

УДК 615.3:616.12

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.9>

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАТЕРОГЕННОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА КВЕРЦЕТИНУ НА МОДЕЛІ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО АТЕРОАРТЕРІОСКЛЕРОЗУ В КРОЛІВ

Кононенко Тетяна Романівна,
аспірантка кафедри клінічної лабораторної діагностики
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0009-0003-9383-1881

Чікіткіна Валентина Василівна,
кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри фізичної реабілітації і здоров'я
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0002-8277-0388

Мета роботи – дослідити антиатерогенну дію комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу в кролів. Моделювання експериментального атероартеріосклерозу здійснювали протягом трьох місяців за допомогою перорального введення кролям масляного розчину холестерину в дозі 0,3 г/кг. Комбіновані таблетки на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину в дозі 200 мг/кг і препарати порівняння настійку «Равісол», таблетки нікотинової кислоти, таблетки «Вазостат-Здоров'я» вводили в лікувально-профілактичному режимі щодня одноразово під час відтворення патології протягом трьох місяців. Гістологічно оцінювали стан дуги аорти, серцевого м'яза та інтрамуральних артерій серця з фарбуванням зрізів гематоксиліном та еозином. У зрізах дуги аорти також визначали наявність ліпідів за допомогою фарбування їх суданом IV. Лікувально-профілактичне введення комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на тлі холестеринової дієти обмежувало виразність патологічних змін у судинній стінці дуги аорти, що проявлялося наявністю невеликих осередків проліферації ендотелію інтими, без появи ліпоїдозу в медіа. Покращувався стан більшості інтрамуральних артерій серця та міокарду тварин. Отримані дані засвідчили антиатерогенну дію комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину, за якою досліджуваний засіб переважає настійку «Равісол» і таблетки нікотинової кислоти та майже не поступається таблеткам «Вазостат-Здоров'я». Тривале введення екзогенного холестерину викликало в кролів морфологічні зміни в стані судинної стінки дуги аорти, стінках інтрамуральних артерій серця, у внутрішніх шарах міокарду, що свідчило про розвиток атероартеріосклерозу. Комбіновані таблетки з ЕГМПК та кверцетином при лікувально-профілактичному введенні на тлі холестеринової дієти проявляють антиатерогенну дію, зменшуючи виразність патологічних змін у судинній стінці дуги аорти, інтрамуральних артеріях серця та міокарду кролів. За здатністю обмежувати морфологічні прояви атероартеріосклерозу комбіновані таблетки з ЕГМПК та кверцетином переважають настійку «Равісол» і таблетки нікотинової кислоти та майже не поступаються таблеткам «Вазостат-Здоров'я».

Ключові слова: атероартеріосклероз, холестерин, екстракт густий моркви посівної коренеплодів, кверцетин, антиатерогенна дія.

Kononenko Tetiana, Chikitkina Valentyna. Study of the antiatherogenic effect of the combined agent based on carrot root extract and quercetin on the model of cholesterol atherosclerosis in rabbits

The aim – study of the antiatherogenic effect of combined tablets based on carrot seed root extract and quercetin on the model of cholesterol atherosclerosis in rabbits. The modeling of experimental atherosclerosis was carried out for 3 months by oral administration of an oil solution of cholesterol at a dose of 0.3 g/kg to rabbits. Combined tablets based on carrot seed root extract thick and quercetin at a dose of 200 mg/kg and comparison drugs tincture “Ravisol”, nicotinic acid tablets, tablets “Vasostat-Zdorovye” were administered in a therapeutic and prophylactic regimen daily once during the reproduction of pathology for 3 months. The condition of the aortic arch, heart muscle and intramural arteries of the heart was assessed histologically with hematoxylin and eosin staining of sections. The presence of lipids was also determined in the aortic arch sections by staining them with Sudan IV. Therapeutic and prophylactic administration of combined tablets based on carrot root extract and quercetin against a cholesterol diet limited the severity of pathological changes in the vascular wall of the aortic arch, which was manifested by the presence of small foci of intimal endothelial proliferation, without lipoidosis in the media. The condition of the majority of intramural arteries of the heart and myocardium of animals improved. The obtained data showed the antiatherogenic effect of combined tablets based on carrot seed root

extract and quercetin, according to which the investigated product is superior to Ravisol tincture and nicotinic acid tablets and practically not inferior to Vasostat-Zdorovyie tablets. Prolonged administration of exogenous cholesterol caused morphological changes in the state of the vascular wall of the aortic arch, walls of the intramural arteries of the heart, in the inner layers of the myocardium in rabbits, indicating the development of atherosclerosis. Combined tablets with EGMPС and quercetin, when administered therapeutically and prophylactically against a cholesterol diet, have an antiatherogenic effect, reducing the severity of pathological changes in the vascular wall of the aortic arch, intramural arteries of the heart and myocardium of rabbits. In terms of the ability to limit the morphological manifestations of atherosclerosis, combined tablets with EGMPA and quercetin are superior to Ravisol tincture and nicotinic acid tablets and are practically not inferior to Vasostat-Zdorovyie tablets.

Key words: atherosclerosis, cholesterol, thick carrot root extract, quercetin, antiatherogenic effect.

Вступ. Сьогодні головною причиною смертності близько 18 млн людей у світі та 4 млн осіб у країнах Європи є серцево-судинні захворювання (далі – ССЗ), які, зокрема, залишаються важливими причинами інвалідності та зростання витрат на охорону здоров'я [1]. Україна посідає одне з перших місць у Європі та друге у світі за рівнем смертності від ССЗ (459,48 на 100 000 населення) [2].

Більшість летальних випадків зумовлені ішемічною хворобою серця, що виникає внаслідок атеросклерозу судин – хронічного мультифакторіального патологічного процесу, який характеризується ураженням внутрішньої оболонки артерій, локальним накопиченням у ній ліпідів та інших компонентів крові, місцевою запальною реакцією судинної стінки, окиснювальним стресом, дисліпідемією, розвитком фіброзу та стенозу судин [3].

У комплексній терапії атеросклерозу застосовують декілька груп гіполіпідемічних препаратів, серед яких найбільш популярними вважають статини (призначені для зниження рівня атерогенного холестерину ліпопротеїнів низької щільності), які можуть проявляти м'язову токсичність у вигляді міалгії, міопатії та рабдоміолізу, гепатита нейротоксичність, діабетогенний потенціал [4].

З огляду на це, актуальним є пошук нових, більш безпечних та ефективних засобів, здатних впливати на декілька патогенетичних ланок розвитку атеросклерозу, зокрема, чинити протизапальну, антиоксидантну, гіполіпідемічну дію.

