

Т. Р. Кононенко, В. В. Чікіткіна

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Вплив нового засобу на основі кверцетину та екстракту моркви посівної коренеплодів густого на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда

**Мета** – вивчити вплив таблеток з екстрактом моркви посівної коренеплодів густим та кверцетином на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за експериментального адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда.

**Матеріали та методи.** На моделі гострого адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда, викликаного підшкірним введенням 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду в дозі 1 мг/кг та 2,5 % емульсії гідрокортизону ацетату в дозі 12,5 мг/кг маси тварини двічі на добу протягом тижня, вивчали кардіопротекторну дію таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином. Досліджували таблетки в дозі 200 мг/кг та препарати порівняння – таблетки «Тіотриазолін» та таблетки «Кратал» вводили протягом 14 днів – 7 днів до моделювання інфаркту та 7 днів розвитку інфаркту міокарда, після чого досліджували вплив препаратів на гістологічний стан серцевого м'яза щурів.

**Результати та їх обговорення.** Моделювання адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда в щурів супроводжується виникненням вогнищевих некротичних змін м'язових клітин, які в деяких випадках мають початкові регенераторні прояви у вигляді формування гранульом; дистрофічні процеси кардіоміоцитів. Лікувально-профілактичне введення таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на моделі адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда чинить кардіопротекторну дію, знижуючи виразність некротичних і дистрофічних змін серцевого м'яза.

**Висновки.** Унаслідок моделювання адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда в щурів спостерігали вогнищеві некротичні зміни м'язових клітин, що подекуди супроводжувалися початковим формуванням матриксу, який складався з молодих фібробластів; дистрофічними процесами кардіоміоцитів, зокрема міоцитолізом, коливанням розміру ядер. Лікувально-профілактичне введення досліджуваних таблеток на моделі адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда чинить кардіопротективну дію, знижує виразність некротичних і дистрофічних змін серцевого м'яза. За виразністю кардіопротективної дії таблетки з екстрактом моркви посівної коренеплодів густим та кверцетином на моделі адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда не поступаються препаратам порівняння – таблеткам «Тіотриазолін» і «Кратал». Результати експериментально обґрунтовують доцільність створення нового комбінованого лікарського засобу з моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину для профілактики і фармакокорекції серцево-судинної патології.

**Ключові слова:** кверцетин; екстракт моркви посівної коренеплодів густий; експериментальний адреналінгідрокортизоновий інфаркт міокарда; кардіопротекторна дія

T. R. Kononenko, V. V. Chikitkina

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The effect of a new product based on quercetin and a thick extract of carrot seed root on the histological state of the rat cardiac muscle in the adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction

**Aim.** To study the effect of tablets with a thick extract of carrot seed root and quercetin on the histological state of the rat cardiac muscle in the experimental adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction.

**Materials and methods.** The cardioprotective effect of tablets with a thick extract of carrot seed root and quercetin was studied on the model of acute adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction caused by subcutaneous administration of 0.1 % adrenaline hydrochloride solution in the dose of 1 mg/kg and 2.5 % hydrocortisone acetate emulsion in the dose of 12.5 mg/kg of the animal weight twice daily for a week. The tablets under research in the dose of 200 mg/kg and the reference drugs – “Thiotriazolin” and “Cratal” tablets were administered for 14 days – 7 days before the infarction modeling and 7 days of the myocardial infarction development, after which their effect on the histological state of the rat heart muscle was studied.

**Results.** Modeling of the adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction in rats is accompanied by the appearance of focal necrotic changes in muscle cells, which in some cases are accompanied by initial regenerative manifestations in the form of granuloma formation; dystrophic processes of cardiomyocytes. The therapeutic and prophylactic administration of tablets from a thick extract of carrot seed root and quercetin on the model of the adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction has the cardioprotective effect, reducing the severity of necrotic and dystrophic changes in the cardiac muscle.

**Conclusions.** As a result of modeling of the adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction in rats, focal necrotic changes in muscle cells were observed, sometimes accompanied by the initial formation of a matrix consisting of young fibroblasts; dystrophic processes of cardiomyocytes, in particular myocytolysis, fluctuations in the size of

nuclei. The therapeutic and preventive administration of the tablets studied on the model of the adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction has the cardioprotective effect, reduces the severity of necrotic and dystrophic changes in the cardiac muscle. By the cardioprotective effect expressiveness, tablets with a thick extract of carrot seed root and quercetin on the model of the adrenaline-hydrocortisone-induced myocardial infarction are not inferior to the reference drugs – “Thiotriazolin” and “Cratal” tablets. The results experimentally substantiate the feasibility of creating a new combined drug from a thick extract of carrot seed root and quercetin for the prevention and pharmacocorrection of a cardiovascular pathology.

**Keywords:** *quercetin; thick carrot seed extract; experimental adrenaline-hydrocortisone myocardial infarction; cardioprotective effect*

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ), переважно ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт, є основними причинами смертності й одним з основних факторів інвалідності в усьому світі [1, 2]. Такі висновки отримано з дослідження Глобального тягаря хвороб (GBD – Global Burden of Disease) за 2019 рік [3, 4].

