

УДК 615.3:616.12

Тетяна КОНОНЕНКО*аспірантка кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (klinlab@nuph.edu.ua)***Валентина ЧІКІТКІНА***кандидат біологічних наук, доцент кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (valentina.chikitkina@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-8277-0388**SCOPUS:** 7801665513

Бібліографічний опис статті: Кононенко Т., Чікіткіна В. (2024). Експериментальне визначення умовнотерапевтичної дози нового комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого на моделі гострої гіперліпідемії. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 137–146, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ УМОВНОТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ГІПОЛІПІДЕМІЧНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ КВЕРЦЕТИНУ ТА МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Мета дослідження – експериментально обґрунтувати вибір носія для кверцетину та визначити умовнотерапевтичну дозу комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментальної гіперліпідемії.

Матеріали і методи. У трьох серіях експерименту на моделі гіперліпідемії, викликаної детергентом твін-80, за гіполіпідемічною дією визначали оптимальний склад твердих дисперсій кверцетину з носіями манітом з мікрокристалічною целюлозою та колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою серед співвідношень 1:1, 1:2, 1:3; умовнотерапевтичну дозу екстракту моркви посівної коренеплодів густого; гіполіпідемічний ефект комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину з визначеними носіями в дозах 100 та 200 мг/кг. Ефект досліджуваних засобів оцінювали за вмістом у сироватці крові тригліцеридів, холестерину, холестерину ЛПНЩ та холестерину ЛПВЩ.

Результати дослідження. Установлено, що за здатністю пригнічувати вияви гіперліпідемії оптимальною основою для кверцетину для внесення до складу лікарської форми доцільно вибрати колідон-30 з мікрокристалічною целюлозою в найменшому співвідношенні з кверцетином 1:1. Виражені гіполіпідемічні властивості екстракту моркви посівної коренеплодів густого на рівні препарату порівняння настоянки «Равісол» достовірно проявилися в дозі 200 мг/кг та були стабільно однаковими при застосуванні найвищої досліджуваної дози – 250 мг/кг, тому для подальшого фармакологічного вивчення вибрано умовнотерапевтичну дозу 200 мг/кг. Найвиразнішу гіпотригліцеридемічну та гіпохолестеринемічну дію чинять комбіновані таблетки на основі твердої дисперсії кверцетину з колідон-30 і мікрокристалічною целюлозою та екстракту моркви посівної коренеплодів густого в дозі 200 мг/кг.

Висновки. За результатами скринінгового дослідження на моделі гіперліпідемії, викликаної твіном-80, експериментально обґрунтовано склад твердої дисперсії кверцетину на основі колідону з мікрокристалічною целюлозою, який забезпечує підвищення його розчинності й біодоступності та посилення гіполіпідемічних властивостей. Встановлено умовнотерапевтичну дозу екстракту моркви посівної коренеплодів густого за гіполіпідемічною дією 200 мг/кг. Завдяки оптимально дібраному складу відбувається адитивна сумація ефектів кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого, за рахунок чого комбінований засіб не поступається відомим гіполіпідемічним препаратам порівняння – таблеткам нікотинової кислоти, настоянці «Равісол» і таблеткам «Вазостат-Здоров'я» – за гіпотригліцеридемічною та гіпохолестеринемічною дією.

Ключові слова: кверцетин, тверді дисперсії, маніт, колідон, екстракт густий моркви посівної, скринінг, гіполіпідемічна дія.

Tetiana KONONENKO

Graduate student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Grigory Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (klinlab@nuph.edu.ua)

Valentyna CHIKITKINA

PhD, Associate Professor at the Department of Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Grigory Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (valentina.chikitkina@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8277-0388

SCOPUS: 7801665513

To cite this article: Kononenko T., Chikitkina V. (2024). Eksperymentalne vyznachennia umovnoterapevtychnoi dozy novoho kombinovanoho hipolipidemichnogo zasobu na osnovi kvvertsetynu ta morkvy posivnoi koreneplodiv ekstraktu hustoho na modeli hostroi hiperlipidemii [Experimental determination of the conditionally therapeutic dose of a new combined hypolipidemic agent based on carrot root extract and quercetin on the model of acute hyperlipidemia]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 137–146, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>

EXPERIMENTAL DETERMINATION OF THE CONDITIONALLY THERAPEUTIC DOSE OF A NEW COMBINED HYPOLIPIDEMIC AGENT BASED ON CARROT ROOT EXTRACT AND QUERCETIN ON THE MODEL OF ACUTE HYPERLIPIDEMIA

The aim – experimental substantiation of the choice of carrier for quercetin and determination of the conditionally therapeutic dose of a combined hypolipidemic agent based on carrot seed root extract and quercetin on the model of experimental hyperlipidemia.