Перспективними в цьому аспекті є препарати рослинного походження, які завдяки широкому спектру фармакологічних властивостей, низькій токсичності та незначному ризику ускладнень можна застосовувати протягом тривалого часу для лікування, профілактики та як підтримувальну терапію при хронічних захворюваннях [5].

Зокрема, широкий спектр фармакологічної дії проявляють моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*) коренеплоди та природний біофлавоноїд кверцетин, створення препаратів на основі якого дотепер обмежене через його низьку

розчинність та абсорбцію в шлунково-кишковому тракті [6; 7].

З огляду на це, на кафедрі заводської технології ліків НФаУ за допомогою нового технологічного підходу було отримано зразки твердих дисперсій кверцетину на основі різних носіїв та комбіновані таблетки на їх основі й екстракту моркви посівної коренеплодів густого.

У проведеному раніше фармакологічному скринінгу встановлено виражену гіпотригліцеридемічну та гіпохолестеринемічну дію нового фітозасобу на моделі експериментальної гострої гіперліпідемії і визначено, що вказані ефекти достовірно реалізуються за умови комбінації в його складі моркви посівної коренеплодів густого екстракту та твердої дисперсії кверцетину на основі колідону-30 з мікрористалічною целюлозою [8].

Мета роботи – дослідити антиатерогенну дію комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу в кролів.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на кролях-самцях масою 2,0–2,5 кг, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ згідно з положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.), Загальними етичними принципами експериментів на тваринах, що 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 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. Проект плану дослідження схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 7 від 20.10.2022 р.). Тварин утримували за температури повітря в приміщенні 21–24 °С, вологості не більш ніж 50–60 %, на стандартному харчуванні та воді – ad libitum.

Як препарати порівняння використовували стандартні гіполіпідемічні препаратами з різними механізмами дії – таблетки «Вазостат-Здоров'я» (симвастатин, серія 3081022, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна; далі – таблетки «Вазостат») у дозі 5 мг/кг, таблетки нікотинової кислоти (серія 80623, виробництва ПрАТ «Технолог», м. Умань, Україна) у дозі 180 мг/кг, настойка «Равісол» (серія UA/9617/01/01, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків, Україна) у дозі 360 мг/кг. Дози препаратів порівняння розраховували, враховуючи коефіцієнти видової чутливості людини та шурів.

Моделювання експериментального атероартеріосклерозу здійснювали протягом трьох місяців за допомогою перорального введення кролям масляного розчину холестерину в дозі 0,3 г/кг. Досліджувані засоби тварини отримували протягом усього експерименту в лікувально-профілактичному режимі щодня одноразово на тлі холестеринової дієти [9].

Тварин розподіли на групи: 1 – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (тварини, які отримували холестерин у дозі 0,3 г/кг); 3 – тварини, яким на тлі холестеринової дієти вводили комбіновані таблетки з екстрактом густим моркви посівної коренеплодів (ЕГМПК) та кверцетином у дозі 200 мг/кг; 3–5 – тварини, яким на тлі холестеринової дієти вводили препарати порівняння таблетки «Вазостат-Здоров'я» в дозі 5 мг/кг, настойку «Равісол» у дозі 360 мг/кг та таблетки нікотинової кислоти в дозі 180 мг/кг.

По завершенню експерименту проводили евтаназію тварин під інгаляційним наркозом і вилу-

чали для дослідження дугу аорти, інтрамуральні артерії серця та серцевий м'яз.

Для світлооптичного дослідження матеріал фіксували у 10% розчині формаліну. Частину зразків (дуга аорти, серцевий м'яз та інтрамуральна артерія) після дегідратації у спиртах щораз більшої міцності заливали в парафін, зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Другу частину зразків (дуга аорти) різали на мікротомі, що заморожує, зрізи фарбували суданом 1V (реакція на ліпіди) [10–12]. 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.

Результати дослідження. В аорті інтактного кроля, як судини еластичного типу, добре візуалізували три оболонки. Інтима містила рівний ряд ядер ендотеліальних клітин, дуже тонкий субендотеліальний шар, досить виразний звивистий контур внутрішньої еластичної мембрани. Медіа – найбільш виразна оболонка судини. У ній добре простежені волокна гладком'язової тканини, звивисті лінії еластичних пластинок, аморфна основна міжклітинна речовина сполучної тканини. Ядра гладком'язових клітин розташовані циркулярно. Адвентиція невелика, містить пухку сполучну тканину (рис. 1).

Серцевий м'яз інтактних кролів також мав типову структуру. Волокна довгі, звичайні за товщиною, безперервні, рівномірно пофарбовані. Ядра кардіоміоцитів нормохромні, із чіткою хроматиною субстанцією, ядерцем. Чітко простежувалася поперечна окресленість міофібрил. Міжпучкові простори невеликі (рис. 2).

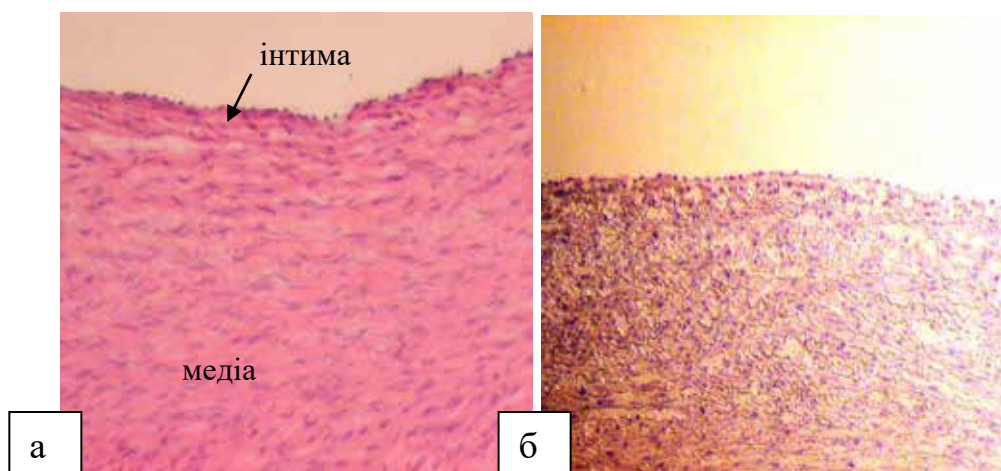


Рис. 1. Аорта інтактного кроля: а – гістологічна структура інтими й медіа без змін (гематоксилін-еозин); б – відсутність ліпідів в оболонках (судан 1V). x100

Інтима та медіа стінки інтрамуральних артерій серця різного калібру звичайного виду, просвіт судин досить широкий (рис. 2).