Серцево-судинні захворювання продовжують зростати протягом десятиліть майже у всіх країнах із середнім і низьким рівнем доходу. Викликає тривогу й той факт, що стандартизований за віком показник ССЗ почав рости в деяких країнах із високим рівнем доходу, де раніше він знижувався [5].

Виявлення випадків серцево-судинних захворювань майже подвоїлося з 271 млн у 1990 р. до 523 млн у 2019 р., а кількість смертей від ССЗ неухильно збільшувалася з 12,1 млн у 1990 р. до 18,6 млн у 2019 р. [6].

Провідне місце серед причин ССЗ посідає атеросклероз, який є мультифакторіальним і зумовлює розвиток та клінічні прояви ІХС, цереброваскулярних захворювань, хвороб судин нижніх кінцівок. Експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження, проведені за останні 50 років, виявили тісний зв'язок між порушенням ліпідного спектра (дисліпідеміями) та розвитком атеросклерозу [7].

Нині використовують кілька класів гіполіпідемічних лікарських препаратів із доведеною ефективністю. Однак частина пацієнтів має непереносність певних препаратів із високою ефективністю або не вдається досягти цільових рівнів показників ліпідного спектра крові навіть у разі застосування максимальних доз чи комбінованої терапії. Це зумовлює необхідність створення нових гіполіпідемічних засобів, серед яких особливе значення мають препарати рослинного походження, що вирізняються низькою токсичністю, можливістю тривалого застосування без ускладнень і здатністю комплексно впливати на організм [8].

У цьому аспекті в Національному фармацевтичному університеті (НФаУ) розроблено новий комбінований засіб на основі екстракту моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*) коренеплодів густого (ЕМПКГ) та природного флавоноїду кверцетину.

Підґрунтям вибору ЕМПКГ стала наявність біологічно активних речовин: фенольних сполук, флавоноїдів, каротиноїдів  $\alpha$ - і  $\beta$ -каротину, лютеїну, зеаксантину, антоціанів, рибофлавіну, тіаміну, аскорбінової кислоти, ніацину й токоферолу тощо, які зумовлюють широкий спектр його фармакологічної дії [9, 10].

Але сьогодні на фармацевтичному ринку України представлені 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 капіляростабілізуюча дія є основною в ін'єкційній лікарській формі кверцетину «Корвітин®», який застосовують у комплексній терапії гострого порушення коронарного та мозкового кровообігу й інфаркту міокарда [11].

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, що спонукає розробляти нові лікарські форми на основі кверцетину з підвищеною розчинністю та біодоступністю.

З огляду на зазначене на кафедрі заводської технології ліків НФаУ за допомогою нового технологічного підходу було отримано зразки твердих дисперсій кверцетину на основі маніту з мікрористалічною целюлозою і колідону-30 з мікрористалічною целюлозою, які й уведено до складу комбінованих таблеток разом з ЕМПКГ. У раніше проведених експериментальних дослідженнях доведено посилення біодоступності кверцетину у вигляді твердої дисперсії на основі колідону-30 з мікрористалічною целюлозою у співвідношенні 1:1, що в комплексі з фітоекстрактом проявилось вираженими гіполіпідемічними властивостями [12]. За гіпотригліцеридемічною та гіпохолестеринемічною дією комбінований засіб у дозі 200 мг/кг не поступався відомим гіполіпідемічним препаратам – таблеткам ніотинової кислоти, настояці «Равісол» і таблеткам «Вазостат-Здоров'я». Крім того, зазначений засіб проявив антиатерогенну дію на моделі холестеринового атероартеросклерозу в кролів (неопубліковані дані).

Варто зауважити, що всім пацієнтам із діагнозом ІХС з метою профілактики стенокардії та інфаркту міокарда призначають гіполіпідемічні препарати, які поліпшують функцію ендотелію та непрямо протидіють виникненню ішемії за рахунок дилатації периферичних і коронарних судин [13]. З огляду на вищевикладене, багатий хімічний склад ЕМПКГ та відомі кардіопротекторні властивості кверцетину [14] доцільним було дослідити можливий позитивний

вплив комбінованого засобу на морфоструктуру міокарда за його ішемічного ураження.

**Мета роботи** – вивчити вплив таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином на гістологічний стан серцевого м'яза щурів за експериментального адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда.

**Матеріали та методи.** 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, використовуваних з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними 1998 року), Загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухваленими 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.

Гострий адреналінгідрокортизоновий інфаркт міокарда моделювали підшкірним введенням 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду дозою із розрахунку 1 мг на 1 кг маси тварини та 2,5 % емульсії гідрокортизону ацетату із розрахунку 12,5 мг на 1 кг маси тварини двічі на добу протягом тижня [15].