Materials and methods. In 3 series of experiments on the model of hyperlipidemia caused by the detergent tween-80, the optimal composition of solid dispersions of quercetin with carriers mannitol with microcrystalline cellulose and colidon-30 with microcrystalline cellulose was determined by the hypolipidemic effect in the ratios 1:1, 1:2, 1:3; conditionally therapeutic dose of carrot root extract thick; hypolipidemic effect of combined tablets based on carrot root extract thick and quercetin with certain carriers at doses of 100 and 200 mg/kg. The effect of the studied agents was evaluated by the content of triglycerides, cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol in the blood serum.

Results. It was found that in terms of the ability to suppress the manifestations of hyperlipidemia, it is advisable to choose colidon-30 with microcrystalline cellulose in the smallest ratio to quercetin 1:1 as the optimal base for quercetin for inclusion in the dosage form. The pronounced hypolipidemic properties of the extract of thick carrot root at the level of the comparison preparation "Ravisol" tincture were reliably manifested at a dose of 200 mg/kg and were consistently the same when using the highest tested dose – 250 mg/kg, so a conditionally therapeutic dose of 200 mg/kg was chosen for further pharmacological study. The most pronounced hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects are exerted by combined tablets based on a solid dispersion of quercetin with colidon and microcrystalline cellulose and thick carrot root extract at a dose of 200 mg/kg.

Conclusions. Based on the results of a screening study on a model of hyperlipidemia caused by tween-80, the composition of a solid dispersion of quercetin based on colidone with microcrystalline cellulose was experimentally substantiated, which provides an increase in its solubility and bioavailability and enhanced hypolipidemic properties. The conditionally therapeutic dose of thick carrot extract for hypolipidemic effect was established at 200 mg/kg. Due to the optimally selected composition, the effects of quercetin and thick root carrot extract are additively summed up, due to which the combined product is not inferior to the known hypolipidemic drugs of comparison: nicotinic acid tablets, Ravisol tincture and Vasostat-Zdorovyie tablets in terms of hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects.

Key words: quercetin, solid dispersions, mannitol, colidon, thick carrot seed extract, screening, hypolipidemic effect.

Вступ. Актуальність. Серцево-судинні захворювання (далі – ССЗ) сьогодні є основною причиною інвалідизації та смертності й становлять третину всіх смертей у світі. За останнє десятиліття смертність від ССЗ у світі зросла на 12,5 % (Roth et al., 2017). Україна посідає одне з перших місць у Європейському регіоні за показниками смертності від захворювань серцево-судинної системи (459,48 на 100 000 населення) та друге у світі за поширеністю патологій серцево-судинної системи в населення (Sirenko, 2022).

Провідне місце серед причин ССЗ посідає атеросклероз, який є мультифакторіальним і зумов-

лює розвиток та клінічні прояви ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних захворювань, хвороб судин нижніх кінцівок (Fedorov, 2022). Головним чинником розвитку атеросклерозу та важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань є дисліпідемія, яка характеризується підвищенням вмісту в крові холестерину (далі – ХС) у складі атерогенних фракцій ліпідів – ліпопротеїдів низької щільності (далі – ЛПНЩ) та зменшенням антиатерогенної фракції – ліпопротеїдів високої щільності (далі – ЛПВЩ). Накопичення в крові окиснених ЛПНЩ з подальшим їх відкладенням на судинній стінці вважається морфологічною основою звуження

судин, що призводить до атеросклерозу (Borghì et al., 2022; Berberich, Hegele, 2022).

Сучасна фармакокорекція дисліпідемії полягає в застосуванні різних груп гіполіпідемічних препаратів: інгібітори синтезу холестерину – статини; інгібітори всмоктування холестерину в кишечнику – езетиміб; інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (інгібітори PCSK9), які націлені на білок, що бере участь у контролі рівню ЛПНЩ – алірокумаб, еволокумаб, бокоцизумаб; посилювачі катаболізму тригліцеридів – фібрати; засоби, що знижують утворення ЛПНЩ і ЛПДНЩ – похідні нікотинової кислоти та препарати на основі омега-3-поліненасичених жирних кислот; секвестранти жовчних кислот (Karantas et al., 2021; Mitchenko, Lutai, 2020).

Слід зазначити, що більшість з указаних препаратів є імпортованими, недоступними значній кількості пацієнтів через їх високу вартість та, окрім ефективності, мають негативні наслідки й побічні ефекти, що свідчить про необхідність і доцільність розробки нових лікарських засобів для нормалізації ліпідного профілю на основі рослинної сировини (Ward, Watts, Eckel, 2019). Терапія дисліпідемії за допомогою фітотерапії відіграє важливу роль, оскільки її можна застосовувати за умови лікувально-профілактичного режиму в комплексному лікуванні атеросклерозу, хронічний перебіг якого потребує довготривалого безпечного лікування. Як порівняти із синтетичними препаратами, лікарські рослини доступні, малотоксичні, чинять м'яку дію, можуть тривалий час застосовуватися без істотних побічних ефектів, добре поєднуються із синтетичними лікарськими засобами, посилюючи їх терапевтичний ефект (Korniiievskiy, Kraidashenko, Krasko, 2017).