У тварин групи контрольної патології після трьох 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 наглядали виразну дисконкомплексцію клітинних елементів, накопичення ксантомних клітин – ліпоїдоз. Іноді спостерігали невеликі осередки кальцинозу інтими або дрібні атеросклеротичні бляшки з атероматозним розпадом. У медіа субінтимально констатували зміну архітекτονіки прилеглих до внутрішньої мемб-

рани рядів м'язових клітин: порушено їх розташування в межах ряду, деякі з них замість циркулярного напрямку набували перпендикулярного до просвіту судини, де-не-де видно характерні просвітлення – просякнення ліпідами. У внутрішній частині медіа, як і в інтимі, простежували накопичення ксантомних клітин (рис. 3, рис. 4, рис. 5).

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

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), міоцитолізу (відсут-

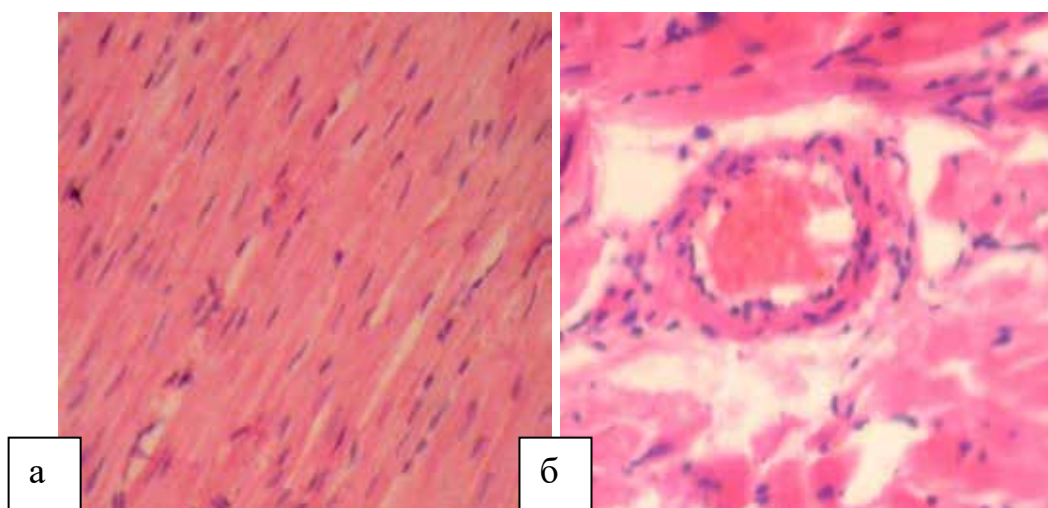


Рис. 2. Міокард (а) та інтрамуральна артерія серця (б) інтактного кроля. Нормальний стан серцево-м'язових волокон й оболонок судини. Гематоксилін-еозин. х250

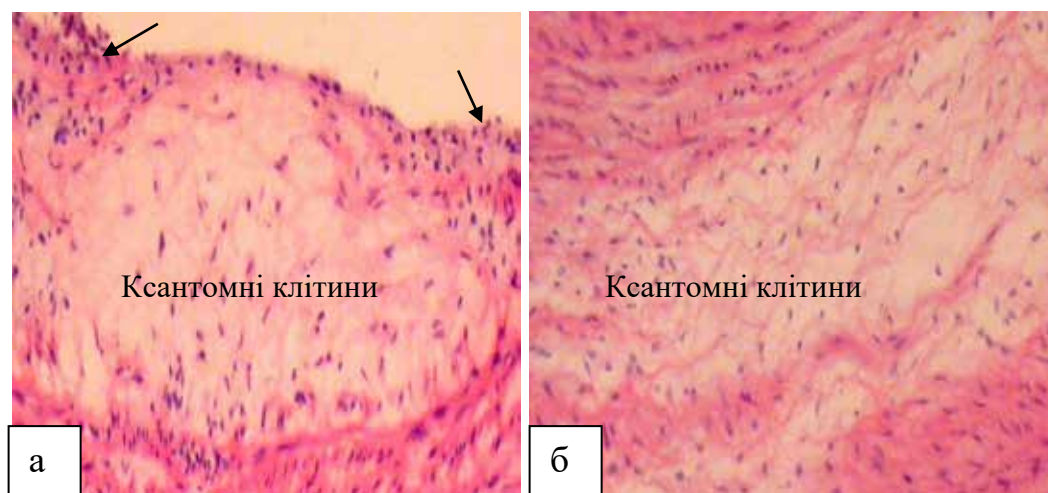


Рис. 3. Аорта кроля з холестериновим атероартеріосклерозом. а – проліферація ендотеліальних клітин (стрілки), накопичення ксантомних клітин в інтимі; б – ксантомні клітини у внутрішньому шарі медіа. Гематоксилін-еозин. х250

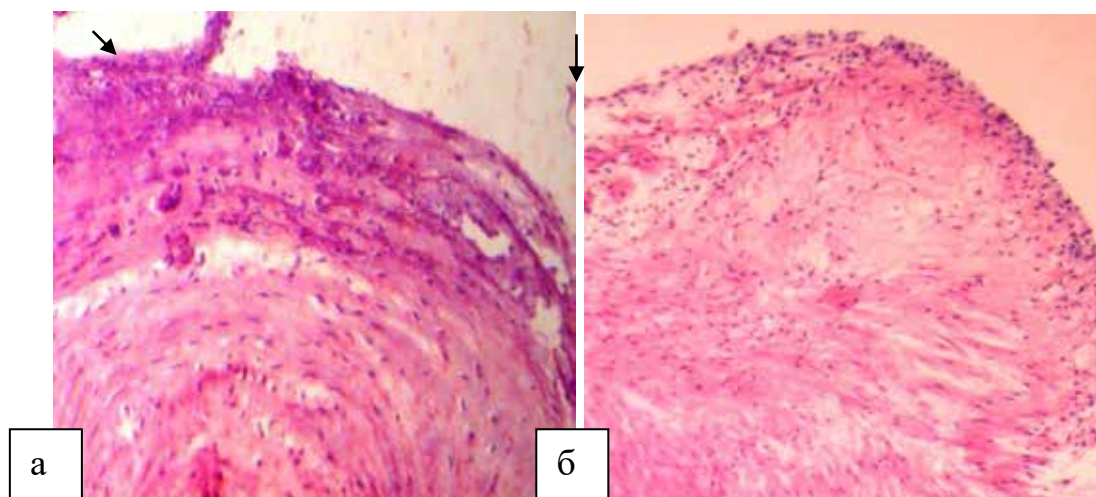


Рис. 4. Аорта кроля з холестериновим атероартеріосклерозом. а – осередок кальцинозу в інтимі (стрілка); б – атеросклеротична бляшка з атероматозним розпадом (стрілка). Гематоксилін-еозин. x200