Як препарати порівняння використовували ті, що їх застосовують у комплексній терапії ІХС і що проявляють кардіопротекторні властивості, а саме: таблетки «Тіотриазолін» – чинять протиішемічну, мембраностабілізуювальну, антиоксидантну та імуномодулювальну дію – у дозі 50 мг/кг (серія 0074033, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна); таблетки «Кратал» рослинного походження – чинять кардіотонічну, антиангінальну, антиоксидантну, антигіпоксичну, антиагрегантну та антиатерогенну дію – у дозі 200 мг/кг (серія 0111123, виробництва ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»», м. Київ, Україна). Дози препаратів порівняння розраховували, беручи до уваги коефіцієнти видової чутливості людини та щурів.

Тварин розподілили на групи: 1 група – інтактний контроль (ІК) – щури, яким внутрішньоочеревинно вводили ізотонічний розчин натрію хлориду; 2 – контрольна патологія (КП); 3 – тварини, яким у профілактично-лікувальному режимі вводили таблетки з ЕМПКГ та кверцетином, 200 мг/кг; 4 – тварини, яким вводили препарат порівняння таблетки «Тіотриазолін», 50 мг/кг; 5 – тварини, яким вводили препарат порівняння таблетки «Кратал», 200 мг/кг.

Досліджувані препарати вводили протягом 14 днів – 7 днів до моделювання інфаркту та 7 днів після введення адреналіну гідрохлориду й гідрокортизону ацетату. Евтаназію тварин і відбір зразків для світлооптичного дослідження проводили через 7 днів розвитку

інфаркту. Фіксування сердець щурів здійснювали після повної зупинки скорочення органа у 10 % розчині формаліну. Поперекову пластинку з серця тварин вирізали через весь орган на рівні середини обох шлуночків. Зразки зневоднювали у спиртах, занурювали у парафін. Мікротомовані зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [16-18].

Мікропрепарати серцевого м'яза досліджували за допомогою світлового мікроскопа 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 та їх обговорення.** В інтактних щурів на поздовжніх зрізах виявили доволі щільне розташування м'язових волокон, які мають вигляд єдиного масиву жмутів і орієнтовані в різних напрямках – поздовжньо чи циркулярно. Розміри інтерстиціальних просторів між волокнами не значні. Вміст у них сполучнотканинних клітин не великий. Серцеві м'язові волокна звичайні за товщиною, рівномірно профарбовані. Кардіоміоцити у волокнах розташовані 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 поперечне покреслення міофібрил. Повнокровність міокарда звичайна, перивазальна тканина не змінена (рис. 1).

За даними літератури, експериментальне моделювання інфаркту міокарда в щурів морфологічно характеризується дегенерацією і дезорганізацією волокон міокарда з поділом міофібрил, у деяких випадках – некрозом, пікнотичними ядрами, цитоплазматичною вакуолізацією волокон серцевого м'яза, набряком, інфільтрацією запальних клітин і крововиливом [19, 20].

У нашому дослідженні у тварин, яким моделювали адреналінгідрокортизоновий інфаркт, у середніх жмутках та сосочкових м'язах лівого шлуночка виявлено дрібні зони без'ядерної, безструктурної тканини з невеликою смужкою деморкаційного запалення; ділянки, на яких на місці лізованих залишків

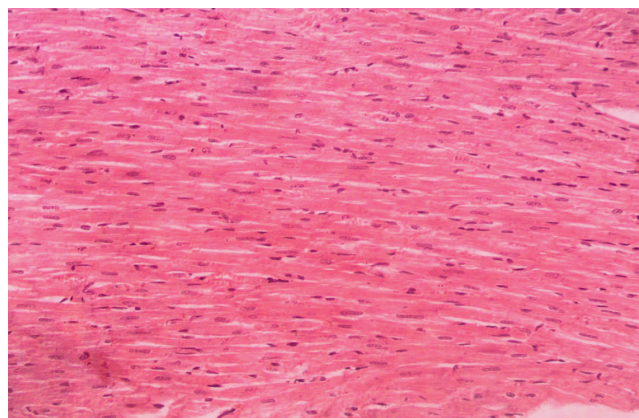


Рис. 1. Міокард інтактного щура. Нормальний стан серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин, x200