У цьому аспекті перспективною є розробка комбінованого гіполіпідемічного лікарського засобу на основі моркви посівної коренеплодів (*Daucus carota subsp. sativus L.*) та природного біофлавоноїду кверцетину.

За хімічним складом коренеплоди моркви посівної містять комплекс біологічно активних речовин: фенольні сполуки, флавоноїди, каротиноїди α - і β -каротин, лютеїн, зеаксантин, антоціани, рибофлавін, тіамін, аскорбінову кислоту, ніацин і токоферол та інші, які зумовлюють широкий спектр їх фармакологічної дії (Pavlyuk et al., 2015). Лікувальні властивості плодів моркви науковці вивчають давно, але на фармацевтичному ринку України представлено лише препарати для фармакотерапії захворювань сечовидільної системи, печінки та жовчовивідних шляхів (Уролесан, Урохолум, Холелесан), до складу яких входять рідкі екстракти з плодів моркви дикої.

Кверцетин виявляє виражені антиоксидантні, протизапальні, протиульцерогенні, кардіо-, нефро-, радіопротекторні властивості, а його капіляростабілізувальна дія є основною в ін'єкційній лікарській формі кверцетину «Корвітин®», який застосовується в комплексній терапії гострого порушення коронарного й мозкового кровообігу та інфаркту міокарда (Zupanets et al., 2020).

Проте створення препаратів на основі кверцетину, який погано розчиняється в кислих та основних середовищах, в етанолі та воді очищеній, слабо абсорбується в шлунково-кишковому тракті, досить обмежене. З огляду на це, науковці Національного фармацевтичного університету (НФаУ) розробляють нові лікарські форми на основі кверцетину з підвищеною розчинністю та біодоступністю. Враховуючи попередній досвід створення твердих дисперсій з кверцетином (Ruban et al., 2021), на кафедрі заводської технології ліків НФаУ за допомогою нового технологічного підходу отримано зразки твердих дисперсій кверцетину на основі різних носіїв та комбіновані таблетки на їх основі й екстракту моркви посівної коренеплодів густого.

Мета роботи – експериментально обґрунтувати вибір носія для кверцетину та визначити умовно-терапевтичну дозу комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі експериментальної гіперліпідемії.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на білих нелінійних щурах-самцях масою 220–240 г, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ згідно з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються 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 відповідно до чинних правил в умовах віварію за температури повітря в приміщенні 21–24°C, вологості не більш ніж 60–70 %, на стандартному харчуванні та воді – ad libitum. Перед початком експерименту щури проходили акліматизацію впродовж 7 діб в умовах кімнати для проведення випробувань.

Як препарати порівняння (ПП) використовували стандартні гіполіпідемічні препаратами з різними механізмами дії – таблетки «Вазостат-Здоров'я» (симвастатин, серія 3081022, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) у дозі 5 мг/кг, таблетки ніотинової кислоти (серія 80623, виробництва ПрАТ «Технолог», м. Умань, Україна) у дозі 180 мг/кг, настоянку «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 щурів. Згідно з інструкцією до медичного застосування таблеток «Вазостат-Здоров'я» максимальна добова доза препарату для людини при монотерапії становить 80 мг, для щурів – 5 мг/кг (Yang et al., 2019). Максимальна добова доза таблеток ніотинової кислоти для лікування атеросклерозу становить 3 000 мг, доза для щурів – 180 мг/кг (Lyseng-Williamson, 2010). Дозу настоянки «Равісол» 360 мг/кг обрано за результатами фармакологічного дослідження засобу, що наведено в опису до патенту України на корисну модель «Фармацевтична лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини» (Patent of Ukraine for a utility model, 2009).

Гіполіпідемічні властивості зразків засобів досліджували на моделі гіперліпідемії, яку відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення твіну-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла тварини. На тлі уведення детергенту відбувається швидко (через 8–10 год) збільшення рівня ліпідів у крові, особливо тригліцеридів (ТГ), і зниження ЛПВЩ (Dub, Klishch, Vronska, 2018).

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.

Для оцінки гіполіпідемічної дії в сироватці крові тварин визначали вміст загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності

(ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ) за допомогою діагностичних наборів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна.

У дослідженні проведено 3 серії фармакологічного скринінгу.

У I 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. 1).

Експериментальну дозу досліджуваних ТД кверцетину вибрано на підставі раніше отриманих результатів при вивченні антигіперглікемічної дії ТД кверцетину з полівінілпіролідом та гідроксипропілметилцелюлозою, вона становить 50 мг/кг (Ruban et al., 2021).