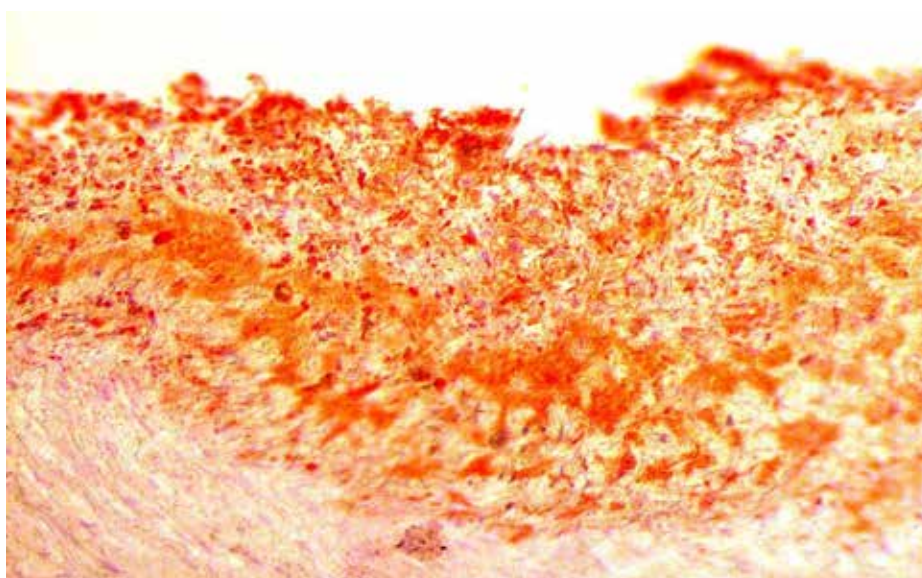


Рис. 5. Аорта кроля з холестериновим атероартеріосклерозом. Накопичення ліпідів по всій стінці аорти. Заморожений зріз, судан 1V. x200.

ність і ядер кардіоміоцитів, і поперечної окресленості міофібрил), розпушення міофібрил, порушення безперервності волокон (рис. 6). Поруч з такими зонами іноді видно клітинну реакцію строми. Крім того, на різних ділянках міокарду спостерігали дрібні неоформлені клітинні скупчення.

Виявлені патоморфологічні зміни в стінках аорти, інтрамуральної артерії серця та серцевого м'яза свідчили про розвиток атеросклерозу в кролів-самців, які фізіологічно більш схильні до коронарного атеросклерозу, як порівняти із самками; мають схожий ліпідний обмін і морфологію атеросклеротичних уражень, що подібні до таких

у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією [13].

Лікувально-профілактичне введення комбінованих таблеток з ЕГМПК та кверцетином на тлі холестеринової дієти сприяло зменшенню патологічних змін у стані судинної стінки дуги аорти в більшості кролів – вогнищево спостерігали невеликі осередки проліферації ендотелію та ліпоїдізації інтими, без появи ліпоїдозу в медіа. Ознак кальцинозу інтими, наявності атеросклеротичних бляшок з атероматозним розпадом також не спостерігали (рис. 7).

Дещо покращився й стан більшості інтрамуральних артерій серця тварин, хоча мало місце

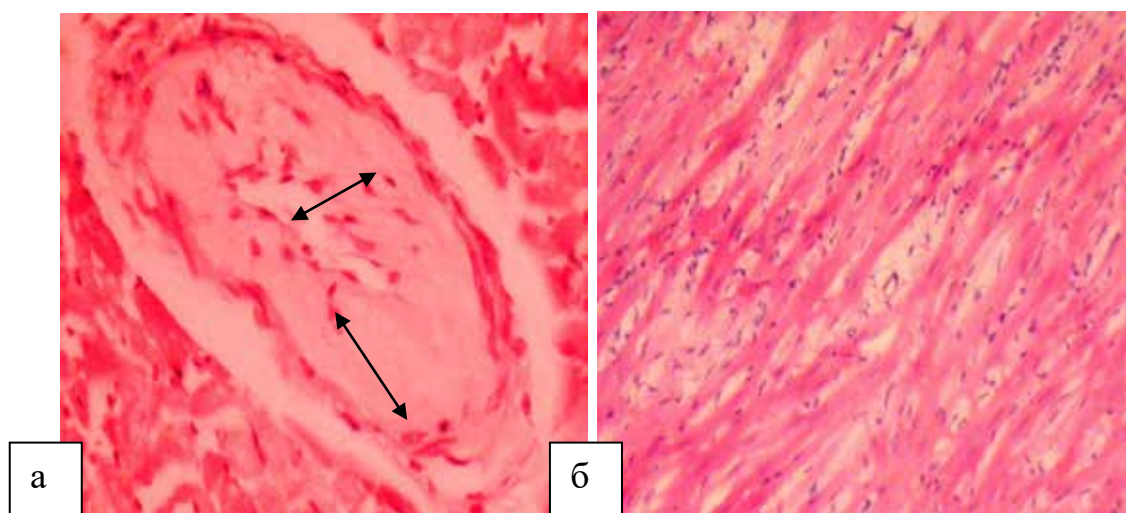


Рис. 6. Інтрамуральна артерія серця (а – виразне потовщення стінки судини (двоголова стрілка), просвіт звужено, x250) і міокард (б – осередки міомаліяції, міоцитолізу, розпушення міофібрил, порушення безперервності волокон, x200) кроля з холестериним атероартеріосклерозом. Гематоксилін-еозин

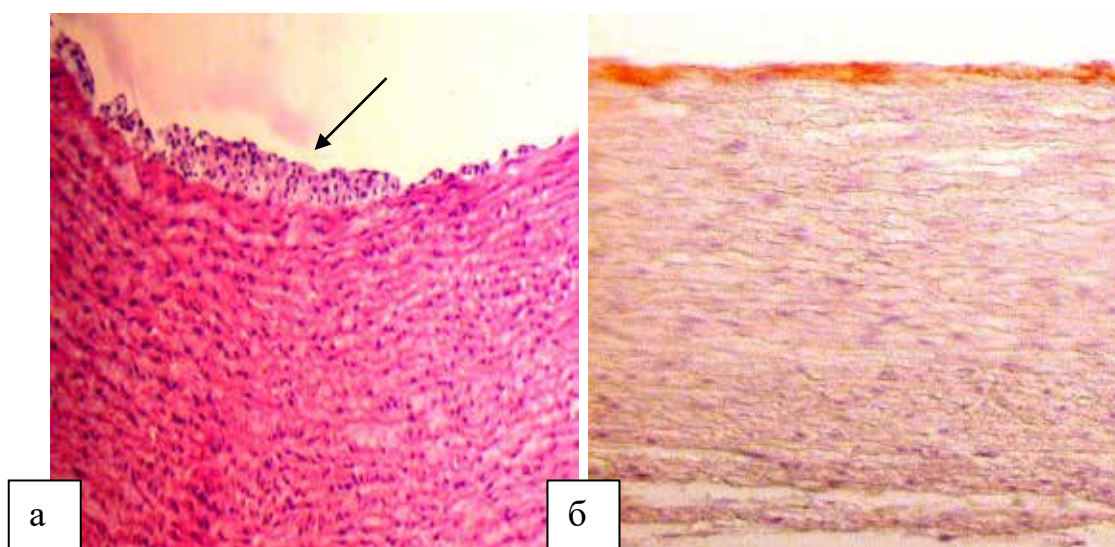


Рис. 7. Аорта кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток з ЕГМПК та кверцетином на тлі холестеринової дієти: а – вогнищева проліферація ендотелію, зменшення ксантомних клітин в інтимі. Зміни з боку медія відсутні (гематоксилін-еозин, x200); б – зниження ліпідів в інтимі судинної оболонки (судан 1V, x200)

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. 8).