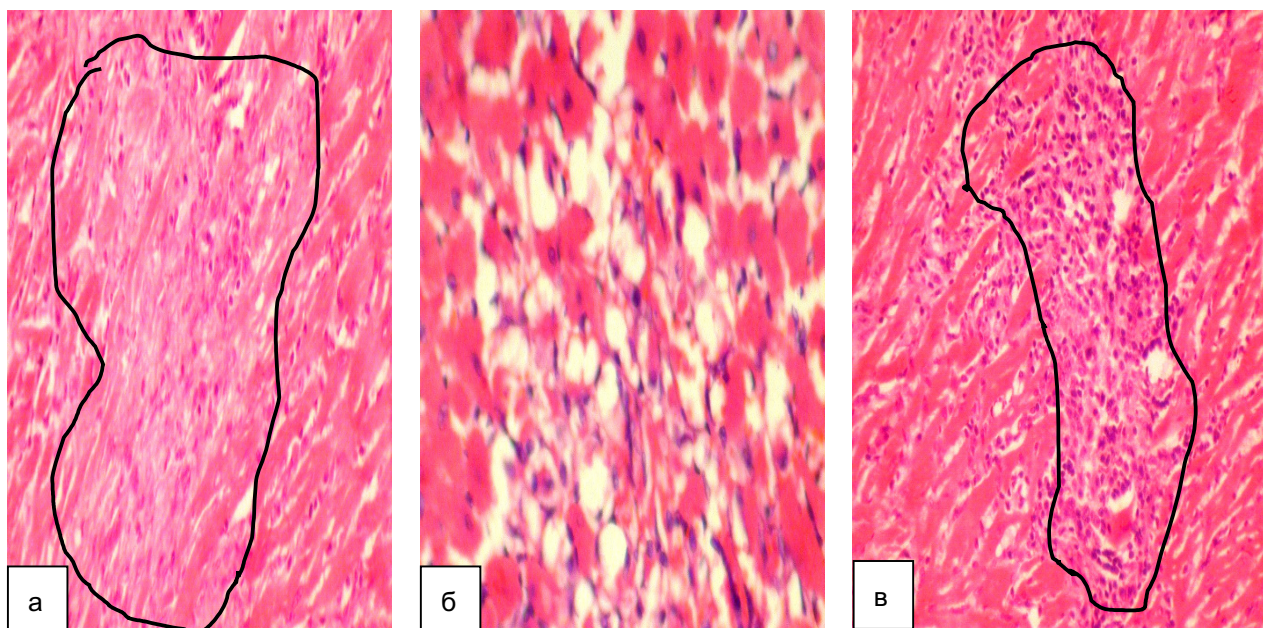


Рис. 2. Міокард щура з адреналінгидрокортизоновим інфарктом: а) – зона без'ядерної, безструктурної тканини (овал,  $\times 200$ ); б) – незначна інфільтрація зони некрозу макрофагами, клітинами лімфоїдногістіоцитарного ряду; залишки дегенеративно змінених ядер кардіоміоцитів ( $\times 250$ ); в) – гранульома на місці загиблих кардіоміоцитів (овал,  $\times 200$ ). Гематоксилін-еозин

фрагментів волокон видно невеликі скупчення клітин лімфоїдно-гістіоцитарного ряду, поодинокі макрофагальні клітини, набряклі клітини з великим світлим ядром, дегенеративно змінені ядра кардіоміоцитів; ділянки некрозу, де формувалися гранульоми (лімфо-гістіоцитарні клітини з домішкою молодих фіброblastів), що заміщують загиблі кардіоміоцити (рис. 2).

Поза зон деструкцій виявлено помітне коливання розміру ядер кардіоміоцитів, зменшення їхньої кількості, пікнотичні ядра. Волокна доволі часто набряклі. У межах окремих м'язових клітин чи ряду м'язових клітин, розташованих паралельно, спостерігали літичні зміни – міоцитоліз: забарвлення ядер кардіоміоцитів

виразно послаблене, міофібрили набряклі, просвітлені, поперечного покреслення не визначено, забарвлення еозином значно слабше. Строма міокарда вогнищево інфільтрована макрофагами і лімфоцитами (рис. 3).

Отже, наявність зони без'ядерної, безструктурної тканини та лейкоцитарно-макрофагальної інфільтрації в досліджуваній тканині міокарда нелікованих щурів свідчить про гостре пошкодження кардіоміоцитів, що збігається з даними літератури [21, 22].

Лікувально-профілактичне введення таблеток з ЕМПКГ та кверцетином зменшувало ознаки пошкодження міокарда щурів. Відсутні були зони без'ядерної, безструктурної тканини. Виразніше і скоріше

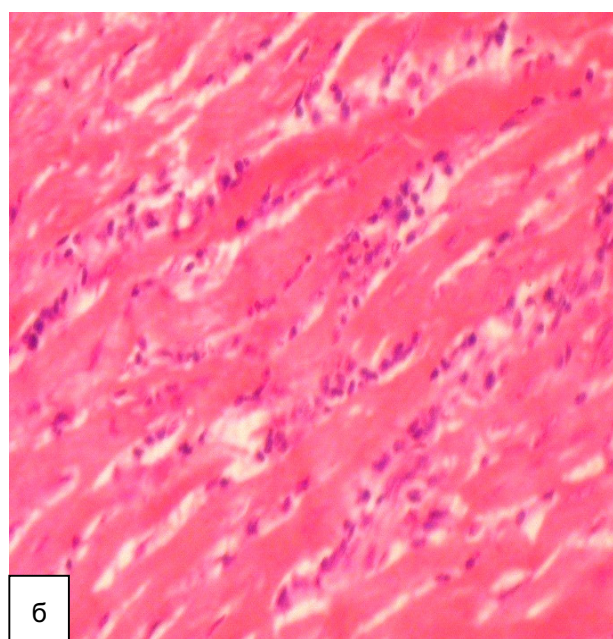


Рис. 3. Міокард з адреналінгидрокортизоновим інфарктом: а) – осередок міоцитолізу ( $\times 200$ ); б) – вогнищева клітинна інфільтрація стромы ( $\times 250$ ). Гематоксилін-еозин



