 5 мг/кг	0,92±0,10**/R	2,28±0,10**	0,94±0,14**	0,39±0,06
Настойка «Равісол», 360 мг/кг	1,24±0,10**	1,91±0,13**	1,19±0,05**	0,31±0,02

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно з ІК;
2. ** - $p < 0,05$ порівняно з КП;
3. ^R - $p < 0,05$ порівняно з настойкою «Равісол»;
4. s - $p < 0,05$ порівняно з симвастатином;
5. # - $p < 0,05$ порівняно з таблетками нікотинової кислоти.

Суттєвих змін за умови застосування КТ №2 у дозі 100 мг/кг та КТ №1 у дозах 100 та 200 мг/кг виявлено не було (табл. 3.3).

Серед препаратів порівняння найвиразніший гіпотригліцеридемічний вплив встановлено при застосуванні симвастатину (зниження на 48,9% ($p < 0,001$)), який був

співставним з таким КТ №2 у дозі 200 мг/кг та достовірно перевершував зазначений ефект настойки «Равісол».

За здатністю пригнічувати розвиток гіперліпідемії КТ №2 у дозі 200 мг/кг не поступалися таблеткам нікотинової кислоти, настойці «Равісол» і симвастатину. Крім того, за застосування таблеток нікотинової кислоти, на відміну від КТ №2 та інших препаратів порівняння, зменшення рівня ХС-ЛПНЩ не було достовірним, що пояснюється механізмом дії нікотинової кислоти, в якому переважає вплив на вміст ТГ (табл. 3.3).

Отже, результати проведених скринінгових досліджень свідчать, що застосування КТ на основі твердих дисперсій кверцетину з колідоном та екстракту густого моркви посівної коренеплодів супроводжується вираженим гіполіпідемічним ефектом на моделі твін-індукованої гіперліпідемії у щурів. Найбільш виражений коригуючий вплив на показники ліпідного спектра крові встановлено при застосуванні КТ №2 у дозі 200 мг/кг, що проявлялося достовірним зниженням рівнів ТГ та ЗХС, а також тенденцією до зменшення концентрації ХС-ЛПНЩ.

Встановлено, що використання твердих дисперсій кверцетину з колідоном сприяє підвищенню біодоступності кверцетину, що проявляється посиленням його гіполіпідемічної активності порівняно з нативною субстанцією та твердими дисперсіями з манітом. Одночасно екстракт густий моркви посівної коренеплодів проявляє власні гіполіпідемічні властивості, що, ймовірно, зумовлено вмістом каротиноїдів, поліфенольних сполук та інших біологічно активних компонентів.

Таким чином, встановлена висока ефективність КТ, що містять тверду дисперсію кверцетину з колідоном та моркви посівної коренеплодів екстракт густий – таблетки з МПКЕГ та кверцетином, у дозі 200 мг/кг, дозволяє розглядати зазначену дозу як умовнотерапевтичну та рекомендувати її для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження антиатерогенних властивостей розробленого комбінованого засобу.

3.2 Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на морфологічні та проліферативні властивості фібробластів лінії L929

у культурі клітин

Важливим етапом фармакологічного скринінгу нових лікарських засобів є оцінка їх цитотоксичності та впливу на морфофункціональний стан клітин у культурі *in vitro* [37, 77]. Дослідження проліферативної активності та морфологічних змін клітин дозволяє оцінити можливий цитотоксичний вплив досліджуваних сполук і визначити їх безпечність на ранніх етапах доклінічного вивчення.

Слід зазначити, що токсикологічні характеристики обох компонентів досліджуваного комбінованого препарату раніше були достатньо детально досліджені *in vivo* та висвітлені у науковій літературі. Зокрема, кверцетин у США визнаний Управлінням з контролю за продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) як речовина, що загалом визнається безпечною (Generally Recognized as Safe, GRAS) [34]. Дані експериментальних досліджень свідчать, що кверцетин не проявляє ознак гострої або хронічної токсичності *in vivo* [29]. Крім того, результати клінічних досліджень також підтверджують його сприятливий профіль безпечності, оскільки при застосуванні у терапевтичних дозах не було виявлено клінічно значущих проявів токсичності чи серйозних побічних ефектів [30].

Подібні результати отримані й щодо рослинних екстрактів моркви, які при внутрішньошлунковому введенні лабораторним тваринам у високих дозах (2000 мг/кг) не спричиняють клінічних ознак токсичності або летальності [31]. Такі дані узгоджуються з сучасними уявленнями про біологічну безпечність природних антиоксидантів та фітокомпонентів, що широко використовуються у складі лікарських засобів та біологічно активних добавок.

Сукупність наведених літературних даних дозволяє припустити, що поєднання моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину у складі комбінованих таблеток не повинно супроводжуватися проявом вираженого токсичного ефекту. Водночас при створенні нових лікарських форм важливим є врахування можливого впливу допоміжних речовин, зокрема носіїв твердих дисперсій, на клітинні структури та процеси клітинного метаболізму. Полімерні носії на основі полівінілпіролідону (колідону) широко застосовуються у фармацевтичній технології завдяки їхній високій

біосумісності, низькій токсичності та здатності підвищувати розчинність і біодоступність малорозчинних біологічно активних речовин. Проте зміна фармакокінетичних властивостей активних компонентів у складі полімерних систем доставки може супроводжуватися змінами їх біологічної активності, що потребує додаткової оцінки безпечності таких композицій.

У зв'язку з цим подальші дослідження були спрямовані на вивчення можливих цитотоксичних властивостей розроблених таблеток з МПКЕГ та кверцетином у різних концентраціях *in vitro* на культурі клітин у порівнянні з кверцетином. Для оцінки морфологічних змін та проліферативної активності клітин було використано фібробласти лінії L929, які є однією з найбільш поширених моделей для дослідження цитотоксичності та біосумісності фармакологічних сполук.

Мікрофотографію інтактних (необроблених) клітин наведено на рис. 3.1. Клітини лінії L929 за умов адгезивного росту мали полігональну форму з одним або більше короткими випинаннями. У клітинах було добре помітне ядро з одним або декількома ядерцями. У цитоплазмі деяких клітин розрізнялися світлі вакуолі. Також у полі зору спостерігались декілька (2–3) клітин на стадії мітозу, а також овальних або округлих клітин.

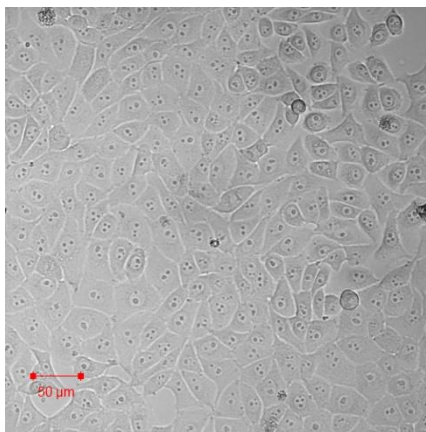


Рис. 3.1 Моношар інтактної культури клітин лінії L929. Прижиттєва фазово-контрастна мікроскопія.

Клітини лінії L929, оброблені кверцетином у концентрації 200 мг/мл протягом 40 хвилин, не змінювали свою морфологію та не втрачали здатності до адгезії. Після інкубації зберігався типовий моношар клітин з характерною морфологією (рис. 3.2).

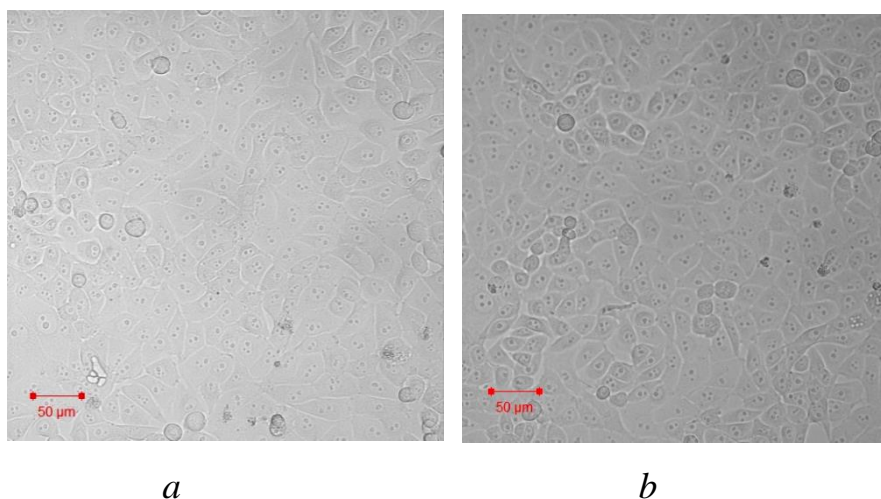


Рис.3.2. Моношар культури клітин лінії L929, обробленої протягом 40 хв. кверцетином у концентрації 200 мг/мл. а – клітини до інкубації; б – клітини після інкубації. Прижиттєва фазово-контрастна мікроскопія.

Клітини лінії L929, оброблені таблетками з МПКЕГ та кверцетином у концентраціях 100, 150 та 200 мг/мл протягом 40 хвилин, також не змінювали свою морфологію та не втрачали здібності до адгезії (3.3).

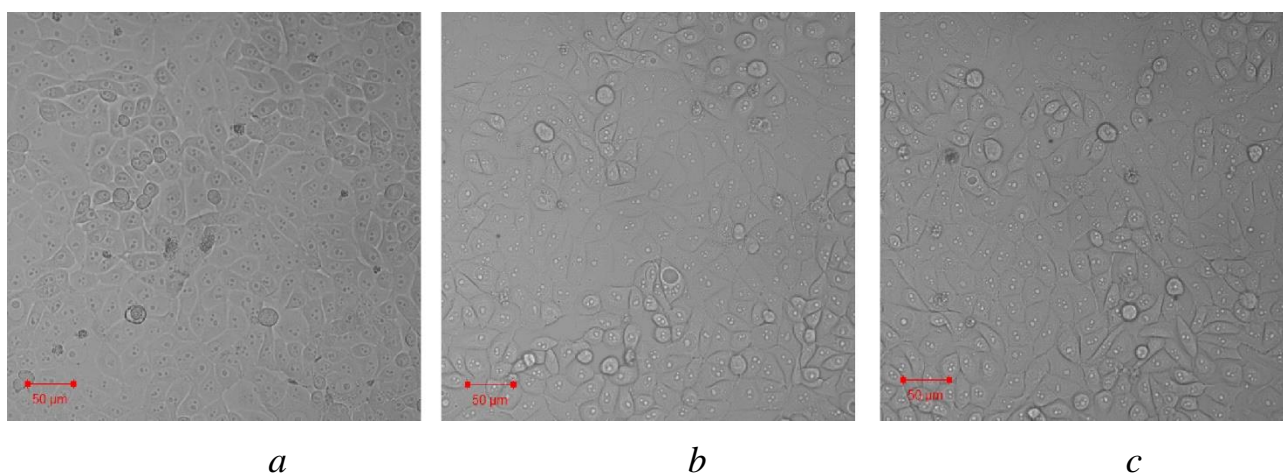


Рис. 3.3. Моношар культури клітин лінії L929, обробленої протягом 40 хв. таблетками з МПКЕГ та кверцетином у концентраціях 100, 150 та 200 мг/мл. Прижиттєва фазово-контрастна мікроскопія. Концентрація таблеток з МПКЕГ та кверцетином: а – 100 мг/мл; б – 150 мг/мл; с – 200 мг/мл.

Кількісний аналіз збереженості клітин після інкубації представлений у табл. 3.4. Статистично значущих відмінностей між зразками, інкубованими у присутності кверцетину або різних концентрацій досліджуваних таблеток від інтактного

контролю, не встановлено.

Таблиця 3.4

Показники збереженості клітин лінії L929 після інкубації з кверцетином та таблетками з МПКЕГ та кверцетином протягом 40 хв. (n = 4)

Умови обробки	Концентрація, мг/мл	Збереженість клітин, %
ІК	-	99,2 (98,8; 99,6)
Кверцетин	200	82,1 (81,1; 85,5)
Таблетки з МПКЕГ та кверцетином	100	98,6 (97,9; 99,2)
	150	98,4 (97,3; 99,3)
	200	98,8 (98,2; 99,4)

Результати проведених експериментів показали, що при інкубації клітинної лінії L929 у поживному середовищі з додаванням як субстанції кверцетину, так і досліджуваного засобу, зберігалися їх життєздатність, морфологічна цілісність та характерна організація клітинного моношару. Дані фазово-контрастної мікроскопії узгоджувалися з результатами кількісного аналізу, що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату на морфофункціональний стан клітин.

Природно, що в організмі розмір клітин має високу варіабельність, проте співвідношення площі ядра до площі цитоплазми - ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ) є досить незмінним показником [39]. Це співвідношення є важливим фактором, який визначає біосинтетичну здатність клітини та реалізацію її клітинного циклу. У незмінній клітині збільшення ДНК, об'єму ядра та цитоплазми є чітко скоординованими. Відхилення від нормального для певного типу клітин ЯЦВ є несприятливою ознакою (інтоксикація, старіння, апоптоз, онкотрансформація тощо) [39].

Отже, на наступному етапі роботи для оцінки впливу таблеток з МПКЕГ та кверцетином на клітини лінії L929 визначали ЯЦВ (табл. 3.5).

Інтактній культурі клітин у використаних умовах культивування був притаманним показник ЯЦВ, який дорівнював 0,35 (0,32; 0,39). За умов обробки клітин кверцетином або досліджуваним засобом у різних концентраціях ЯЦВ

значуще не змінювався порівняно з ІК. Отримані результати вказують на відсутність цитотоксичного ефекту досліджуваного препарату та підтверджують його біологічну сумісність із клітинними культурами.

Таблиця 3.5

Ядерно-цитоплазматичне відношення у культурі клітин лінії L929, які були культивовані з різними концентраціями таблеток з МПКЕГ та кверцетином, (n = 4)

Показник	ІК	Кверцетин, 200 мг/мл	Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, мг/мл		
			100	150	200
ЯЦВ	0,35 (0,32; 0,39)	0,35 (0,31; 0,41)	0,36 (0,29; 0,39)	0,34 (0,30; 0,37)	0,35 (0,32; 0,39)

Тест «подряпини» моношару (scratch assay) є загальноприйнятним та інформативним для оцінки міграційної і проліферативної активності клітин *in vitro* [53]. Цей тест заснований на тому, що клітини мігрують у зону з меншою клітинною щільністю, після чого вони проліферують. Міграторно-проліферативні процеси тривають, поки клітинна щільність у місці «подряпини» не досягне нормальної щільності моношару.

У тесті «подряпини» було встановлено, що в інтактній культурі клітин приблизно 50% закриття подряпини відбувається на 24 годину після її нанесення, тоді як на 48 годину спостерігається біля 30% незаповненої моношаром ростової поверхні. Інкубація у присутності кверцетину або різних концентрацій таблеток з МПКЕГ та кверцетином значуще не впливала на здатність клітин лінії L929 до міграції і проліферації (табл. 3.6). Це свідчить про те, що досліджуваний препарат в різних концентраціях не пригнічує основні процеси клітинної регенерації та не порушує механізми клітинної проліферації і міграції.

Отримані результати узгоджуються з сучасними літературними даними щодо біологічних властивостей природних флавоноїдів та рослинних антиоксидантів, які характеризуються низьким рівнем токсичності та сприятливим профілем безпечності [86].

Площа «подряпини» (%) у культурі клітин лінії L929, які були культивовані з різними концентраціями таблеток з МПКЕГ та кверцетином, (n = 4)

Інтактний контроль		Кверцетин, 200 мг/мл		Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, мг/мл					
				100		150		200	
24 год	48 год	24 год	48 год	24 год	48 год	24 год	48 год	24 год	48 год
49	30,19	50,05	29,51	51,22	32,14	49,64	28,67	51,27	30,24
(43,49; 51,13)	(24,95; 32,19)	(47,74; 53,67)	(27,48; 32,55)	(48,08; 53,48)	(28,95; 37,25)	(48,06; 53,22)	(27,76; 34,93)	(48,83; 56,81)	(28,88; 36,33)

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про відсутність цитотоксичного впливу комбінованих таблеток з МПКЕГ та кверцетином на культуру фібробластів лінії L929, що підтверджується збереженням морфологічних характеристик клітин, стабільністю ядерно-цитоплазматичного співвідношення та відсутністю змін показників міграційно-проліферативної активності. Отримані дані свідчать про біологічну сумісність досліджуваного препарату з клітинними культурами та підтверджують його безпечність у досліджуваному діапазоні концентрацій.

Вибір дози 200 мг/кг таблеток з МПКЕГ та кверцетином для подальших фармакологічних досліджень обумовлений поєднанням вираженої гіполіпідемічної активності, стабільності фармакологічного ефекту та відсутності ознак цитотоксичності у проведених *in vitro* дослідженнях.

3.3 Вивчення вазорелаксатної дії таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на ізольованих фрагментах аорти кролика

З урахуванням отриманих у попередніх етапах дослідження результатів, що підтверджують виражену гіполіпідемічну активність і відсутність цитотоксичного впливу розроблених таблеток з МПКЕГ та кверцетином, наступним науково обґрунтованим етапом дослідження є оцінка їх впливу на функціональний стан

судинної стінки, яка виступає одним із ключових ефекторних ланцюгів розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Відомо, що поряд із дисліпідемією провідну роль у прогресуванні атеросклеротичного процесу відіграють ендотеліальна дисфункція, підвищення тону судин і порушення механізмів регуляції судинної реактивності, що визначає доцільність пошуку засобів із поєднаною гіполіпідемічною та вазотропною дією.

У цьому контексті особливого значення набувають комбіновані препарати, здатні одночасно впливати на метаболічні та судинні ланки патогенезу серцево-судинних захворювань, що розглядається як один із сучасних напрямів фармакологічної корекції атеросклерозу. Враховуючи наявність у складі досліджуваного засобу кверцетину з доведеними ендотелійзалежними та ендотелійнезалежними вазорелаксантами ефектами, а також фітокомпонентів моркви посівної, які потенційно здатні модулювати кальцієвий гомеостаз і судинний тонус, було висунуто гіпотезу про наявність у розробленого комбінованого препарату виражених вазопротекторних властивостей.

З метою поглибленої фармакологічної характеристики та експериментального підтвердження зазначеної гіпотези було проведено дослідження вазорелаксантами дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином на моделі ізольованих фрагментів аорти кролика.

Типовий трек ізометричного скорочення кільця аорти під впливом норадреналіну (НА) наведено на рис. 3.4 (верхній трек). Як видно з рис. 3.4, норадреналін індукує фазне та тонічне скорочення кільця аорти.

Відомо, що скоротлива відповідь на НА опосередковується α_1 -адренорецепторами, переважно підтипом α_1D []. Механізм сигналізації α_1 -адренорецептора включає взаємодію з Gq/11-білком та активацію фосфоліпази C β 1 на плазматичній мембрані. Активація фосфоліпази C супроводжується підвищенням рівня інозитол-1,4,5-трифосфату (IP3), який зв'язується з відповідними рецепторами на мембрані саркоплазматичного ретикулума, що, у свою чергу, зумовлює вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо та скорочення міоцитів. Отже, початкова фаза скорочення кільця аорти опосередковується вивільненням Ca²⁺ із внутрішньоклітинних запасів, тоді як подальше підтримання скорочення є

результатом надходження Ca^{2+} через рецептор-керовані кальцієві канали внаслідок активації системи G-білок – фосфоліпаза С.

Раніше було встановлено, що в ізольованій аорті кверцетин дозозалежно пригнічує скоротливу реакцію на НА. Цей ефект спостерігався як за умови додавання кверцетину до, так і після розвитку норадреналін-індукованого скорочення аорти [90].

У наших експериментах також було встановлено вазорелаксантий вплив кверцетину у концентраціях 3×10^{-5} ; 6×10^{-5} ; 1×10^{-4} ; 2×10^{-4} М. Репрезентативний трек релаксантий впливу кверцетину у концентрації 1×10^{-4} М на кільце аорти попередньо скороченої у присутності норадреналіну, представлено на рисунку 3.4 (середній трек).

Додавання кверцетину до попередньо скороченого під дією норадреналіну кільця аорти приводило до розвитку напруги, яка складала 70,6 (68,2; 72,7)% (рис. 3.5, бокс «НА+Кв»), тобто ступінь релаксації аорти становив 29,4%. У тому випадку, коли кверцетин було додано попередньо, напруга була 52,9 (50,4; 53,6)%, відповідно ступінь релаксації аорти був 47,1% (рис. 3.5, бокс «Кв +НА»).

У численних роботах також описано дозозалежний вазорелаксантий вплив кверцетину на норадреналін-індуковане скорочення ізольованих фрагментів аорти [90]. Механізми вазорелаксантий дії кверцетину залишаються предметом активного вивчення. Наявні експериментальні дані свідчать, що один із ключових механізмів може бути пов'язаний з активацією ендотеліальної NO-синтази. Показано, що кверцетин чинить як NO-опосередковану, так і пряму судинорозширювальну дію на кровоносні судини [29]. Клітини ендотелію аорти бика після обробки кверцетином демонстрували швидке збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , стимуляцію фосфорильовання eNOS та, відповідно, підвищення продукції NO. Опосередкована кверцетином активація ендотеліальної NO-синтази (eNOS) сприяє зростанню біодоступності NO в ендотеліоцитах, що супроводжується, зокрема, пригніченням вазоконстрикції [64].

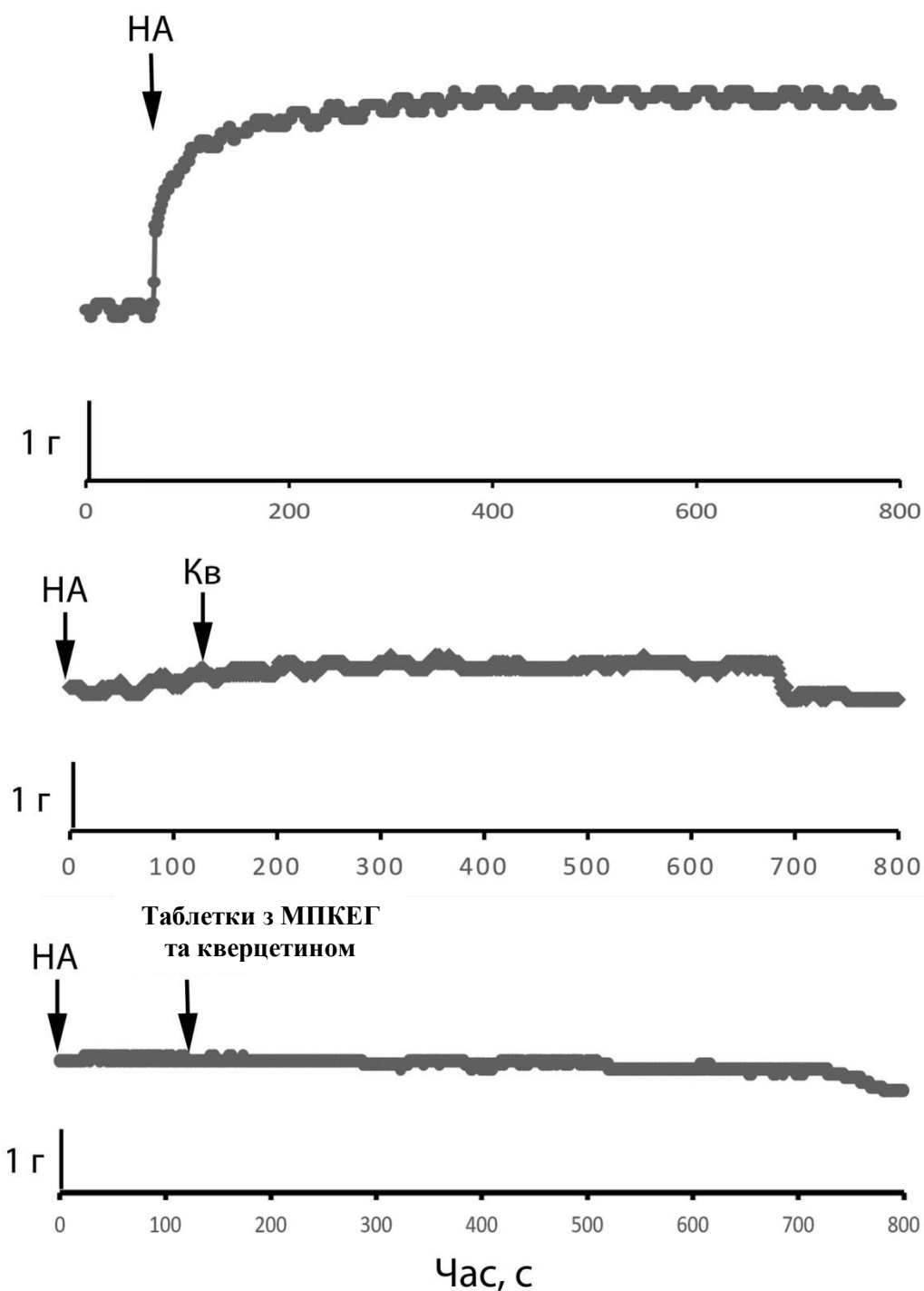


Рис. 3.4. Репрезентативні криві скоротливої активності ізольованих кілець аорти: верхній трек – скорочення у присутності 6×10^{-6} М норадреналіну (НА); середній трек – скорочення у присутності 6×10^{-6} М норадреналіну та 1×10^{-4} М кверцетину (Кв); нижній трек – скорочення у присутності 6×10^{-6} М норадреналіну та 1×10^{-4} М таблеток з МПКЕГ та кверцетином. Примітка: по осі Y — напруга в грамах; стрілкою вказано момент додавання речовини.

Крім того, частина ефектів кверцетину *in vivo* може бути пов'язана з його біотрансформацією до ізорамнетину, який є одним з основних метаболітів кверцетину, виявлених у плазмі. На рівні цілого організму показано, що кверцетин при тривалому застосуванні викликає дозозалежне зниження артеріального тиску в експериментальних моделях гіпертензії [64]. У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях також встановлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосування високих доз кверцетину супроводжується зниженням артеріального тиску [69].

Нижній трек на рис. 3.4 демонструє скорочення у присутності 6×10^{-6} М норадреналіну та 1×10^{-4} М досліджуваного препарату.

Релаксанта дія таблеток з МПКЕГ та кверцетином залежала від послідовності його додавання до експериментальних умов. Якщо кільце аорти було попередньо скорочене під дією норадреналіну, то додавання препарату приводило до розвитку напруги, яка складала 41,9 (40,8–47,6) % від вихідної напруги, що відповідало ступіню релаксації 58,1 % (рис. 3.5, бокс «НА+ таблетки з МПКЕГ та кверцетином»).

Більш виражений ефект вазорелаксації спостерігали у разі попередньої інкубації ізольованого фрагмента аорти з досліджуваним препаратом до додавання норадреналіну. За цих умов показник напруги становив 16,6 (13,6–17,1) % від НА-індукованого скорочення, тобто ступінь релаксації аорти становив 83,4% (рис. 3.5, бокс «таблетки з МПКЕГ та кверцетином + НА»).

Отже, встановлено здатність препарату знижувати скоротливу активність судинної стінки, яка у випадку передобробки сягала понад 80% пригнічення вазоконстрикції, викликані норадреналіном. При цьому вазорелаксантий ефект таблеток з МПКЕГ та кверцетином перевищував ефект чистого кверцетину приблизно у 2,0 рази при додаванні після норадреналіну та у 1,7–1,8 рази при попередній інкубації судинних фрагментів.

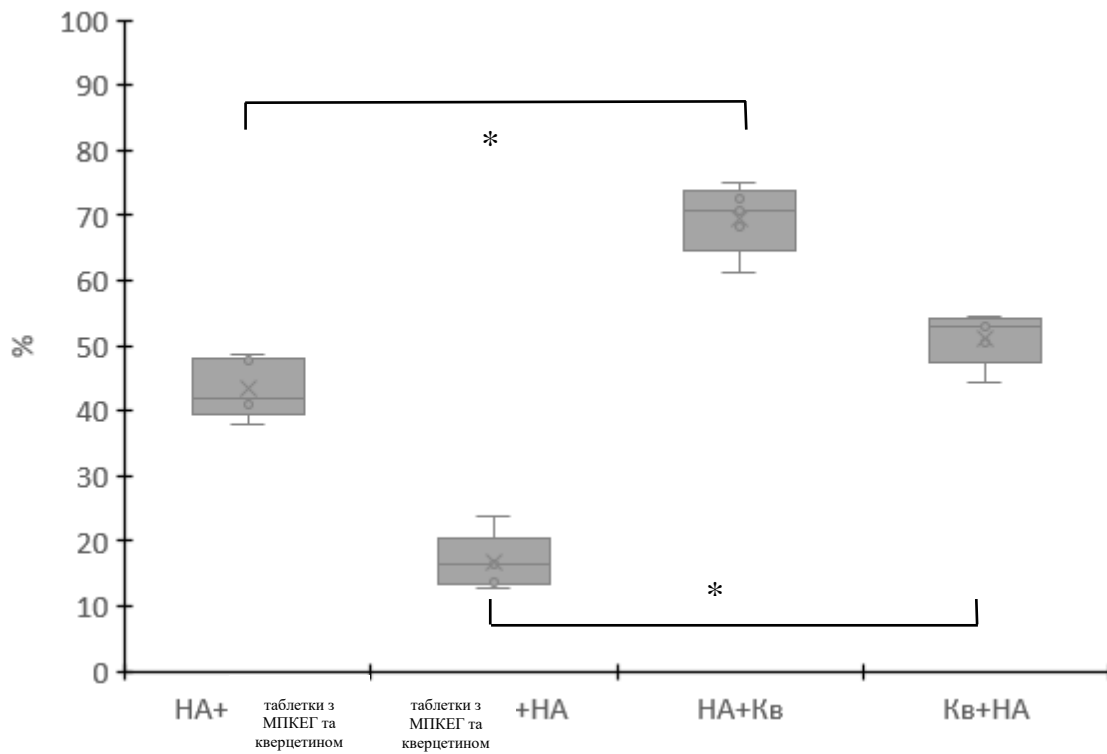


Рис. 3.5. Релаксантина дія таблеток з МПКЕГ та кверцетином на норадреналін-індуковане скорочення ізольованих кілець аорти. Примітка: за 100% приймали скоротливу активність аорти у відповідь на 6×10^{-6} М норадреналіну. Таблетки з МПКЕГ та кверцетином або кверцетин (Кв) додавали до або після норадреналіну (НА). * - відмінності показника між групами є статистично значущими, $p < 0,05$.

Отже, для таблеток з МПКЕГ та кверцетином встановлено виражений вазодилатуючий ефект, який був найбільш значним у разі попередньої інкубації препарату з ізольованими судинними фрагментами.