Отримані дані свідчать про антиатерогенну дію досліджуваних таблеток з ЕГМПК та кверцетином, яка, імовірно, реалізується завдяки збільшенню біодоступності та можливій пролонгації дії останнього. Зазначена дія кверцетину зумовлена його здатністю запобігати окисному пошкодженню ендотеліальних клітин унаслідок 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 [14].

Антиатерогенний ефект кверцетину в складі комбінованих таблеток посилюється й дією ЕГМПК, оскільки відомо, що екстракти з коренеплодів моркви сприяють зниженню вмісту атерогенних холестерину та тригліцеридів у крові мишей з генетичною схильністю до атеросклерозу [15].

Аналогічне за схемою введення настойки «Равісол» на тлі холестеринової дієти також змен-

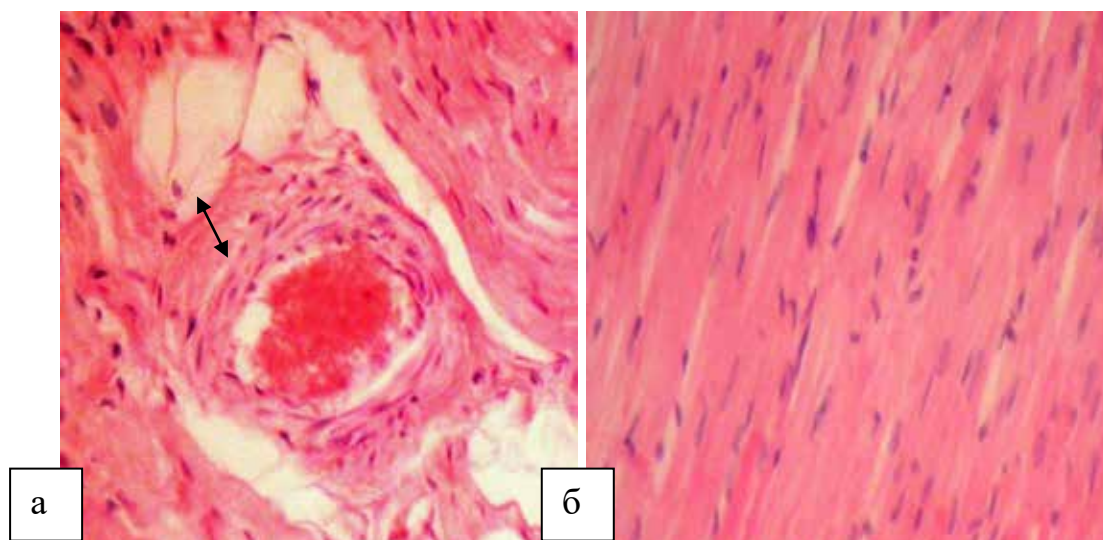


Рис. 8. Інтрамуральна артерія серця (а) і міокард (б) кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток з ЕГМПК та кверцетином на тлі холестеринової дієти: а – помірне потовщення, просвітлення судинної стінки; б – невиразний набряк волокон, затушованість поперечної окресленості міофібрил. Гематоксилін-еозин, x250

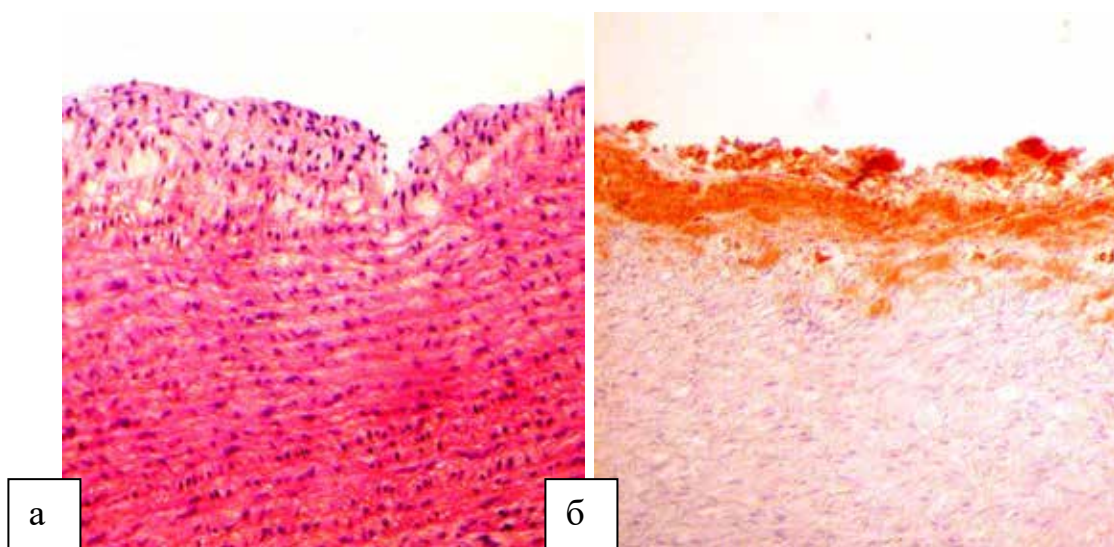


Рис. 9. Аорта кроля після лікувально-профілактичного введення настойки «Равісол» на тлі холестеринової дієти: а – розпушення, ксантомні клітини в інтимі (гематоксилін-еозин, x250); б – відкладення ліпідів в інтимі та поверхневих шарах медіа (судан 1V, x200)

шувало патологічні зміни в стінці аорти кролів. Зміни мали переважно осередковий характер: в інтимі вони переважно представлені досить помірною проліферацією ендотелію, ліпоїдозом (більш показовим, ніж після введення таблеток з ЕГМПК та кверцетином), накопиченням проміжної речовини субендотеліально. З боку медії, зміни (поява ксантомних клітин, розпушення) відбувалися здебільшого в поверхневих шарах (рис. 9).