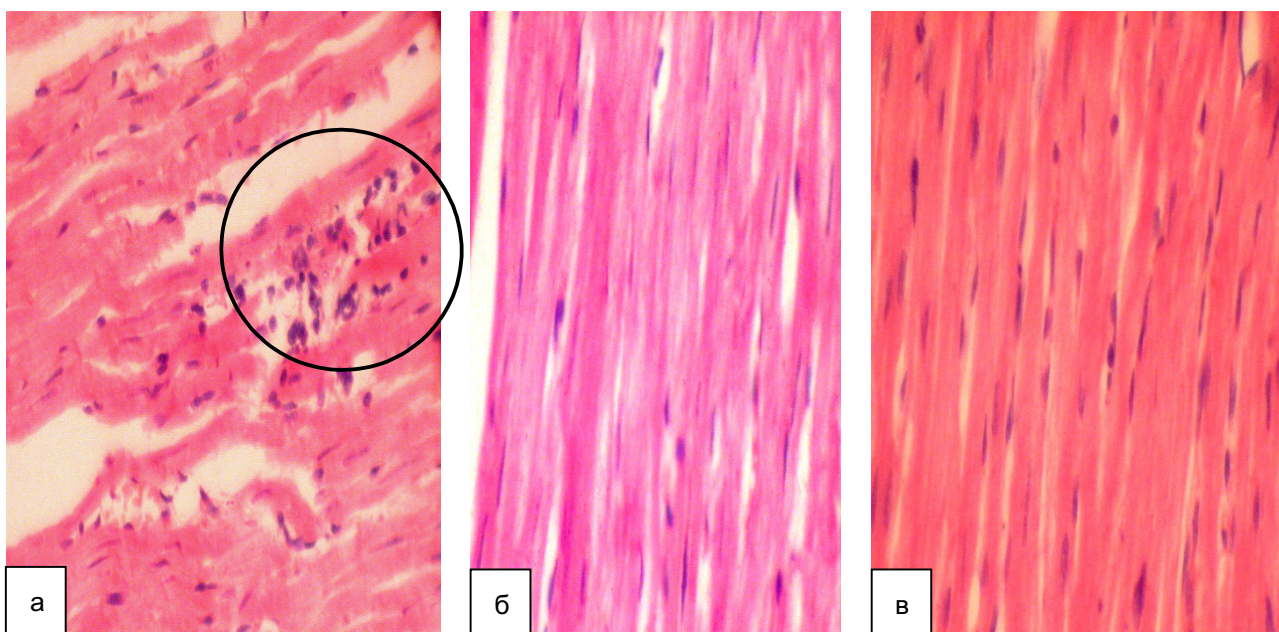


Рис. 4. Міокард щура з адреналінгидрокортизоновим інфарктом після лікувально-профілактичного введення таблеток з ЕМПКГ та кверцетином: а) – дрібна гранульома з клітин фібробластичного ряду на місці мікроосередку некрозу (овал); б) – слабкі ознаки міоцитолізу; в) – нормальний стан серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин, x250

відбувалося відновлення зон деструкцій – більша частина їх вже не містила лізованих залишків клітин, на місці некрозу сформовані гранулеми з перевагою клітин фібробластичного ряду. Самі мікроосередки некрозу кардіоміоцитів були менші як за кількістю, так і за площею зон дезорганізації. Дуже виразно зменшені ознаки міоцитолізу, змін ядер клітин не виявлено. Значні за розміром ділянки серцевого м'яза мали нормальну структуру, поперечне покреслення міофібрил відновлене (рис. 4).

Так само введення таблеток «Тіотриазолін» покращує морфологічний стан міокарда щурів. Зони некрозу дрібні й нечисельні. Гранульоми, сформовані на

місцях некрозу, достатньо «зрілі» – містять переважно фіброласти різного ступеня зрілості. Дистрофічні зміни кардіоміоцитів майже не проглядалися (рис. 5).

Після лікувально-профілактичного введення таблеток «Кратал» щурам з модельованим адреналінгидрокортизоновим інфарктом також відбувалося зниження виразності ознак патології. На більшості ділянок гістоструктура серцево-м'язових волокон відновлена. Осередки некрозу менші за площиною, «заповнені» переважно фібробластами з домішкою лімфоцитів та гістіоцитів. Зменшена інфільтрація строми міокарда. Проте доволі часто, переважно поблизу