За даними літератури, фітозасоби на основі моркви також чинять позитивний вплив на серцево-судинну систему. Зокрема, внутрішньовенне введення глікозидів кумаринів, виділених із надземної частини моркви, дозозалежно знижувало артеріальний тиск у щурів, що пов'язують із блокадою кальцієвих каналів [31]. Також показано, що етанольний екстракт моркви у дозах 10–100 мг/кг знижував систолічний і діастолічний артеріальний тиск у щурів. У досліджах на грудній аорті кролика *Daucus carota* інгібував скорочення, індуковані K^+ [85, 89].

Вперше в експерименті на моделі ізольованих фрагментів аорти кролика встановлено, що комбінований препарат на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину чинить значно більш виражений вазорелаксантий ефект порівняно з кверцетином, що проявляється істотним пригніченням норадреналін-індукованого скорочення судинної стінки. Отримані результати свідчать про можливий адитивний характер взаємодії біологічно активних компонентів екстракту коренеплодів моркви посівної та кверцетину у складі комбінованого препарату, що проявляється більш вираженим пригніченням норадреналін-індукованого скорочення ізольованих фрагментів аорти порівняно з дією кверцетину. Результати експерименту дозволяють припустити наявність у досліджуваного препарату виражених вазорелаксантий властивостей та обґрунтовують доцільність його подальшого фармакологічного вивчення.

Висновки до розділу 3

1. Встановлено, що тверді дисперсії кверцетину з колідон-30 забезпечують достовірно вищу гіполіпідемічну активність порівняно з нативним кверцетином і його дисперсіями з манітом, що свідчить про підвищення біодоступності та обґрунтовує вибір колідону-30 як оптимального носія (співвідношення 1:1).
2. Доведено наявність гіполіпідемічної активності моркви посівної коренеплодів екстракту густого; визначено умовнотерапевтичну дозу 200 мг/кг, за якої досягається достовірне зниження ТГ, ЗХС та ХС-ЛПНЩ без подальшого посилення ефекту при підвищенні дози.
3. Вперше встановлено, що комбіновані таблетки з МПКЕГ та кверцетином (200 мг/кг) забезпечують виражений гіполіпідемічний ефект, співставний із симвастатином, нікотиною кислотою та настойкою «Равісол», що підтверджує доцільність створення комбінованої лікарської форми.
4. Доведено відсутність цитотоксичної дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином у досліджах *in vitro* на культурі клітин L929, що підтверджується збереженням життєздатності клітин, морфологічної структури, стабільністю ядерно-

цитоплазматичного співвідношення та незмінністю проліферативно-міграційної активності.

5. Вперше доведено, що таблетки з МПКЕГ та кверцетином мають виражену вазорелаксантну дію на норадреналін-індуковане скорочення ізольованих фрагментів аорти кролика, яка перевищує ефект кверцетину, що свідчить про адитивну взаємодію компонентів і формування вазопротекторних властивостей комбінованого засобу.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Кононенко Т., Чікіткіна В. Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. *Фітотерапія. Часопис.* 2024. 2, 137–146. doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137> (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Чікіткіна В. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

2. Kononenko T., Ustichenko V., Bozhok G., Chikitkina V., Yeromenko R., Kovalevska I., Verkhovod V. Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of L929 line fibroblasts in cell culture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024. 6 (52), 103–110. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401> (Scopus). (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Ustichenko V. – дослідження, ресурси, Bozhok G. – дослідження, ресурси, Chikitkina V. – дослідження, ресурси, Yeromenko R.- формулювання цілей та задач дослідження, Kovalevska I. - допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів, Verkhovod V. – дослідження, ресурси).

3. Кононенко Т.Р. Перспективи створення лікарського засобу з моркви посівної

коренеплодів екстрактом густим та кверцетином для лікування атеросклерозу та уражень міокарду різного генезу. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: матеріали I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л.Т.Киричок, 17 листопада 2022 р. Х.: ХНМУ, 2022. С. 95-100.

4. Кононенко Т. Р., Єрмоєнко Р. Ф., Чікіткіна В. В. Перспективи створення нового антиатерогенного засобу на основі екстракту густого з коренеплодів моркви посівної та кверцетину. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез V науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, 17 листопада 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С. 196-198.

5. Кононенко Т.Р. Дослідження цитотоксичної дії нового лікарського засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на культури клітин лінії L929. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, 16 листопада 2023 р. Х.: НФаУ, 2023. С. 257-258.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ АНТИАТЕРОГЕННОЇ ДІЇ ТАБЛЕТОК З МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ ТА КВЕРЦЕТИНОМ

4.1. Дослідження антиатерогенних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментального холестеринового атеросклерозу у кролів

Для дослідження антиатерогенних властивостей таблеток з МПКЕГ та кверцетином доцільним є використання моделі експериментального холестеринового атеросклерозу у кролів. Вибір саме цієї моделі зумовлений тим, що кролі є одними з найбільш чутливих лабораторних тварин до аліментарного холестеринового навантаження. За умов введення холестерину в раціон у них швидко розвиваються виражені порушення ліпідного обміну, гіперхолестеринемія та морфологічні зміни судинної стінки, характерні для атеросклеротичного процесу.

Перевагою даної моделі є відтворюваність, відносна простота індукції патології та можливість комплексної оцінки перебігу атерогенезу за біохімічними, патоморфологічними й гістологічними показниками. У кролів на тлі холестеринового навантаження формуються атероматозні ураження аорти та великих артерій, що дає змогу оцінювати як ступінь ліпідної інфільтрації судинної стінки, так і вплив досліджуваних засобів на ключові ланки патогенезу атеросклерозу.

Застосування цієї моделі є особливо обґрунтованим для вивчення препаратів рослинного походження та сполук із антиоксидантними властивостями, оскільки експериментальний холестериновий атеросклероз супроводжується не лише гіперліпідемією, а й активацією перекисного окиснення ліпідів, ендотеліальною дисфункцією та запальними змінами в судинній стінці. Це створює належні умови для оцінки потенційної гіполіпідемічної, антиоксидантної та вазопротекторної дії густого екстракту плодів моркви посівної і кверцетину.

Таким чином, модель експериментального холестеринового атеросклерозу у кролів є адекватною, патогенетично обґрунтованою та інформативною для

доклінічного дослідження антиатерогенних властивостей зазначеної комбінованої лікарської форми.

У цьому розділі наведено та проаналізовано результати експериментального дослідження гіполіпідемічної, антиоксидантної та вазопротекторної дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином на моделі експериментального холестеринового атеросклерозу у кролів.

4.1.1. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на ліпідний спектр крові

Згідно з отриманими результатами, моделювання експериментального атеросклерозу у кролів групи КП при тривалому введенні олійного розчину холестерину супроводжувалося вираженими порушеннями ліпідного обміну. Зокрема, у сироватці крові тварин цієї групи відзначалося статистично значуще підвищення рівня загального холестеролу (ЗХС) на 91% ($p < 0,001$), тригліцеридів (ТГ) - на 384% ($p < 0,001$) та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЦ) - на 119% ($p < 0,001$) порівняно з показниками ІК. Водночас концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЦ) знижувалася на 35% ($p < 0,05$) (табл. 4.1).

Виявлені зміни ліпідного профілю супроводжувалися значним підвищенням коефіцієнта атерогенності (КА) - у 6,0 раза ($p < 0,001$), що свідчить про формування виражених атерогенних порушень ліпідного обміну. Отримані результати узгоджуються з літературними даними щодо високого вмісту холестеролу у складі ліпопротеїнів дуже низької та низької щільності у кролів, які перебувають на холестериновій (атерогенній) дієті. Розвиток атеросклеротичних змін у тварин групи КП також підтверджено результатами проведених нами гістологічних досліджень аорти [13].

За умов лікувально-профілактичного введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином у дозі 200 мг/кг у тварин спостерігався виражений гіполіпідемічний ефект. Він проявлявся статистично значущим зниженням рівня ЗХС на 38,3% ($p < 0,001$), ТГ — на 37,4% ($p < 0,001$) та ХС-ЛПНЦ — на 45,7% ($p < 0,01$) порівняно з показниками групи КП. Водночас рівні ЗХС і ХС-ЛПНЦ статистично не відрізнялися

від відповідних показників інтактних тварин. Концентрація ТГ, незважаючи на достовірне зниження, повністю не нормалізувалася і залишалася вищою за показники групи КК. При введенні досліджуваного засобу відзначалася тенденція до підвищення концентрації ХС-ЛПВЩ на 27,6%, однак зазначені зміни не досягали статистичної значущості ($p > 0,05$). Водночас покращення співвідношення ліпопротеїнових фракцій призводило до статистично значущого зниження коефіцієнта атерогенності у 2,9 раза ($p < 0,001$) відносно групи КК (табл. 4.1).

За даними літератури, у механізмі антиатеросклеротичної дії кверцетину важливу роль відіграє не лише його здатність знижувати рівень ЗХС та ХС-ЛПНЩ у сироватці крові, але й протизапальна активність у судинній стінці, що реалізується через пригнічення сигнального шляху TLR-NF- κ B. Крім того, кверцетин захищає макрофаги від ушкодження, індукованого окисненими формами ЛПНЩ, шляхом регуляції експресії PCSK9 та ABCA1, що сприяє посиленню транспорту холестеролу з клітин. Активація сигнального шляху PPAR γ -LXR α під впливом кверцетину додатково стимулює експресію транспортного білка ABCA1, що призводить до підвищення рівня ЛПВЩ і зниження ризику атерогенезу [64]. Важливою складовою антиатеросклеротичної дії кверцетину є також його антиоксидантні властивості, завдяки яким відбувається нейтралізація вільних радикалів, пригнічення ПОЛ та гальмування окисної модифікації ЛПНЩ.

Відомо також, що біологічно активні речовини плодів моркви здатні знижувати концентрацію атерогенних фракцій холестеролу і ТГ у крові експериментальних тварин з атеросклеротичними змінами [31, 85].

З огляду на це можна припустити, що виявлений антиатерогенний ефект таблеток з МПКЕГ та кверцетином є результатом сумарної дії біологічно активних компонентів обох складових препарату.

Як видно з даних табл. 4.1, препарат порівняння симвастатин проявляв гіполіпідемічну активність, порівнянну з дією таблеток МПКЕГ та кверцетину за впливом на рівень ЗХС та ХС-ЛПНЩ. Під впливом симвастатину їх концентрація знижувалася відповідно на 39,3% ($p < 0,01$) та 51,7% ($p < 0,001$) відносно показників групи КК.

Антиатерогенна дія таблеток з МПКЕГ та кверцетином на моделі атеросклерозу у кролів, індукованого внутрішньошлунковим введенням холестерину, n = 6, M±m; Me [Q25–Q75]

Групи тварин	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	КА, ум. од.
ІК	1,45±0,09 1,47 [1,32; 1,64]	0,74±0,06 0,76 [0,58; 0,82]	0,69±0,04 0,66 [0,62; 0,72]	0,89±0,07 0,93 [0,75; 0,98]	0,63±0,08 0,63 [0,50; 0,71]
КП	2,77±0,09* 2,75 [2,62; 2,89]	3,58±0,11* 3,57 [3,31; 3,71]	1,51±0,10* 1,57 [1,23; 1,64]	0,58±0,03* 0,58 [0,52; 0,62]	3,78±0,15* 3,59 [3,54; 3,75]
Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	1,71±0,12**/# ^R 1,77 [1,46; 1,89]	2,24±0,10**/* ^s /# ^R 2,23 [1,96; 2,29]	0,82±0,11**/# ^R 0,91 [0,50; 0,96]	0,74±0,08** 0,79 [0,55; 0,85]	1,32±0,10**/* ^s /# ^R 1,35 [1,03; 1,43]
Таблетки симвастатину, 5 мг/кг	1,68±0,12**/* ^s /# ^R 1,65 [1,48; 1,99]	3,27±0,11* ^s /# ^R 3,37 [2,97; 3,42]	0,73±0,12**/# ^R 0,72 [0,43; 0,79]	0,62±0,07* 0,65 [0,43; 0,71]	1,71±0,11* ^s /# ^R 1,72 [1,42; 1,88]
Таблетки нікотинової кислоти, 180 мг/кг	2,23±0,14**/* ^s 2,16 [1,95; 2,48]	1,35±0,09**/* ^s / ^R 1,39 [1,11; 1,44]	1,47±0,13* 1,41 [1,17; 1,59]	0,63±0,06* 0,63 [0,48; 0,70]	2,54±0,17* 2,61 [2,08; 2,75]
Настойка «Равісол», 360 мг/кг	2,18±0,11**/* ^s 2,08 [1,94; 2,27]	2,72±0,13**/* ^s 2,73 [2,44; 2,80]	1,19±0,09** 1,22 [0,97; 1,25]	0,64±0,06** 0,63 [0,50; 0,71]	2,41±0,13**/* ^s 2,38 [2,10; 2,51]

Примітки:

- * — p<0,05 порівняно з ІК;
- ** — p<0,05 порівняно з КП;
- s — p<0,05 порівняно з симвастатином;
- # — p<0,05 порівняно з таблетками нікотинової кислоти;
- R — p<0,05 порівняно з настойкою «Равісол».

Водночас його вплив на концентрацію ТГ був менш вираженим: зниження становило лише 8,7%. Концентрація ХС-ЛПВЩ підвищувалася на 6,9%. Відповідно коефіцієнт атерогенності зменшувався у 2,2 рази, однак залишався статистично значуще вищим, ніж у групі тварин, які отримували таблетки з МПКЕГ та кверцетином (на 29,5%; $p < 0,05$).

Введення ніотинової кислоти супроводжувалося найбільш вираженим гіпотригліцеридемічним ефектом серед усіх досліджуваних засобів. Концентрація ТГ знижувалася на 62,3% ($p < 0,001$) порівняно з групою КП. Водночас рівень ЗХС зменшувався лише на 19,5% ($p < 0,05$). При цьому його значення залишалось достовірно вищим порівняно з показниками у групах тварин, що отримували таблетки з МПКЕГ та кверцетином (на 23,3%; $p < 0,05$) та симвастатин (на 24,7%; $p < 0,05$). Вплив ніотинової кислоти на концентрацію ХС-ЛПНЩ був незначним, що зумовило нижчу ефективність препарату за цим показником порівняно з досліджуваним засобом (на 44,2%; $p < 0,01$) і симвастатином (на 50,3%; $p < 0,01$). За даними літератури, антиатеросклеротична дія ніотинової кислоти також пов'язана зі здатністю підвищувати рівень ХС-ЛПВЩ [12]. Проте у проведеному експерименті підвищення цього показника було незначним і становило 8,6%, що відповідало рівню дії симвастатину та поступалося ефекту таблеток з МПКЕГ та кверцетином. Обмежений вплив ніотинової кислоти на показники холестеролового обміну зумовив збереження відносно високого значення коефіцієнта атерогенності, який перевищував відповідні показники у групах досліджуваного засобу та симвастатину на 48,0% ($p < 0,001$) та 32,7% ($p < 0,01$) відповідно.

Застосування рослинного препарату порівняння - настойки «Равісол» - призводило до статистично значущого зниження концентрації ЗХС та ТГ на 21,3% ($p < 0,05$) і 24,0% ($p < 0,001$) відповідно порівняно з групою КП. Однак за вираженістю гіполіпідемічної та гіпотригліцеридемічної дії цей препарат поступався таблеткам з МПКЕГ та кверцетином відповідно на 27,5% ($p < 0,05$) та 21,4% ($p < 0,05$). За здатністю знижувати рівень ЗХС настойка «Равісол» також поступалася симвастатину на 29,8% ($p < 0,05$), але не відрізнялася від ніотинової кислоти. Її вплив на рівень ХС-ЛПНЩ був менш вираженим, ніж у досліджуваного засобу та симвастатину. При цьому

спостерігалася лише тенденція до підвищення ХС-ЛПВЩ.

Зниження коефіцієнта атерогенності під впливом настойки «Равісол» становило 36,2% ($p < 0,001$) порівняно з групою КП, що відповідало рівню дії нікотинової кислоти, проте значно поступалося ефекту таблеток з МПКЕГ та кверцетином і симвастатину.

Важливою ланкою регуляції обміну тригліцеридів є ліпопротеїнліпаза (ЛПЛ) - ключовий фермент катаболізму тригліцерид-багатих ліпопротеїнів. ЛПЛ каталізує гідроліз тригліцеридів у складі хіломікронів та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що призводить до утворення структурно модифікованих частинок та подальшої трансформації ЛПДНЩ у ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ). Подальший метаболізм цих частинок відбувається двома шляхами: частина з них перетворюється на ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), тоді як інша частина шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу через рецептори до апоЕ та апоВ-100 захоплюється гепатоцитами і піддається подальшій деградації.

Відомо, що при атеросклерозі та гіперліпідемічних станах активність ЛПЛ знижується, що супроводжується накопиченням у крові ЛПДНЩ і ТГ та посиленням атерогенних процесів. Навпаки, підвищення активності ЛПЛ сприяє прискоренню катаболізму ЛПДНЩ і зменшенню утворення атерогенних ліпопротеїнів. Саме цей механізм частково лежить в основі гіполіпідемічної дії деяких лікарських засобів, зокрема нікотинової кислоти та фібратів.

З огляду на отримані нами результати щодо достовірного зниження концентрації ТГ та ХС-ЛПНЩ у сироватці крові тварин, які отримували таблетки з МПКЕГ та кверцетином, можна припустити, що одним із механізмів антиатерогенної дії досліджуваного препарату є модуляція активності ЛПЛ та посилення катаболізму тригліцерид-багатих ліпопротеїнів, що сприяє зменшенню концентрації ЛПДНЩ і пригніченню подальшого утворення атерогенних ЛППЩ.

Результати впливу досліджуваних таблеток на постгепаринову ліполітичну активність крові у кролів з експериментальним атеросклерозом наведено у табл. 4.2. У тварин групи КП спостерігалася достовірне зниження на 46% постгепаринової ліполітичної активності крові, що свідчить про зниження активності ЛПЛ в умовах

експериментальної гіперхолестеринемії. Введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином супроводжувалося статистично значущим підвищенням активності ЛПЛ на 65,8% порівняно з групою КП. За величиною цього ефекту досліджуваний препарат був зіставний із симвастатином і ніотиною кислотою та перевищував ефективність настойки «Равісол».

Таблиця 4.2.

Вплив таблеток з МПКЕГ та кверцетином на постгепаринову ліполітичну активність крові у кролів з експериментальним атеросклерозом, n = 6, M±m; Me [Q25–Q75]

Групи тварин	ЛПЛ, ум. од./мл
ІК	7,84±0,36 7,79 [7,32; 8,41]
КП	4,21±0,29* 4,17 [3,82; 4,63]
Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	6,98±0,25** ^R 6,92 [6,44; 7,41]
Таблетки симвастатину, 5 мг/кг	6,51±0,31** 6,44 [6,02; 6,87]
Таблетки ніотиною кислоти, 180 мг/кг	6,73±0,34** 6,66 [6,15; 7,21]
Настойка «Равісол», 360 мг/кг	5,16±0,24** 5,79 [5,33; 6,22]

Примітки:

1. *- p<0,05 порівняно з ІК;
2. ** - p<0,05 порівняно з КП;
3. s — p<0,05 порівняно з симвастатином;
4. # — p<0,05 порівняно з таблетками ніотиною кислоти;
5. R — p<0,05 порівняно з настойкою «Равісол».

Таким чином, результати дослідження свідчать, що таблетки з МПКЕГ та кверцетином проявляють виражену антиатерогенну дію на моделі експериментального холестеринового атеросклерозу у кролів. Застосування комбінованого засобу супроводжувалося суттєвим покращенням показників ліпідного обміну в сироватці крові, зокрема зниженням рівня ЗХС, ТГ та ХС-ЛПНЩ і зменшенням коефіцієнта атерогенності. За вираженістю гіпохолестеринемічного та гіполіпідемічного ефектів досліджуваний препарат не поступався симвастатину та

перевищував ефективність нікотинової кислоти та настойки «Равісол» за більшістю показників ліпідного обміну, що може свідчити про участь механізму активації ЛПЛ у реалізації антиатерогенної дії досліджуваного препарату.

4.1.2. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на показники оксидативного стресу, окиснення ліпопротеїнів та функціональний стан ендотелію судин

Встановлені зміни показників ліпідного спектра крові (табл. 4.1) мають тісний патогенетичний зв'язок із процесами оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, що відіграють ключову роль у розвитку атеросклеротичного ураження судин. Надлишкове накопичення атерогенних ліпопротеїнів сприяє їх окисній модифікації, що супроводжується підвищенням рівня продуктів ПОЛ, зокрема малонового діальдегіду (МДА), та формуванням окиснених ліпопротеїнів низької щільності (oxLDL), які ушкоджують ендотелій і порушують баланс вазоактивних факторів. У зв'язку з цим наступним етапом дослідження було вивчення впливу таблеток з МПКЕГ та кверцетином на показники оксидативного стресу, окиснення ліпопротеїнів та функціональний стан ендотелію судин - основні патогенетичні ланки розвитку атеросклерозу.

Як видно з даних табл. 4.3, у кролів групи КП, яким вводили холестерин, відзначалося значне посилення процесів ПОЛ. Зокрема, рівень МДА у сироватці крові цих тварин зростав у 2,3 рази порівняно з ІК ($p < 0,05$), що свідчить про активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у умовах експериментальної гіперхолестеринемії.

Відомо, що посилення ПОЛ сприяє окисній модифікації ЛПНЩ, які відіграють ключову роль у розвитку атеросклеротичного ураження судин. Відповідно до отриманих результатів у тварин групи КП спостерігалось значне підвищення концентрації окиснених ліпопротеїнів низької щільності (oxLDL), що перевищувало показники ІК більш ніж у 2 рази ($p < 0,05$). Підвищений рівень oxLDL свідчить про інтенсифікацію процесів окисної модифікації ліпопротеїнів та підвищення їх атерогенних властивостей.

Поряд із цим у тварин групи КП встановлено виражені порушення функціонального стану ендотелію судин. Так, рівень оксиду азоту (NO), який є одним із основних вазодилаторів та маркерів ендотеліальної функції, знижувався майже у 2,5 раза порівняно з ІК ($p < 0,05$). Одночасно спостерігалось істотне підвищення концентрації ендотеліну-1 — потужного вазоконстрикторного фактора, рівень якого зростав у 2,2 раза ($p < 0,05$). Такі зміни свідчать про розвиток ендотеліальної дисфункції, що є однією з ключових ланок патогенезу атеросклерозу.

Введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином супроводжувалося вираженим коригуючим впливом на досліджувані показники оксидативного стресу, окисної модифікації ліпопротеїнів та ендотеліальної функції (табл. 4.3).

Під впливом досліджуваного препарату рівень МДА у сироватці крові достовірно знижувався порівняно з групою КП з $7,02 \pm 0,32$ до $4,01 \pm 0,23$ нмоль/мл (на 42,9 %, $p < 0,01$), що свідчить про пригнічення процесів ПОЛ та реалізацію вираженого антиоксидантного ефекту препарату. При цьому значення показника наближалось до рівня ІК ($3,05 \pm 0,18$ нмоль/мл), що свідчить про значну нормалізацію прооксидантно-антиоксидантного балансу. Паралельно зі зниженням інтенсивності оксидативного стресу відзначалося достовірне зменшення концентрації окиснених ліпопротеїнів низької щільності.

Так, рівень oxLDL знижувався з $92,8 \pm 3,7$ до $56,9 \pm 2,8$ Од/л (на 38,7 %, $p < 0,01$) відносно показників групи КП. Враховуючи ключову роль oxLDL у формуванні атеросклеротичних уражень судинної стінки, отримані результати свідчать про здатність досліджуваного препарату ефективно пригнічувати процеси окисної модифікації ліпопротеїнів та зменшувати їх атерогенний потенціал.

Важливим результатом дослідження є також позитивний вплив таблеток з МПКЕГ та кверцетином на функціональний стан ендотелію судин. Під впливом досліджуваного препарату концентрація NO у сироватці крові тварин достовірно зростала з $16,0 \pm 1,5$ до $33,6 \pm 1,8$ мкмоль/л (у 2,1 раза, $p < 0,01$) порівняно з групою КП, що свідчить про відновлення вазодилаторної функції ендотелію.

Вплив таблеток з МПКЕГ та кверцетином на показники оксидативного стресу, окиснення ліпопротеїнів та ендотеліальної функції у кролів з експериментальним атеросклерозом, n = 6, M±m; Me [Q25–Q75]

Групи тварин	МДА, нмоль/мл	oxLDL, Од/л	NO, мкмоль/л	Ендотелін-1, пг/мл
ІК	3,05±0,18 3,02 [2,86; 3,24]	41,6±2,1 41,2 [39,4; 43,7]	39,4±2,2 39,8 [36,9; 42,5]	2,21±0,14 2,19 [2,05; 2,36]
КП	7,02±0,32* 6,96 [6,55; 7,43]	92,8±3,7* 91,7 [88,5; 95,2]	16,0±1,5* 16,5 [14,5; 17,5]	4,86±0,26* 4,79 [4,52; 5,15]
Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	4,01±0,23**/s/#/R 3,98 [3,72; 4,26]	56,9±2,8**/s/#/R 56,1 [53,8; 59,3]	33,6±1,8**/s/#/R 34,1 [31,4; 35,8]	2,84±0,17**/s/#/R 2,79 [2,61; 3,05]
Таблетки симвастатину, 5 мг/кг	4,63±0,25**/# 4,59 [4,32; 4,88]	63,4±3,1**/# 62,8 [60,1; 65,9]	30,7±1,7**/# 31,0 [28,8; 32,9]	3,18±0,19**/# 3,14 [2,96; 3,39]
Таблетки нікотинової кислоти, 180 мг/кг	5,18±0,27** 5,12 [4,87; 5,46]	71,6±3,4** 70,9 [67,8; 73,8]	27,9±1,5** 28,2 [26,0; 29,7]	3,64±0,21** 3,61 [3,34; 3,92]
Настойка «Равісол», 360 мг/кг	4,97±0,26** 4,92 [4,63; 5,28]	68,2±3,2** 67,5 [64,3; 70,4]	28,7±1,6** 28,9 [26,9; 30,6]	3,49±0,20** 3,44 [3,18; 3,76]

Примітки:

- * - p<0,05 порівняно з ІК;
- ** - p<0,05 порівняно з КП;
- s — p<0,05 порівняно з симвастатином;
- # — p<0,05 порівняно з таблетками нікотинової кислоти;
- R — p<0,05 порівняно з настойкою «Равісол».

Одночасно реєстрували статистично значуще зниження рівня ендотеліну-1 з $4,86 \pm 0,26$ до $2,84 \pm 0,17$ пг/мл (на 41,6 %, $p < 0,01$), що вказує на нормалізацію балансу вазоактивних факторів та зменшення проявів ендотеліальної дисфункції.

Порівняльний аналіз показав, що за впливом на показники оксидативного стресу досліджуваний препарат перевищував ефективність ніотинової кислоти та настойки «Равісол». Так, рівень МДА у групі тварин, які отримували таблетки з МПКЕГ та кверцетином, був нижчим відповідно на 22,6 % та 19,3 %, а концентрація oxLDL — на 20,5 % та 16,6 % порівняно з відповідними показниками у групах ніотинової кислоти та настойки «Равісол». Водночас за впливом на досліджувані показники препарат проявляв ефект, зіставний із симвастатином, а за окремими показниками - дещо перевищував його, зокрема щодо зниження рівня МДА та oxLDL, а також підвищення концентрації NO.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури щодо антиоксидантних властивостей кверцетину, який здатний нейтралізувати активні форми кисню, пригнічувати перекисне окиснення ліпідів та запобігати окисній модифікації ліпопротеїнів [117]. Крім того, біологічно активні сполуки плодів моркви (каротиноїди та поліфеноли) можуть сприяти підвищенню біодоступності оксиду азоту, зменшенню інтенсивності оксидативного стресу та покращенню функціонального стану ендотелію судин.

Таким чином, результати досліджень, свідчать, що експериментальний холестеринний атеросклероз у кролів супроводжується комплексними порушеннями метаболічного та функціонального характеру, які проявляються розвитком дисліпідемії, активацією процесів ПОЛ, підвищенням рівня oxLDL та формуванням ендотеліальної дисфункції.

Застосування таблеток з МПКЕГ та кверцетином сприяє ефективній корекції зазначених порушень, що проявляється нормалізацією ліпідного спектра крові, пригніченням оксидативного стресу, зменшенням окисної модифікації ліпопротеїнів та покращенням функціонального стану ендотелію судин.

Встановлено, що застосування досліджуваного комбінованого засобу сприяє нормалізації ліпідного обміну, що проявляється достовірним зниженням рівнів ЗХС,

ТГ та ХС-ЛПНЩ, а також зменшенням коефіцієнта атерогенності. Одним із важливих механізмів цього ефекту може бути підвищення активності ліпопротеїнліпази, що забезпечує інтенсифікацію катаболізму тригліцерид-багатих ліпопротеїнів та зменшення концентрації ЛПДНЩ - основних попередників атерогенних ЛПНЩ.

Водночас антиоксидантні властивості кверцетину та біологічно активних компонентів плодів моркви сприяють пригніченню процесів ПОЛ та зменшенню окисної модифікації ліпопротеїнів низької щільності. Це супроводжується зниженням рівня продуктів ПОЛ та концентрації oxLDL, що обмежує ушкодження ендотелію судин. Поряд із цим спостерігається покращення функціонального стану ендотелію, що проявляється підвищенням рівня оксиду азоту та зниженням концентрації ендотеліну-1. Синергічна дія біологічно активних компонентів препарату забезпечує комплексний вплив на ключові ланки патогенезу атеросклерозу - дисліпідемію, оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію, що в цілому зумовлює його виражений антиатерогенний ефект.

4.1.3. Патоморфологічне дослідження аорти, інтрамуральних артерій серця та міокарда кролів за умов холестеринового атеросклерозу

В аорті інтактного кроля як у судині еластичного типу чітко візуалізувалися три оболонки. Інтима складалася з рівного ряду ядер ендотеліальних клітин, дуже тонкого субендотеліального шару, досить виразного звивистого контуру внутрішньої еластичної мембрани. Медіа – найбільш виразна оболонка судини. В ній добре простежені волокна гладком'язової тканини, звивисті лінії еластичних пластинок, аморфна основна міжклітинна речовина сполучної тканини. Ядра гладеньком'язових клітин були розташовані циркулярно. Адвентиція невелика, містить пухку сполучну тканину (рис. 4.1).