Стан інтрамуральних артерій серця доволі помітно коливався. В одних кролів артерії (осо-

бливо дрібного та середнього калібру) мали потовщену судинну стінку, просвіт судини зменшено.

В інших – зміни судинної стінки виражені значно менше. Мали місце й незмінені артерії. Відповідно коливався й стан міокарду – у кролів з мінімальними змінами стінки інтрамуральних артерій серцево-м'язові волокна відповідали інтактному контролю, з патологічними змінами – мало чим відрізнялися від контрольної патології (рис. 10).

У кролів, яким одночасно з холестерином вводили таблетки нікотинової кислоти, зміни в стінці

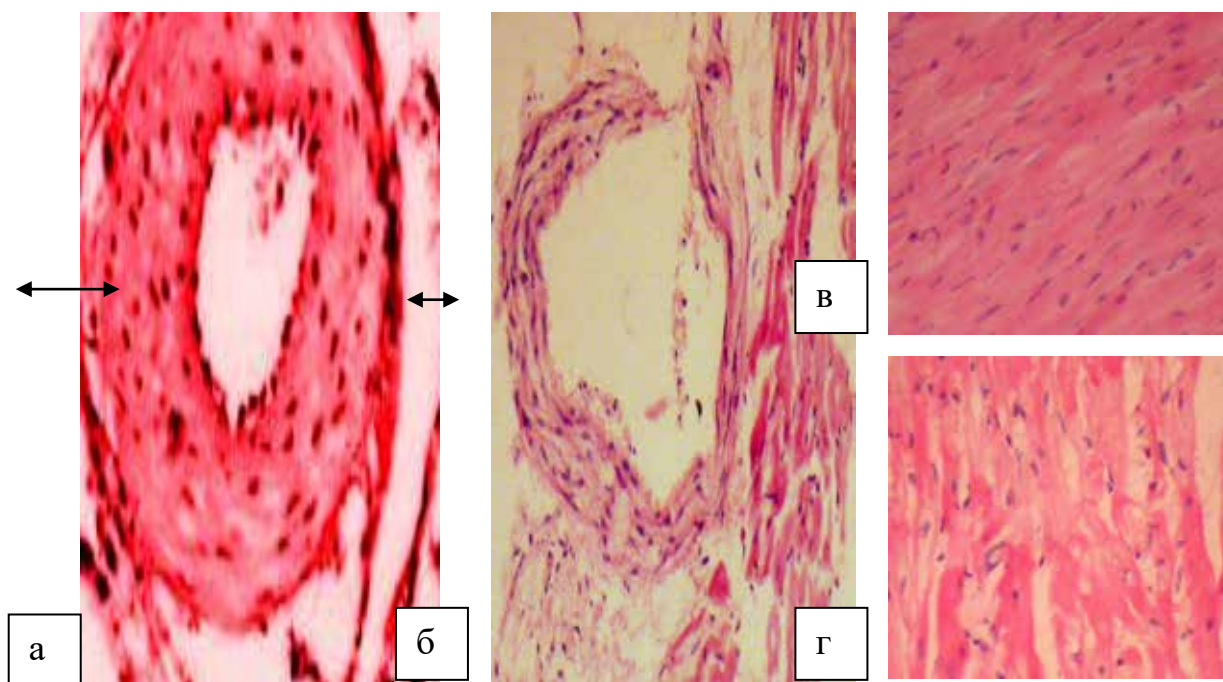


Рис. 10. Інтрамуральні артерії серця (а–б) і міокард (в–г) кроля після лікувально-профілактичного введення настойки «Равісол» на тлі холестеринової дієти: різний стан судинної стінки (а – більш потовщена, б – менш потовщена) і серцево-м'язових волокон (в – нормальний стан, г – осередки міоцитолізу, міомалаяції, розпушення). Гематоксилін-еозин, а – х400, б-г – х250

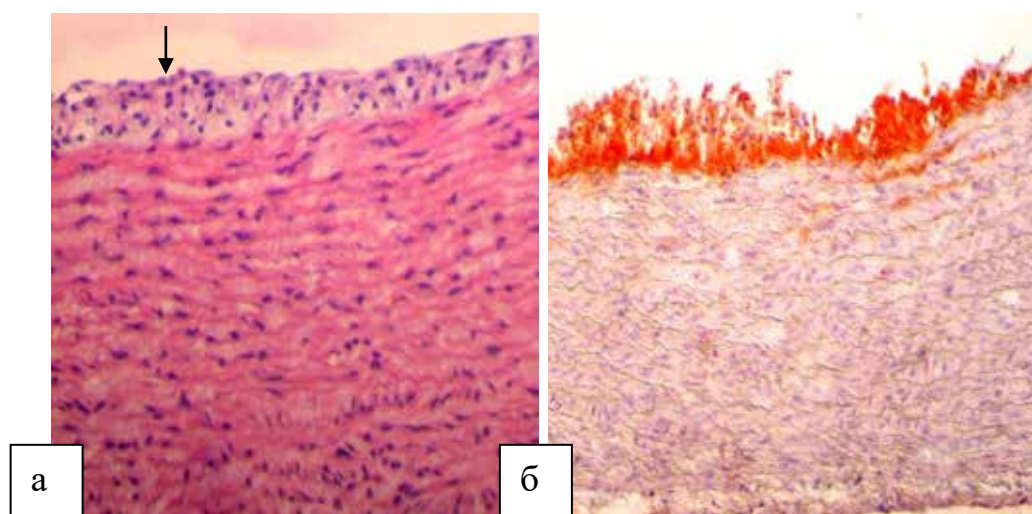


Рис. 11. Аорта кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток нікотиніної кислоти на тлі холестеринової дієти: а – проліферація ендотелію, ксантомні клітини в інтимі (гематоксилін-еозин, х250); б – ліпіди в інтимі (судан 1V, х200)

аорти визначені переважно з боку інтими судини – вона ще достатньо (хоч і вогнищево) потовщена, розпушена, у ній видно проліферацію ендотелію та накопичення ліпідів. З боку медії, зміни майже не відбувалися (рис. 11). За виразністю зміни інтими судинної стінки перевищували зміни, що спостерігали після введення таблеток з ЕГМПК та кверцетином.

Більшість інтрамуральних артерій серця різного калібру після лікувально-профілактичного введення таблеток нікотиніної кислоти на тлі холестеринової дієти були не змінені. Міокард без особливостей (рис. 12).