Тварин розподіли на групи: 1 – 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» у дозі 5 мг/кг.

У II серії визначали умовнотерапевтичну дозу екстракту моркви посівної коренеплодів густого (ЕМПКГ) за гіполіпідемічною дією. Діапазон доз ЕМПКГ для скринінгового дослідження – 100, 150, 200 та 250 мг/кг – вибрано на підставі експериментальних даних щодо антиоксидантної, гепато- та нефропротекторної активності насіння й екстрактів коренеплодів моркви посівної (Kong et al., 2021; Sodimbaku et al., 2016).

До експерименту внесли групи тварин: 1 – ІК; 2 – КП; 3–6 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили ЕМПКГ у дозах 100, 150, 200 та 250 мг/кг; 7 – тварини, яким вводили препарат порівняння – настоянку «Равісол» у дозі 360 мг/кг.

У III 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 в дозах 100 та 200 мг/кг (табл. 2).

Таблиця 1

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 – інтактний контроль (ІК); 2 – контрольна патологія (КП, твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла внутрішньочеревино); 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 таблетки «Вазостат-Здоров'я» в дозі 5 мг/кг, настоянку «Равісол» у дозі 360 мг/кг та таблетки нікотинової кислоти в дозі 180 мг/кг.

Таблиця 2

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

КТ № 1	ТД кверцетину з манітом та МКЦ-102
	Екстракт моркви посівної коренеплодів густий з МКЦ-102
КТ № 2	ТД кверцетину з колідонум та МКЦ-102
	Екстракт моркви посівної коренеплодів густий з МКЦ-102

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної та середньої помилки ($M \pm m$) за t-критерієм Стьюдента з використанням пакету програм «Statistica 6.0».

Результати дослідження та їх обговорення.

У I серії дослідження 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 % ($p < 0,001$), унаслідок чого відбувалося підвищення вмісту загального ХС на 33 % ($p < 0,001$), що засвідчило відтворюваність модельної патології (табл. 3). 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 із жирових депо.

Кверцетин за умови профілактичного уведення достовірно знижував рівень ТГ на 13,0 % ($p < 0,05$), як порівняти з групою КП, проте показник був статистично значущо вищим за рівень ІК та ПП таблеток «Вазостат-Здоров'я». Під його дією вміст ХС ЛПНЩ та загального ХС вірогідно знижувався на 17,3 % ($p < 0,05$) та 9,86 % ($p < 0,05$), як порівняти з КП, відповідно, однак показники не досягали фізіологічного рівня й також поступалися таблеткам «Вазостат-Здоров'я».

Отже, за отриманими даними, кверцетин проявляв помірну гіпотригліцеридемічну та гіпохолестеринемічну дію. Щодо рівня ХС ЛПВЩ, то введення кверцетину показало його незначне підвищення й відсутність статистичної різниці зі значенням КП (табл. 3).

Застосування таблеток «Вазостат-Здоров'я» супроводжувалося суттєвим зниженням ТГ, ХС ЛПНЩ і загального ХС на 41,8 % ($p < 0,001$), 31,4 % ($p < 0,001$) і 20,4 % ($p < 0,001$) відповідно та аналогічним кверцетину недостовірним зростанням рівня ХС ЛПВЩ, що узгоджується з даними літератури щодо гіполіпідемічної дії симвастатину, яка реалізується

Таблиця 3

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

Серія I				
Показник	ТГ, ммоль/л	Загальний ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Групи тварин				
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±0,06**/s	0,44±0,06
ТДМ1, 50 мг/кг	1,17±0,06**/s	2,59±0,07**/s	1,47±0,05**/s	0,46±0,08
ТДМ2, 50 мг/кг	1,20±0,05**/s	2,64±0,06**/s	1,51±0,07**/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±0,05**/kd	0,46±0,07
ТДК2, 50 мг/кг	0,99±0,07**/kd	2,40±0,04**/kd	1,31±0,06**/kd	0,48±0,07
ТДК3, 50 мг/кг	0,97±0,06**/kd	2,39±0,08**/kd	1,29±0,07**/kd	0,42±0,05
Таблетки «Вазостат-Здоров'я», 5 мг/кг	0,85±0,05**/kd	2,34±0,06**/kd	1,27±0,07**/kd	0,46±0,07

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно даних ІК; ** – $p < 0,05$ відносно даних КП; k – $p < 0,05$ відносно даних субстанції кверцетину; s – $p < 0,05$ відносно даних таблеток «Вазостат-Здоров'я»; d – $p < 0,05$ відносно даних ТДМ1.

шляхом інгібування печінкового ферменту ГМК-Ко-А-редуктази, завдяки чому обмежується швидкість синтезу холестерину та збільшується рецептор-опосередкований катаболізм ЛПНЩ, відбувається зниження рівня ТГ і помірне підвищення вмісту ХС ЛПВЩ (Owens, Byrnes, Mackman, 2014) (табл. 3).