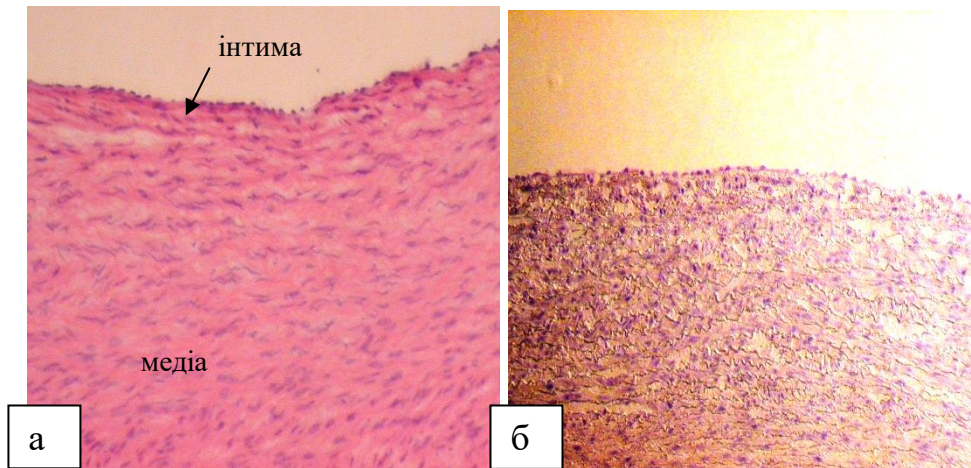


Рис. 4.1. Аорта інтактного кроля: а - гістологічна структура інтими і медіа без змін (гематоксилін-еозин); б – відсутність ліпідів у оболонках (судан IV). x100.

Серцевий м'яз інтактних кролів також мав типову структуру. Волокна довгі, звичайні за товщиною, безперервні, рівномірно пофарбовані. Ядра кардіоміоцитів нормохромні, з чіткою хроматиною субстанцією, ядерцем. Чітко простежувалася поперечна окресленість міофібрил. Міжпучкові простори невеликі (рис. 4.2).

Інтима та медіа інтрамуральних артерій серця різного калібру мали звичайну будову, просвіт судин достатньо широкий (рис. 4.2).

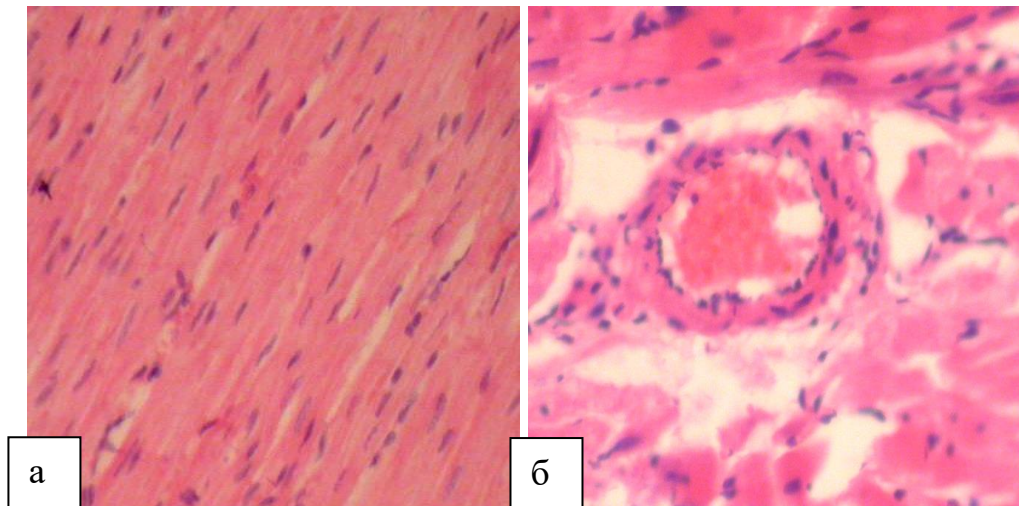


Рис. 4.2. Міокард (а) та інтрамуральна артерія серця (б) інтактного кроля. Нормальний стан серцево-м'язових волокон і оболонок судини. Гематоксилін-еозин. x250.

У тварин групи КП після 3-х місяців введення холестерину стінка аорти виразно потовщена, патологічно змінена. Змін набувала як інтима, так і медіа. Інтима майже

по всьому периметру судини виразно потовщена. Ендотелій місцями проліферував, у субендотеліальній частині інтими спостерігали виражену дисконкомплексацію клітинних елементів, накопичення ксантомних клітин – ліпоїдоз. Іноді спостерігали невеликі осередки кальцинозу інтими або дрібні атеросклеротичні бляшки з атероматозним розпадом. У медіа субінтимально констатували зміну архітекtonіки прилеглих до внутрішньої мембрани рядів м'язових клітин: порушено їх розташування у межах ряду, деякі з них замість циркулярного напрямку набували перпендикулярного напрямку до просвіту судини, де-не-де видні характерні просвітлення – просякнення ліпідами. У внутрішній частині медії, як і в інтимі, також місцями простежували накопичення ксантомних клітин (рис. 4.3, рис. 4.4, рис. 4.5).

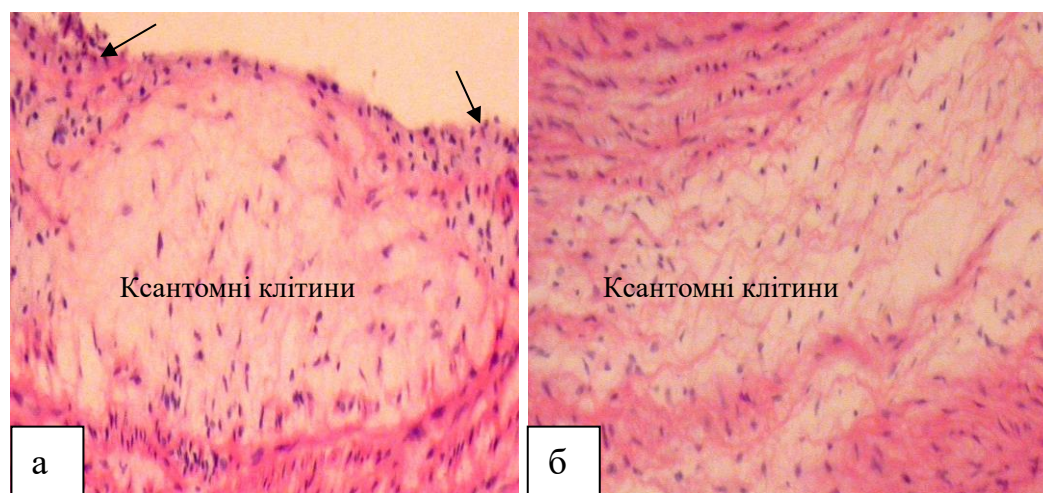


Рис. 4.3. Аорта кроля з холестериним атероартеріосклерозом. а – проліферація ендотеліальних клітин (стрілки), накопичення ксантомних клітин в інтимі; б - ксантомні клітини у внутрішньому шарі медіа. Гематоксилін-еозин. х250.

Також виявлені зміни і у стінці інтрамуральних артерій серця: у більшості судин вона значно потовщена, просвіт звужено.

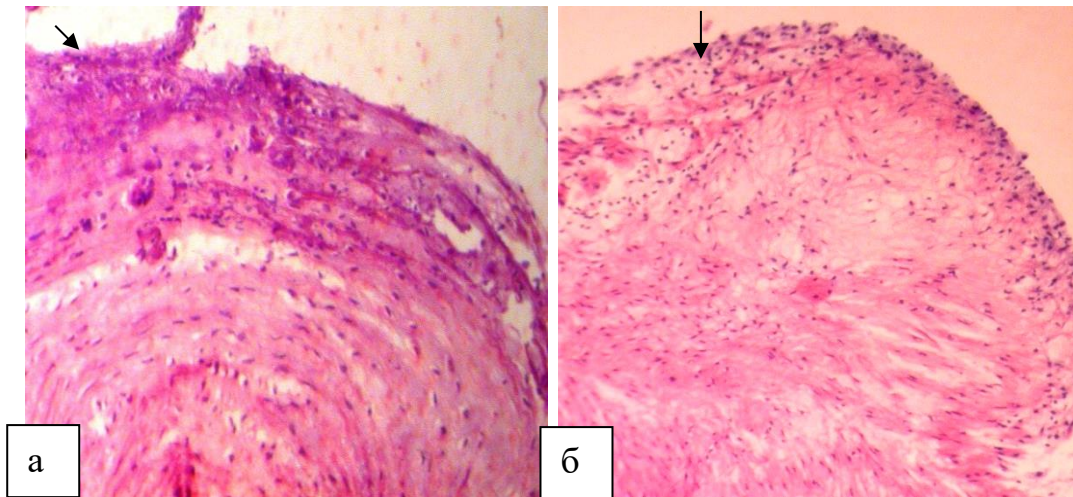


Рис. 4.4. Аорта кроля з холестеринувим атероартеріосклерозом. а – осередок кальцинозу в інтимі (стрілка); б – атеросклеротична бляшка з атероматозним розпадом (стрілка). Гематоксилін-еозин. x200.

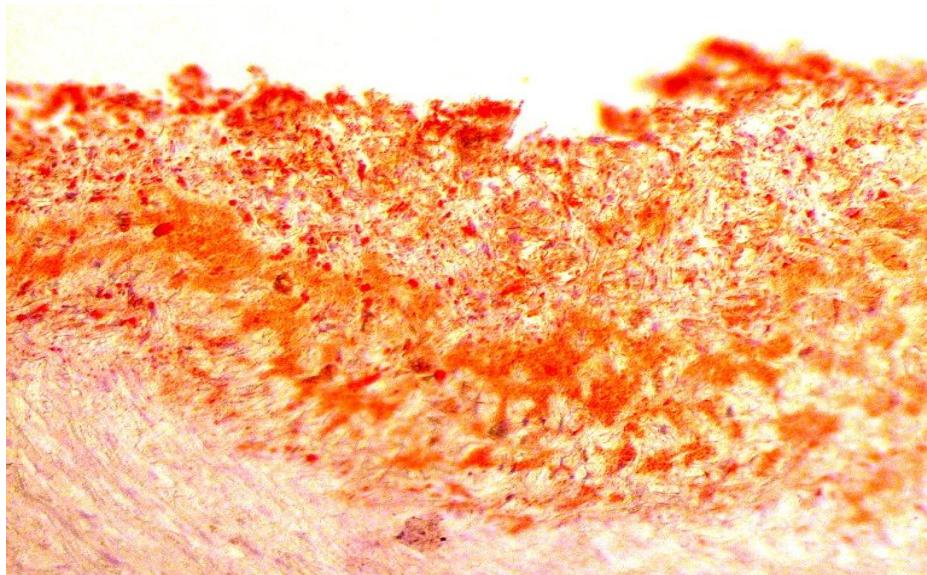


Рис. 4.5. Аорта кроля з холестеринувим атероартеріосклерозом. Накопичення ліпідів по всій стінці аорти. Заморожений зріз, Судан IV. x200.

М'язовий шар судин дуже набряклий, немов просвітлений, що також свідчить про просякнення його ліпідами. У міокарді на тлі неушкоджених ділянок простежено появу осередків міомаляції (просвітлення саркоплазми з втратою поперечної окресленості), міоцитоліза (відсутність ядер кардіоміоцитів та поперечної посмугованості міофібрил), розпушення міофібрил, порушення безперервності волокон (рис. 4.6). Поруч з такими зонами іноді видна клітинна реакція стромы. Крім

того, на різних ділянках міокарда спостерігали дрібні неформлені клітинні скупчення.

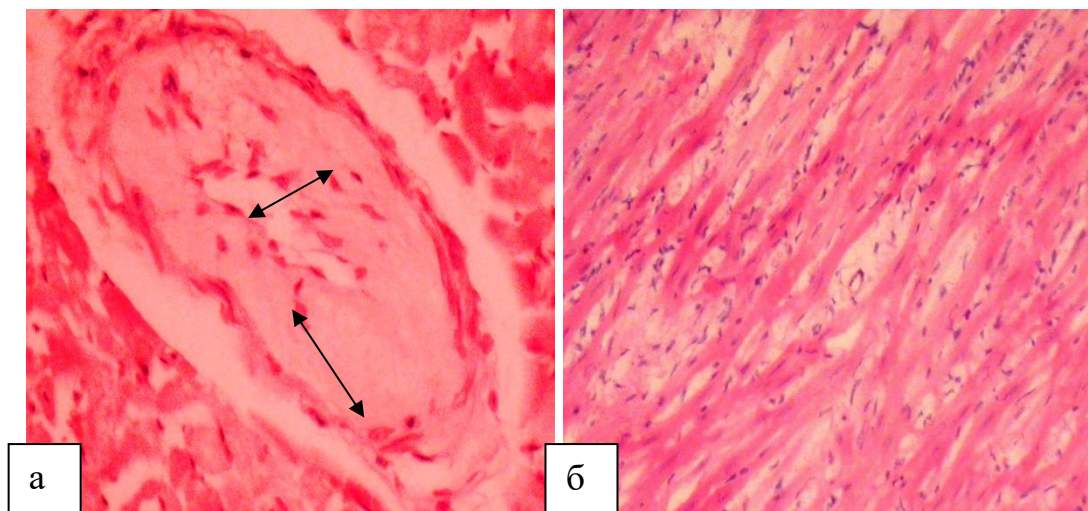


Рис. 4.6. Інтрамуральна артерія серця (а – виразне потовщення стінки судини (двоголова стрілка), просвіт звужено, x250) і міокард (б – осередки міомаляції, міоцитолізу, розпушення міофібрил, порушення безперервності волокон, x200) кроля з холестериновим атероартеріосклерозом. Гематоксилін-еозин.

Виявлені патоморфологічні зміни в стінках аорти, інтрамуральної артерії серця та серцевого м'яза свідчили про розвиток атеросклерозу у кролів-самців, які, за даними літератури, є більш схильними до розвитку коронарного атеросклерозу порівняно із самками; мають схожий ліпідний обмін і морфологію атеросклеротичних уражень, що подібні до таких у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Лікувально-профілактичне введення комбінованих таблеток з МПКЕГ та кверцетином на тлі холестеринової дієти сприяло зменшенню патологічних змін у стані судинної стінки дуги аорти у переважній більшості кролів – вогнищево спостерігали невеликі осередки проліферації ендотелію та ліпоїдзації інтими, без появи ліпоїдозу у медіа. Ознак кальцинозу інтими, наявності атеросклеротичних бляшок з атероматозним розпадом також не спостерігали (рис. 4.7).

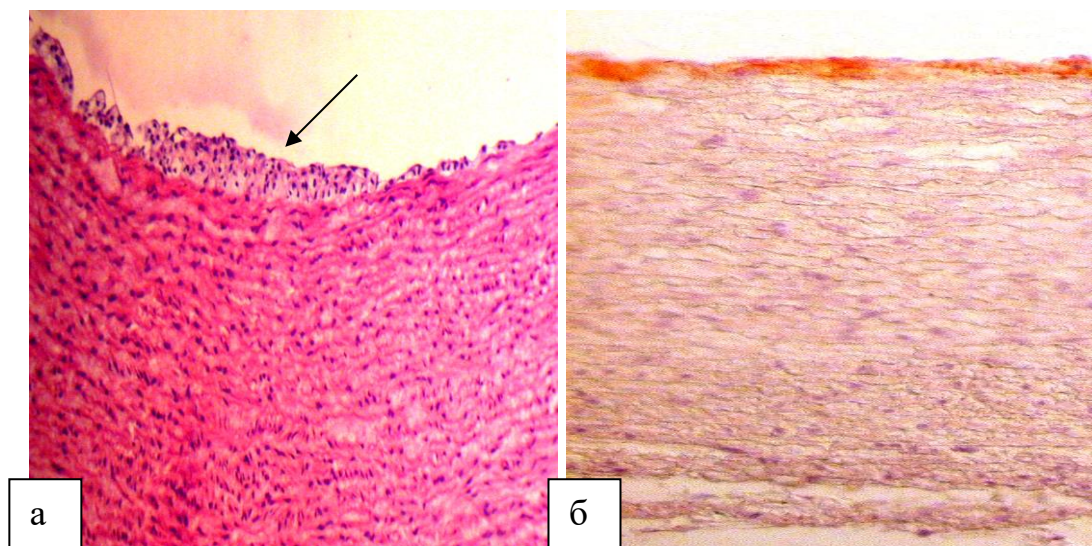


Рис. 4.7. Аорта кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином на тлі холестеринової дієти: а – вогнищева проліферація ендотелію, зменшення ксантомних клітин в інтимі. Зміни з боку медії відсутні (гематоксилін-еозин, x200); б – зниження ліпідів в інтимі судинної оболонки (судан IV, x200).

Дещо покращився і стан більшості інтрамуральних артерій серця тварин, хоча ще мало місце помірне потовщення, просвітлення судинної стінки деяких артерій, звуження їх просвіту. У міокарді на тлі масиву неушкодженої тканини спостерігали переважно дрібні ділянки з набряком волокон, затушованістю поперечної окресленості міофібрил, іноді – з міоцитолізом (рис. 4.8).

Отримані дані свідчать про антиатерогенну дію досліджуваних таблеток з МПКЕГ та кверцетином, яка, ймовірно, реалізується за рахунок збільшення біодоступності та можливої пролонгації дії останнього. Зазначена дія кверцетину обумовлена його здатністю запобігати окисному пошкодженню ендотеліальних клітин внаслідок гальмування утворення окисних модифікацій ЛПНЩ, накопичення яких в інтимі артерій призводить до розвитку атеросклерозу. Також доведено, що кверцетин зменшує утворення пінистих клітин і сприяє видаленню холестерину з них, що потенційно зупиняє прогресування атеросклерозу [64].

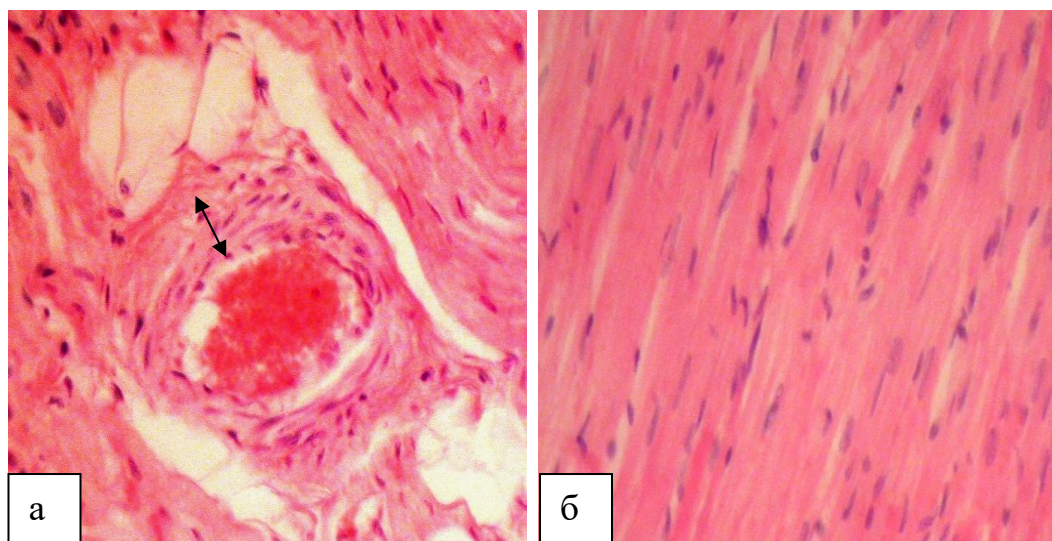


Рис. 4.8. Інтрамуральна артерія серця (а) і міокард (б) кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином на тлі холестеринової дієти: а – помірне потовщення, просвітлення судинної стінки; б – невиразний набряк волокон, затушованість поперечної окресленості міофібрил. Гематоксилін-еозин, x250.

Антиатерогенний ефект кверцетину у складі комбінованих таблеток посилюється й дією МПКЕГ, оскільки відомо, що екстракти з коренеплодів моркви сприяють зниженню вмісту атерогенних холестерину та тригліцеридів у крові мишей з генетичною схильністю до атеросклерозу [31, 85, 89].

Аналогічне за схемою введення настойки «Равісол» на тлі холестеринової дієти також зменшувало патологічні зміни у стінці аорти кролів. Зміни носили переважно осередковий характер: в інтимі вони в основному представлені досить помірною проліферацією ендотелію, ліпоїдозом (більш вираженим, ніж після введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином), накопиченням проміжної речовини субендотеліально. З боку медії зміни (поява ксантомних клітин, розпушення) відбувалися переважно у поверхневих шарах (рис. 4.9).

Стан інтрамуральних артерій серця доволі помітно коливався. У одних кролів артерії (особливо дрібного та середнього калібру) мали потовщену судинну стінку, просвіт судини зменшено.

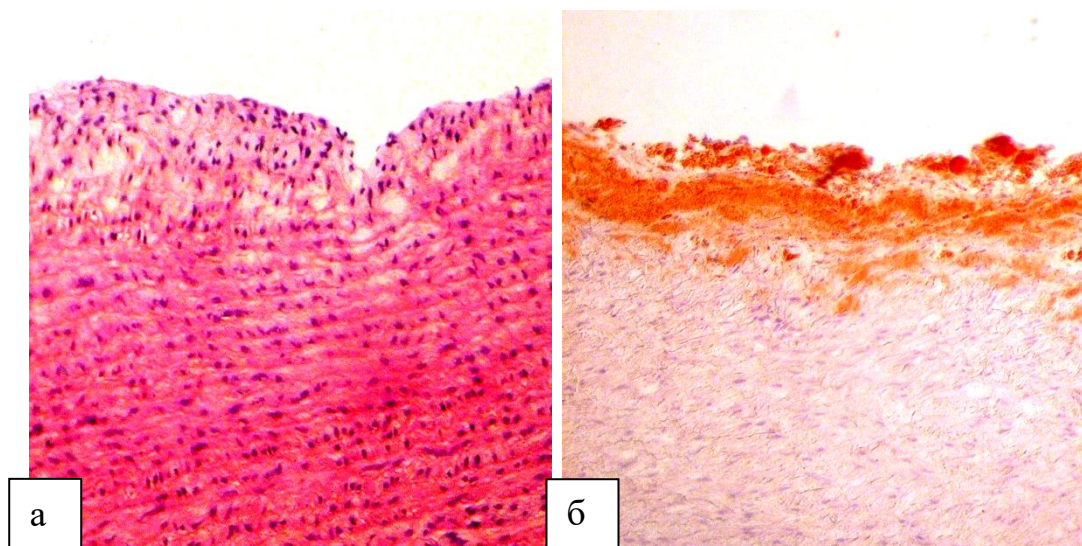


Рис. 4.9. Аорта кроля після лікувально-профілактичного введення настойки «Равісол» на тлі холестеринової дієти: а – розпушення, ксантомні клітини у інтимі (гематоксилін-еозин, x250); б – відкладення ліпідів в інтимі та поверхневих шарах медіа (судан IV, x200).

У інших – зміни судинної стінки виражено значно менше. Мали місце і незмінені артерії. Відповідно коливався і стан міокарда – у кролів з мінімальними змінами стінки інтрамуральних артерій серцево-м'язові волокна відповідали інтактному контролю, з патологічними змінами – мало чим відрізнялися від змін у групі КП (рис. 4.10).

У кролів, яким одночасно з холестерином вводили таблетки нікотинової кислоти, зміни у стінці аорти визначені в основному з боку інтими судини – вона ще достатньо (хоча і вогнищево) потовщена, розпушена, в ній видно проліферацію ендотелію і накопичення ліпідів. З боку медії зміни практично не відбувалися (рис. 4.11). За виразністю зміни інтими судинної стінки перевищували зміни, що спостерігали після введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином.

Більшість інтрамуральних артерій серця різного калібру після лікувально-профілактичного введення таблеток нікотинової кислоти на тлі холестеринової дієти були не змінені. Міокард без особливостей (рис. 4.12).

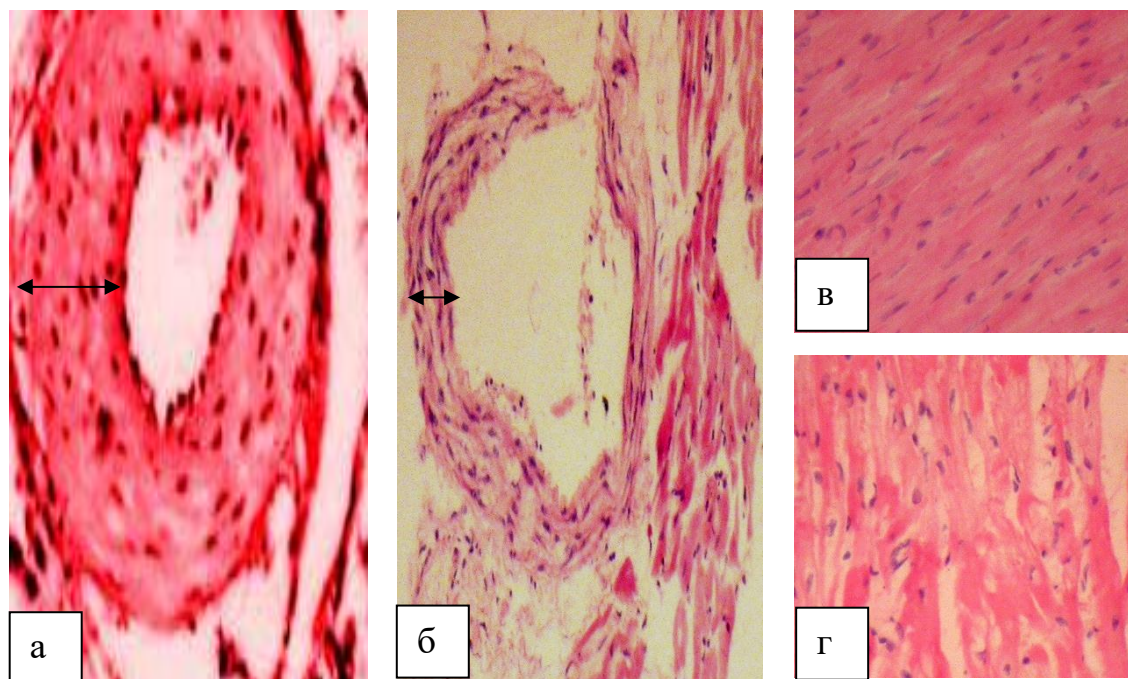


Рис. 4.10. Інтрамуральні артерії серця (а-б) і міокард (в-г) кроля після лікувально-профілактичного введення настойки «Равісол» на тлі холестеринової дієти: різний стан судинної стінки (а – більш потовщена, б – менш потовщена) і серцево-м'язових волокон (в – нормальний стан, г – осередки міоцитолізу, міомаляції, розпушення). Гематоксилін-еозин, а – х400, б-г – х250.

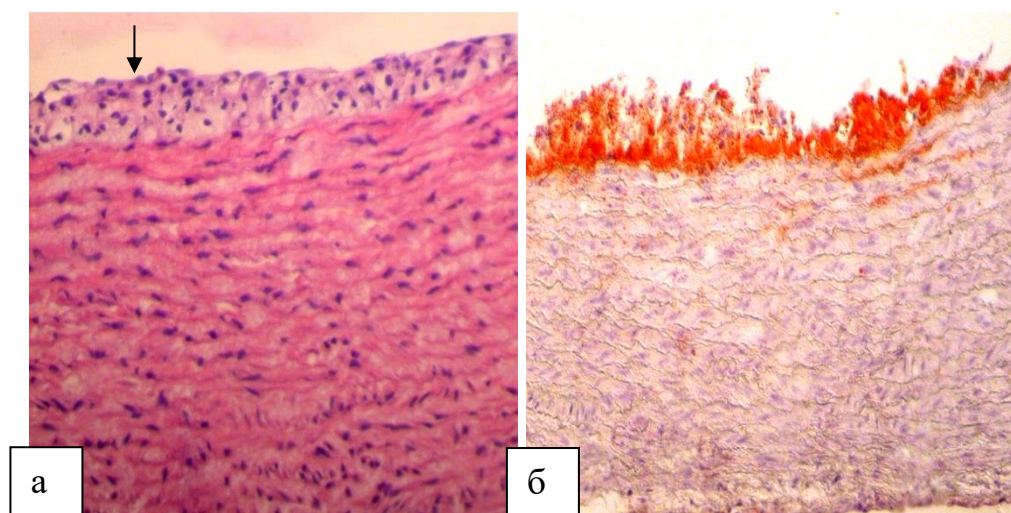


Рис. 4.11. Аорта кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток нікотинової кислоти на тлі холестеринової дієти: а – проліферація ендотелію, ксантомні клітини в інтимі (гематоксилін-еозин, х250); б – ліпіди в інтимі (судан IV, х200).

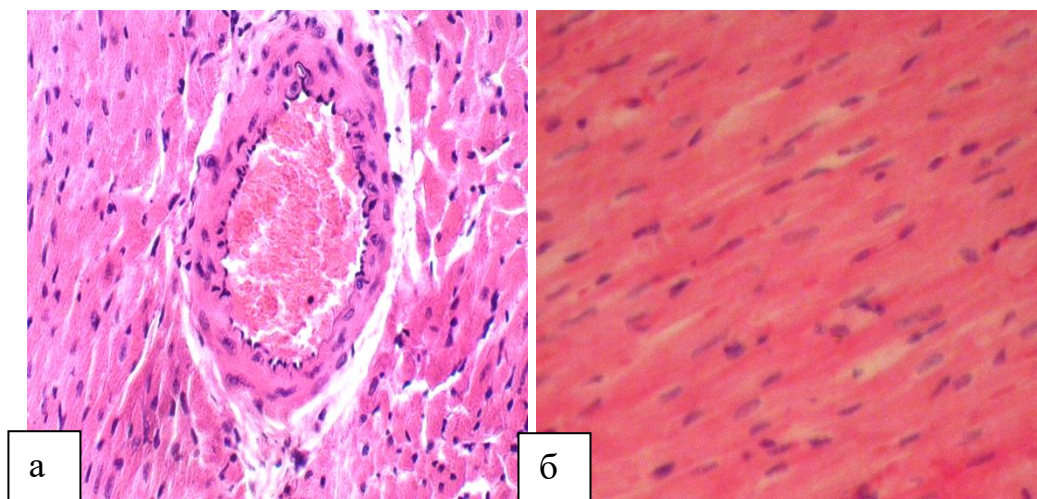


Рис. 4.12. Інтрамуральна артерія серця (а) і міокард (б) кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток нікотинової кислоти на тлі холестеринової дієти: нормальний стан судинної стінки і серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин. x250.

Лікувально-профілактичне введення симвастатину одночасно з холестерином практично перешкоджає розвитку патологічних змін судинної стінки аорти кролів: дуже незначні зони потовщення інтими з обмеженим вмістом ліпідів, медіа без істотних порушень (рис. 4.13).