Лікувально-профілактичне введення таблеток «Вазостат-Здоров'я» одночасно з холестерином майже перешкоджає розвитку патологічних змін

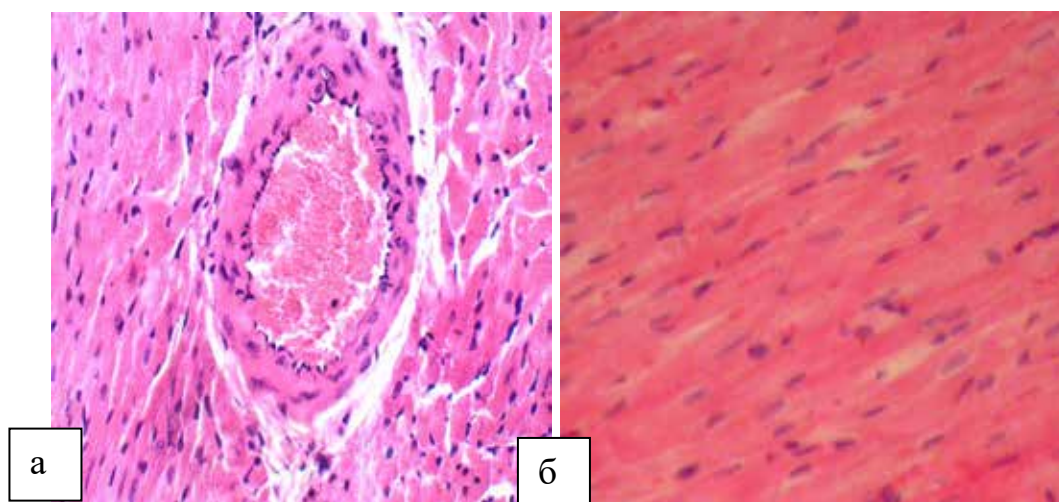


Рис. 12. Інтрамуральна артерія серця (а) і міокард (б) кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток нікотинової кислоти на тлі холестеринової дієти: нормальний стан судинної стінки й серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин. х250

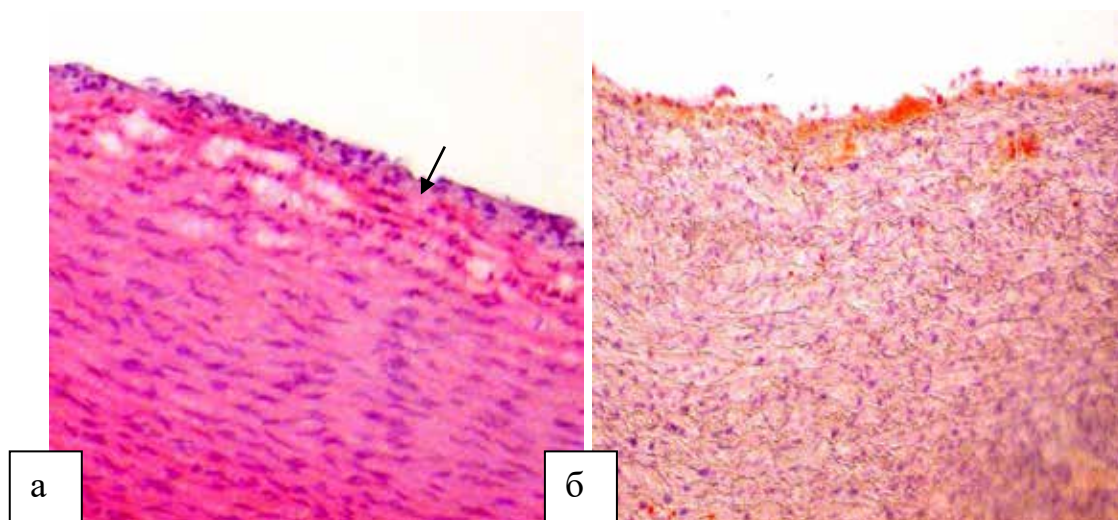


Рис. 13. Аорта кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток «Вазостат-Здоров'я» на тлі холестеринової дієти: а – проліферація ендотелію, ксантомні клітини в інтимі (гематоксилін-еозин, х250); б – ліпіди в інтимі (судан 1V, х200)

судинної стінки аорти кролів: дуже не значні зони потовщення інтими з обмеженим вмістом ліпідів, медіа без істотних порушень (рис. 13).

Відсутні зміни судинної стінки інтрамуральних артерій міокарда й серцево-м'язових волокон у всіх кролів (рис. 14).

Отже, за результатами патоморфологічного дослідження таблетки з ЕГМПК 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 міокарду тварин. За ступенем виразності антиатерогенного ефекту таблетки з ЕГМПК та кверцетином перевершують препарати порівняння

настойку «Равісол» і таблетки нікотинової кислоти, майже не поступаються гіполіпідемічному засобу таблеткам «Вазостат-Здоров'я».

Висновки

1. Тривале введення екзогенного холестерину викликало в кролів морфологічні зміни в стані судинної стінки дуги аорти, стінках інтрамуральних артерій серця, у внутрішніх шарах міокарду, що свідчило про розвиток атероартеріосклерозу.

2. Комбіновані таблетки з ЕГМПК та кверцетином при лікувально-профілактичному введенні на тлі холестеринової дієти проявляють антиатерогенну дію, зменшуючи виразність патологічних змін у судинній стінці дуги аорти, інтрамуральних артеріях серця та міокарду кролів.

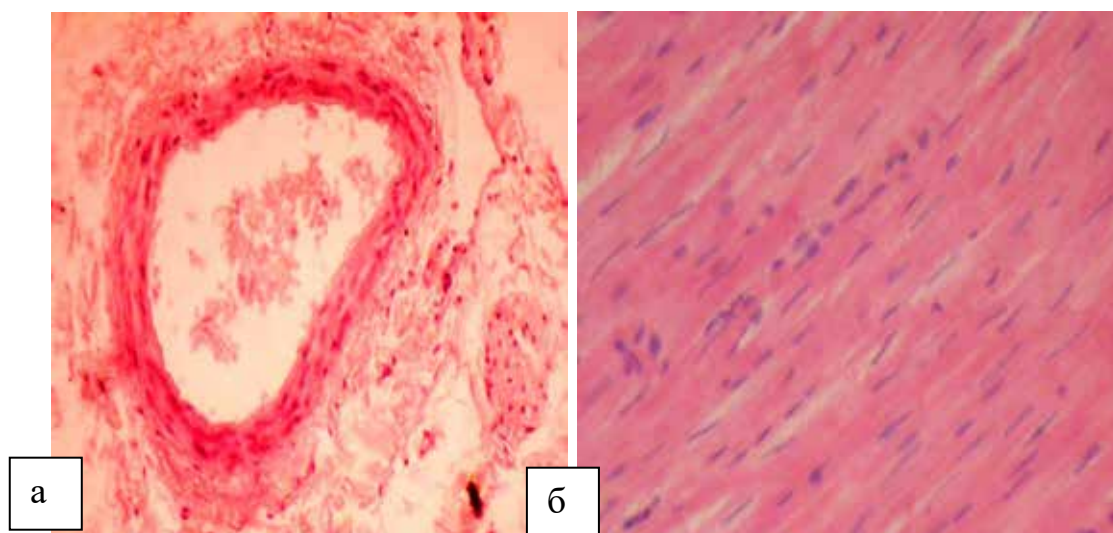


Рис. 14. Інтрамуральні артерія серця (а) і міокард (б) кроля після лікувально-профілактичного введення таблеток «Вазостат-Здоров'я» на тлі холестеринової дієти: судинна стінка артерії (а) та серцево-м'язові волокна (б) без змін. Гематоксилін-еозин, x250.