Профілактичне застосування ТД кверцетину з манітом та колідоном протягом 2 тижнів показало їх різний 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 значущо поступалися ПП таблеткам «Вазостат» (табл. 3). Рівень ХС ЛПНЩ під впливом ТД кверцетину з манітом знижувався, як порівняти з показником групи КП, на 20,5 % ($p<0,01$), 18,4 % ($p<0,05$) та 19,5 % ($p<0,01$) відповідно, а вміст загального ХС – 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 ці атерогенні показники вірогідно поступалися гіполіпідемічному ефекту ПП «Вазостат-Здоров'я» й не нормалізувалися до рівня ІК, подібно до дії кверцетину. Вміст ХС ЛПВЩ під впливом ТД кверцетину з манітом також не набував достовірних відмінностей, як порівняти з ІК та КП (табл. 3).

Отже, за умови застосування ТД кверцетину з манітом у співвідношеннях 1:1, 1:2 та 1:3 показники ліпідного профілю ТГ, ХС ЛПНЩ, загального ХС та ХС ЛПВЩ були зіставними з даними групи тварин, що отримували нативну субстанцію кверцетину. Вищевикладене дає змогу 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 корегувальними змінами всіх досліджуваних показників. Виражений вплив установлено щодо ТГ, рівень яких під дією ТД кверцетину з колідоном в усіх співвідношеннях 1:1, 1:2, 1:3 достовірно знижувався, як порівняти 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 в жировій тканині внаслідок підвищеного надходження кверцетину зі шлунково-кишкового тракту в кров. За виявленою гіпотригліцеридемічною дією ТД кверцетину

з колідоном не відрізнялися від таблеток «Вазостат-Здоров'я» й достовірно перевищували ефективність кверцетину та ТД з манітом (табл. 3).

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 ПП таблеткам «Вазостат-Здоров'я» і було статистично виразнішим, як порівняти з кверцетином, та ТД кверцетину з колідоном. Крім того, у крові щурів, які отримували ТД кверцетину з колідоном, зменшувалася концентрація загального ХС на 19,4 % ($p<0,001$), 18,4 % ($p<0,001$) та 18,7 % ($p<0,001$) до рівня ПП й 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 ПП (табл. 3).

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 зі здатністю не тільки запобігати окисному пошкодженню ендотеліальних клітин унаслідок гальмування утворення окисних модифікацій ЛПНЩ, а й 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 фактору транскрипції PPAR γ (Papakriakopoulou et al., 2022; Huwait et al., 2021).

Отже, враховуючи приблизно однаковий ступінь нівелювання проявів гіперліпідемії за умови застосування всіх співвідношень ТД кверцетину з колідоном, оптимальною основою для кверцетину для внесення до складу лікарської форми доцільно вибрати колідон-30 у найменшому співвідношенні з кверцетином 1:1.

Визначення найбільш ефективної дози ЕМПКГ також проводили на моделі твінової гіперліпідемії. У крові тварин, яким вводили твін-80, встановлено вірогідні зміни показників ліпідного профілю, як порівняти з ІК, що за спрямуванням були аналогічними значенням групи КП І серії дослідження (табл. 4). Зокрема, рівень ТГ збільшувався на 82,4 % ($p<0,001$),

загального ХС – на 24 % ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ – на 70,3 % ($p < 0,001$), водночас концентрація ХС ЛПВЩ дещо знижувалася, однак не достовірно (табл. 4).

У групах тварин, які отримували ЕМПКГ, виявлено дозозалежну позитивну динаміку зниження вмісту ТГ в усіх досліджуваних дозах, проте достовірні відмінності, як порівняти з групою КП, спостерігали лише за умови застосування фітоекстракту в дозах 200 (зниження на 22,6 % ($p < 0,05$)) та 250 (зниження на 20,1 % ($p < 0,05$)) мг/кг. За виразністю гіпотригліцеридемічної дії ЕМПКГ у вказаних дозах не поступався ПП настоянці «Равісол» (зниження ТГ на 37,9 % ($p < 0,001$)), тоді як ефект ЕМПКГ у дозах 100 і 150 мг/кг (12,9 ($p < 0,001$) та 15,3 % ($p < 0,05$) зниження) був суттєво нижчим за показник ПП (табл. 4).

Слід зазначити, що ЕМПКГ також продемонстрував дозозалежний гіпохолестеринемічний ефект за здатністю знижувати вміст загального ХС та ХС ЛПНЩ. Профілактичне уведення ЕМПКГ у дозах 150, 200 та 250 мг/кг приводило до достовірного зниження вмісту загального ХС у сироватці крові, як порівняти 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 настоянки «Равісол», тільки показник зниження ХС під дією найменшої дози ЕМПКГ 100 мг/кг був недостовірним та статистично поступався ПП (табл. 4).