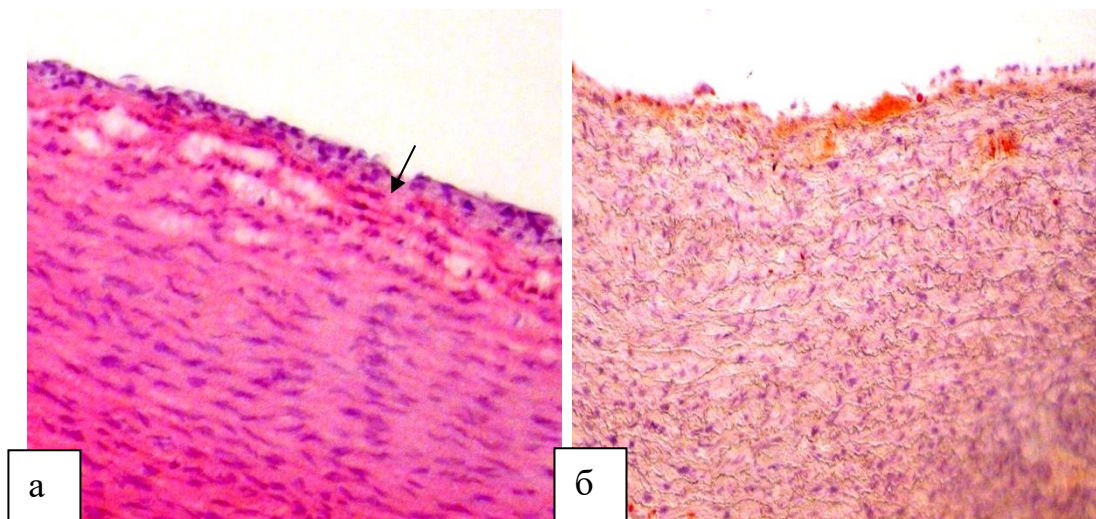


Рис. 4.13. Аорта кроля після лікувально-профілактичного введення симвастатину на тлі холестеринової дієти: а – проліферація ендотелію, ксантомні клітини в інтимі (гематоксилін-еозин, x250); б – ліпіди в інтимі (судан IV, x200).

Відсутні зміни судинної стінки інтрамуральних артерій міокарда і серцево-

м'язових волокон у всіх кролів (рис. 4.14).

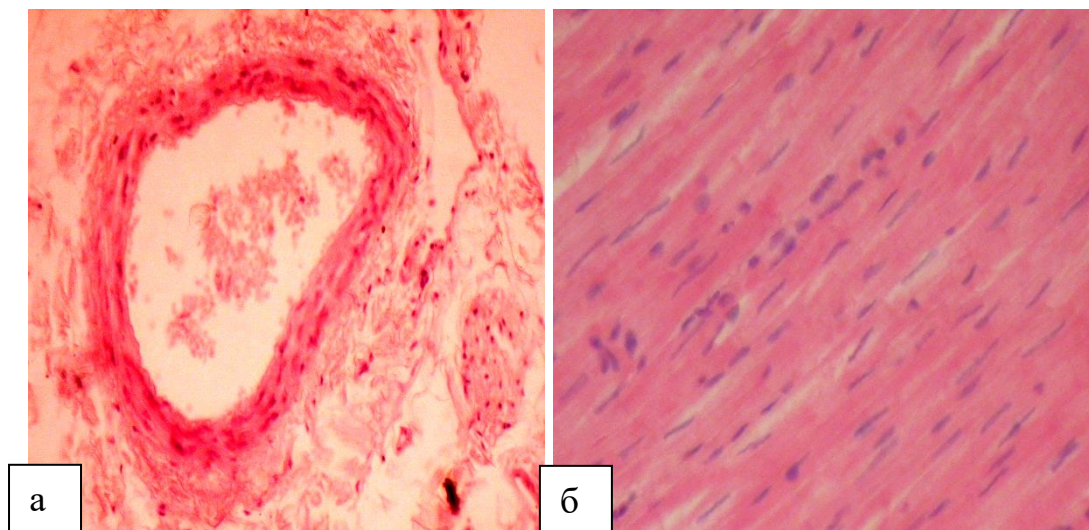


Рис. 4.14. Інтрамуральні артерія серця (а) і міокард (б) кроля після лікувально-профілактичного введення симвастатину на тлі холестеринової дієти: судинна стінка артерії (а) та серцево-м'язові волокна (б) без змін. Гематоксилін-еозин, x250.

Отже, за результатами патоморфологічного дослідження таблетки з МПКЕГ та кверцетином при лікувально-профілактичному введенні на тлі холестеринової дієти обмежують виразність патологічних змін у судинній стінці дуги аорти, запобігають змінам інтрамуральних артерій серця та міокарда тварин. За ступенем виразності антиатерогенного ефекту таблетки з МПКЕГ та кверцетином перевершують препарати порівняння настойку «Равісол» та таблетки нікотинової кислоти, практично не поступаються симвастатину.

Висновки до розділу 4

1. Установлено, що тривале введення холестерину кролям призводить до розвитку експериментального атеросклерозу, який супроводжується вираженою дисліпідемією (підвищення рівня ЗХС на 91 %, ТГ - на 384 %, ХС-ЛПНЩ - на 119 % та зниження ХС-ЛПВЩ на 35 %), активацією процесів ПОЛ (зростання МДА у 2,3 рази), підвищенням концентрації oxLDL більш ніж у 2 рази, розвитком ендотеліальної дисфункції (зниження рівня NO у 2,5 рази та підвищення ендотеліну-1 у 2,2 рази) та формуванням характерних морфологічних змін аорти, інтрамуральних артерій серця і міокарда.

2. Встановлено, що лікувально-профілактичне введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином у дозі 200 мг/кг супроводжується достовірним покращенням показників ліпідного обміну у кролів з експериментальним атеросклерозом, що проявляється зниженням рівня ЗХС на 38,3 %, ТГ - на 37,4 %, ХС-ЛПНЩ - на 45,7 % та зменшенням коефіцієнта атерогенності у 2,9 раза порівняно з групою КП. За вираженістю гіполіпідемічного ефекту досліджуваний препарат не поступається симвастатину, перевищує ефективність нікотинової кислоти за впливом на рівень ЗХС та ХС-ЛПНЩ, а також настойки «Равісол» за більшістю показників ліпідного спектра крові, що свідчить про виражену антиатерогенну активність досліджуваного комбінованого препарату та його здатність ефективно коригувати ключові порушення ліпідного обміну при експериментальному атеросклерозі.

3. Показано, що застосування досліджуваного комбінованого препарату супроводжується пригніченням процесів ПОЛ та зниженням інтенсивності окисної модифікації ліпопротеїнів, що проявляється зменшенням рівня МДА з $7,02 \pm 0,32$ до $4,01 \pm 0,23$ нмоль/мл (на 42,9 %) та концентрації oxLDL з $92,8 \pm 3,7$ до $56,9 \pm 2,8$ Од/л (на 38,7 %) порівняно з групою КП. За антиоксидантною активністю досліджуваний препарат перевищує ефективність нікотинової кислоти та настойки «Равісол» і проявляє ефект, зіставний із симвастатином.

4. Встановлено позитивний вплив таблеток з МПКЕГ та кверцетином на функціональний стан ендотелію судин, що проявляється підвищенням концентрації NO з $16,0 \pm 1,5$ до $33,6 \pm 1,8$ мкмоль/л (у 2,1 раза) та зниженням рівня ендотеліну-1 з $4,86 \pm 0,26$ до $2,84 \pm 0,17$ пг/мл (на 41,6 %) у сироватці крові кролів з експериментальним атеросклерозом. За впливом на показники ендотеліальної функції досліджуваний препарат перевищує ефективність нікотинової кислоти та настойки «Равісол» і є зіставним із симвастатином.

5. За результатами патоморфологічного дослідження встановлено, що лікувально-профілактичне введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином обмежує розвиток атеросклеротичних змін у судинній стінці аорти, зменшує вираженість патологічних змін інтрамуральних артерій серця та сприяє збереженню структурної організації міокарда, що морфологічно проявляється значним зменшенням ліпоїдозу інтими,

відсутністю атеросклеротичних бляшок і кальцинозу та зниженням ступеня дистрофічних змін кардіоміоцитів. За ступенем морфопротекторної дії досліджуваний препарат перевищує настойку «Равісол» і нікотинову кислоту та практично не поступається симвастатину.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу. *Health & Education*. 2024. Вип. 3. С. 70-80. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.9>. (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Чікіткіна В.В. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

2. Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження гіполіпідемічних властивостей комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального холестеринового атероартеріосклерозу у щурів. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, 14 листопада 2024 р. Х.: НФаУ, 2024. С. 197-198.

3. Кононенко Т. Р., Єрьоменко Р. Ф., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментального метаболічного синдрому у щурів, викликаного високоцукровою дієтою. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: збірник тез VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 15 травня 2025 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2025. С. 165-167.

4. Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Дослідження впливу нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на

активність ліпопротеїнліпази. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез VIII науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 20 жовтня 2025 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2025. С. 134.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТАБЛЕТОК З МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ ТА КВЕРЦЕТИНОМ

5.1 Вивчення кардіопротекторної дії таблеток з екстрактом густим плодів моркви посівної та кверцетином на моделі гострого адреналін-гідрокортизонового інфаркту міокарда у щурів

Найбільш наближеною за патогенезом і морфогенезом до ішемічної хвороби серця людини є стресогенна модель ушкодження міокарда, зокрема модель, що відтворюється шляхом введення основних гормонів стресу — адреналіну та глюкокортикоїдів. Ця модель дозволяє імітувати комплекс патофізіологічних змін, характерних для ішемічного ураження серцевого м'яза, зокрема порушення коронарного кровообігу, розвиток тканинної гіпоксії, метаболічні розлади та структурні ушкодження кардіоміоцитів.

Введення адреналіну спричиняє надмірну стимуляцію β -адренорецепторів міокарда, що супроводжується різким зростанням потреби серцевого м'яза в кисні, розвитком коронаророспазму, порушенням енергетичного обміну та активацією процесів перекисного окиснення ліпідів. Унаслідок цього виникають дистрофічні й некротичні зміни в кардіоміоцитах, порушується проникність клітинних мембран, що призводить до виходу внутрішньоклітинних ферментів у кров.

Глюкокортикоїди підвищують чутливість тканин до катехоламінів, посилюють пресорну дію ангіотензину II, зменшують проникність капілярів, підтримують тонус артеріол і скоротливу здатність міокарда. Водночас вони потенціюють кардіотоксичний ефект катехоламінів, сприяють розвитку мікроциркуляторних порушень, оксидативного стресу та енергетичного дефіциту в кардіоміоцитах. Поєднане застосування адреналіну та глюкокортикоїдів забезпечує взаємне потенціювання їх патогенетичних ефектів, що призводить до формування

експериментального ушкодження міокарда, подібного за морфологічними та біохімічними ознаками до ІМ у людини.

5.1.1. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на виживання тварин, скоротливу функцію серця та показники кардіогемодинаміки

Підшкірне введення розчину адреналіну гідрохлориду та гідрокортизону ацетату протягом 7 діб спричиняло загибель 50% тварин групи КП (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Вплив таблеток з МПКЕГ та кверцетином на тривалість життя тварин та цитолітичні процеси у серцевому м'язі при адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда, ($M \pm m$, $n = 10$)

Умови досліджу	ІК	КП	Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	Таблетки тіотриазолін, 50 мг/кг	Таблетки кратал, 200 мг/кг
% загиблих тварин	—	50	—	—	10
Ваговий коефіцієнт серця, мг/г	0,23±0,01	0,45±0,03*	0,24±0,02**/#	0,28±0,03**/#	0,36±0,01*/**

Примітки:

1. * $p < 0,05$ – порівняно з ІК;
2. ** $p < 0,05$ – порівняно з КП;
3. # - $p < 0,05$ – порівняно з краталом.

Адреналін-гідрокортизоновий інфаркт міокарда характеризувався розвитком альтеративних та ексудативних змін у серцевому м'язі, про що свідчило збільшення вагового коефіцієнта серця в 1,9 раза порівняно з інтактними щурами ($p \leq 0,05$). Застосування таблеток із МПКЕГ та кверцетином достовірно зменшувало

вираженість цитолітичних та проліферативних процесів у міокарді порівняно з КП ($p \leq 0,05$), що супроводжувалося збереженням життя тварин (табл. 5.1).

Одним із найбільш інформативних методів оцінки функціонального стану серця при експериментальному інфаркті міокарда є електрокардіографія (ЕКГ), яка дозволяє виявити порушення автоматизму, провідності та процесів реполяризації міокарда. При адреналін-гідрокортизоновому ушкодженні серцевого м'яза електрокардіографічні зміни відображають розвиток гіпоксії, енергетичного дефіциту, порушення метаболічних процесів у кардіоміоцитах, а також розлади функціонального стану провідної системи серця.

Результати дослідження показали, що моделювання адреналін-гідрокортизонового ІМ у щурів супроводжувалося вираженими статистично достовірними змінами показників ЕКГ порівняно з ІК (табл. 5.2).

Уже на 1-шу добу експерименту у тварин групи КП відзначали підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) до $417,0 \pm 2,0$ уд./хв, що на 12,7% перевищувало аналогічний показник ІК ($p < 0,05$). На 7-му добу експерименту тахікардія зберігалася, і ЧСС становила $420,0 \pm 2,2$ уд./хв, що було на 13,5 % вище від значення ІК ($p < 0,05$).

Поряд із цим у щурів із модельною патологією спостерігали порушення внутрішньосерцевої провідності. Так, на 1-шу добу дослідження інтервал PQ збільшувався до $55,2 \pm 1,1$ мс, що на 22,7 % перевищувало значення ІК ($p < 0,05$), тривалість комплексу QRS зростала до $19,4 \pm 1,3$ мс, або на 38,6 % ($p < 0,05$), а інтервал QT подовжувався до $85,3 \pm 1,4$ мс, що на 12,0 % перевищувало показник інтактних тварин ($p < 0,05$). На 7-му добу експерименту зазначені зміни не лише зберігалися, а й мали тенденцію до подальшого прогресування. Зокрема, інтервал PQ становив $55,8 \pm 1,4$ мс і перевищував інтактний контроль на 24,0 %, тривалість комплексу QRS досягала $19,8 \pm 1,1$ мс, що було на 41,4 % більше від норми, а інтервал QT подовжувався до $86,0 \pm 1,5$ мс, або на 12,9 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що адреналін-гідрокортизоновий інфаркт міокарда супроводжується розвитком тахікардії, уповільненням атріовентрикулярної та внутрішньошлуночкової провідності, а також подовженням процесів реполяризації. Вказані зміни є наслідком гіпоксичного ушкодження міокарда, порушення

енергетичного обміну та дестабілізації мембран кардіоміоцитів.

Таблиця 5.2

Показники електрокардіограми щурів при адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда ($M \pm m$, $n = 10$)

Умови експерименту		ЧСС, уд./хв.	PQ, мс	QRS, мс	QT, мс
ІК		370,0±3,1	45,0±1,2	14,0±0,7	76,2±1,1
КП	1 доба	417,0±2,0*	55,2±1,1*	19,4±1,3*	85,3±1,4*
	7 доба	420,0±2,2*	55,8±1,4*	19,8±1,1*	86,0±1,5*
Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	1 доба	379,0±2,1**	45,9±1,0**	14,7±1,2**	76,9±1,3**
	7 доба	372,0±2,3 **/ ***	45,4±1,1**	14,2±0,9**	76,3±1,5**
Таблетки тіотриазолін, 50 мг/кг	1 доба	384,0±2,6*/ **	46,6±1,2**	16,5±1,0	78,8±1,3**
	7 доба	382,0±2,4*/ **	46,2±1,1**	15,6±1,1**	77,1±1,4**
Таблетки кратал, 200 мг/кг	1 доба	391,0±3,1*/ **	48,1±1,2**	15,9±1,0	79,0±1,2**
	7 доба	401,0±2,5*/ **	47,0±1,1**	16,2±0,9**	78,6±1,4**

Примітки:

1. * $p < 0,05$ – порівняно з ІК;
2. ** $p < 0,05$ – порівняно з КП;
3. *** $p < 0,05$ – порівняно з тіотриазоліном.

Застосування таблеток з МПКЕГ та кверцетином чинило виражений нормалізуючий вплив на показники ЕКГ. Уже на 1-шу добу лікування в цій групі тварин ЧСС знижувалася до $379,0 \pm 2,1$ уд./хв, що було на 9,1 % менше від показника КП ($p < 0,05$). Одночасно інтервал PQ зменшувався до $45,9 \pm 1,0$ мс, або на 16,8 % відносно КП ($p < 0,05$), тривалість комплексу QRS - до $14,7 \pm 1,2$ мс, або на 24,2 % ($p < 0,05$), а інтервал QT - до $76,9 \pm 1,3$ мс, що було на 9,8% менше порівняно з нелікованими тваринами з модельною патологією ($p < 0,05$).

На 7-му добу експерименту кардіопротекторний ефект досліджуваного засобу посилювався. ЧСС у щурів, які отримували таблетки з МПКЕГ та кверцетином, становила $372,0 \pm 2,3$ уд./хв, що було на 11,4 % нижче від показника КП ($p < 0,05$) і практично відповідало рівню ІК. Інтервал PQ зменшувався до $45,4 \pm 1,1$ мс, або на 18,6 % відносно контрольної патології ($p < 0,05$), тривалість комплексу QRS - до $14,2 \pm 0,9$ мс, або на 28,3 % ($p < 0,05$), а інтервал QT - до $76,3 \pm 1,5$ мс, що було на 11,3 % менше порівняно з групою КП ($p < 0,05$). Слід зазначити, що за показником ЧСС на 7-му добу ефект досліджуваного засобу був статистично достовірно більш вираженим, ніж у групі тіотриазоліну ($p < 0,05$).

Препарат порівняння - тіотриазолін також виявляв позитивний вплив на електрокардіографічні показники у щурів з експериментальним інфарктом міокарда. На 1-шу добу його застосування ЧСС знижувалася до $384,0 \pm 2,6$ уд./хв, що було на 7,9 % нижче від показника КП ($p < 0,05$), інтервал PQ зменшувався до $46,6 \pm 1,2$ мс, або на 15,6 % ($p < 0,05$), а інтервал QT - до $78,8 \pm 1,3$ мс, що було на 7,6 % менше порівняно з КП ($p < 0,05$). Тривалість комплексу QRS зменшувалася до $16,5 \pm 1,0$ мс, однак зазначені зміни не досягали рівня статистичної достовірності відносно групи КП.

На 7-му добу лікування тіотриазоліном спостерігали подальше покращення електрокардіографічних показників. ЧСС знижувалася до $382,0 \pm 2,4$ уд./хв, що на 9,0 % відрізнялося від значення КП ($p < 0,05$), інтервал PQ становив $46,2 \pm 1,1$ мс і був меншим на 17,2 % ($p < 0,05$), тривалість комплексу QRS - $15,6 \pm 1,1$ мс, або на 21,2 % менше відносно КП ($p < 0,05$), а інтервал QT - $77,1 \pm 1,4$ мс, що було нижче на 10,3 % ($p < 0,05$). Отже, тіотриазолін чинив виражену коригувальну дію на показники ЕКГ, однак за окремими параметрами поступався досліджуваному засобу.

Під впливом краталу також спостерігали позитивну динаміку електрокардіографічних показників, хоча вираженість коригувального ефекту була меншою. Так, на 1-шу добу експерименту ЧСС у тварин цієї групи становила $391,0 \pm 3,1$ уд./хв, що було на 6,2 % нижче від показника КП ($p < 0,05$), інтервал PQ зменшувався до $48,1 \pm 1,2$ мс, або на 12,9 % ($p < 0,05$), а інтервал QT - до $79,0 \pm 1,2$ мс, що було менше на 7,4 % відносно нелікованих тварин ($p < 0,05$). Тривалість

комплексу QRS зменшувалася до $15,9 \pm 1,0$ мс, однак цей ефект не був статистично достовірним порівняно з групою КП.

На 7-му добу лікування краталом ЧСС становила $401,0 \pm 2,5$ уд./хв, що було на 4,5 % менше від показника КП ($p < 0,05$). Інтервал PQ зменшувався до $47,0 \pm 1,1$ мс, або на 15,8 % ($p < 0,05$), тривалість комплексу QRS - до $16,2 \pm 0,9$ мс, або на 18,2 % ($p < 0,05$), а інтервал QT - до $78,6 \pm 1,4$ мс, що було на 8,6 % нижче порівняно з КП ($p < 0,05$). Отже, кратал також сприяв частковій нормалізації електрофізіологічних показників міокарда, проте поступався за вираженістю ефекту досліджуваному засобу і тіотриазоліну.

Таким чином, таблетки з МПКЕГ та кверцетином в умовах адреналін-гідрокортизонового ІМ виявляли виражену кардіопротекторну активність, що проявлялася нормалізацією ЧСС, покращенням атріовентрикулярної та внутрішньошлуночкової провідності, а також відновленням процесів реполяризації міокарда. За вираженістю коригувального впливу на більшість електрокардіографічних показників засіб не поступався препаратам порівняння, а за окремими параметрами перевищував ефект тіотриазоліну та краталу, що свідчить про перспективність його подальшого фармакологічного вивчення як потенційного кардіопротекторного засобу.

Відомо, що погіршення мікроциркуляції в умовах ішемії призводить до зменшення надходження кисню та енергетичних субстратів до міокарда, що, своєю чергою, сприяє розвитку порушень кардіогемодинаміки []. У зв'язку з цим наступним етапом дослідження стало вивчення впливу таблеток з МПКЕГ та кверцетином на показники кардіогемодинаміки та функціонального стану серця щурів в умовах експериментального інфаркту міокарда.

Результати дослідження показали, що моделювання адреналін-гідрокортизонового ІМ у щурів супроводжувалося вираженими порушеннями кардіогемодинаміки (табл. 5.3). Вже на 1-шу добу експерименту спостерігали суттєве зниження показників діяльності серця порівняно з ІК. Зокрема, систолічний АТ зменшувався на 28 %, ударний об'єм серця - на 55 %, хвилинний об'єм серця - на 50 %, а індекс енергетичних витрат - на 30 % ($p \leq 0,05$). На 7-му добу експерименту

зазначені порушення поглиблювалися. Систолічний АТ знижувався на 32 %, ударний об'єм серця — на 57 %, хвилинний об'єм серця - на 51 %, а індекс енергетичних витрат - на 34 % порівняно з ІК ($p \leq 0,05$). Отримані результати свідчать про значне пригнічення насосної функції серця та розвиток енергетичного дефіциту міокарда в умовах експериментального інфаркту.

Застосування таблеток з МПКЕГ та кверцетином сприяло суттєвому покращенню показників кардіогемодинаміки. Уже на 1-шу добу лікування у цій групі тварин спостерігали підвищення систолічного АТ на 13 %, ударного об'єму серця - на 112 %, хвилинного об'єму серця - на 86 %, а індексу енергетичних витрат - на 27 % порівняно з КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.3). На 7-му добу експерименту нормалізація показників діяльності серця була ще більш вираженою. Систолічний АТ підвищувався на 38 %, ударний об'єм серця - на 127 %, хвилинний об'єм серця - на 101 %, а індекс енергетичних витрат - на 46 % відносно КП ($p \leq 0,05$). Отже, досліджуваний засіб сприяв відновленню насосної функції серця та покращенню енергетичного забезпечення міокарда.

Тіотриазолін також виявляв позитивний вплив на показники кардіогемодинаміки. На 1-шу добу експерименту систолічний АТ підвищувався на 8 %, ударний об'єм серця - на 78 %, хвилинний об'єм серця - на 64 %, а індекс енергетичних витрат - на 17 % порівняно з КП ($p \leq 0,05$). На 7-му добу експерименту ці показники продовжували покращуватися: систолічний АТ підвищувався на 20 %, ударний об'єм серця - на 117%, хвилинний об'єм серця - на 98 %, а індекс енергетичних витрат - на 38 % порівняно з КП ($p \leq 0,05$).

Вплив таблеток з МПКЕГ та кверцетином на показники кардіогемодинаміки щурів в умовах адреналін-гідрокортизонового ІМ (M±m, n = 10)

	ІК	КП		Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг		Таблетки тіотриазолін, 50 мг/кг		Таблетки кртал, 200 мг/кг	
		1 доба	7 доба	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
Систолічний АТ, мм рт.ст.	117,0±3,1	84,8±1,6*	80,0±1,3*	96,0±1,5 */ **/****	110,0±2,5 **/****	91,5±1,3*	95,8±1,5 */ **	90,1±1,7*	97,2±1,5 */ **
Ударний об'єм, мл	0,145±0,01	0,065±0,002 *	0,062±0,003*	0,138±0,01 **	0,141±0,01 **	0,116±0,03	0,135±0,02	0,119±0,02	0,124±0,03
Хвилинний об'єм, мл/хв.	53,65±1,12	27,11±1,15*	26,04±1,03*	50,41±1,50 **/****	52,45±1,70 **	44,54±1,80 */**	51,57±1,60 **	49,14±1,20 */**	50,17±1,50 **
Індекс енергетичних витрат	20,5±0,2	14,3±0,3*	13,6±0,2*	18,2±0,4 */ **/****	19,9±0,2 **/ ****	16,7±0,1 */ **	18,8±0,4 */ **	16,7±0,3 */ **	18,8±0,2 */ **

Примітки:

1. * p<0,05 – порівняно з ІК;
2. ** p<0,05 – порівняно з КП;
3. *** p<0,05 – порівняно з тіотриазоліном.

Отже, тіотриазолін сприяв частковому відновленню насосної функції серця, однак за вираженістю ефекту дещо поступався досліджуваним таблеткам.

Під впливом краталу також відзначалось покращення показників діяльності серця. Так, на 1-шу добу експерименту систолічний АТ підвищувався на 6 %, ударний об'єм серця - на 83 %, хвилинний об'єм серця - на 81 %, а індекс енергетичних витрат - на 17 % порівняно з КП ($p \leq 0,05$). На 7-му добу експерименту зазначені показники продовжували покращуватися: систолічний АТ підвищувався на 22 %, ударний об'єм серця - на 100 %, хвилинний об'єм серця — на 93 %, а індекс енергетичних витрат - на 38 % відносно КП ($p \leq 0,05$). Отримані дані свідчать, що кратал також сприяє частковому відновленню кардіогемодинаміки, однак за вираженістю кардіопротекторного ефекту поступається досліджуваним таблеткам.

Таким чином, таблетки з МПКЕГ та кверцетином в умовах адреналін-гідрокортизонового ІМ виявляють виражений кардіопротекторний ефект, що проявляється нормалізацією основних показників кардіогемодинаміки та відновленням насосної функції серця. За ефективністю досліджуваний засіб не поступався препаратам порівняння, а за окремими показниками перевищував їхню дію.

5.1.2. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на енергетичний обмін міокарда при експериментальному адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда

Встановлено, що на 7 добу експерименту в умовах адреналін-гідрокортизонового ІМ у щурів спостерігалось суттєве пригнічення енергетичного обміну в міокарді. Зокрема, у порівнянні з інтактними тваринами відзначалося достовірне зниження вмісту всіх трьох аденинових нуклеотидів у зоні інфаркту: рівень АТФ зменшувався на 63%, АДФ – на 69%, АМФ – на 64% ($p \leq 0,05$) (табл. 5.4).

**Показники енергетичного обміну міокарда щурів при адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда
(7 доба експерименту, $M \pm m$, $n = 10$)**

Показники	ІК	КП	Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	Таблетки тіотриазолін, 50 мг/кг	Таблетки кртал, 200 мг/кг
АТФ, мкмоль/г	3,38±0,30	1,25±0,07*	3,15±0,20**	2,71±0,20**	2,94±0,30**
АДФ, мкмоль/г	1,62±0,06	0,51±0,02*	1,43±0,05**/**	0,84±0,03**/**	0,92±0,05**/**
АМФ, мкмоль/г	0,55±0,05	0,20±0,01*	0,17±0,02**/**	0,13±0,02**/**	0,14±0,02**/**
КФ, мкмоль/г	5,12±0,04	2,01±0,05*	4,45±0,03**/**	3,71±0,02**/**	3,11±0,02**/**
Глікоген, мг/г	13,5±0,3	2,3±0,1*	10,5±0,4**/**	7,40±0,2**/**	8,00±0,2**/**
Г-6-Ф, мкмоль/г	0,79±0,01	0,48±0,01*	0,75±0,02**/**	0,66±0,01**/**	0,59±0,01**/**
Лактат, мкмоль/г	2,45±0,20	9,77±0,22*	3,18±0,12**/**	4,25±0,20**/**	4,13±0,20**/**
Піруват, мкмоль/г	0,16±0,01	0,06±0,01*	0,14±0,01**	0,11±0,01**/**	0,10±0,01**/**
Ізоцитрат, мкмоль/г	0,54±0,01	0,43±0,01*	0,52±0,01**	0,49±0,01**/**	0,50±0,01**/**
Аспартат, мкмоль/г	14,9±0,24	12,5±0,20*	14,5±0,20**/**	13,8±0,14**/**	12,9±0,12**/**
Глутамат, мкмоль/г	25,1±0,55	18,5±0,40*	24,5±0,44**/**	22,3±0,50**/**	22,6±0,30**/**
Малат, мкмоль/г	0,76±0,01	0,35±0,01*	0,72±0,02**/**	0,65±0,01**/**	0,69±0,01**/**

Примітки:

1. * $p < 0,05$ – порівняно з ІК;
2. ** $p < 0,05$ – порівняно з КП;
3. *** $p < 0,05$ – порівняно з тіотриазоліном.

У результаті цього сумарний пул аденінових нуклеотидів у міокарді щурів знижувався на 65% порівняно з ІК ($p \leq 0,05$). Поряд із цим спостерігалось достовірне зменшення вмісту креатинфосфату (КФ) на 61% відносно інтактних тварин ($p \leq 0,05$), що свідчить про глибоке порушення системи макроергічних сполук та енергозабезпечення кардіоміоцитів (табл. 5.4).

Під впливом таблеток, що містять МПКЕГ та кверцетин, на 7 добу експерименту спостерігалось виражене відновлення показників енергетичного обміну. Так, вміст АТФ у міокарді підвищувався на 152%, АДФ – на 180% відносно тварин КП ($p \leq 0,05$), тоді як рівень АМФ залишався дещо нижчим і знижувався на 15% ($p \leq 0,05$). Унаслідок цього сумарний вміст аденінових нуклеотидів у щурів, яким вводили досліджувані таблетки, зростав на 142% відносно КП та майже досягав показників інтактних тварин ($p \leq 0,05$). Одночасно відзначалося підвищення вмісту КФ на 121% відносно КП ($p \leq 0,05$). З огляду на те, що фосфокреатинова система забезпечує буферування та транспорт макроергічних фосфатів у кардіоміоцитах, відновлення рівня КФ свідчить про нормалізацію процесів енергетичного метаболізму та покращення енергозабезпечення міокарда.