3. За здатністю обмежувати морфологічні вияви атероартеріосклерозу комбіновані таблетки з ЕГМПК та кверцетином переважають настойку «Равісол» і таблетки нікотинової кислоти та майже не поступаються таблеткам «Вазостат-Здоров'я».

ЛІТЕРАТУРА

1. Дячук Д. Д., Мороз Г. З., Гідзинська І. М., Кравченко А. М., Ласиця Т. С., Дзизінська О. О. Профілактика серцево-судинних захворювань: теоретичні засади та практичне впровадження. Київ, 2019. 176 с.
2. Сіренко Ю. М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. *Ліки України*. 2022. № 2(258). С. 11–14.
3. Казимирко В. К., Сілантьєва Т. С., Дубкова А. Г., Крилова А. С., Кутовий В. В., Іваніцька Л. М. Атеросклероз: клітинно-молекулярні механізми розвитку запалення в артеріях. *Лікарська справа*. 2022. № 1–2 (1162). С. 25–39.
4. Ray S. Role of statins in the management of dyslipidaemia. *Indian Heart J.* 2024. 76 Suppl 1(Suppl 1). P. 33–37.
5. 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.
6. Pavlyuk I., Stadnytska N., Jasicka-Misiak I., Gorka B., Wiczorek P.P., Novikov V. A 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.
7. 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.
8. 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.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. С. 263–271.
10. Maynard R., Downes N., Finney B. *Histological techniques: an introduction for beginners in toxicology*. Cambridge : Royal Society of Chemistry. 2014. 334 p.
11. Kiernan J. A. *Histological and histochemical methods: theory and practice*. 5th ed. Banbury : Scion Publishing. 2015. 571 p.
12. Layton C., Bancroft J. D., Suvarna S. K. *Fixation of tissues. Bancroft's theory and practice of histological techniques*. 8th ed. St. Louis : Elsevier. 2019. 603 p.
13. 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.
14. Leckey L. C., Garige M., Varatharajalu R., Gong M., Nagata T., Spurney C. F., Lakshman R. M. Quercetin and ethanol attenuate the progression of atherosclerotic plaques with concomitant up regulation of paraoxonase1 (PON1) gene expression and PON1 activity in LDLR^{-/-} mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010. Vol. 34(9). P. 1535–1542.
15. Shakheel M. B., Saliyan T., Satish S., Hedge K. Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 2017. Vol. 3(2). P. 138–143.

REFERENCES

1. Diachuk D. D., Moroz H. Z., Hidzynska I. M., Kravchenko A. M., Lasytsia T. S., Dzizinska O. O. (2019). Profilaktyka sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan: teoretychni zasady ta praktychne vprovadzhennia. Kyiv, 176 s. [In Ukrainian].
2. Sirenko Yu. M. (2022). Stan problemy sertsevo-sudynnoi zakhvoriuvanosti ta smertnosti v Ukraini. *Liky Ukrainy*, 2(258), 11–14. [In Ukrainian].
3. Kazymyrko V. K., Silantieva T. S., Dubkova A. H., Krylova A. S., Kutovyi V. V., Ivanitska L. M. (2022). Ateroskleroz: klityno-molekuliarni mekhanizmy rozvytku zapalennia v arteriiakh. *Likarska sprava*, 1–2 (1162), 25–39. [In Ukrainian].
4. Ray S. (2024.). Role of statins in the management of dyslipidaemia. *Indian Heart J*, 76 (1), 33–37.
5. Korniievskiy Yu. I., Kraidasenko O. V., Krasko M. P., Bohuslavska N. Yu., Korniievska V. H. (2017). Fitoterapiia v kardiologii: navch. Posibnyk. Zaporizhzhia : Vyd-vo ZDMU, 470 s. [In Ukrainian].
6. Pavlyuk I., Stadnytska N., Jasicka-Misiak I., Gorka B., Wieczorek P.P., Novikov V. A. (2015). Study of the Chemical composition and biologic al activity of extracts from Wild Carrot (*Daucus carota* l.) seeds waste. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6 (2), 603–611.
7. Magar R. T., Sohng J. K. (2020). A Review on Structure, Modifications and Structure-Activity Relation of Quercetin and Its Derivatives. *J Microbiol Biotechnol*, 30(1), 11–20.
8. Kononenko T., Chikitkina V. (2024). Eksperymentalne vyznachennia umovnoterapevtychnoi dozy novoho kombinovanoho hipolipidemichnogo zasobu na osnovi kvartetynu ta morkvy posivnoi koreneplodiv ekstraktu hustoho na modeli hostroi hiperlipidemii. *Fitoterapiia. Chasopys*, 2., 137–146. [In Ukrainian].
9. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv : metod. rek. / za red. chl.-kor. NAMN Ukrainy, akad. O. V. Stefanova. K. : Avitsenna, 2001, 263–271. [In Ukrainian].
10. Maynard R., Downes N., Finney B. (2014). Histological techniques: an introduction for beginners in toxicology. Cambridge : Royal Society of Chemistry. 334 p.
11. Kiernan J. A. (2015). Histological and histochemical methods: theory and practice. 5th ed. Banbury : Scion Publishing, 571 p.
12. Layton C., Bancroft J. D., Suvarna S. K. (2019). Fixation of tissues. Bancroft's theory and practice of histological techniques. 8 th ed. St. Louis : Elsevier, 603 p.
13. Arya P., Sharma V., Thapliyal S., Sagar R., Singh P. (2024). Preclinical models of atherosclerosis: An overview. *Iran J Basic Med Sci*, 27(5), 535–542.
14. Leckey L. C., Garige M., Varatharajalu R., Gong M., Nagata T., Spurney C. F., Lakshman R. M. (2010). Quercetin and ethanol attenuate the progression of atherosclerotic plaques with concomitant up regulation of paraoxonase1 (PON1) gene expression and PON1 activity in LDLR-/- mice. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(9), 1535–1542.
15. Shakheel M. B., Saliyan T., Satish S., Hedge K. (2017). Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review. *International Journal of Pharma And Chemical Research*, 3(2), 138–143.