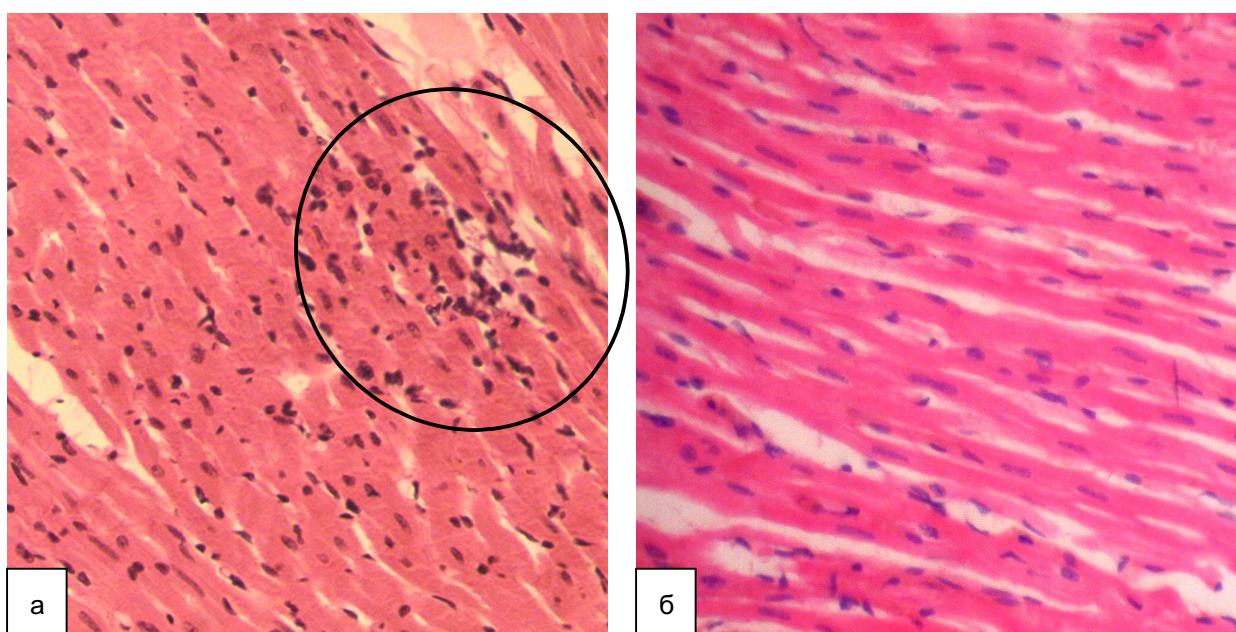


Рис. 5. Міокард щура з адреналінгидрокортизоновим інфарктом після лікувально-профілактичного введення таблеток «Тіотриазолін»: а) – гранульома з клітин фібробластичного ряду на місці осередку некрозу (овал); б) – нормальний стан серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин, x250



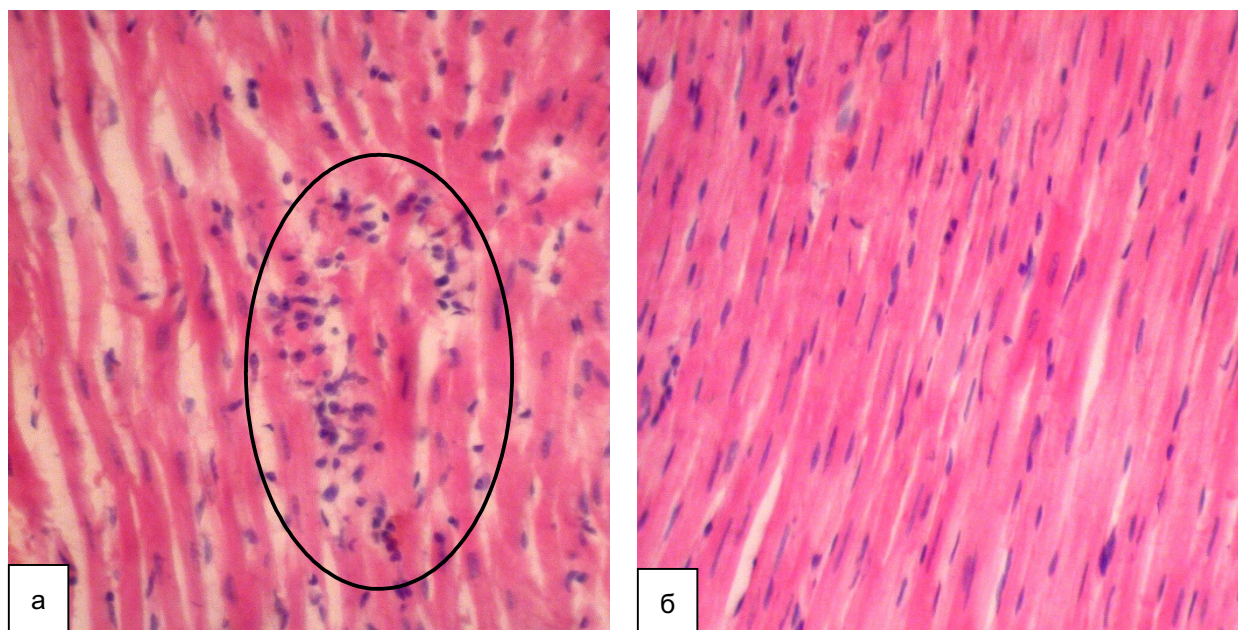


Рис. 6. Міокард щура з адреналінгидрокортизоновим інфарктом після лікувально-профілактичного введення таблеток «Кратал»: а) – формування гранульоми з клітин фібробластичного ряду з домішкою лімфо-гістіоцитів на місці некрозу (овал), фрагментація волокон; б) – дуже помірні ознаки міоцитолізу, загалом нормальний стан серцево-м'язових волокон. Гематоксилін-еозин, x250

зон колишнього некрозу, серцево-м'язові волокна фрагментовані, міжволоконний простір дещо поширений, де-не-де помірні ознаки міоцитолізу (рис. 6).

#### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Моделювання адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда в щурів супроводжується виникненням вогнищевих некротичних змін м'язових клітин, що в деяких випадках мають початкове формування матриксу, який складається з молодих фібробластів; дистрофічними процесами кардіоміоцитів (міоцитоліз, коливання розміру ядер).

2. Лікувально-профілактичне введення таблеток з екстрактом моркви посівної коренеплодів густим та кверцетином на моделі адреналінгидрокортизонового

інфаркту міокарда чинить кардіопротективну дію, знижуючи виразність некротичних і дистрофічних змін серцевого м'яза.

3. За виразністю кардіопротективної дії таблетки з екстрактом моркви посівної коренеплодів густим та кверцетином на моделі адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда не поступаються препаратам порівняння – таблеткам «Тіотриазолін» і «Кратал».

4. Результати експериментально обґрунтовують доцільність створення нового комбінованого лікарського засобу з моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину для профілактики і фармакокорекції серцево-судинної патології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Movsisyan N. K., Vinciguerra M., Medina-Inojosa J. R., Lopez-Jimenez F. 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. 21. DOI: 10.5334/aogh.2713.
- Epidemiology of cardiovascular disease in Europe / N. Townsend et al. *Nature Reviews Cardiology*. 2022. Vol. 19, № 2. P. 133-143. DOI: 10.1038/s41569-021-00607-3.
- Murray C. J. L. The Global Burden of Disease Study at 30 years. *Nature Medicine*. *Nat Med*. 2022. Vol. 28, № 10. P. 2019-2026. DOI: 10.1038/s41591-022-01990-1.
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle : Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
- 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, № 10258. P. 1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- 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.
- Arvanitis M., Lowenstein C. J. Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*. 2023. Vol. 176, № 6. P. ITC81-ITC96. DOI: 10.7326/AITC202306200.
- Borghi C., Fogacci F., Agnoletti D., Cicero A. F. G. 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.
- Кисличенко О. А., Пазюк Д.-М. В., Горяча Л. М., Журавель І. О. Ідентифікація фенольних сполук моркви посівної коренеплодів екстракту густого. Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine : International research and practice conference, Lublin, 20-21 October 2017. Lublin, 2017. P. 111-112.

10. Characterization of an Acidic Polysaccharides from Carrot and Its Hepatoprotective Effect on Alcoholic Liver Injury in Mice / X. Kong et al. *Chemistry & Biodiversity*. 2021. Vol. 18, № 8. P. e2100359. DOI: 10.1002/cbdv.202100359.
11. Antiatherogenic Effects of Quercetin in the THP-1 macrophage model in vitro, with insights into its signaling mechanisms using In silico analysis / E. A. Huwait et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 698138. DOI: 10.3389/fphar.2021.698138.
12. 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.
13. Шклянка І. В., Жарінов О. Й., Єпанчінцева О. А., Тодуров Б. М. Медикаментозна підготовка пацієнтів до хірургічної реваскуляризації міокарда. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2019. № 4. С. 5-14.
14. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19 / І. А. Зупанець та ін. *Український Медичний Часопис*. 2020. № 2 (136), Т. 1-III/IV. С. 75-78. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.177136.
15. Спосіб моделювання гострого експериментального адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда: пат. 78443 Україна, № u201206980 ;заявл. 07.06.2012, опубл. 25.03.2013, Бюл. № 6. 8 с.
16. Maynard R., Downes N., Finney B. *Histological techniques: an introduction for beginners in toxicology*. Cambridge : Royal Society of Chemistry, 2014. 334 p.
17. Kiernan J. A. *Histological and histochemical methods: theory and practice*. 5th ed. Banbury : Scion Publishing, 2015. 571 p.
18. 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. 40-63.
19. 7-Hydroxy Frullanolide Ameliorates Isoproterenol-Induced Myocardial Injury through Modification of iNOS and Nrf2 Genes / S. Ullah et al. *Biomedicines*. Vol. 11, № 9. P. 2470. DOI: 10.3390/biomedicines11092470.
20. Cardioprotective potential of polyphenols rich Thraatchathi Chooranam against isoproterenol induced myocardial necrosis in experimental rats / R. Ganapathy et al. *BMC Complement Med Ther*. 2020. Vol. 20, № 1. P. 356. DOI: 10.1186/s12906-020-03124-x.
21. Hashmi S., Al-Salam S. Acute myocardial infarction and myocardial ischemia-reperfusion injury: a comparison. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. Vol. 8, № 8. P. 8786-8796.
22. Comparative Study of the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells Derived from Adipose Tissue and Bone Marrow on Acute Myocardial Infarction Model / A. M. Omar et al. *Oman Med J*. 2019. Vol. 34, № 6. P. 534-543. DOI: 10.5001/omj.2019.97.