Ефективність тіотриазоліну щодо відновлення енергетичного обміну в міокарді щурів за умов ІМ була нижчою порівняно з таблетками, що містять МПКЕГ та кверцетин, що підтверджувалося змінами вмісту аденінових нуклеотидів. Так, у тварин, які отримували тіотриазолін, спостерігалось підвищення вмісту АТФ на 117% та АДФ – на 65%, тоді як рівень АМФ залишався нижчим на 35% порівняно з тваринами КП ($p \leq 0,05$). У результаті цього сумарний пул аденінових нуклеотидів у міокарді зростав на 104% відносно КП ($p \leq 0,05$). Поряд із цим рівень КФ підвищувався на 85% відносно КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.4).

При застосуванні краталу також відмічалася позитивна динаміка показників енергетичного обміну, однак вираженість ефекту поступалася дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином. Зокрема, вміст АТФ підвищувався на 135%, АДФ – на 80% відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$), тоді як концентрація АМФ залишалася нижчою на 30% ($p \leq 0,05$). За цих умов сумарний вміст аденінових нуклеотидів зростав на 104% відносно КП ($p \leq 0,05$). Одночасно спостерігалось підвищення рівня КФ на 55%

відносно нелікованого контролю ($p \leq 0,05$), що свідчить про часткове відновлення енергетичного потенціалу міокарда (табл. 5.4).

Слід відзначити, що на 7 добу моделювання ІМ у щурів спостерігалось суттєве порушення показників вуглеводного та енергетичного метаболізму міокарда. Зокрема, вміст глікогену знижувався на 83%, глюкозо-6-фосфату – на 40%, пірувату – на 63%, ізоцитрату – на 20%, аспартату – на 16%, глутамату – на 26% та малату – на 54% відносно ІК ($p \leq 0,05$). Водночас відзначалося значне підвищення рівня лактату – на 300% ($p \leq 0,05$), що свідчить про активацію анаеробних процесів гліколізу в умовах ішемічного ушкодження міокарда (табл. 5.4).

При введенні досліджуваного засобу, на 7 добу моделювання ІМ спостерігалось суттєве покращення метаболічних показників. Так, вміст глікогену зростав на 357%, Г-6-Ф – на 56%, пірувату – на 133%, ізоцитрату – на 20%, аспартату – на 16%, глутамату – на 32% та малату – на 106%, тоді як рівень лактату знижувався на 67% відносно тварин КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.4).

При лікуванні тіотриазоліном на 7 добу експерименту також спостерігалось покращення метаболічного стану міокарда, однак вираженість ефекту поступалася показникам тварин, які отримували досліджуваний препарат. Так, вміст глікогену підвищувався на 222%, Г-6-Ф – на 38%, пірувату – на 83%, ізоцитрату – на 14%, аспартату – на 10%, глутамату – на 21%, малату – на 86%, тоді як рівень лактату зменшувався на 56% відносно КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.4).

При застосуванні краталу також відзначалася позитивна динаміка показників енергетичного та вуглеводного обміну в міокарді щурів. Зокрема, вміст глікогену підвищувався на 248%, Г-6-Ф – на 23%, пірувату – на 67%, ізоцитрату – на 16%, аспартату – на 3%, глутамату – на 22% та малату – на 97%, тоді як рівень лактату знижувався на 58% відносно КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.4). Проте ступінь нормалізації більшості метаболічних показників при застосуванні краталу був менш вираженим порівняно з дією таблеток, що містять МПКЕГ та кверцетин.

Отже, досліджуваний засіб сприяє нормалізації метаболічних процесів у міокарді, підвищуючи ефективність використання енергетичних субстратів кардіоміоцитами без виснаження запасів макроергічних сполук. Ймовірно, це

пов'язано з його здатністю покращувати коронарний кровообіг та забезпечувати кардіоміоцити достатньою кількістю субстратів окиснення і кисню, що сприяє відновленню енергетичного потенціалу міокарда.

На 7 добу моделювання ІМ відзначалися виражені зміни активності ферментів енергетичного обміну відносно інтактних тварин. Зокрема, у гомогенаті міокарда спостерігалось зниження активності малатдегідрогенази (МДГ) на 28%, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) – на 32%, цитохромоксидази (ЦХО) – на 67% та сукцинатдегідрогенази (СДГ) – на 30%. Водночас активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) підвищувалася на 133%, аспаратамінотрансферази (АсАТ) – на 35% порівняно з інтактними тваринами ($p \leq 0,05$) (табл. 5.5).

При лікуванні таблетками, що містять МПКЕГ та кверцетин, на 7 добу експерименту спостерігалось достовірне відновлення активності ферментів енергетичного обміну. Так, активність МДГ підвищувалася на 34%, Г-6-ФДГ – на 40%, ЦХО – на 171% та СДГ – на 32%, тоді як активність ЛДГ знижувалася на 46%, а АсАТ – на 23% відносно тварин КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.5).

Під впливом тіотриазоліну також відзначалася тенденція до нормалізації активності досліджуваних ферментів. Зокрема, активність МДГ підвищувалася на 20%, Г-6-ФДГ – на 30%, ЦХО – на 142% та СДГ – на 23%, тоді як активність ЛДГ знижувалася на 30%, а АсАТ – на 15% відносно КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.5).

При застосуванні краталу також спостерігалось покращення показників ферментативної активності, однак ступінь їх нормалізації був менш вираженим. Так, активність МДГ підвищувалася на 13%, Г-6-ФДГ – на 16%, ЦХО – на 92% та СДГ – на 12%, тоді як активність ЛДГ знижувалася на 14%, а АсАТ – на 10% відносно КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Активність ферментів енергетичного обміну у гомогенаті міокарда та у сироватці крові на фоні адреналін-гідрокортизонового ІМна 7 добу експерименту, ($M \pm m$, $n = 10$)

Умови досліджу	ІК	КП	Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	Таблетки тіотриазолін, 50 мг/кг	Таблетки кратал, 200 мг/кг
В гомогенаті міокарда					
МДГ, мкмоль/мг·хв.	7,25±0,06	5,24±0,08*	7,00±0,10**/***	6,30±0,10*/**	5,90±0,10*/**
Г-6-ФДГ, мкмоль НАДФ/мг·хв.	6,3±0,25	4,3±0,14*	6,0±0,20**	5,6±0,23**	5,0±0,11**
ЦХО, мкмоль/мг·хв.	7,2±0,52	2,4±0,21*	6,5±0,24**/***	5,8±0,22*/**	4,6±0,18*/**
ЛДГ, мкмоль/мг білка·хв.	1,2±0,07	2,8±0,18*	1,5±0,15**/***	2,0±0,16*/**	2,4±0,10*/**
АсАТ, мкмоль/г	62,8±0,81	84,8±1,12*	65,4±1,15**/***	72,3±1,49*/**	76,0±1,02*/**
СДГ, нмоль/мг білка·хв.	3,50±0,23	2,43±0,11*	3,20±0,14**	2,98±0,13**	2,71±0,10**
У сироватці крові					
ЛДГ, мкмольНАДФ/хв.·мг білка	3,70±0,21	4,75±0,09*	3,95±0,16**	4,10±0,12**	4,28±0,11**
АсАТ, мкмоль пирувата/с*л	0,91±0,01	2,73±0,04*	1,00±0,03*/**/***	1,43±0,01*/**	1,78±0,02*/**
КФК-МВ, ммоль/л·год.	0,05±0,01	0,22±0,01*	0,09±0,01*/**/***	0,14±0,02*/**	0,17±0,01*/**

Примітки:

1. * $p < 0,05$ – порівняно з ІК;
2. ** $p < 0,05$ – порівняно з КП;
3. *** $p < 0,05$ – порівняно з тіотриазоліном.

У сироватці крові на 7 добу моделювання ІМ спостерігалися характерні зміни активності ферментів. Так, активність ЛДГ підвищувалася на 28%, АсАТ – на 200%, а КФК-МВ – на 340% порівняно з інтактними тваринами ($p \leq 0,05$). Під впливом досліджуваного засобу, активність цих ферментів достовірно знижувалася: ЛДГ – на 17%, АсАТ – на 63%, КФК-МВ – на 60% відносно КП ($p \leq 0,05$). При застосуванні тіотриазоліну відповідні показники зменшувалися на 14%, 48% та 36%, тоді як при введенні крталу – на 10%, 35% та 23% відносно тварин КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.5).

Отримані дані свідчать, що досліджуваний засіб сприяє відновленню функціональної активності ферментів мітохондріального дихального ланцюга та циклу трикарбонових кислот, одночасно обмежуючи активацію анаеробного гліколізу, що вказує на нормалізацію енергетичного метаболізму та підвищення ефективності аеробного енергозабезпечення кардіоміоцитів за умов адреналін-гідрокортизонового інфаркту міокарда.

Також була вивчена Ca^{2+} -залежна АТФ-азна активність міозину гомогенату серцевого м'яза. В умовах адреналін-гідрокортизонового ІМ спостерігалось достовірне зниження активності Ca^{2+} -залежної АТФ-ази на 55% порівняно з інтактними тваринами ($p \leq 0,05$).

Таблиця 5.6

Ca^{2+} -залежна АТФ-азна активність міозину гомогенату серцевого м'яза при адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда (7 доба, $M \pm m$, $n = 10$)

Групи	Активність Ca^{2+} -АТФ-ази м'яза, мкмоль неорганічного фосфора на 1 мг білка за 1 хв.
ІК	1,67±0,11
КП	0,75±0,06*
Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	1,60±0,11**/**
Таблетки тіотриазолін, 50 мг/кг	1,52±0,13**
Таблетки кртал, 200 мг/кг	1,49±0,12**

Примітки:

- * $p < 0,05$ – порівняно з ІК;
- ** $p < 0,05$ – порівняно з КП;
- *** $p < 0,05$ – порівняно з тіотриазоліном.

Під впливом таблеток, що містять МПКЕГ та кверцетин, відзначалося суттєве підвищення активності Ca^{2+} -залежної АТФ-ази – на 113% відносно тварин КП ($p \leq 0,05$). При лікуванні тіотриазоліном активність ферменту зростала на 103%, а при застосуванні краталу – на 99% відносно КП ($p \leq 0,05$), однак ступінь відновлення активності ферменту був дещо нижчим порівняно з дією таблеток, що містять МПКЕГ та кверцетин (табл. 5.6).

Враховуючи, що Ca^{2+} -залежна АТФ-аза міозину є основним ферментом актоміозинового комплексу, який забезпечує перетворення енергії АТФ у механічну роботу скорочення кардіоміоцитів, відновлення її активності під впливом досліджуваного засобу, вказує на покращення енергетичного забезпечення та функціональної здатності скоротливого апарату міокарда за умов ішемічного ушкодження.

5.1.3. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту серцевого м'яза при експериментальному адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда

Окиснювально-відновні процеси є важливою складовою метаболізму, оскільки забезпечують енергетичні потреби клітин, а також транспорт і утилізацію кисню в тканинах. У фізіологічних умовах інтенсивність утворення продуктів вільнорадикального окиснення контролюється антиоксидантною системою організму, що підтримує баланс між процесами прооксидантної та антиоксидантної дії [68]. У нормально функціонуючих клітинах рівень продуктів вільнорадикального окиснення залишається низьким, незважаючи на наявність субстратів для перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про ефективність антиоксидантного захисту [68].

Відомо, що гіпоксія, яка супроводжує розвиток інфаркту міокарда, призводить до активації вільнорадикального окиснення та ушкодження кардіоміоцитів. Важливу роль у захисті тканин від оксидативного стресу відіграють антиоксидантні ферменти,

зокрема супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) та система глутатіону [68]. СОД каталізує дисмутацію супероксидного аніон-радикалу з утворенням перекису водню і молекулярного кисню, тоді як КАТ забезпечує розщеплення перекису водню до води та кисню. Відновлений глутатіон (ВГ) також бере участь у нейтралізації активних форм кисню, зокрема гідроксильних радикалів, запобігаючи ушкодженню клітинних структур. З метою оцінки інтенсивності процесів ПОЛ у роботі також визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК), які є ранніми продуктами вільнорадикального окиснення ліпідів.

При інфаркті міокарда на 7 добу експерименту активувалися процеси ПОЛ як в гомогенаті міокарда, так і в сироватці крові. Про це свідчило підвищення рівня ДК на 147%, зниження вмісту ВГ на 23% та зменшення активності ферментів антиоксидантного захисту: КАТ на 24%, СОД – на 38% у гомогенаті міокарда в порівнянні з інтактними тваринами ($p \leq 0,05$) (табл. 5.7).

У крові рівень ДК підвищувався на 33%, тоді як вміст ВГ знижувався на 65%. Одночасно відзначалося зменшення активності КАТ на 16% та СОД на 50% порівняно з інтактними тваринами ($p \leq 0,05$) (табл. 5.7).

При введенні таблеток, що містять МПКЕГ та кверцетин, показники ПОЛ достовірно нормалізувалися та наближалися до рівня інтактних тварин. Так, у гомогенаті міокарда рівень ДК знижувався на 51%, вміст ВГ підвищувався на 21%, активність каталази – на 23%, а СОД – на 54% відносно КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.7). У крові тварин рівень ДК знижувався на 23%, вміст ВГ підвищувався на 147%, а активність КАТ та СОД зростала відповідно на 17% та 88% порівняно з тваринами КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.7).

При лікуванні тіотриазоліном у гомогенаті міокарда рівень ДК знижувався на 27%, вміст ВГ підвищувався на 8%, активність КАТ – на 12%, а СОД – на 43% відносно КП ($p \leq 0,05$).

Показники перекисного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи у щурів при адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда (7 доба, $M \pm m$, $n = 10$)

Показник	Умови експерименту				
	ІК	КП	Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	Таблетки тіотриазолін, 50 мг/кг	Таблетки, кртал, 200 мг/кг
Гомогенат міокарда					
ДК, мкмоль/г	0,36±0,04	0,89±0,06*	0,44±0,01**/***	0,65±0,03*/**	0,59±0,02*/**
ВГ, нмоль/мг	37,1±1,15	28,5±1,08*	34,5±1,15**	30,7±1,51*	31,0±1,21*
Каталаза, H_2O_2 /хв.·мг білка	0,34±0,02	0,26±0,01*	0,32±0,02**	0,29±0,02	0,30±0,02
СОД, ум. од./мг білка	1,68±0,02	1,05±0,03*	1,62±0,02**/***	1,50±0,03*/**	1,48±0,01*/**
Кров тварини					
ДК, мкмоль/мл	14,9±0,15	19,8±0,13*	15,2±0,11**/***	16,5±0,12*/**	17,1±0,11*/**
ВГ, нмоль/мг Нв	4,8±0,24	1,7±0,18*	4,2±0,10**/***	3,6±0,14*/**	3,2±0,12*/**
Каталаза, H_2O_2 /хв.·мл	3,44±0,13	2,89±0,15*	3,38±0,12**	3,13±0,17	2,98±0,13
СОД, ум. од./мл	0,80±0,02	0,40±0,05*	0,75±0,04**	0,57±0,02*	0,61±0,03*

Примітки:

- * $p < 0,05$ – порівняно з ІК;
- ** $p < 0,05$ – порівняно з КП;
- *** $p < 0,05$ – порівняно з тіотриазоліном.

У крові тварин рівень ДК зменшувався на 17%, вміст ВГ підвищувався на 112%, активність КАТ – на 8%, а СОД – на 43% відносно показників тварин без лікування ($p \leq 0,05$) (табл. 5.7).

При застосуванні краталу також відзначалося покращення показників антиоксидантної системи, однак ступінь їх нормалізації був менш вираженим. Так, у гомогенаті міокарда рівень ДК знижувався на 34%, вміст ВГ підвищувався на 9%, активність КАТ – на 15%, а СОД – на 41% відносно КП ($p \leq 0,05$). У крові тварин рівень ДК зменшувався на 14%, вміст ВГ підвищувався на 88%, активність каталази – на 3%, а СОД – на 53% відносно групи КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.7).

Таким чином, таблетки з МПКЕГ та кверцетином проявляють виражену антиоксидантну дію, що супроводжується зниженням інтенсивності ПОЛ та активацією ферментативної ланки антиоксидантної системи, і за ефективністю не поступаються препаратам порівняння.

Наступним етапом експерименту було визначення ТБК-АП та ШО у міокарді та сироватці крові щурів на 7 добу моделювання ІМ (табл. 5.8).

Так, на 7 добу спостерігалось посилення процесів ПОЛ. Зокрема, у гомогенаті міокарда рівень ТБК-АП підвищувався на 122%, а вміст ШО – на 38%. У сироватці крові відзначалося підвищення рівня ТБК-АП на 51% та ШО – на 48% відносно інтактних тварин ($p \leq 0,05$) (табл. 5.8).

При введенні таблеток, що містять МПКЕГ та кверцетин, відзначалося достовірне зниження інтенсивності ПОЛ. Так, у гомогенаті міокарда рівень ТБК-АП знижувався на 53%, а вміст ШО – на 19%. У сироватці крові рівень ТБК-АП зменшувався на 26%, а вміст ШО – на 29% відносно тварин КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.8).

Під впливом тіотриазоліну у гомогенаті міокарда рівень ТБК-АП зменшувався на 48%, а вміст ШО – на 4%. У сироватці крові відповідні показники знижувалися на 22% та 24% відносно КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Вміст ТБК-АП та шиффових основ у міокарді та сироватці крові щурів при
адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда
(7 доба, $M \pm m$, $n = 10$)**

Показник	Експериментальні групи				
	ІК	КП	Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	Таблетки тіотриазолін, 50 мг/кг	Таблетки, кратал, 200 мг/кг
Гомогенат міокарда					
ТБК-АП, мкмоль/г білка	1,25±0,07	2,78±0,15*	1,30±0,13**	1,45±0,10**	1,82±0,10 **
ШО, мкмоль/г	56,0±3,81	77,0±2,03*	62,6±1,15**/ ***	73,6±2,04*	70,1±1,35 *
Сироватка крові					
ТБК-АП, мкмоль/л	4,3±0,27	6,5±0,12*	4,8±0,15**	5,1±0,18*/ **	4,9±0,13* / **
ШО, мкмоль/мл	67,0±2,6	99,0±2,0*	70,2±2,5**	75,0±2,7**	76,8±1,4* *

Примітки:

1. * $p < 0,05$ – порівняно з ІК;
2. ** $p < 0,05$ – порівняно з КП;
3. *** $p < 0,05$ – порівняно з тіотриазоліном.

При застосуванні краталу також спостерігалось зменшення інтенсивності ПОЛ. Так, у гомогенаті міокарда рівень ТБК-АП знижувався на 35%, а вміст ШО – на 9%. У сироватці крові рівень ТБК-АП зменшувався на 25%, а вміст ШО – на 22% відносно КП ($p \leq 0,05$) (табл. 5.8).

Отримані результати свідчать, що таблетки з МПКЕГ та кверцетином проявляють виражену антиоксидантну дію, яка супроводжується пригніченням процесів ПОЛ у міокарді та сироватці крові і за ефективністю не поступаються препаратам порівняння. Це підтверджує здатність досліджуваного засобу обмежувати розвиток оксидативного стресу та сприяти стабілізації мембран кардіоміоцитів за

умов ішемічного ушкодження міокарда.

5.1.4. Вплив таблеток з моркви посівної коренеплідів екстрактом густим та кверцетином на маркер прогнозу кардіоваскулярної патології

Упродовж останніх років значна увага приділяється дослідженню біомаркера ST2 як інформативного показника патофізіологічних змін у міокарді. Визначення його концентрації розглядається як перспективний підхід для оцінки ефективності кардіопротекторної терапії, а також для діагностики та прогнозування перебігу кардіоваскулярних захворювань.

Білок ST2 належить до родини рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1) [61]. Він представлений двома основними формами: трансмембранною (ST2L), яка локалізується на поверхні клітин і бере участь у передачі внутрішньоклітинних сигналів, та розчинною формою (sST2), що циркулює у кровотоці. Відомо, що лігандом рецептора ST2 є інтерлейкін-33 (IL-33), який бере участь у регуляції запальних реакцій і має кардіопротекторні властивості.

Взаємодія IL-33 з трансмембранною формою рецептора ST2L забезпечує реалізацію кардіопротекторних ефектів, зокрема обмеження ушкодження міокарда та пригнічення процесів патологічного ремоделювання. Натомість розчинна форма sST2 виконує роль рецептора-«пастки», зв'язуючи IL-33 у кровотоці та блокуючи передачу захисного сигналу [61].

Підвищення концентрації ST2 у крові спостерігається при ішемічному ушкодженні міокарда та асоціюється з прогресуванням структурно-функціональних змін серцевого м'яза. Водночас зниження рівня цього маркера під впливом кардіопротекторної терапії розглядається як важливий показник ефективності фармакологічної корекції патологічних процесів у міокарді.

Аналіз отриманих результатів показав, що підвищення концентрації тропоніну I, який є патогномонічним біомаркером гострого інфаркту міокарда, супроводжується статистично достовірним зростанням рівня розчинної ізоформи рецептора ST2 (sST2) у плазмі крові щурів з експериментальним інфарктом міокарда (табл. 5.9).

Аналіз результатів, наведених у табл. 5.9, свідчить, що моделювання адреналін-гідрокортизонового ІМ супроводжувалося вираженим ушкодженням міокарда, про що свідчило статистично достовірне підвищення рівнів кардіоспецифічних біомаркерів у групі КП. Зокрема, активність серцевого ізоферменту креатинфосфокінази МВ-фракції (МВ-КФК) зростала у 3,8 раза порівняно з ІК ($0,19 \pm 0,01$ проти $0,05 \pm 0,002$ ммоль/л/год; $p < 0,05$).

Таблиця 5.9

Вплив таблеток із густим екстрактом плодів моркви посівної та кверцетином на кардіальні біомаркери при адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда (7 доба, $M \pm m$, $n = 10$)

Групи тварин (n=10)	МВ-КФК, ммоль/л/год	Тропонін I, нг/мл	sST2, нг/мл	% тварин, які вижили
ІК	$0,05 \pm 0,002$	$0,24 \pm 0,03$	$11,3 \pm 0,6$	-
КП	$0,19 \pm 0,01^*$	$1,81 \pm 0,03^*$	$47,2 \pm 1,2^*$	40
Таблетки з МПКЕГ та кверцетином, 200 мг/кг	$0,07 \pm 0,002^{**/\#}$	$0,35 \pm 0,01^{**/\#}$	$21,7 \pm 0,7^{**/\#}$	80
Таблетки тіотриазолін, 50 мг/кг	$0,09 \pm 0,001^{**}$	$0,94 \pm 0,04^{**}$	$36,8 \pm 1,1^{**}$	50
Таблетки кратал, 200 мг/кг	$0,08 \pm 0,002^{**}$	$0,78 \pm 0,03^{**}$	$34,2 \pm 1,4^{**}$	60

Примітки:

1. * $p < 0,05$ – порівняно з ІК;
2. ** $p < 0,05$ – порівняно з КП;
3. # $p < 0,05$ – порівняно з тіотриазоліном.

Одночасно відзначалося суттєве підвищення концентрації тропоніну I — у 7,5 раза ($1,81 \pm 0,03$ проти $0,24 \pm 0,03$ нг/мл; $p < 0,05$), що підтверджує розвиток значного ушкодження кардіоміоцитів.

Паралельно зростала концентрація прогностичного маркера серцево-судинної патології sST2: у тварин із модельним інфарктом міокарда цей показник підвищувався більш ніж у 4 рази порівняно з інтактною групою ($47,2 \pm 1,2$ проти $11,3 \pm 0,6$ нг/мл; $p < 0,05$). Поряд із біохімічними змінами відзначалося зниження виживаності тварин до 40 %, що свідчить про тяжкість модельованої патології.

Введення щурам таблеток з МПКЕГ та кверцетином супроводжувалося вираженим кардіопротекторним ефектом. Це проявлялося достовірним зниженням активності МВ-КФК до $0,07 \pm 0,002$ ммоль/л/год, що на 63 % менше порівняно з групою КП ($p < 0,05$). Одночасно концентрація тропоніну I зменшувалася до $0,35 \pm 0,01$ нг/мл, тобто більш ніж у 5 разів відносно нелікованих тварин з інфарктом міокарда. Рівень маркера sST2 також істотно знижувався і становив $21,7 \pm 0,7$ нг/мл, що майже у 2,2 рази менше порівняно з групою КП. Важливо, що застосування досліджуваного препарату супроводжувалося підвищенням виживаності тварин до 80 %.

Порівняльний аналіз із референтними кардіопротекторними препаратами показав, що тіотриазолін та кратал також сприяли зниженню рівнів досліджуваних біомаркерів, проте їх ефективність була менш вираженою. Так, при застосуванні тіотриазоліну активність МВ-КФК становила $0,09 \pm 0,001$ ммоль/л/год, рівень тропоніну I - $0,94 \pm 0,04$ нг/мл, а концентрація sST2 - $36,8 \pm 1,1$ нг/мл, при цьому виживаність тварин досягала 50 %. У групі краталу ці показники становили відповідно $0,08 \pm 0,002$ ммоль/л/год, $0,78 \pm 0,03$ нг/мл та $34,2 \pm 1,4$ нг/мл, а виживаність тварин - 60 %.

Звертає на себе увагу, що зміни концентрації sST2 корелювали з рівнем виживаності тварин у дослідних групах. Зокрема, нижчі значення цього маркера супроводжувалися більш високими показниками виживаності експериментальних тварин. Це підтверджує прогностичну значущість sST2 як біомаркера тяжкості ушкодження міокарда та ефективності кардіопротекторної терапії.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що одним із важливих механізмів кардіопротекторної дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином є їх здатність знижувати рівень біохімічних маркерів ушкодження міокарда, зокрема МВ-

КФК, тропоніну I та sST2. Зменшення концентрації ST2-маркера може розглядатися як важливий показник зниження вираженості патологічних процесів у міокарді та підтверджує перспективність використання цього показника для моніторингу ефективності кардіопротекторної терапії в експериментальних і клінічних дослідженнях.

5.1.5. Патоморфологічне дослідження міокарда щурів

У інтактних щурів на поздовжніх зрізах простежували доволі щільне розташування м'язових волокон, які мають вигляд єдиного масиву жмуків, орієнтовані у різних напрямках – поздовжно чи циркулярно. Розміри інтерстиціальних просторів між волокнами не значні. Вміст в них сполучнотканинних клітин невеликий. Серцеві м'язові волокна звичайні за товщиною, рівномірно профарбовані. Кардіоміоцити у волокнах розташовано послідовно один за одним. Ядра кардіоміоцитів витягнутої або овальної форми, звичайні за розміром та локалізацією. Ядра нормохромні, з чіткою хроматиною субстанцією, ядерцем. Досить чітко видно поперечну покресленість міофібрил. Повнокровність міокарда звичайна, перивазальна тканина не змінена (рис. 5.1).

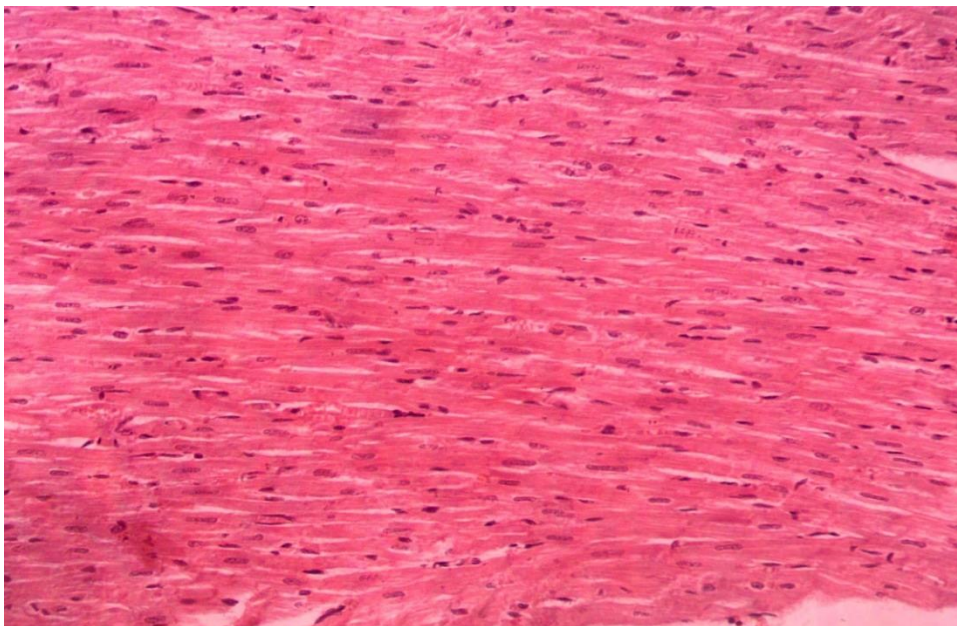


Рис. 5.1. Міокард інтактного щура. Нормальний стан серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин. x200.

За даними літератури експериментальне моделювання інфаркту міокарда у щурів морфологічно характеризується дегенерацією і дезорганізацією волокон міокарда з поділом міофібрил, в деяких випадках – некрозом, пікнотичними ядрами, цитоплазматичною вакуолізацією волокон серцевого м'яза, набряком, інфільтрацією запальних клітин і крововиливом [4].

В нашому дослідженні у тварин, яким моделювали адреналін-гідрокортизоновий інфаркт у середніх жмутках та сосочкових м'язах лівого шлуночка виявлені дрібні зони безядерної, безструктурної тканини з невеликою стрічкою деморкаційного запалення; ділянки, на яких на місці лізованих залишків фрагментів волокон видні невеликі скупчення клітин лімфоїдно-гістіоцитарного ряду, поодинокі макрофагальні клітини, набряклі клітини з крупним світлим ядром, дегенеративно змінені ядра кардіоміоцитів; ділянки некрозу, на яких формувалися гранульоми (лімфо-гістіоцитарні клітини з домішкою молодих фібробластів), що заміщують загиблі кардіоміоцити (рис. 5.2).