Під впливом ЕМПКГ 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 збігалось з показником настоянки «Равісол» – 25,2 % ($p < 0,05$). Зміни концентрації ХС ЛПНЩ у групах, що отримували ЕМПКГ у дозах 100 та 150 мг/кг, були позитив-

ними, але не досягали статистичної значущості, як порівняти з показниками тварин з модельною патологією. Вміст антиатерогенного ХС ЛПВЩ під впливом ЕМПКГ в усіх досліджуваних дозах не набував достовірних відмінностей, як порівняти з ІК та КП (табл. 4).

Отже, на підставі отриманих даних можна зробити висновок про гіполіпідемічні властивості ЕМПКГ на рівні ПП настоянки «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 (Shakheel et al., 2017). Оскільки гіполіпідемічний ефект ЕМПКГ починає достовірно проявлятися в дозі 200 мг/кг та залишається стабільно однаковим при застосуванні найвищої досліджуваної дози – 250 мг/кг, для подальшого фармакологічного вивчення вибрано умовнотерапевтичну дозу 200 мг/кг.

Ураховуючи отримані результати, розроблено комбіновані таблетки (КТ) на основі ЕМПКГ та ТД кверцетину. На III етапі дослідження з метою більш точного визначення носіїв для покращення біодоступності кверцетину вивчали гіполіпідемічні властивості КТ на основі ЕМПКГ та ТД кверцетину як з колідомом, так і з манітом (табл. 2).

Як видно з табл. 5, 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 ХС – на 24,9 %, ХС ЛПНЩ – на 43,1 %, ХС ЛПВЩ залишався незмінним.

Таблиця 4

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

Серія II				
Показник	ТГ, ммоль/л	Загальний ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Групи тварин				
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
ЕМПКГ, 100 мг/кг	1,08±0,05 ^R	2,33±0,12 ^R	1,36±0,09*	0,54±0,06
ЕМПКГ, 150 мг/кг	1,05±0,08 ^R	2,27±0,11**	1,31±0,08*	0,59±0,07
ЕМПКГ, 200 мг/кг	0,96±0,07**	2,19±0,12**	1,25±0,09 ^R **	0,64±0,07
ЕМПКГ, 250 мг/кг	0,98±0,06**	2,13±0,10**	1,22±0,08 ^R **	0,61±0,06
Настоянка «Равісол», 360 мг/кг	0,77±0,05**	1,95±0,11**	1,16±0,07 ^R **	0,54±0,07

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно даних ІК; ** – $p < 0,05$ відносно даних КП; R – $p < 0,05$ відносно даних настоянки «Равісол».

Гіполіпідемічна дія комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та твердих дисперсій кверцетину на моделі гіперліпідемії, викликаній твіном-80, (M t) n = 7

Серія III				
Показник	ТГ, ммоль/л	Загальний ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Групи тварин				
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
Таблетки «Вазостат-Здоров'я», 5 мг/кг	0,92±0,10**/R	2,28±0,10**	0,94±0,14**	0,39±0,06
Настоянка «Равісол», 360 мг/кг	1,24±0,10**	1,91±0,13**	1,19±0,05**	0,31±0,02

Примітки: * – p<0,05 відносно даних ІК (p<0,05); ** – p<0,05 відносно даних КП; R – p<0,05 відносно даних настоянки «Равісол».

За умови профілактичного уведення комбінованих таблеток найбільш виражений нормалізувальний вплив встановлено в групі тварин, що отримували КТ № 2 у дозі 200 мг/кг, складовими компонентами якої є ТД кверцетину з колідомом. Цей вплив проявився достовірним зниженням показників ліпідного спектра крові ТГ на 36,1 % (p<0,01) і загального ХС на 35,3 % (p<0,001) та позитивну тенденцію до зменшення рівня ХС ЛПНЩ на 26,5 % (t = 2,1).

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. 5).

Серед ПП найвиразніший гіпотригліцеридемічний вплив встановлено при застосуванні таблеток «Вазостат-Здоров'я» (зниження на 48,9 % (p<0,001)), який був зіставним з таким КТ № 2 у дозі 200 мг/кг та достовірно перевершував зазначений ефект настоянки «Равісол».

За здатністю пригнічувати розвиток гіперліпідемії КТ № 2 у дозі 200 мг/кг не поступалися ПП таблеткам нікотинової кислоти, настоянці «Равісол» і таблеткам «Вазостат-Здоров'я». Крім того, за застосування таблеток нікотинової кислоти, на відміну від КТ № 2 та інших ПП, зменшення рівня ХС ЛПНЩ не було достовірним, що пояснюється механізмом дії нікотинової кислоти, у якому переважає вплив на вміст ТГ (табл. 5).