## REFERENCES

1. Movsisyan, N. K., Vinciguerra, M., Medina-Inojosa, J. R., Lopez-Jimenez, F. (2020). Cardiovascular Diseases in Central and Eastern Europe: A Call for More Surveillance and Evidence-Based Health Promotion. *Annals of Global Health*, 86(1), 21. doi: 10.5334/aogh.2713.
2. Townsend, N., Kazakiewicz, D., Wright, L. F., Timmis A., Huculeci, R., Torbica, A. et al. (2022). Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nature Reviews Cardiology*, 19(2), 133-143. doi: 10.1038/s41569-021-00607-3.
3. Murray, C. J. L. (2022). The Global Burden of Disease Study at 30 years. *Nature Medicine*. *Nat Med*, 28(10), 2019-2026. doi: 10.1038/s41591-022-01990-1.
4. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle : Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. Available at : <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
5. 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. (2020). *Lancet*, 396(10258), 1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
6. Kaptoge, S., Pennells, L., De Bacquer, D. (2019). World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Global Health*, 7(10), 1332-1345.
7. Arvanitis, M., Lowenstein, C. J. (2023). Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*, 176(6), ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202306200.
8. 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.
9. Kyslychenko, O. A., Paziuk, D.-M. V., Horiacha, L. M., Zhuravel, I. O. (2017). Identyfikatsiia fenolnykh spoluk morkvy posivnoi koreneplodiv ekstraktu hustoho. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine: International research and practice conference*, (20-21 October 2017). (p.111-112). Lublin.
10. 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), e2100359. DOI: 10.1002/cbdv.202100359.
11. 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*, 12, 698138. DOI: 10.3389/fphar.2021.698138.
12. Kononenko, T., Chikitkina, V. (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.
13. Shklianka, I. V., Zharinov, O. Y., Yepanchintseva, O. A., Todurov, B. M. (2019). Medykamentozna pidhotovka patsiientiv do khirurhichnoi revaskulyaryzatsii miokarda. *Kardiokhirurhiia ta interventsiiina kardiologiiia*, 4, 5-14.
14. Zupanets, I. A., Holubovska, O. A., Shkurba, A. V., Shebeko, S. K., Shalamai, A. S. (2020). Perspektyvy vyvchennia zastosuvannia preparativ kvvertsetynu v likuvanni COVID-19. *Ukrainskyi Medychnyi Chasopys*, 2(136), 75-78. doi: 10.32471/umj.1680-3051.136.177136.
15. Haman, D. V., Kononenko, N. M., Rybalkin, M. V. (2013). Patent Ukrainy 78443. Kharkiv.
16. Maynard, R., Downes, N., Finney, B. (2014). *Histological techniques: an introduction for beginners in toxicology*. Cambridge: Royal Society of Chemistry.
17. Kiernan, J. A. (2015). *Histological and histochemical methods: theory and practice*. 5th ed. Banbury: Scion Publishing.

18. 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.
19. Ullah, S., Ahmad, T., Ikram, M., Rasheed, H. M., Khan, M. I., Khan, T. et al. (2023). 7-Hydroxy Frullanolide Ameliorates Isoproterenol-Induced Myocardial Injury through Modification of iNOS and Nrf2 Genes. *Biomedicines*, *11*(9), 2470. doi: 10.3390/biomedicines11092470.
20. Ganapathy, R., Ramachandran, A., Shivalingaiah, S. B., Bishir, M., Bhojaraj, S., Sridhar S. et.al. (2020). Cardioprotective potential of polyphenols rich Thraatchathi Chooranam against isoproterenol induced myocardial necrosis in experimental rats. *BMC Complement Med Ther*, *20*(1), 356. doi: 10.1186/s12906-020-03124-x.
21. Hashmi, S., Al-Salam, S. (2015). Acute myocardial infarction and myocardial ischemia-reperfusion injury: a comparison. *Int J Clin Exp Pathol*, *8*(8), 8786-8796.
22. Omar, A. M., Meleis, A. E., Arfa, S. A., Zahran, N. M., Mehanna, R. A. (2019). Comparative Study of the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells Derived from Adipose Tissue and Bone Marrow on Acute Myocardial Infarction Model. *Oman Med J.*, *34*(6), 534-543. doi: 10.5001/omj.2019.97.

---

*Відомості про авторів:*

Кононенко Т. Р., аспірантка кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9383-1881>

Чікіткіна В. В., кандидат біологічних наук, доцент кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: valentina.chikitkina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8277-0388>

*Information about the authors:*

Kononenko T. R., postgraduate student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9383-1881>

Chikitkina V. V., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Department of Pathological Physiology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: valentina.chikitkina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8277-0388>

Надійшла до редакції 27.08.2024 р.