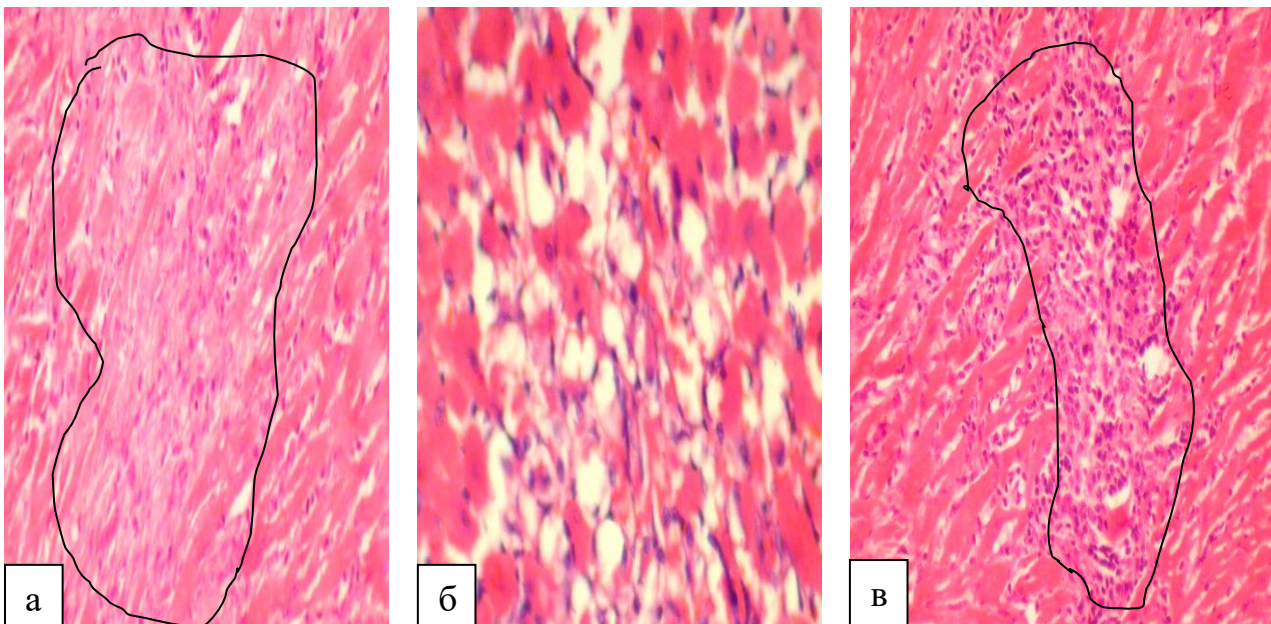


Рис. 5.2. Міокард щура з адреналін-гідрокортизоновим інфарктом: а – зона без'ядерної, безструктурної тканини (овал, x200); б – незначна інфільтрація зони некрозу макрофагами, клітинами лімфоїдногістіоцитарного ряду; залишки дегенеративно змінених ядер кардіоміоцитів (x250); в – гранульома на місці загиблих кардіоміоцитів (овал, x200). Гематоксилін-еозин.

Поza зонами деструкцій виявлено помітне коливання розміру ядер кардіоміоцитів, зменшення їх кількості, появу пікнотичних ядер. Волокна доволі часто набрякли. У межах окремих м'язових клітин чи ряду м'язових клітин, що розташовані паралельно, спостерігали літичні зміни – міоцитоліз: забарвлення ядер кардіоміоцитів виразно послаблено, міофібрили розбухли, просвітлені, поперечна покресленість не визначається, забарвлення еозином значно слабше. Строма міокарда вогнищево інфільтрована макрофагами і лімфоцитами (рис. 5.3).

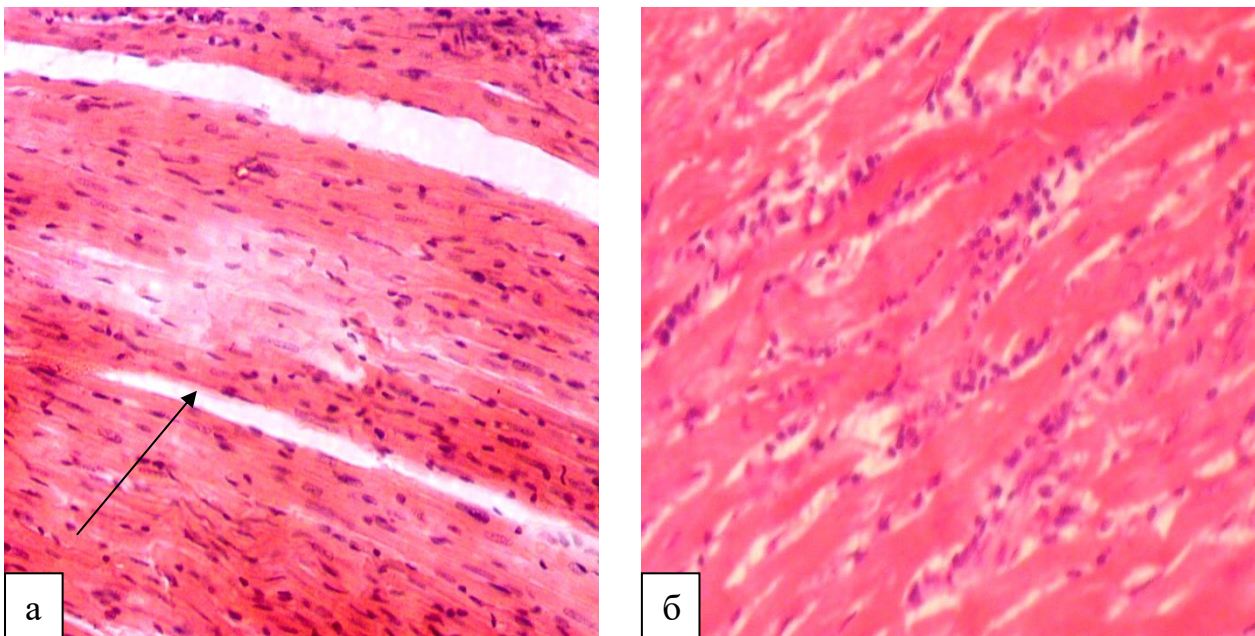


Рис. 5.3. Міокард з адреналін-гідрокортизоновим інфарктом: а – осередок міоцитолізу (x200); б – вогнищева клітинна інфільтрація стромы (x 250). Гематоксилін-еозин.

Лікувально-профілактичне введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином призводить до зменшення ознак пошкодження міокарда щурів. Відсутні були зони безядерної, безструктурної тканини. Виразніше і скоріше відбувалося відновлення зон деструкцій - більша частина їх вже не містила лізовані залишки клітин, на місці некрозу сформовані гранулеми з перевагою клітин фібробластичного ряду. Самі мікроосередки некрозу кардіоміоцитів були менші як за численністю, так і за площею зон дезорганізації. Дуже виразно зменшені ознаки міоцитолізу, змін ядер клітин не

виявлено. Відповідно значні за розміром ділянки серцевого м'яза мали нормальну структуру, поперечна покресленість міофібрил відновлена (рис. 5.4).

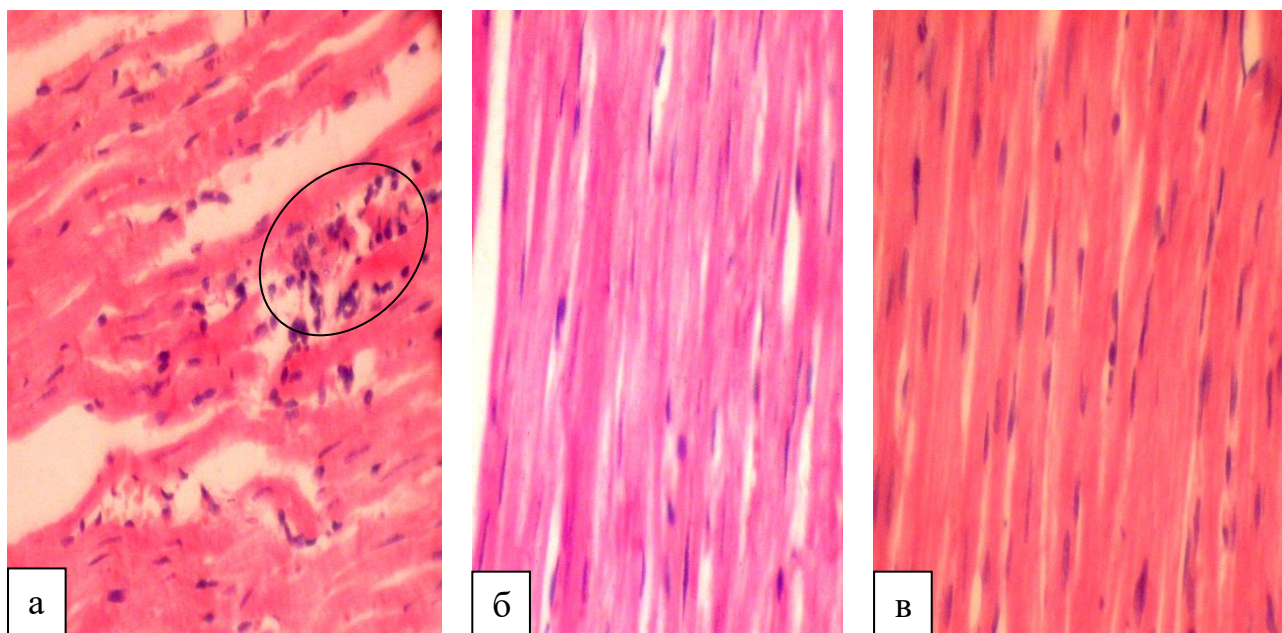


Рис. 5.4. Міокард щура з адреналін-гідрокортизоновим інфарктом після лікувально-профілактичного введення таблеток з МПКЕГ та кверцетином: а – дрібна гранулема з клітин фібробластичного ряду на місці мікроосередку некрозу (овал); б – слабкі ознаки міоцитолізу; в - нормальний стан серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин. x250.

Аналогічне введення тіотриазоліну покращує морфологічний стан міокарда щурів. Зони некрозу дрібні і нечисленні. Гранульоми, сформовані на місцях некрозу, достатньо «зрілі» - містять здебільше фіброласти різного ступеня зрілості. Дистрофічні зміни кардіоміоцитів майже не проглядалися (рис.5.5).

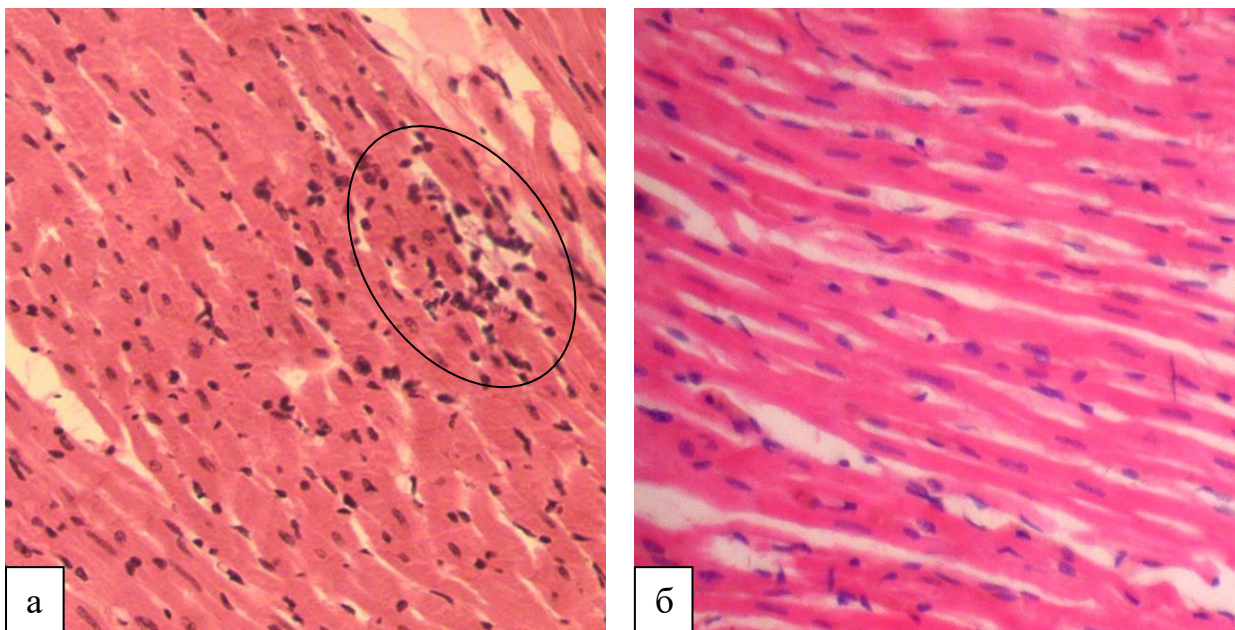


Рис. 5.5. Міокард щура з адреналін-гідрокортизоновим інфарктом після лікувально-профілактичного введення тіотриазоліну: а – гранулема з клітин фібробластичного ряду на місці осередку некрозу (овал); б – нормальний стан серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин. x250.

Після лікувально-профілактичного введення крталу також відбувалося зниження виразності ознак патології. На більшості ділянок гістоструктура серцево-м'язових волокон відновлена. Осередки некрозу менше за площиною, «заповнені» здебільше фібробластиками з домішкою лімфоцитів та гістіоцитів. Зменшена інфільтрація строми міокарда. Втім, доволі часто, переважно поблизу зон колишнього некрозу, серцево-м'язові волокна фрагментовано, міжволокневий простір дещо поширено, де-не-де видні помірні ознаки міоцитолізу (рис. 5.6).

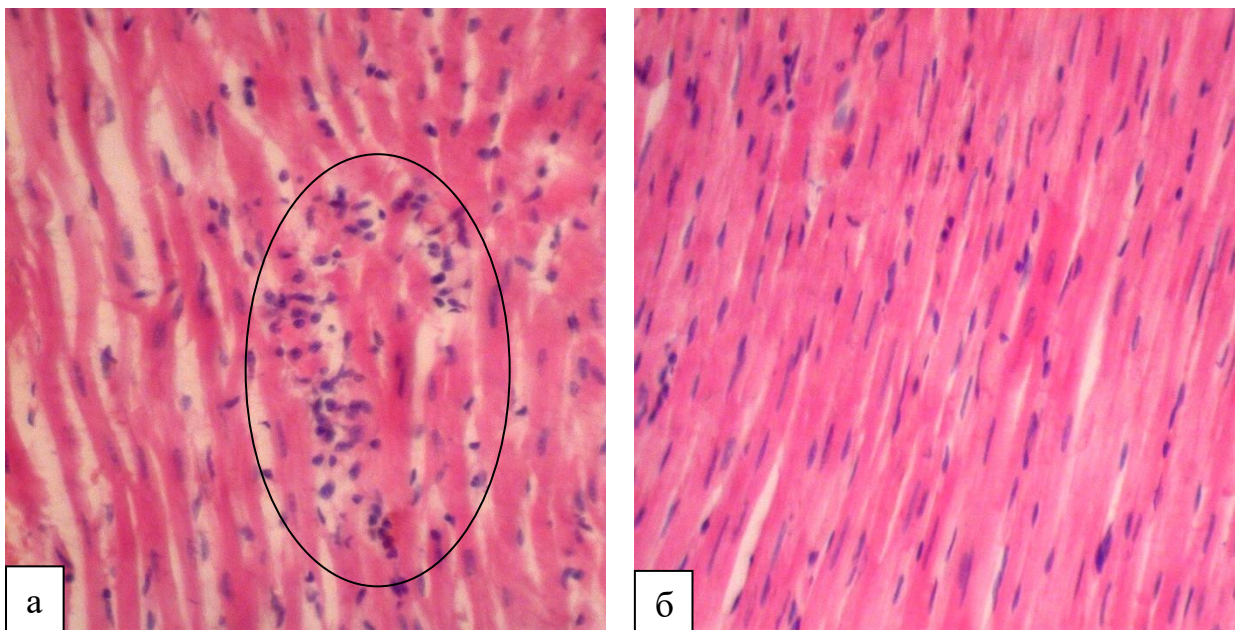


Рис. 5.6. Міокард щура з адреналін-гідрокортизоновим інфарктом після лікувально-профілактичного введення краталу: а – формування гранулеми з клітин фібробластичного ряду з домішкою лімфо-гістіоцитів на місці некрозу (овал), фрагментація волокон; б – дуже помірні ознаки міоцитолізу, в цілому нормальний стан серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин. х250.

Висновки до розділу 5

1. Встановлено, що моделювання адреналін-гідрокортизонового ІМ у щурів супроводжується розвитком виражених функціональних, метаболічних та морфологічних порушень серця, що характеризуються летальністю тварин на рівні 50%, збільшенням вагового коефіцієнта серця у 1,9 раза, розвитком тахікардії (на 13,5%), подовженням інтервалів PQ (на 24%), QRS (на 41,4%) і QT (на 12,9%), а також пригніченням кардіогемодинаміки, що проявляється зниженням систолічного артеріального тиску на 32%, ударного об'єму серця на 57% та хвилинного об'єму серця на 51% порівняно з інтактними тваринами ($p \leq 0,05$).

2. Показано, що застосування таблеток з МПКЕГ та кверцетином виявляє виражений кардіопротекторний ефект, що проявляється зниженням летальності тварин, нормалізацією електрокардіографічних показників та покращенням кардіогемодинаміки: підвищенням систолічного артеріального тиску на 38%,

ударного об'єму серця на 127%, хвилинного об'єму серця на 101% та індексу енергетичних витрат на 46% порівняно з контрольною патологією ($p \leq 0,05$).

3. Доведено, що кардіопротекторна дія досліджуваного засобу значною мірою зумовлена відновленням енергетичного метаболізму міокарда, що характеризується підвищенням вмісту АТФ на 152%, АДФ на 180%, креатинфосфату на 121%, глікогену на 357% та зниженням рівня лактату на 67% відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$), а також нормалізацією активності ферментів енергетичного обміну (підвищення активності ЦХО на 171%, МДГ на 34%, Г-6-ФДГ на 40%, СДГ на 32% при одночасному зниженні активності ЛДГ на 46%).

4. Встановлено, що адреналін-гідрокортизоновий інфаркт міокарда супроводжується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, що проявляється підвищенням рівня дієнових кон'югатів у міокарді на 147%, ТБК-АПна 122% та шиффових основ на 38% при одночасному зниженні активності ферментів антиоксидантного захисту. Застосування таблеток з МПКЕГ та кверцетином призводить до зниження інтенсивності ПОЛ (зменшення рівня ДК на 51%, ТБК-АПна 53%) та підвищення активності ферментів антиоксидантної системи (СОД на 54%, каталази на 23%) порівняно з контрольною патологією ($p \leq 0,05$).

5. Встановлено, що при адреналін-гідрокортизоновому інфаркті міокарда у щурів відзначається достовірне підвищення рівнів МВ-КФК, тропоніну I та маркера прогнозу кардіоваскулярної патології sST2. Застосування таблеток з МПКЕГ та кверцетином достовірно знижує концентрацію зазначених біомаркерів і підвищує виживаність тварин. За вираженістю кардіопротекторної дії досліджуваний препарат перевищує тіотриазолін і кртал.

6. Узагальнення отриманих результатів свідчить, що кардіопротекторна дія таблеток з МПКЕГ та кверцетином реалізується через комплексний механізм, який включає нормалізацію кардіогемодинаміки, відновлення енергетичного метаболізму та функціонального стану мітохондріального дихального ланцюга, пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів і стабілізацію мембран кардіоміоцитів; за

вираженістю фармакологічного ефекту досліджуваний засіб не поступається або перевищує препарати порівняння - тіотриазолін та кратал.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Вплив нового засобу на основі кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда. *Вісник фармації*. 2024. № 2 (108). С. 109-116. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.150> (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Чікіткіна В.В. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

2. Кононенко Т. Р., Єрьоменко Р. Ф., Чікіткіна В. В. Вивчення протиішемічної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального інфаркту міокарда у щурів. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: збірник тез VI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 16 травня 2024 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 124-125.*

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності населення та однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасної медицини [23, 66, 110, 123, 140]. Провідне місце в структурі цих захворювань посідають атеросклероз та його ускладнення, насамперед ішемічна хвороба серця й інфаркт міокарда, які зумовлюють значний рівень інвалідизації, втрати працездатності та передчасної смертності [26, 62, 138, 145]. У сучасному розумінні атеросклероз є не ізольованим порушенням ліпідного обміну, а складним багатоланковим патологічним процесом, у розвитку якого беруть участь дисліпідемія, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, порушення судинної реактивності, локальне асептичне запалення та ремоделювання судинної стінки [9, 30, 41, 43, 70, 71, 101]. Саме тому сучасна фармакологічна корекція атеросклерозу повинна бути спрямована не лише на нормалізацію ліпідного профілю крові, а й на комплексний вплив на ключові ланки патогенезу [7].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває пошук нових лікарських засобів, здатних поєднувати гіполіпідемічну, антиоксидантну, ендотеліопротекторну, вазотропну та кардіопротекторну активність [6]. Патогенетично обґрунтованим у цьому аспекті є застосування препаратів рослинного походження, багатокomпонентний склад яких дозволяє реалізувати мультитаргетний фармакологічний ефект [27, 103, 112, 153].

Саме з таких позицій було обґрунтовано створення комбінованого препарату на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину. Вибір зазначених компонентів ґрунтується на сучасних уявленнях про можливості застосування рослинних біологічно активних сполук для фармакологічної корекції порушень ліпідного обміну, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції — ключових патогенетичних ланок розвитку атеросклерозу та пов'язаних із ним серцево-судинних ускладнень.

Морква посівна (*Daucus carota subsp. sativus L.*) є цінним джерелом широкого спектра біологічно активних речовин, серед яких особливе значення мають фенольні сполуки, каротиноїди, флавоноїди, вітаміни, органічні кислоти та мікроелементи [31, 56]. Дані сполуки характеризуються вираженими антиоксидантними властивостями, здатністю стабілізувати клітинні мембрани, модулювати метаболічні процеси та підтримувати функціональний стан судинної стінки. У літературі наведено численні відомості про те, що екстракти моркви посівної можуть пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів, зменшувати накопичення атерогенних ліпопротеїнів та сприяти нормалізації ліпідного профілю крові [85, 89]. Крім того, біологічно активні компоненти моркви здатні позитивно впливати на енергетичний метаболізм клітин та підвищувати стійкість тканин до дії оксидативного стресу, що має важливе значення в умовах розвитку серцево-судинної патології [105].

Кверцетин належить до найбільш досліджених природних флавоноїдів і широко привертає увагу дослідників у зв'язку з його вираженою фармакологічною активністю. За даними численних експериментальних і клінічних досліджень, кверцетин проявляє антиоксидантну, протизапальну, ендотеліопротекторну, вазодилаторну та кардіопротекторну дію [29, 104, 115, 154]. Він здатний ефективно нейтралізувати активні форми кисню, пригнічувати процеси ліпопероксидації, підвищувати біодоступність оксиду азоту та зменшувати вираженість ендотеліальної дисфункції. Встановлено також, що кверцетин може впливати на метаболізм ліпідів, знижувати рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та пригнічувати окиснювальну модифікацію атерогенних ліпопротеїнів, що відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу [45, 81, 86, 91]. Крім того, цей флавоноїд здатний стабілізувати мембрани кардіоміоцитів, зменшувати ступінь ішемічного ушкодження міокарда та покращувати функціональний стан серцево-судинної системи в умовах експериментальної ішемії.

Разом із тим одним із істотних обмежень фармакологічного застосування кверцетину є його низька розчинність у водному середовищі та, відповідно, обмежена біодоступність при введенні в організм. Це зумовлює необхідність використання сучасних фармацевтичних підходів, спрямованих на підвищення його розчинності та

швидкості вивільнення з лікарської форми. Одним із таких підходів є застосування технології твердих дисперсій, яка дозволяє покращити розчинність малорозчинних сполук, підвищити їх біодоступність та потенціювати фармакологічну активність. Використання цієї технології у складі комбінованого препарату створює передумови для більш повної реалізації біологічного потенціалу кверцетину та посилення його терапевтичного ефекту.

Таким чином, поєднання густого екстракту коренеплідів моркви посівної з кверцетином у складі комбінованого препарату є патогенетично обґрунтованим. Очікується, що взаємодія біологічно активних компонентів рослинного екстракту з флавоноїдом кверцетином забезпечить комплексний вплив на основні механізми розвитку атеросклерозу, включаючи корекцію порушень ліпідного обміну, зниження інтенсивності оксидативного стресу, покращення функціонального стану ендотелію та підвищення стійкості міокарда до ішемічного ушкодження. Саме ці передумови визначили доцільність подальшого експериментального вивчення фармакологічних властивостей створеного комбінованого засобу.

З огляду на це дисертаційне дослідження було побудоване за принципом послідовного обґрунтування доцільності створення комбінованого препарату та комплексної оцінки його фармакологічних властивостей. Такий підхід передбачав проведення скринінгових досліджень з визначення оптимального складу та умовно-терапевтичної дози препарату, оцінку його біологічної безпечності у системі *in vitro*, вивчення вазорелаксантиї активності, дослідження антиатерогенних властивостей на моделі холестеринового атеросклерозу у кролів та кардіопротекторної дії на моделі адреналін-гідрокортизонового інфаркту міокарда у щурів. Послідовність і логічна завершеність цих етапів дали змогу не лише встановити наявність у препарату вираженої фармакологічної активності, а й простежити взаємозв'язок між його метаболічними, функціональними, біохімічними та морфологічними ефектами.

На першому етапі роботи було проведено скринінгове обґрунтування складу препарату та визначено його умовно-терапевтичну дозу. Встановлено, що тверді дисперсії кверцетину з колідом-30 забезпечують більш виражену гіполіпідемічну

активність порівняно з нативним кверцетином і його дисперсіями з манітом. Отриманий результат свідчить, що використання колідону-30 є доцільним фармацевтичним підходом до підвищення біодоступності кверцетину та посилення його фармакологічної дії у складі комбінованого препарату. Отже, вже на початковому етапі дослідження було доведено, що ефективність засобу визначається не лише природою активних компонентів, а й раціонально обраною лікарською формою.

На моделі експериментальної гіперліпідемії у щурів у тварин групи контрольної патології встановлено підвищення рівня загального холестеролу та тригліцеридів у 1,9–2,1 раза порівняно з інтактними тваринами. На цьому тлі застосування досліджуваного препарату в дозі 200 мг/кг супроводжувалося достовірним зниженням рівня загального холестеролу на 35,3 %, тригліцеридів — на 36,1 %, а холестеролу ліпопротеїнів низької щільності — на 26,5 % порівняно з контрольною патологією. За вираженістю гіполіпідемічного ефекту препарат не поступався симвастатину, таблеткам нікотинової кислоти та настойці «Равісол». Це дало підстави обґрунтувати дозу 200 мг/кг як умовно-терапевтичну для подальших поглиблених фармакологічних досліджень.

Значення цих даних полягає в тому, що досліджуваний препарат уже на етапі скринінгу продемонстрував здатність впливати одночасно на холестеролову і тригліцеридну ланки порушеного ліпідного обміну. Такий ефект є принципово важливим, оскільки в патогенезі атеросклерозу значення має не лише ізольоване підвищення окремих ліпідних показників, а загальна атерогенна спрямованість ліпідного профілю. Співставність ефекту препарату з дією засобів порівняння свідчить, що його не можна розглядати лише як допоміжний рослинний засіб із помірною активністю. Навпаки, вже на цьому етапі він продемонстрував самостійний гіполіпідемічний потенціал, що створило наукове підґрунтя для подальшого вивчення його антиатерогенних властивостей.

Для оцінки цитотоксичної дії нових лікарських засобів широко застосовують методи клітинних культур, зокрема використання фібробластів лінії L929 [32, 37, 118]. Тому, наступним етапом стало дослідження біологічної безпечності препарату в

системі *in vitro*. Для нового комбінованого препарату рослинного походження цей блок має принципове значення, оскільки наявність фармакологічної активності повинна поєднуватися з доведеною біологічною сумісністю. У дослідженнях на культурі клітин фібробластів лінії L929 встановлено, що препарат у концентраціях 100–200 мг/мл не проявляє цитотоксичної дії. Життєздатність клітин після інкубації з препаратом становила 98,4–98,8 %, тоді як у інтактній культурі — 99,2 %. Морфологічна оцінка не виявила ознак ушкоджувальної дії: зберігалися структура клітинного моношару, типові міжклітинні контакти та характерний вигляд клітин. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення статистично значуще не змінювалося, що свідчить про відсутність вираженого негативного впливу на внутрішньоклітинний метаболізм.

У тесті «подряпини» препарат також не пригнічував процесів клітинної міграції та проліферації. В інтактній культурі приблизно 50 % закриття дефекту відзначалося через 24 години, а через 48 годин зберігалось близько 30 % незаповненої поверхні; подібна динаміка спостерігалася і за наявності досліджуваного засобу. Це свідчить, що препарат не чинить несприятливого впливу на репаративні процеси та може розглядатися як біологічно сумісний. Отже, дослідження *in vitro* не лише виключили цитотоксичний характер дії препарату, а й підтвердили, що його подальші позитивні ефекти не є наслідком неспецифічного пригнічення клітинної активності, а відображають справжню регуляторну фармакологічну дію.

Важливим етапом роботи стало дослідження вазорелаксантної активності препарату, оскільки порушення судинної реактивності та ендотеліальна дисфункція належать до ранніх функціональних проявів атеросклерозу. На моделі ізольованих фрагментів аорти кролика встановлено, що препарат виражено пригнічує норадреналін-індуковане скорочення судинної стінки. При попередній інкубації ступінь пригнічення вазоконстрикції перевищував 80 %, що свідчить про виражений вазорелаксантний ефект. При цьому комбінований препарат перевищував ефект чистого кверцетину приблизно у 2,0 раза при введенні після норадреналіну та у 1,7–1,8 раза при попередній інкубації.

Ці результати свідчать, що у складі комбінованого засобу фармакологічний потенціал кверцетину не лише зберігається, а й, імовірно, посилюється за рахунок взаємодії з компонентами екстракту моркви посівної. Саме ця перевага над кверцетином як окремою сполукою є важливим аргументом на користь комбінованого складу препарату. З патогенетичної точки зору встановлений вазорелаксантий ефект доповнює гіполіпідемічну дію функціональним судинним компонентом, що істотно підсилює загальний антиатерогенний потенціал препарату. Іншими словами, досліджуваний засіб здатний впливати не лише на метаболічні передумови атерогенезу, а й на функціональний стан судинної стінки.

Поглиблене вивчення антиатерогенних властивостей препарату проведено на моделі холестеринового атеросклерозу у кролів. У тварин групи контрольної патології спостерігалось виражене порушення ліпідного профілю: рівень загального холестеролу зростав на 91 %, тригліцеридів — на 384 %, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності — на 119 % порівняно з інтактними тваринами. Одночасно рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності знижувався на 35 %, що свідчило про формування вираженої атерогенної дисліпідемії. На цьому тлі лікувально-профілактичне введення таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином у дозі 200 мг/кг супроводжувалося вираженим гіполіпідемічним ефектом: рівень загального холестеролу знижувався на 38,3 %, тригліцеридів — на 37,4 %, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності — на 45,7 %, а коефіцієнт атерогенності зменшувався у 2,9 раза порівняно з контрольною патологією. За вираженістю цього ефекту досліджуваний препарат не поступався симвастатину, перевищував нікотинову кислоту за впливом на загальний холестерол і ХС-ЛПНЩ та перевищував настойку «Равісол» за більшістю показників ліпідного спектра.