Отже, за результатами цієї серії дослідження найвиразнішу гіполіпідемічну дію чинять КТ у складі ТД кверцетину з колідомом та екстракту моркви

посівної коренеплодів густого в дозі 200 мг/кг, що дає змогу обрати дозу 200 мг/кг як умовнотерапевтичну для подальшого фармакологічного вивчення комбінованого засобу.

Аналізуючи результати всіх експериментів, можна підсумувати, що виражена гіпотригліцеридемічна та гіпохолестеринемічна дія комбінованих таблеток з ЕМПКГ і кверцетином на основі колідону зумовлена адитивною сумацією ефектів обох компонентів.

Висновки.

1. За результатами скринінгового дослідження на моделі гіперліпідемії, викликаній твіном-80, експериментально обґрунтовано склад твердої дисперсії кверцетину на основі колідону з мікрокристалічною целюлозою, який забезпечує підвищення його розчинності й біодоступності та посилення гіполіпідемічних властивостей.

2. Встановлено умовнотерапевтичну дозу екстракту моркви посівної коренеплодів густого за гіполіпідемічною дією 200 мг/кг.

3. Завдяки оптимально дібраному складу відбувається адитивна сумація ефектів кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого, завдяки чому комбінований засіб у дозі 200 мг/кг не поступається відомим гіполіпідемічним препаратам таблеткам нікотинової кислоти, настоянці «Равісол» і таблеткам «Вазостат-Здоров'я» за гіпотригліцеридемічною та гіпохолестеринемічною дією.

ЛІТЕРАТУРА

- Berberich A.J., Hegele R.A. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*. 2022. 43(4). P. 611–653. doi: 10.1210/edrv/bnab037.
 Borghi C., Fogacci F., Agnoletti D., Cicero A.F.G. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022. 29(3). P. 221–230. doi: 10.1007/s40292-022-00507-8.

Huwait E.A., Saddeek S.Y., Al-Massabi R.F., Almowallad S.J., Pushparaj P.N., Kalamegam G. 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. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.698138/full> doi: 10.3389/fphar.2021.698138.

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.

Kong X., Liang W., Li X., Qiu M., Xu W., Chen H. Characterization of an Acidic Polysaccharides from Carrot and Its Hepatoprotective Effect on Alcoholic Liver Injury in Mice. *Chemistry & Biodiversity*. 2021. 18(8). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cbdv.202100359> doi: 10.1002/cbdv.202100359.

Lyseng-Williamson K. A. Niacin extended release (ER)/simvastatin (Simcor®): a guide to its use in lipid regulation. *Drugs in R&D*. 2010. 10(4). P. 253–260. doi: 10.2165/11202560-000000000-00000.

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.

Papakyriakopoulou P., Velidakis N., Khattab E., Valsami G., Korakianitis I., Kadoglou N.P. Potential Pharmaceutical Applications of Quercetin in Cardiovascular Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. 15(8). 1019 https://www.researchgate.net/publication/362791415_Potential_Pharmaceutical_Applications_of_Quercetin_in_Cardiovascular_Diseases doi: 10.3390/ph15081019.

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. 6 (2). P. 603–611.

Roth G.A., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 70. P. 1–25.

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.

Shakheel M.B., Saliyan T., Satish S., Hedge K. Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 2017. 3(2). P. 138–143.

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

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

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. 48(8). P. 1405–1417.

Дуб А. І., Клішч 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.

Зупанець І. А., Голубовська О. А., Шкурба А. В., Шебеко С. К., Шаламай А. С. 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

Фітоterapia в кардіології : навчальний посібник / Ю. І. Корнієвський та ін. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2017. 470 с.

Мітченко О. І., Лутай М. І. Рекомендації з діагностики та лікування дисліпідемій. Київ, 2020. 48 с.

Сіренко Ю. М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. *Ліки України*. 2022. 2 (258). С. 11–14.

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.

Федоров С. В. Ішемічна хвороба серця – основна причина смертності хворих на серцево-судинні захворювання. *Ліки України*. 2022. 2(258). С. 15–17.

REFERENCES

Berberich, A.J., & Hegele, R.A. (2022). A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*, 43(4), 611–653. doi: 10.1210/edrv/bnab037.

Borghi, C., Fogacci, F., Agnoletti, D., & Cicero, A.F.G. (2022). Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 29(3), 221–230. doi: 10.1007/s40292-022-00507-8.

Dub, A. I., Klishch, I. M., Vronska, L. V., & Stechyshyn, I. P. (2018). Vplyv novoi fitokompozitsii na spektr lipidiv krovi na modeli hiperlipidemii v shchuriv [Effect of a new phytocomposition on the blood lipid spectrum in a model of hyperlipidemia in rats]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 4–5(60), 32–37. [in Ukrainian].