Значення цих результатів полягає в тому, що препарат впливає одночасно на основні атерогенні ланки порушеного ліпідного обміну. Особливо показовим є зниження коефіцієнта атерогенності у 2,9 раза, що свідчить не про часткову, а про системну корекцію атерогенного потенціалу плазми крові. Отримані дані переконливо доводять, що препарат чинить не локальний, а комплексний вплив на

порушений ліпідний гомеостаз. Саме тому його антиатерогенну дію слід розглядати як самостійну і фармакологічно значущу, а не похідну від окремих допоміжних ефектів рослинних компонентів.

Важливим результатом проведеного дослідження стало встановлення впливу досліджуваного препарату на активність ліпопротеїнліпази. На тлі його введення активність цього ферменту підвищувалася на 65,8 % порівняно з групою контрольної патології. З огляду на ключову роль ліпопротеїнліпази у гідролізі тригліцеридів у складі хіломікронів і ліпопротеїнів дуже низької щільності, виявлений ефект має принципове значення для пояснення гіполіпідемічної дії препарату. Активація ліпопротеїнліпази свідчить, що досліджуваний засіб впливає не лише на кінцеві показники ліпідного спектра крові, а й на одну з провідних ферментативно-регуляторних ланок метаболізму тригліцеридів. Це, у свою чергу, сприяє посиленню катаболізму тригліцерид-збагачених ліпопротеїнів, зменшенню їх циркуляції в крові та, відповідно, зниженню атерогенного навантаження на судинну стінку.

Отриманий результат є особливо важливим у контексті загальної патогенетичної концепції дослідження, оскільки дозволяє пояснити встановлене зниження рівня тригліцеридів не лише як емпірично зафіксований фармакологічний ефект, а як наслідок цілеспрямованого впливу препарату на один із ключових механізмів ліпідного гомеостазу. Таким чином, дія препарату набуває більш глибокого біохімічного обґрунтування і не обмежується лише феноменологічним описом змін ліпідного профілю. Виявлена активація ліпопротеїнліпази підтверджує, що препарат здатний модулювати метаболічні процеси на ферментативному рівні, що суттєво посилює доказовість одержаних результатів і наукову цінність роботи загалом.

Крім того, підвищення активності ліпопротеїнліпази слід розглядати як один із важливих компонентів комплексної антиатерогенної дії препарату, оскільки ефективна утилізація тригліцеридів є необхідною передумовою зменшення атерогенного потенціалу плазми крові. У поєднанні з виявленим зниженням рівнів загального холестеролу, тригліцеридів та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності це свідчить, що досліджуваний препарат забезпечує не ізольовану корекцію

окремих біохімічних показників, а чинить системний нормалізуючий вплив на порушений ліпідний обмін. Саме тому встановлений вплив на активність ліпопротеїніпази переводить інтерпретацію отриманих даних із описового рівня на механістичний, що істотно посилює патогенетичне обґрунтування гіполіпідемічної та антиатерогенної дії досліджуваного засобу. Не менш важливою складовою антиатерогенної дії препарату є його антиоксидантний ефект. В умовах холестеринового атеросклерозу у кролів відзначалося підвищення рівня малонового діальдегіду та окиснених ліпопротеїнів низької щільності, що відображало активацію процесів перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації атерогенних ліпопротеїнів. На тлі введення препарату рівень МДА знижувався з $7,02 \pm 0,32$ до $4,01 \pm 0,23$ нмоль/мл, тобто на 42,9 %, а концентрація oxLDL — з $92,8 \pm 3,7$ до $56,9 \pm 2,8$ Од/л, тобто на 38,7 %. За впливом на ці показники препарат перевищував нікотинову кислоту та настойку «Равісол» і був зіставним із симвастатином.

З патогенетичної точки зору ці результати мають особливу вагу. OxLDL є одним із центральних медіаторів атерогенезу, оскільки ушкоджують ендотелій, сприяють накопиченню макрофагів у судинній стінці, прискорюють формування пінистих клітин і підтримують локальне запалення. Тому зниження їхнього рівня під впливом препарату означає послаблення одного з ключових механізмів прогресування атеросклерозу. Виражене зменшення рівня МДА, у свою чергу, свідчить про системне пригнічення ліпопероксидації. Саме це дозволяє розглядати антиоксидантний ефект препарату як один із центральних механізмів його антиатерогенної дії.

Позитивний вплив препарату встановлено і щодо функціонального стану ендотелію. У тварин із холестериновим атеросклерозом спостерігалось зниження рівня оксиду азоту та підвищення концентрації ендотеліну-1, що свідчило про розвиток ендотеліальної дисфункції з переважанням вазоконстрикторних механізмів. На тлі введення досліджуваного препарату рівень NO підвищувався з $16,0 \pm 1,5$ до $33,6 \pm 1,8$ мкмоль/л, тобто у 2,1 раза, а рівень ендотеліну-1 знижувався з $4,86 \pm 0,26$ до $2,84 \pm 0,17$ пг/мл, тобто на 41,6 %. Це свідчить про нормалізацію вазоактивного балансу та суттєве покращення функціонального стану ендотелію.

Відновлення NO/ендотелінового співвідношення має надзвичайно важливе значення, оскільки саме воно відображає ступінь ендотеліальної дисфункції. Підвищення біодоступності оксиду азоту забезпечує вазодилататорний, антитромботичний та ендотеліопротекторний ефекти. Зниження рівня ендотеліну-1, навпаки, свідчить про послаблення вазоконстрикторного і проатерогенного впливу на судинну стінку. У поєднанні з установленою вазорелаксатною активністю це дає підстави розглядати препарат як засіб із вираженим ендотеліопротекторним ефектом. Саме ця складова має особливе значення для уповільнення ранніх стадій атерогенезу.

Гістологічний аналіз тканин є одним із основних методів оцінки морфологічних змін у серцевому м'язі [92, 98, 107]. Одержані біохімічні та функціональні результати були підтверджені морфологічно. У тварин контрольної патології в аорті відзначалися потовщення інтими, дезорганізація ендотеліального шару, ліпідна інфільтрація, формування пінистих клітин і початкових атеросклеротичних бляшок. У тварин, які отримували препарат, ці зміни були суттєво менш вираженими: зменшувалася товщина інтими, краще зберігалася цілісність ендотеліального шару, знижувалася інтенсивність ліпідної інфільтрації та кількість пінистих клітин. Морфологічне підтвердження має принципове значення, оскільки доводить, що препарат впливає не лише на лабораторні маркери, а реально гальмує структурне прогресування атеросклеротичного процесу. На підставі отриманих експериментальних результатів та аналізу даних літератури можна запропонувати узагальнений механізм антиатерогенної дії таблеток з МПКЕГ та кверцетином (рис. 6.1).

Після доведення антиатерогенної активності препарату закономірним стало дослідження його кардіопротекторних властивостей на моделі адреналін-гідрокортизонового інфаркту міокарда у щурів. Встановлено, що на тлі введення препарату виживаність тварин підвищувалася на 28–32 % порівняно з групою контрольної патології. Цей інтегральний показник має особливу вагу, оскільки відображає сумарний позитивний вплив препарату на перебіг експериментального ушкодження міокарда.



Рис. 6.1. Механізми антиатерогенної дії таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином.

Однією з провідних ланок кардіопротекторної дії препарату був його вплив на енергетичний обмін серцевого м'яза. Під дією препарату вміст АТФ збільшувався на 152 %, АДФ — на 180 %, креатинфосфату — на 121 %, глікогену — на 357 %, тоді як рівень лактату знижувався на 67 %. Одночасно активність цитохромоксидази підвищувалася на 171 %, малатдегідрогенази — на 34 %, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази — на 40 %, сукцинатдегідрогенази — на 32 %, а активність лактатдегідрогенази знижувалася на 46 %. Це свідчить про відновлення аеробного енергетичного обміну, покращення функціонального стану мітохондрій і зменшення вираженості ішемічного метаболічного дефіциту в кардіоміоцитах. Отже, препарат чинить глибокий метаболічний кардіопротекторний ефект.

Важливим компонентом кардіопротекторної дії був антиоксидантний ефект у міокарді. Під впливом препарату рівень дієнових кон'югатів знижувався на 51 %, ТБК-активних продуктів — на 53 %, тоді як активність супероксиддисмутази підвищувалася на 54 %, а каталази — на 23 %. Це свідчить про зменшення інтенсивності вільнорадикальних процесів у серцевому м'язі та активацію ферментативної антиоксидантної системи. Таким чином, антиоксидантний ефект препарату реалізується не лише на рівні судинної стінки, а й безпосередньо у тканині міокарда, що ще раз підкреслює системний характер його дії.

Додатковим підтвердженням кардіопротекторної активності препарату стало зниження рівнів кардіоспецифічних біомаркерів — МВ-КФК, тропоніну I та sST2. Це свідчить про обмеження глибини ушкодження кардіоміоцитів. Особливо цінним є зниження рівня sST2, оскільки цей маркер відображає не лише гостре ушкодження, а й стрес міокарда та потенціал несприятливого ремоделювання. Морфологічно у тварин, які отримували препарат, відзначалося краще збереження структури кардіоміоцитів, менша вираженість дистрофічних змін, зниження ступеня інтерстиціального набряку та покращення стану мікроциркуляторного русла. Таким чином, кардіопротекторна дія препарату має біохімічне, функціональне та морфологічне підтвердження.

Доцільно відзначити, що отримані результати формують узгоджену патогенетичну концепцію фармакологічної дії досліджуваного комбінованого препарату. Його терапевтичний ефект реалізується через взаємопов'язаний вплив на декілька ключових механізмів розвитку атеросклерозу та ішемічного ушкодження міокарда. Первинною ланкою є корекція порушень ліпідного обміну, що проявляється зниженням рівня атерогенних ліпопротеїнів та активацією ліпопротеїніпази, яка посилює катаболізм тригліцеридів. Одночасно відбувається пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів та підвищення активності антиоксидантної системи, що сприяє зменшенню оксидативного ушкодження судинної стінки та кардіоміоцитів. Нормалізація ендотеліальної функції та зниження судинного тонузу забезпечують покращення мікроциркуляції та гемодинаміки. Сукупність цих ефектів створює умови для відновлення енергетичного метаболізму міокарда, що супроводжується підвищенням рівня макроергічних сполук та зменшенням ступеня ішемічного ушкодження серцевого м'яза. Таким чином, дія досліджуваного препарату має системний характер і спрямована на одночасну корекцію основних патогенетичних механізмів розвитку атеросклерозу та інфаркту міокарда.

Отримані ефекти можуть бути пояснені біологічною активністю основних компонентів екстракту коренеплодів моркви посівної та кверцетину. Відомо, що каротиноїди, фенольні сполуки та флавоноїди моркви проявляють антиоксидантні та протизапальні властивості, реалізуючи свою дію через активацію сигнального шляху Nrf2 та пригнічення NF-κB-залежної продукції прозапальних цитокінів. Кверцетин здатний інгібувати процеси перекисного окиснення ліпідів, покращувати ендотеліальну функцію та підвищувати біодоступність оксиду азоту. Крім того, флавоноїди можуть модулювати активність ферментів ліпідного обміну, зокрема ліпопротеїніпази, що сприяє зниженню рівня тригліцеридів та атерогенних ліпопротеїнів [86, 115, 116]. Сукупність зазначених механізмів може пояснювати встановлені в роботі антиатерогенні та кардіопротекторні властивості досліджуваного комбінованого препарату.

Отримані результати мають важливе наукове та практичне значення, оскільки розширюють сучасні уявлення про можливості фармакологічної корекції атеросклерозу та ушкоджень міокарда засобами рослинного походження і створюють експериментальне підґрунтя для подальшої фармацевтичної розробки нового вітчизняного комбінованого лікарського засобу. Поєднання вираженої фармакологічної активності з відсутністю цитотоксичної дії у системі *in vitro* додатково підтверджує перспективність його подальшого доклінічного вивчення.

Таким чином, проведене дисертаційне дослідження дозволило всебічно обґрунтувати доцільність створення комбінованого лікарського засобу у формі таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину. Показано, що застосування технології твердих дисперсій підвищує ефективність кверцетину у складі комбінованого препарату; досліджуваний засіб не проявляє цитотоксичної дії та не порушує проліферативної активності клітин; чинить виражений вазорелаксантий ефект; ефективно коригує дисліпідемію, оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію; гальмує морфологічне прогресування атеросклеротичного ураження судинної стінки; проявляє виражену кардіопротекторну дію за умов експериментального інфаркту міокарда, що супроводжується підвищенням виживаності тварин, зниженням ступеня ушкодження міокарда та нормалізацією енергетичного метаболізму.

Отже, досліджуваний комбінований препарат доцільно розглядати як перспективний антиатерогенний і кардіопротекторний фітопрепарат нового покоління, здатний комплексно впливати на основні ланки патогенезу атеросклерозу та ішемічного ушкодження міокарда.

Наведені результати та їх теоретичне узагальнення становлять логічне підґрунтя для формулювання загальних висновків дисертаційної роботи, у яких буде відображено основні положення щодо фармакологічної ефективності, механізмів дії та перспектив практичного використання таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у фармакологічному обґрунтуванні створення комбінованого препарату на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину, а також експериментальному доведенні його антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей.

1. У дисертаційній роботі вперше науково обґрунтовано та експериментально підтверджено доцільність створення комбінованого лікарського засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину для фармакологічної корекції порушень ліпідного обміну та профілактики серцево-судинних ускладнень. Встановлено, що використання технології твердих дисперсій кверцетину з колідоном-30 підвищує фармакологічну активність препарату, що створює передумови для підвищення його біодоступності та ефективності.

2. На моделі експериментальної гіперліпідемії визначено умовно-терапевтичну дозу досліджуваного препарату – 200 мг/кг, застосування якої забезпечує достовірне зниження рівня загального холестеролу на 35,3 %, тригліцеридів – на 36,1 % та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності – на 26,5 % порівняно з групою контрольної патології, що свідчить про виражену гіполіпідемічну активність комбінованого засобу.

3. У дослідженнях *in vitro* на культурі клітин фібробластів лінії L929 доведено біологічну безпечність досліджуваного препарату. Встановлено, що у концентраціях 100–200 мг/мл препарат не проявляє цитотоксичної дії, зберігає життєздатність клітин на рівні 98,4–98,8 %, не впливає на їх проліферативну активність та клітинну міграцію, що свідчить про його біологічну сумісність.

4. Встановлено виражену вазотропну дію комбінованого препарату, яка проявляється пригніченням норадреналін-індукованої вазоконстрикції ізольованих фрагментів аорти кролика більш ніж на 80 %. Показано, що вазорелаксантий ефект препарату перевищує ефект чистого кверцетину у 1,7–2,0 раза, що свідчить про

адитивний характер взаємодії біологічно активних компонентів та підтверджує його позитивний вплив на функціональний стан судинної стінки.

5. На моделі холестеринового атеросклерозу у кролів встановлено виражену антиатерогенну, антиоксидантну та ендотеліопротекторну дію препарату. Його застосування супроводжується зниженням рівня загального холестеролу на 38,3 %, тригліцеридів – на 37,4 %, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності – на 45,7 %, коефіцієнта атерогенності – у 2,9 раза, а також зменшенням рівня малонового діальдегіду на 42,9 %, окиснених ліпопротеїнів низької щільності – на 38,7 %, підвищенням рівня оксиду азоту у 2,1 раза та зниженням рівня ендотеліну-1 на 41,6%. Одним із ключових механізмів гіполіпідемічної дії препарату є активація ліпопротеїніпази, активність якої підвищується на 65,8 %, що сприяє посиленню катаболізму тригліцерид-збагачених ліпопротеїнів.

6. На моделі адреналін-гидрокортизонового інфаркту міокарда у щурів доведено виражену кардіопротекторну дію досліджуваного препарату, що проявляється підвищенням виживаності тварин на 28–32 %, зниженням рівнів кардіоспецифічних маркерів ушкодження міокарда та нормалізацією енергетичного метаболізму серцевого м'яза (підвищення рівнів АТФ на 152 %, АДФ – на 180 %, креатинфосфату – на 121 % і зниження рівня лактату на 67 %). Отримані результати обґрунтовують практичну перспективність створення нового вітчизняного комбінованого лікарського засобу рослинного походження, який проявляє комплексну гіполіпідемічну, антиоксидантну, вазопротекторну, антиатерогенну та кардіопротекторну дію і може розглядатися як перспективний кандидат для подальшого доклінічного та фармацевтичного розроблення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Боечко Ф. Ф., Боечко Л. О., Шмиголь І. В. Лабораторний практикум з біохімії: навч.-метод. посіб. 2-ге вид., перероб. і допов. Черкаси: ЧНУ ім. Богдана Хмельницького, 2015. 279 с.
2. Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Львів: СПО-ЛОМ, 2012. 764 с.
3. Гаман Д. В., Кононенко Н. М., Рибалкін М. В. Спосіб моделювання гострого експериментального адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда. Патент на корисну модель UA 78443U, заявл. 07.06.2012, опубл. 25.03.2013, Бюл. № 6. 8 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ: Авіценна, 2001. 528 с.
5. Дуб А. І., Кліщ І. М., Вронська Л. В., Стечишин І. П. Вплив нової фітокомпозиції на спектр ліпідів крові на моделі гіперліпідемії в щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. 4–5(60). С. 32–37.
6. Дячук Д. Д., Мороз Г. З., Гідзинська І. М., Кравченко А. М., Ласиця Т. С., Дзізінська О. О. Профілактика серцево-судинних захворювань: теоретичні засади та практичне впровадження. Київ, 2019. 176 с.
7. Захворювання серця і судин у сімейній медицині: навч.-метод. посібник. В 2-х т. / за редакцією проф. Л. С. Бабінець. Львів: Магнолія - 2006, 2022. Т. 1. 312 с.
8. Зупанець І. А., Голубовська О. А., Шкурба А. В. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19. *Український Медичний Часопис*. 2020. 2 (136), Т. 1 – III/IV. С. 75–78. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.177136
9. Казимирко В. К., Сілантьєва Т. С., Дубкова А. Г. Атеросклероз: клітинно-молекулярні механізми розвитку запалення в артеріях. *Лікарська справа*. 2022. № 1-2 (1162). С. 25–39.

- 10.Клінічна лабораторна діагностика: навч.посіб. для ВНЗ III-IV р.а. /Б.Д. Луцик та ін.; за ред. Б.Д.Луцика. 2-ге вид. 2018. 288 с.
- 11.Компанець І.В., Остапченко Л.І. Дослідження мембранних білків та ліпідів: навч. посіб. (для студентів ННЦ «Інститут біології»). Київ, 2013. 159 с.
- 12.Компендіум 2019 - лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ: МОРІОН, 2019. 2480 с.
- 13.Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу в кролів. *Health & Education*. 2024. Вип. 3. С. 70-80. DOI:10.32782/health-2024.3.9.
- 14.Кононенко Т., Чікіткіна В. Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. 2. С. 137–146. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>
- 15.Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Вплив нового засобу на основі кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда. *Вісник фармації*. 2024. № 2 (108). С. 109-116. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.150>
- 16.Кучеренко М. Е., Бабенюк Ю. Д., Войціцький В. М. Сучасні методи біохімічних досліджень: навч. посіб. Київ: Фітосоціоцентр, 2001. 424 с.
- 17.Методичні рекомендації до спецкурсу і спецпрактикуму «Визначення структури та функцій біологічних мембран» (для студентів ННЦ «Інститут біології») (Упорядник – І. В. Компанієць). Київ, 2013. 45 с.
- 18.Мітченко О. І., Лутай М. І. Рекомендації з діагностики та лікування дисліпідемій. Київ, 2020. 48 с.

19. Насібуллін Б.А., Гуща С.Г., Олешко О.Я., Бахолдіна О.І., Кожем'якін Ю.М., Ярошенко Н.О. Робота з лабораторними тваринами: догляд та відтворення моделей патологічних станів (посібник). Одеса: «Поліграф», 2023. 96 с.
20. Петровська І., Салига Ю., Вудмаска І. Статистичні методи в біологічних дослідженнях: навч.-метод. посіб. Київ: Аграрна наука, 2022. 172 с.
21. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах: Наказ Міністерства освіти, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> (дата звернення 12.01.2023).
22. Риженко В.П., Горчакова Н.О., Беленічев І.Ф., Бухтіярова Н.В., Кучковський О.М., Бессараб Г.І. та ін. Метаболітотропні кардіо- та ендотеліопротектори: сучасний погляд і перспективи створення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. 16 (2). С. 88–101.
23. Сіренко Ю. М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. *Ліки України*. 2022. 2 (258). С. 11–14.
24. Страхова О.П. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень: навч.- метод. посіб. Київ, 2023. 164 с.
25. Фармацевтична лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини: пат. 44193 України на корисну модель: МПК А 61 К 36/00, А 61 Р 35/00. № u 200903174 ; заявл. 03.04.2009 ; опубл. 25.09.09, Бюл. № 18. 4 с.
26. Федоров С. В. Ішемічна хвороба серця – основна причина смертності хворих на серцево-судинні захворювання. *Ліки України*. 2022. 2(258). С. 15–17.
27. Фітотерапія в кардіології: навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. 470 с.
28. Akiyama Y., Matoba T., Katsuki S. et. al. Comparison of Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries with Bare Metal and 2nd-Generation Drug-Eluting Stents. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2022. 29(3). P. 379–392. DOI: 10.5551/jat.61366.

29. Alizadeh S. R., Ebrahimzadeh M. A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 229. P. 114068. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.114068.
30. Alrahimi J. S. Integrative Perspectives on Atherosclerosis: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Approaches. *Saudi J Med Med Sci*. 2025. Vol. 13 (4). P.239–252. DOI: 10.4103/sjmms.sjmms_18_25.
31. Al-Snafi A. E. Nutritional and therapeutic importance of *Daucus carota* – A review. *IOSR Journal Of Pharmacy*. 2017. Vol. 7, Is. 2. P. 72–88.
32. Amelian, A., Wasilewska, K., Megias, D. Application of standard cell cultures and 3D in vitro tissue models as an effective tool in drug design and development. *Pharmacological Reports*. 2017. Vol. 69. P. 861-870. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.03.014
33. Ammann K.R., DeCook K.J., Li M. Migration versus proliferation as contributor to in vitro wound healing of vascular endothelial and smooth muscle cells. *Exp Cell Res*. 2019. Vol. 376 (1). P. 58-66. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.01.011
34. Andres, S., Pevny, S., Ziegenhagen, R. Safety aspects of the use of quercetin as a dietary supplement. *Mol. Nutr. Food Res*. 2018. Vol. 62 (1). 1700447. DOI: 10.1002/mnfr.201700447.
35. Arvanitis M., Lowenstein C. J. Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*. 2023. Vol.176 (6). ITC81-ITC96. DOI: 10.7326/AITC202306200.
36. Arya P., Sharma V., Thapliyal S., Sagar R., Singh P. Preclinical models of atherosclerosis: An overview. *Iran J Basic Med Sci*. 2024. Vol. 27(5). P. 535–542.
37. Bácskay I., Nemes D., Fenyvesi F. Role of Cytotoxicity Experiments in Pharmaceutical Development Cytotoxicity. 2017. DOI: 10.5772/intechopen.72539.
38. Baginsky M.L., Brown W.V. A new method for the measurement of lipoprotein lipase in postheparin plasma. *Journal of Lipid Research*. 1979. № 20 (4). P. 548-556.
39. Balachandra, S., Sarkar, S., Amodeo, A. The Nuclear-to-Cytoplasmic Ratio: Coupling DNA Content to Cell Size, Cell Cycle, and Biosynthetic Capacity. *Annu Rev Genet*. 2022. Vol. 56, 165-185. DOI: 10.1146/annurev-genet-080320-030537.

40. Beny J.L., Brunet P.C. Electrophysiological and mechanical effects of substance P and acetylcholine on rabbit aorta. *Journal of Physiology*. 1988. 398. P. 277–289. DOI: 10.1113/jphysiol.1988.sp017042.
41. Berberich A.J., Hegele R.A. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*. 2022. Vol. 43(4). P. 611–653. DOI: 10.1210/endrev/bnab037.
42. Bergmeyer H.U. *Methods of Enzymatic Analysis*. 3rd ed. Weinheim: Verlag Chemie; 1983. 2704 p.
43. Borén J., et al. Low-density lipoproteins in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17. P. 428–444. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0336-7>
44. Borghi C., Fogacci F., Agnoletti D. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022. Vol. 29 (3). P. 221-230. DOI: 10.1007/s40292-022-00507-8.
45. Brüll V., Burak C., Stoffel-Wagner B. et. al. Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-) hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *British Journal of Nutrition*. 2015. 114(8). P. 1263–1277. DOI: 10.1017/S0007114515002950.
46. Burtis C.A., Bruns D.E. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 6th ed. St. Louis: Elsevier; 2018. 1867 p.
47. Certo M. et. al. Immunometabolism in atherosclerosis: a new understanding of an old disease. *Trends Biochem Sci*. 2024. Vol. 49 (9). P. 791-803. DOI: 10.1016/j.tibs.2024.06.003.
48. Cetin E. Understanding Atherosclerotic Plaque Cellular Composition: Recent Advances Driven by Single Cell Omics. *Cells*. 2025. Vol. 14 (11). P. 770. DOI: 10.3390/cells14110770.
49. Chen C.K., Pace-Asciak C.R. Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1996. 27(2). P. 363–366. DOI: 10.1016/0306-3623(95)02001-2.

50. Cheon D. Y., Jo S-H. Adverse effects of *statin* therapy and their treatment. *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 4(1). P. 1–6. DOI:10.36011/cpp.2022.4.e4.
51. Chilbert M. R., VanDuyn D., Salah S. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022. Vol. 16. P. 2177-2186. DOI: 10.2147/DDDT.S332352.
52. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *The Lancet*. 2022. Vol. 400(10355). P. 832–845. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.
53. Cory G. Scratch-wound assay. *Methods Mol Biol*. 2011. Vol. 769. P. 25-30. DOI: 10.1007/978-1-61779-207-6_2.
54. Cotecchia S. The α 1-adrenergic receptors: diversity of signaling networks and regulation. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2010. 30(6). P. 410–419. DOI: 10.3109/10799893.2010.518152.
55. Culi Yu. et al. Ferroptosis in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and a novel therapeutic target. *Mol Biomed*. 2026. № 7(1). P.23. DOI: 10.1186/s43556-026-00420-9.
56. Dawid C., Dunemann F., Schwab W. Bioactive C17-Polyacetylenes in Carrots (*Daucus carota* L.): Current Knowledge and Future Perspectives. *J. Agric. Food Chem*. 2015. Vol. 63. P. 9211-9222. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b04357
57. Dieplinger B., Januzzi J.L. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — the Presage ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009. Vol. 409(1–2). P. 33–40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010.
58. Doran AC. Inflammation resolution: implications for atherosclerosis. *Circ Res*. 2022. 130 (1). P.130–48. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319822.
59. Dudek M., et al. The usefulness of soluble ST2 concentration in heart failure. *Biomedicines*. 2024. 12(1). P.60. DOI:

- <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010060/>
60. Edgar B., Orr-Weaver T. Endoreplication cell cycles: more for less. *Cell*. 2001. 105 (3), 297-306. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00334-8.
61. Feng Y., He L. Soluble ST2: a novel biomarker for diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Current Medical Science*. 2024. Vol. 44(4). P.681–689.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-024-2897-2/>
62. Frangogiannis N.G. Pathophysiology of myocardial infarction. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116. P.1841–1854. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305551>
63. Fukami H., Oike Y.. ANGPTL3: A Breakthrough Target in Treatment for Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2025. Vol. 32(9). P. 1071-1078. DOI: 10.5551/jat.RV22038.
64. Galan-Martinez L., Herrera-Estrada I., Fleites-Vazquez A. Direct actions of the flavonoids naringenin, quercetin and genistein on rat cardiac and vascular muscles. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*. 2018. 6. P. 158–166. https://jppres.com/jppres/pdf/vol6/jppres17.337_6.3.158.pdf
65. Ganapathy R., Ramachandran A., Shivalingaiah S. B. et.al. Cardioprotective potential of polyphenols rich Thraatchathi Chooranam against isoproterenol induced myocardial necrosis in experimental rats. *BMC Complement Med Ther*. 2020. Vol. 20(1). 356. DOI: 10.1186/s12906-020-03124-x.
66. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020. Vol. 396. P. 1204-1222.
67. German C. A., Liao J. K. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Archives of Toxicology*. 2023. Vol. 97(6). P. 1529–1545. DOI:10.1007/s00204-023-03492-6.
68. Gianazza E., Brioschi M., Martinez Fernandez A., Casalnuovo F., Altomare A., Aldini G., Banfi C. Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases.

- Antioxidants & Redox Signaling*. 2021. Vol. 34(1). P. 49-98. DOI: 10.1089/ars.2019.7955.
69. Gilani A.H., Shaheen E., Saeed S.A., Bibi S., Irfanullah, Sadiq M. et al. Hypotensive action of coumarin glycosides from *Daucus carota*. *Phytomedicine*. 2000. 7(5). P. 423–426. DOI: 10.1016/s0944-7113(00)80064.
70. Gimbrone M.A. Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016. 118(4). P. 620–636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
71. Gisterå A., Hansson G.K. The immunology of atherosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2017. № 13. P. 368–380. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.51>.
72. Gonzalez A.L., Dungan M.M., Smart C.D. Inflammation resolution in the cardiovascular system: arterial hypertension, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Antioxid Redox Signal*. 2024. Vol. 40(4–6). P.292–316. DOI:10.1089/ars.2023.0284.
73. Grego A., Fernandes C., Fonseca I., Dias-Neto M., Costa R., Leite-Moreira A. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: mechanisms and in vitro models. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2025. 480(8). P. 4671–4695. DOI: 10.1007/s11010-025-05289-w.
74. Griesinger C., Desprez B., Coecke S. Validation of Alternative In Vitro Methods to Animal Testing: Concepts, Challenges, Processes and Tools. *Adv Exp Med Biol*. 2016. Vol. 856. P. 65-132. DOI: 10.1007/978-3-319-33826-2_4.
75. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 ACC/AHA guideline on cholesterol management. *Circulation*. 2019. 139. e1082–e1143. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625/>
76. Holtzhauer M. Basic Methods for the Biochemical Lab. New York : Springer. 2006. 251 p.
77. Horvath, S. Cytotoxicity of drugs and diverse chemical agents to cell cultures. *Toxicology*. 1980. № 16. P. 59-66.

78. Hou X., Liu Y., Niu L., Cui L., Zhang M. Enhancement of voltage-gated K⁺ channels and depression of voltage-gated Ca²⁺ channels are involved in quercetin-induced vasorelaxation in rat coronary artery. *Planta Medica*. 2014. 80(6). P. 465–472. DOI: 10.1055/s-0034-1368320.
79. Hudson A. Anti-Atherogenic Mechanisms and Therapies. *Curr Atheroscler Rep*. 2025. Vol. 27(1). P.83. DOI: 10.1007/s11883-025-01324-9
80. Hussain S. A., Aziz T. A., Mahwi T. O., Ahmed ZA. Gingko biloba extract improves the lipid profile, inflammatory markers, leptin level and the antioxidant status of T2DM patients poorly responding to metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 58. e19516. DOI:10.1590/S2175-97902022e19516.
81. Huwait E. A., Saddeek S. Y., Al-Massabi R. F. Antiatherogenic Effects of Quercetin in the THP-1 macrophage model in vitro, with insights into its signaling mechanisms using in silico analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. 12. 698138. DOI: 10.3389/fphar.2021.698138.
82. Idowu B., Di Silvio L. Principles of good laboratory practice (GLP) for in vitro cell culture applications. Standardisation in Cell and Tissue Engineering. *Methods and Protocols*. 2013. P. 127-147.
83. Ilaş D.G., et al. Cardiovascular biomarker assays: a systematic review. *Biomedicines*. 2025. №13 (4). P. 823. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13040823>
84. Iqbal A. et. al. Advances in MicroRNA-Based Therapies for Cardiac Repair: Emerging Strategies for Treating Myocardial Infarction. *Mol Cell Biochem*. 2026. DOI: 10.1007/s11010-025-05476-9.
85. Ismail J. et. al. The Wild Carrot (*Daucus carota*): A Phytochemical and Pharmacological Review. *Plants*. 2024. Vol. 13 (1). P. 93. DOI:10.3390/plants13010093.
86. Jia Q., Cao H., Shen D. et. al. Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPAR γ , LXR α and ABCA1. *International Journal*

- of Molecular Medicine*. 2019. Vol. 44(3). P. 893-902. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4263.
87. Kaptoge S., Pennells L., De Bacquer D. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Global Health*. 2019. Vol. 7 (10). P. 1332-1345.
88. Karantas I.D., Okur M.E., Okur N.Ü., Siafaka P.I. Dyslipidemia Management in 2020: An Update on Diagnosis and Therapeutic Perspectives. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2021. 21(5). P. 815–834. DOI: 10.2174/1871530320666200810144004.
89. Kartica E. Phytochemical and Pharmacological Review of Carrot (*Daucus carota* L.). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*. 2021. Vol. 6 (1). P. 75-82. DOI:10.47760/ijpsm.2021.v06i01.006.
90. Kenny B.A., Chalmers D.H., Philpott P.C., Naylor A.M. Characterization of an alpha 1D-adrenoceptor mediating the contractile response of rat aorta to noradrenaline. *British Journal of Pharmacology*. 1995. 115(6). P. 981–986. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb15907.x.
91. Khoo N.K., White C.R., Pozzo-Miller L. et al. Dietary flavonoid quercetin stimulates vasorelaxation in aortic vessels. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010. 49(3). P. 339–347. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.022.
92. Kiernan J. A. *Histological and histochemical methods: theory and practice*. 5th ed. Banbury: Scion Publishing. 2015. 571 p.
93. Kim, S., Kim, H., Lee H. Application of non-hazardous vital dye for cell counting with automated cell counters. *Analytical Biochemistry*. 2016. Vol. 492. P. 8-12. DOI: 10.1016/j.ab.2015.09.010
94. Koike T., Koike Y., Yang D. et. al. Human apolipoprotein A-II reduces atherosclerosis in knock-in rabbits. *Atherosclerosis*. 2021. Vol. 316. P. 32-40. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.028.
95. Kong X., Liang W., Li X. Characterization of an Acidic Polysaccharides from Carrot and Its Hepatoprotective Effect on Alcoholic Liver Injury in Mice. *Chemistry &*

- Biodiversity*. 2021. Vol. 18(8). DOI: 10.1002/cbdv.202100359.
96. Kononenko T., Ustichenko V., Bozhok G., Chikitkina V., Yeromenko R., Kovalevska I., Verkhovod V. Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of L929 line fibroblasts in cell culture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. 6 (52), 103–110. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401>
97. Lagunas-Rangel F. A., Liepinsh E., Fredriksson R. et. al. Off-target effects of statins: molecular mechanisms, side effects and the emerging role of kinases. *British Journal of Pharmacology*. 2024. Vol. 181(20). P. 3799–3818. doi:10.1111/bph.17309.
98. Layton C., Bancroft J. D., Suvarna S. K. Fixation of tissues. Bancroft's theory and practice of histological techniques / ed. by S. K. Suvarna, C. Layton, J. D. Bancroft. 8 th ed. St. Louis: Elsevier, 2019. 603 p.
99. Lian Y., Lai X., Wu C. The roles of neutrophils in cardiovascular diseases. *Front. Cardiovasc. Med*. 2025. 12:1526170. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1526170.
100. Libby P. The biology of atherosclerosis comes full circle: lessons for conquering cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2021. Vol. 18 (10). P.1-2. DOI:10.1038/s41569-021-00609-1
101. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021. Vol. 592. P.524-533. DOI: 10.1038/s41586-021-03392-8.
102. Lindsey M.L. Cellular Interactions of Cardiac Repair After Myocardial Infarction. *Cells*. 2025. Vol. 14 (23). P.1903. DOI:10.3390/cells14231903.
103. Liu Rui-Hai. Dietary bioactive compounds and their health implications. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2022. № 13. P. 91-113.
104. Magar R. T., Sohng J. K. A Review on Structure, Modifications and Structure-Activity Relation of Quercetin and Its Derivatives. *J Microbiol Biotechnol*. 2020. Vol. 30(1). P. 11–20.
105. Mandrich L., M., Esposito A., Costa S. Composition, Functional and Anticancer Properties of Carrot. *Molecules*. 2023. Vol. 28 (20). P. 7161. DOI: 10.3390/molecules2820716

106. Marnell C. S. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2021. Vol.161. P. 98-105. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.07.004.
107. Maynard R., Downes N., Finney B. Histological techniques: an introduction for beginners in toxicology. Cambridge: Royal Society of Chemistry. 2014. 334 p.
108. Melguizo-Rodriguez L., Garcia-Recio E., Ruiz C. Biological properties and therapeutic applications of garlic and its components. *Food & Function.* 2022. Vol. 13. P. 2415–2426. doi:10.1039/D1FO03180E.
109. Mihaila R. G. Pragmatic Analysis of Dyslipidemia Involvement in Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *Current Cardiology Reviews.* 2020. Vol. 16(1). P. 36-47. DOI: 10.2174/1573403X15666190522100041.
110. Movsisyan N. K., Vinciguerra M., Medina-Inojosa J. R. Cardiovascular Diseases in Central and Eastern Europe: A Call for More Surveillance and Evidence-Based Health Promotion. *Annals of Global Health.* 2020. Vol. 86 (1). P. 1-10.
111. Murray C. J. L. The Global Burden of Disease Study at 30 years. *Nature Medicine.* 2022. Vol. 28. P. 2019-2026.
112. Netala V. R., Teertam S. K., Li H. Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies. *Cells.* 2024. Vol. 13(17). P. 1471. DOI: 10.3390/cells13171471.
113. Nilsson-Ehle P., Schotz M.C. A stable, radioactive substrate emulsion for assay of lipoprotein lipase. *Journal of Lipid Research.* 1976. Vol. 17. P. 536–541.
114. Owens A.P., Byrnes J.R., Mackman N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2014. 24(3). P. 95–98. DOI: 10.1016/j.tcm.2013.07.003.
115. Papakyriakopoulou P., Velidakis N., Khattab E. Potential Pharmaceutical Applications of Quercetin in Cardiovascular Diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022. № 15(8). 1019. DOI: 10.3390/ph15081019.

116. Parvin A., Yaghmaei P., Nouredini M., Haeri Roohani S. A., Aminzadeh S. Comparative effects of quercetin and hydroalcoholic extract of *Otostegia persica* boiss with atorvastatin on atherosclerosis complication in male wistar rats. *Food Science & Nutrition*. 2019. Vol. 7(9). P. 2875-2887. DOI: 10.1002/fsn3.1136.
117. Pavlyuk I., Stadnytska N., Jasicka-Misiak I. Study of the Chemical composition and biological activity of extracts from Wild Carrot (*Daucus carota* L.) seeds waste. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015. Vol. 6 (2). P. 603–611.
118. Präbst, K., Engelhardt, H., Ringgeler S. Basic colorimetric proliferation assay: MTT, WST and Resazurin. In: Gilbert D, Friedrich O, editors. *Cell Viability Assays. Methods in Molecular Biology*. 2017. Vol. 1601. New York, NY: Humana Press. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6960-9_1
119. Rahmani J., Manzari N., Thompson J. The effect of saffron on weight and lipid profile: a systematic review, meta-analysis and dose–response of randomized clinical trials. *Phytotherapy Research*. 2019. Vol. 33(9). P. 2244–2255. DOI:10.1002/ptr.6420.
120. Raman G., Avendano E.E., Chen S. et al. Dietary intakes of flavan-3-ols and cardiometabolic health: systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019. 110(5). P. 1067–1078. DOI: 10.1093/ajcn/nqz178.
121. Ray S. Role of statins in the management of dyslipidaemia. *Indian Heart J*. 2024. 76 Suppl 1(Suppl 1). P. 33–37.
122. Richig J. W., Sleeper M. M. *Electrocardiography of Laboratory Animals*. Elsevier. 2019. 220 p. DOI: 10.1016/C2015-0-05761-6.
123. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76 (25). P. 2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
124. Rouhi L. The CGAS-STING1 Pathway as a Mediator of Innate Immune Activation in CVD. *JACC: Asia*. 2025. Vol. 5. P. 516-525. DOI:

- 10.1016/j.jacasi.2025.01.005.
125. Ruban O., Kononenko N., Kovalevska I., Chikitkina V. Screening study of the antihyperglycemic action of new solid quercetin dispersions. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. 6(34). P. 37–42.
126. Ruscica M., Ferri N., Banach M., Sirtori C. R. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovascular Research*. 2023. Vol. 118(17). P. 3288–3304. DOI: 10.1093/cvr/cvac020.
127. Saini A. Anthocyanin extraction from black carrot: Health promoting properties and potential applications. *Journal of Agriculture and Food Research*. 2025. P.101533. DOI:10.1016/j.jafr.2024.101533.
128. Satake N., Kiyoto S., Shibata S. et al. Possible mechanisms of inhibition with atropine against noradrenaline-induced contraction in the rabbit aorta. *British Journal of Pharmacology*. 1992. 107(2). P. 553–558. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb12782.x.
129. Shakheel M. B., Saliyan T., Satish S. Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 2017. Vol. 3(2). P. 138–143.
130. Shakheel M., Saliyan T., Satish S., Hedge K. Therapeutic uses of *Daucus carota*: a review. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 2017. Vol. 3, Is. 2. P. 138–143.
131. Sliwka, L., Wiktorska, K., Suchocki P. The comparison of MTT and CVS assays for the assessment of anticancer agent interactions. *PLoS One*. 2016. № 11(5): e0155722. DOI: 10.1371/journal.pone.0155772
132. Sodimbaku V., Pujari L., Mullangi R., Marri S. Carrot (*Daucus carota* L.): Nephroprotective against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 2016. 48(2). P. 122–127. DOI: 10.4103/0253-7613.178822.
133. Solfaine R., Muniroh L., Sadarman. Roles of *Averrhoa bilimbi* Extract in Increasing Serum Nitric Oxide Concentration and Vascular Dilatation of Ethanol-

- Induced Hypertensive Rats. *Preventive Nutrition and Food Science*. 2021. 26(2). P. 186–191. DOI: 10.3746/pnf.2021.26.2.186.
134. Someya Y., Saito S., Takeda S. Quercetin exhibits cytotoxicity in cancer cells by inducing two-ended DNA double-strand breaks. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2024. Vol. 739: 150977. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.150977.
135. Steven S., Münzel T., Daiber A. Exploiting the Pleiotropic Antioxidant Effects of Established Drugs in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2015. № 16(8). P.18185–18223. DOI: 10.3390/ijms160818185
136. Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. *Curr Protoc Immunol*. 2015. 2, 111:A3.B.1-A3.B.3. DOI: 10.1002/0471142735.ima03bs111
137. Thompson G. R. Atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and in homozygous and heterozygous LDL receptor-deficient humans. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 276. P. 148-154. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.032.
138. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction *European Heart Journal*. 2019. 40(3). P. 237–269. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462/>
139. Tollis S., Rizzotto A., Pham N. Chemical interrogation of nuclear size identifies compounds with cancer cell line-specific effects on migration and invasion. *ACS Chem. Biol*. 2022. № 17 (3). P. 680–700.
140. Townsend N., Kazakiewicz D., Lucy Wright F. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nature Reviews Cardiology*. 2022. Vol. 19 (2). P. 133-143.
141. Tseng T.L., Ho W.Y., Huang P.J., Liao J.Z., Lee K.H. Oroxylin-A and its phosphonate derivative potentiate eNOS/NO-mediated relaxation and attenuate vasoconstrictor-induced contraction in the mouse aorta. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2022. 150(4). P. 223–232. DOI: 10.1016/j.jphs.2022.09.007.
142. Turgeon M. L. *Clinical hematology: Theory and procedure*. 6th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2018. 800 p. ISBN 9781496332288

143. Ülker, M., Çelik, A., Yavuz, E. Real-Time Analysis of Antiproliferative Effects of Mouthwashes Containing Alcohol, Sodium Fluoride, Cetylpyridinium Chloride, and Chlorhexidine In Vitro. *Biomed Res Int.* 2021. 12; 2610122. DOI: 10.1155/2021/2610122.
144. Ullah S., Ahmad T., Ikram M. et.al. 7-Hydroxy Frullanolide Ameliorates Isoproterenol-Induced Myocardial Injury through Modification of iNOS and Nrf2 Genes. *Biomedicines* 2023. Vol. 11(9). 2470. DOI: 10.3390/biomedicines11092470.
145. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update. *Circulation.* 2021. 143:e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
146. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update. *Circulation.* 2020. 141:e139–e596. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
147. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.* Frankfurt: Meidinger Sohn. 1856.
148. Wan Y. The role and therapeutic advances of neutrophils in acute myocardial infarction: from traditional chinese medicine modulation to modern therapeutic strategies. *Chin Med.* 2025. Vol. 20 (1). P.213. DOI:10.1186/s13020-025-01261-4.
149. Wang L., Zheng W., Yang J. Mechanism of Astragalus membranaceus alleviating acquired hyperlipidemia induced by high-fat diet through regulating lipid metabolism. *Nutrients.* 2022. Vol. 14(5). P. 954. DOI:10.3390/nu14050954.
150. Ward N.C., Watts G.F., Eckel R.H. Statin Toxicity. *Circulation Research.* 2019. 124(2). P. 328-350. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782
151. Xu D., Hu M.J., Wang Y.Q. Antioxidant activities of quercetin and its complexes. *Food Chemistry.* 2019. Vol. 255. P. 86-93. DOI: 10.3390/molecules24061123.
152. Xu S., Kamato D., Little P. J. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics.* 2019. Vol. 196. P. 15-43. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.003.

153. Yang C., Zhu Q., Chen Y. et al. Review of the Protective Mechanism of Curcumin on Cardiovascular Disease. *Drug Design, Development and Therapy*. 2024. 18. P. 165–192. DOI: 10.2147/DDDT.S445555.
154. Yang D., Wang T., Long M. Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. 8825387. DOI:10.1155/2020/8825387.
155. Yang G., Han D., Ma J., Zhang X. Efficacy of Ezetimibe/Simvastatin (10/10 mg) versus High Dose Statin in Dyslipidemia Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Iranian Journal of Public Health*. 2019. Vol. 48(8). P. 1405-1417.
156. Yu D., Liao J. K. Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovascular Research*. 2022. Vol. 118(2). P. 413–423. DOI:10.1093/cvr/cvab032.
157. Zhang Q., Liu J., Duan H. et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis *via* the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress. *Journal of Advanced Research*. 2021. Vol. 34. P. 43–63. DOI: 10.1016/j.jare.2021.06.023.
158. Zhang X. Research progress on the mechanisms of cGAS-STING signaling in immune cell infiltration associated with vascular remodeling. *J Transl Med*. 2025. Vol. 24. P. 112. DOI: 10.1186/s12967-025-07536-6.
159. Zheng J. The relationship between programmed cell death and vascular calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2025. Vol.10(12). P.1549857. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1549857.
160. Zhu Bo. Molecular Mechanisms Underlying Atherosclerosis and Current Advances in Targeted Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026. Vol. 27(2) P. 634. DOI: 10.3390/ijms27020634.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Статті в наукових фахових виданнях

1. Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Вплив нового засобу на основі кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда. *Вісник фармації*. 2024. № 2 (108). С. 109-116. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.150> (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Чікіткіна В.В. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

2. Kononenko T., Ustichenko V., Bozhok G., Chikitkina V., Yeromenko R., Kovalevska I., Verkhovod V. Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of L929 line fibroblasts in cell culture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. 6 (52), 103–110. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401> (Scopus, Q3). (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Ustichenko V. – дослідження, ресурси, Bozhok G. – дослідження, ресурси, Chikitkina V. – дослідження, ресурси, Yeromenko R. – формулювання цілей та задач дослідження, Kovalevska I. - допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів, Verkhovod V. – дослідження, ресурси).

3. Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу. *Health & Education*. 2024. Вип. 3. С. 70-80. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.9>. (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Чікіткіна В.В. –

формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

4. Кононенко Т., Чікіткіна В. Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. *Фітотерапія. Часопис.* 2024. 2, 137–146. doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137> (Scopus, Q4) (Особистий внесок - проведення експериментальних досліджень, статистичної обробки результатів, узагальнення результатів, написання та оформлення статті до друку; Чікіткіна В. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

Тези

5. Кононенко Т.Р. Перспективи створення лікарського засобу з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином для лікування атеросклерозу та уражень міокарду різного генезу. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: матеріали І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л.Т.Киричок, 17 листопада 2022 р. Х.: ХНМУ, 2022. С. 95-100.

6. Кононенко Т. Р., Єрмоєнко Р. Ф., Чікіткіна В. В. Перспективи створення нового антиатерогенного засобу на основі екстракту густого з коренеплодів моркви посівної та кверцетину. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез V науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, 17 листопада 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С. 196-198.

7. Кононенко Т.Р. Дослідження цитотоксичної дії нового лікарського засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на культури клітин лінії L929. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, 16 листопада 2023 р. Х.: НФаУ, 2023. С. 257-258.

8. Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження гіполіпідемічних властивостей комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального холестеринового атероартеріосклерозу у щурів. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, 14 листопада 2024 р. Х.: НФаУ, 2024. С. 197-198.

9. Кононенко Т. Р., Єрмоєнко Р. Ф., Чікіткіна В. В. Вивчення протиішемічної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального інфаркту міокарда у щурів. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: збірник тез VI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 16 травня 2024 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 124-125.

10. Кононенко Т. Р., Єрмоєнко Р. Ф., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментального метаболічного синдрому у щурів, викликаного високоцукровою дієтою. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: збірник тез VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 15 травня 2025 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2025. С. 165-167.

11. Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Дослідження впливу нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на активність ліпопротеїнліпази. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: збірник тез VIII науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 20 жовтня 2025 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2025. С. 134.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. V науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 17 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез);
2. I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л.Т. Киричок «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки» (м. Харків, 17 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез);
3. VI науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 16 листопада 2023 р., форма участі – публікація тез, усна доповідь);
4. VI науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 16 травня 2024 р., форма участі – публікація тез, усна доповідь);
5. VII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 14 листопада 2024 р., форма участі – публікація тез, усна доповідь).
6. VII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 15 травня 2025 р., форма участі – публікація тез);
7. VIII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 20 жовтня 2025 р., форма участі – публікація тез).



ПРОГРАМА
VI науково-практичної internet-конференції
з міжнародною участю

**«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ
ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І ХВОРОБ
ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»**

16 листопада 2023 р.
м. Харків



Знай

- 16.00-16.15** *Коновенко Тетяна Романівна*
ДОСЛІДЖЕННЯ ШТОТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ
НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ
МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ
ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА КВЕРЦЕТИНУ НА
КУЛЬТУРУ К.ЛІПІН ЛІНІ L929
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 16.15-16.30** *Мирзалиєв Рустам Темірланович*
ВІВЧЕННЯ ВПЛИВУ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО
ЗАСОБУ З ПІВНОЇ КОРЕНИВ ЕКСТРАКТОМ
СУХИМ, L-ТРИПТОФАНОМ І ГЛІЦИНОМ НА
ПОКАЗНИКИ ОРІЄНТОВНО-ДОСЛІДНИЦЬКОЇ
АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ В ТЕСТІ ВІДКРИТОГО
ПОЛЯ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 16.30-16.45** *Ганська Марія Сергіївна*
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА
ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ
ЖУРАВЛИНИ ТА АМІНОКИСЛОТ НА
ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА
ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ФУНКЦІЮ У ЩУРІВ В
УМОВАХ ВІСКОЗОЖИРОВОЇ ТА КАЛОРИЙНОЇ
ДИЄТИ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 16.45-17.00** *Керімова Гюнель Фалдітїєвна*
ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ
АКТИВНОСТІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ І
КОРЕНЕВИЩ *IRIS HUNGARICA* НА МОДЕЛІ
ДОКСОРУВІЩІНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У
ЩУРІВ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 17.00-17.15** *Гладішова Олена Юріївна, Салайдак Нікіттов Р.В.*
АНАЛІЗ ПРОБЛЕМ ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ
ЕКОЛОГІЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ НА
ВІТЧИЗНЯНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ З ОПТОВОЇ
ТОРГІВЛІ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна

8



ПРОГРАМА
VI науково-практичної конференції
студентів та молодих вчених з міжнародною участю

**«ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ
ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ДО ДОСЯГНЕНЬ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ»**

16 травня 2024 р.
м. Харків



- Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна*
- 15.00-15.15** *Саустян Яна Сергіївна, Селюкова Н. Ю.*
ПОТЕРАЩА ДЛЯ ВІДСЬКОВИХ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 15.15-15.30** *Волохов Ігор Вікторович, Рибак В. А.*
ВПЛИВ ПАСИВНОГО ТИОНОНАПІННЯ МАТЕРІВ
ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ НА ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ НАШАДКІВ ЩУРІВ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 15.30-15.45** *Керімова Гюнель Фалдітїєвна, Рибак В. А.*
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ
ЛИСТЯ І КОРЕНЕВИЩ *IRIS HUNGARICA* В МЕДИЧНІЙ
ПРАКТИЦІ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 15.45-16.00** *Коновенко Т. Р., Єрьомченко Р. Ф., Чікіткіна В. В.*
ВІВЧЕННЯ ПРОТИШЕЛІМНОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО
ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МОРКВИ ПОСІВНОЇ
КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА
КВЕРЦЕТИНУ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ІНФАРКТУ МОКАРДА У ЩУРІВ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 16.00-16.15** *Коновенко Н. М., Ганська М. С., Чікіткіна В. В.*
СКРИНІНГ МОЖЛИВОЇ ГІПОЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ
ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ
ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ ТА АМІНОКИСЛОТ
ПРИ ОДНОКРАТНОМУ ВВЕДЕННІ
НОРМОГЛІКЕМІЧНИМ ЩУРАМ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 16.15-16.30** **ДИСКУСІЙНА ПАНЕЛЬ
УРОЧИСТЕ ЗАКРИТТЯ КОНФЕРЕНЦІЇ**



ПРОГРАМА
VII науково-практичної internet-конференції
з міжнародною участю

**«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ
ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І ХВОРОБ
ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»**

14 листопада 2024 р.
м. Харків



- 13.15-13.30** *Копоненко Тетяна Романівна, Чикіткіна В. В.*
**ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОЛІПЕМИЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК НА
ОСНОВІ МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДИ
ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА КВЕРЦЕТИНУ НА
МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ХОЛЕСТЕРИНОВОГО АТЕРОАРТЕРІОСКЛЕРОЗУ У
ЩУРІВ**
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
- 13.30-13.45** *Волохов Ігор Вікторович, Рибак В. А.*
**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ
ПЛАЦЕНТИ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ
ЛІВКАРІНТИНУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ
ПАСИВНОГО ТРОПНОПАЛІНІЯ**
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
- 13.45-14.00** *Крилевська Катерина Андріївна, Жаботинська Н. В.*
**ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ
КУЛЬШОВОГО СУТЛОБА**
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
- 14.00-14.15** *Патє Юлія, Гаможанська Г. В.*
**РЕАБІЛІТАЦІЯ УКРАЇНСЬКИХ
ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ В РЕСПУБЛІЦІ
СЛОВЕНІ**
Міжнародна академія S.P.E.K.T.R.
Республіка Словенія, Великі Ореск, Ново Место
- 14.15-14.30** *Анісімова Марія Сергіївна, Коломач Н. М.*
**ВПЛИВ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ СУХОГО
ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЖУРАВЛИНИ ТА
АМІВНОКІСЛОТ НА СТАН ОКСИДАНТНО-
ПРООКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ
ЩИПТІНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
- 14.30-14.45** *Сімошенко Дмитро Ігорович, Гагашко В. В.*
**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ШОТЕРАПІ ТА
ТРАДИЦІЙНИХ МЕТОДІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У
ДІТЕЙ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ ПОСТАВИ**
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Додаток Б

Патенти, інформаційні листи та акти впровадження за темою дисертації



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Експериментальне дослідження антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим і кверцетином.
2. **Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри клінічної лабораторної діагностики Национального фармацевтичного університету Кононенко Тетяною Романівною, 2026 р.
3. **Джерело інформації:**
 - 1) Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу в кролів. Health & Education. 2024. Вип. 3. С. 70-80. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.9>.
 - 2) Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Вплив нового засобу на основі кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда. Вісник фармації. 2024. №2 (108). С. 109-116. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.150>
 - 3) Кононенко Т., Чікіткіна В. Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. Фітотерапія. Часопис. 2024. № 2. С. 137–146. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>
 - 4) Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture / Tetiana Kononenko, Viktoria Ustichenko, Galyna Bozhok, Valentyna Chikitkina, Rymma Yeromenko, Inna Kovalevska, Viktoriia Verkhovod. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. № 6 (52). P. 103-110. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Национальний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакології та клінічної фармації.
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів вищої освіти з питань патогенезу та лікування атеросклерозу та інфаркту міокарда.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології та клінічної фармації, протокол № 14 від «19» січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації
Национального фармацевтичного університету
д. мед. н., професор

Сергій ШТРИГОЛЬ

Продовж. дод. Б



1. Найменування пропозиції: Експериментальне дослідження антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим і кверцетином.

2. Ким і коли запропонований: аспірантом кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного фармацевтичного університету Кононенко Тетяною Романівною, 2026 р.

3. Джерело інформації:

1) Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринного атероартеріосклерозу в кролів. Health & Education. 2024..Вип. 3. С. 70-80. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.9>.

2) Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Вплив нового засобу на основі кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого на гістологічний стан серцевого м'яза шурів за адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда. Вісник фармації. 2024. №2 (108). С. 109-116. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.150>

3) Кононенко Т., Чікіткіна В. Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. Фітотерапія. Часопис. 2024. № 2. С. 137-146. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>

4) Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture / Tetiana Kononenko, Viktoria Ustichenko, Galyna Bozhok, Valentyna Chikitkina, Rymma Yeromenko, Inna Kovalevska, Viktoriia Verkhovod. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. № 6 (52). P. 103-110. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Національний фармацевтичний університет (м. Харків), Навчально-науковий інститут прикладної фармації.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення доклінічного вивчення лікарських засобів для корекції атеросклерозу, метаболічного синдрому та інфаркту міокарда.

6. Ефективність впровадження: підвищення якості доклінічних досліджень лікарських засобів.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні Навчально-наукового інституту прикладної фармації, протокол № 1 від « 23 » лютого 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з наукової роботи
Навчально-наукового інституту прикладної фармації

 Тетяна ЮДКЕВИЧ

Продовж. дод. Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Харківського національного медичного
університету

Медицина професор Ігор ЗАВГОРОДНІЙ

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Експериментальне дослідження антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим і кверцетином.

2. Ким і коли запропонований: аспірантом кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії Національного фармацевтичного університету Кононенко Тетяною Романівною, НФаУ, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, 61002.

3. Джерело інформації:

1) Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеросклерозу в кролів. Health & Education. 2024. Вип. 3. С. 70-80. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.9>.

2) Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Вплив нового засобу на основі кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за адреналінгідрокортизонавого інфаркту міокарда. Вісник фармації. 2024. №2 (108). С. 109-116. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.150>

3) Кононенко Т., Чікіткіна В. Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. Фітотерапія. Часопис. 2024. № 2. С. 137-146. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>

4) Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of I929 line fibroblasts in cell culture / Tetiana Kononenko, Viktoriia Ustichenko, Galyna Bozhok, Valentyna Chikitkina, Rymma Yeromenko, Inna Kovalevska, Viktoriia Verkhovod. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. № 6 (52). P. 103-110. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401>

4. Де і коли введено Результати досліджень, пропонується впровадження на кафедрі фармакології та медичної рецептури при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темами «Гіполіпідемічні лікарські засоби», «Кардіопротекторні засоби для профілактики ішемічної хвороби серця»

5. Результати застосування методу за період з 2025 по 2026 рр. Дослідження Кононенко Т.Р. обґрунтовують доцільність застосування таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим і кверцетином для зниження рівня ЛПНЩ при ішемічній хворобі серця

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) Впровадження в науково-педагогічний процес таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим і кверцетином для лікування гіперліпідемії та профілактики серцево-судинних ускладнень підвищить якість знань здобувачів вищої освіти з питань лікування хвороб серцево-судинної системи.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології та медичної рецептури, протокол № 13 від «11 лютого» 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри фармакології та
медичної рецептури ХНМУ, д.фарм.н., професор

Тамара СРМОЛЕНКО

АКТИВ
Перейд
Window

Продовж. дод. Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

науково-педагогічної, навчальної роботи та якості освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету



к. мед. н., доцент Світлана МОРГУНЦОВА

«березня» 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Експериментальне дослідження антиатерогенних і кардіопротекторних властивостей таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим і кверцетином.

2. **Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного фармацевтичного університету Кононенко Тетяною Романівною, 2026 р.

3. **Джерело інформації:**

1) Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу в кролів. Health & Education. 2024. Вип. 3. С. 70-80. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.9>.

2) Кононенко Т.Р., Чікіткіна В.В. Вплив нового засобу на основі кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда. Вісник фармації. 2024. №2 (108). С. 109-116. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.150>

3) Кононенко Т., Чікіткіна В. Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. Фітотерапія. Часопис. 2024. № 2. С. 137–146. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>

4) Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture / Tetiana Kononenko, Viktoria Ustichenko, Galyna Bozhok, Valentyna Chikitkina, Rymma Yeromenko, Inna Kovalevska, Viktoriia Verkhovod. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. № 6 (52). P. 103-110. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401>

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології.

5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять.

6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів вищої освіти з питань патогенезу та лікування атеросклерозу та інфаркту міокарда.

7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, протокол № 10 від «05» березня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету д. мед. н., професор

Ольга ГАНЧЕВА