Farmatsevtichna likuvalno-profilaktychna kompozitsiia na osnovi roslynnoi syrovyny : pat. 44193 Ukrainy na korysnu model [Pharmaceutical therapeutic and prophylactic composition based on plant material : pat. 44193 of Ukraine for utility model]: МПК А 61 К 36/00, А 61 Р 35/00. № u 200903174 [in Ukrainian].

Fedorov, S. V. (2022). Ishemichna khvoroba sertsia – osnovna prychna smertnosti khvorykh na sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia [Coronary heart disease is the main cause of death in patients with cardiovascular diseases]. *Liky Ukrainy*, 2(258), 15–17. [in Ukrainian].

Huwait, E.A., Saddeek, S.Y., Al-Massabi, R.F., Almowallad, S.J., Pushparaj, P.N., & Kalamegam, G. (2021). 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*. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.698138/full> doi: 10.3389/fphar.2021.698138.

- Karantas, I.D., Okur, M.E., Okur, N.Ü., & Sifaka, P.I. (2021). Dyslipidemia Management in 2020: An Update on Diagnosis and Therapeutic Perspectives. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, 21(5), 815–834. doi: 10.2174/1871530320666200810144004.
- Kong, X., Liang, W., Li, X., Qiu, M., Xu, W., & Chen, H. (2021). Characterization of an Acidic Polysaccharides from Carrot and Its Hepatoprotective Effect on Alcoholic Liver Injury in Mice. *Chemistry & Biodiversity*, 18(8). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.202100359> doi: 10.1002/cbdv.202100359.
- Korniievskiy, Yu.I., Kraidashenko, O.V., Krasko, M.P., Bohuslavskaya, N. Yu.V., & Korniievskaya, H. (2017). Fitoterapiia v kardiologii: navch. posibnyk. [Phytotherapy in cardiology : a textbook]. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 470 p. [in Ukrainian]
- Lyseng-Williamson, K.A. (2010). Niacin extended release (ER)/simvastatin (Simcor®): a guide to its use in lipid regulation. *Drugs in R&D*, 10(4), 253–260. doi: 10.2165/11202560-000000000-00000.
- Mitchenko, O.I., Lutai, M.I. (2020) *Rekomendatsii z diahnozyky ta likuvannya dyslipidemii [Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemias]*. Kyiv [in Ukrainian].
- Owens, A.P., Byrnes, J.R., & Mackman, N. (2014). Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 24(3), 95–98. doi: 10.1016/j.tcm.2013.07.003.
- Papakyriakopoulou, P., Velidakis, N., Khattab, E., Valsami, G., Korakianitis, I., & Kadoglou, N.P. (2022). Potential Pharmaceutical Applications of Quercetin in Cardiovascular Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*, 15(8), 1019. https://www.researchgate.net/publication/362791415_Potential_Pharmaceutical_Applications_of_Quercetin_in_Cardiovascular_Diseases doi: 10.3390/ph15081019.
- Pavlyuk, I., Stadnytska, N., Jasicka-Misiak, I., Gorka, B., Wiecezorek, P.P., & Novikov, V. (2015). 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*, 6 (2), 603–611.
- Roth, G.A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S.F., Abyu, G. et al. (2017) Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 1–25.
- Ruban, O., Kononenko, N., Kovalevska, I., & Chikitkina, V. (2021). Screening study of the antihyperglycemic action of new solid quercetin dispersions. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6(34), 37–42.
- 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.
- Sirenko, Yu. M. (2022) Stan problemy sertsevo-sudynnoi zakhvoriuvanosti ta smertnosti v Ukraini. [The state of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine]. *Liky Ukrainy*, 2 (258), 11–14 [in Ukrainian]
- Sodimbaku, V., Pujari, L., Mullangi, R., & Marri, S. (2016). Carrot (*Daucus carota* L.): Nephroprotective against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 48(2), 122–127. doi: 10.4103/0253-7613.178822.
- Ward, N.C., Watts, G.F., & Eckel, R.H. (2019). Statin Toxicity. *Circulation Research*, 124(2), 328–350. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.
- Yang, G., Han, D., Ma, J., Zhang, X. (2019). 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*, 48(8), 1405–1417.
- Zupanets, I.A., Perspektyvy vyvchennia zastosuvannya preparativ kvartsetynu v likuvanni COVID-19. [Prospects for studying the use of quercetin drugs in the treatment of COVID-19]. *Ukrainskyi Medychnyi Chasopys*, 2 (136), T. 1 – III/IV, 75–78. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.177136 [in Ukrainian] Holubovska, O.A., Shkurba, A.V., Shebeko, S.K., & Shalamai, A.S. (2020).

Стаття надійшла до редакції 23.04.2024.

Стаття прийнята до друку 27.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Кононенко Т.Р. – науковий пошук інформації, аналіз інформаційних джерел літератури, проведення експерименту, написання статті, резюме, висновки;

Чікіткіна В.В. – дизайн дослідження, проведення експерименту, коректування статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

valentina.chikitkina@gmail.com