

Т. Р. Кононенко, В. В. Чікіткіна

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Вивчення антиатерогенних властивостей нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального атеросклерозу у кролів

Мета роботи – вивчення антиатерогенних властивостей нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального атеросклерозу у кролів.

Матеріали та методи. Експериментальний атеросклероз відтворювали шляхом перорального введення кролям масляного розчину холестерину в дозі 0,3 г/кг протягом 3-х місяців. Комбінований засіб на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину в дозі 200 мг/кг та препарати порівняння таблетки симвастатину в дозі 5 мг/кг, таблетки нікотинової кислоти в дозі 180 мг/кг і настоянку «Равісол» (омели білої пагони та листя; хвощу польового трава; *Sophora japonica fructus*; каштану кінського насіння; глоду плоди; конюшини квітки; барвінку малого трава) в дозі 360 мг/кг вводили в лікувально-профілактичному режимі щодня одноразово під час відтворення патології протягом 3-х місяців. Антиатерогенну дію засобів оцінювали за вмістом у сироватці крові загального холестерину тригліцеридів, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ та за коефіцієнтом атерогенності.

Результати та їхнє обговорення. Установлено, що комбінований засіб на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину за умови лікувально-профілактичного введення виявляв виражені антиатерогенні властивості, які позначалися статистично значущим зниженням рівня загального холестерину на 38,3 %, тригліцеридів на 37,4 % та ХС-ЛПНЩ на 45,7 % відповідно і водночас підвищенням вмісту ХС-ЛПВЩ на 27,6 % та зниженням коефіцієнта атерогенності в 2,9 рази порівняно з групою контрольної патології. У механізмі дії визначаються гіполіпідемічний, гіпотригліцеридемічний та гіпохолестеринемічний ефекти, за якими комбінований засіб не відрізняється від таблеток симвастатину та перевершує таблетки нікотинової кислоти і комбінований препарат рослинного походження настоянку «Равісол».

Висновки. За умови введення кролям холестерину протягом 3-х місяців встановлено суттєві зміни ліпідного спектру сироватки крові, що свідчило про розвиток порушень атерогенного характеру. Комбінований засіб на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину у разі лікувально-профілактичного введення на тлі холестеринової дієти виявляє виражені антиатерогенні властивості на рівні гіполіпідемічного засобу таблеток симвастатину. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого фармакологічного вивчення комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину як перспективного антиатерогенного препарату.

Ключові слова: кверцетин; екстракт густий моркви посівної; антиатерогенна дія.

T. R. Kononenko, V. V. Chikitkina

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of antiatherogenic properties of a new combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin on the model of experimental atherosclerosis in rabbits

Aim. To study antiatherogenic properties of a new combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin on the model of experimental atherosclerosis in rabbits.

Materials and methods. Experimental atherosclerosis was reproduced by oral administration of an oil solution of cholesterol in the dose of 0.3 g/kg to rabbits for 3 months. A combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin in the dose of 200 mg/kg and reference drugs simvastatin tablets in the dose of 5 mg/kg, nicotinic acid tablets in the dose of 180 mg/kg, and "Ravisol" tincture (*Visci albi corni et folia*; *Equiseti arvensis herba*; *Sophora japonica fructus*; *Hippocastani semina*; *Crataegi fructus*; *Trifolii flores*; *Vincae minoris herba*) in the dose of 360 mg/kg were administered in a therapeutic and prophylactic mode once daily during the reproduction of the pathology for 3 months. The antiatherogenic effect of the agents was assessed by the content of total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C in the blood serum and the atherogenicity coefficient.

Results. It was found that the combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin when administered for therapeutic and prophylactic purposes exhibited pronounced antiatherogenic properties, which were indicated by a statistically significant decrease in total cholesterol by 38.3 %, triglycerides by 37.4 %, and LDL-C by 45.7 %, respectively, and, at the same time, an increase in the HDL-C content by 27.6 % and a decrease in the atherogenicity coefficient by 2.9 times compared to the control pathology group. The mechanism of action includes hypolipidemic, hypoglyceridemic, and hypocholesterolemic effects, in which the combined agent does not differ from simvastatin tablets and surpasses nicotinic acid tablets and combined herbal preparation – "Ravisol" tincture.

Conclusions. When rabbits were administered cholesterol for 3 months, significant changes in the lipid spectrum of the blood serum were observed, indicating the development of atherogenic disorders. The combined agent based

on the carrot root thick extract and quercetin, with therapeutic and preventive administration against the background of a cholesterol diet shows pronounced antiatherogenic properties at the level of the hypolipidemic agent – simvastatin tablets. The results obtained substantiate the feasibility of further pharmacological studies of a combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin as a promising antiatherogenic drug.

Keywords: *quercetin; thick extract of cultivated carrots; antiatherogenic effect.*

Вступ. Головною причиною смертності у світі є серцево-судинні захворювання, причому в їхній структурі перше місце посідає ішемічна хвороба серця, обумовлена атеросклерозом. Атеросклероз – прогресувальне запальне захворювання, що характеризується накопиченням ліпідів у стінці артеріальних судин та утворенням атеросклеротичних бляшок з підвищеним ризиком гострих серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт [1].

Численними експериментальними і клінічними дослідженнями показано, що ключову роль у патогенезі та прогресуванні атеросклерозу і подальших серцево-судинних захворювань відіграє дисліпідемія, зокрема підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (Хс-ЛПНЩ) [2-4].

Крім того, доведено участь процесів пероксидного окиснення ліпідів в утворенні модифікованих ЛПНЩ, які беруть участь в ендотеліальній дисфункції та запаленні і відіграють вирішальну роль у патогенезі атеросклерозу [5].

Дотепер одним з основних методів лікування атеросклерозу і зниження ризику ускладнень є контроль рівня Хс-ЛПНЩ, а золотим стандартом терапії гіперхолестеринемії визнано статини, які є конкурентними інгібіторами ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), завдяки чому пригнічують синтез холестерину в гепатоцитах [6, 7].

Проте терапія статинами не завжди є досить ефективною, тому їх часто поєднують з іншими препаратами, такими як: інгібітори кишкового всмоктування холестерину (езетиміб), інгібітори PCSK9 (алірокумаб, еволокумаб), фібрати (фенофібрат, ципрофібрат), секвестранти жовчних кислот (коlestипол, холестирамін) та нікотинава кислота [8, 9].

Крім того, за тривалого застосування статини можуть призводити до розвитку міалгії, міопатії та міозиту або навіть рабдоміолізу; підвищення активності трансаміназ та гепатотоксичності у пацієнтів похилого віку; посилюють ризик розвитку діабету; дані деяких епідеміологічних досліджень свідчать про погіршення когнітивних здібностей, збільшення ризику геморагічного інсульту та катаракти, що певним чином обмежує їхнє використання [10-13].

Окрім синтетичних лікарських препаратів, у терапії атеросклерозу привертають увагу фітопрепарати завдяки їхньому потенційному позитивному впливу на серцево-судинну систему та нешкідливості за тривалого застосування. Наукові публікації останніх років показують широкий спектр дії (гіполіпідемічна, антиоксидантна, протизапальна, антиагрегантна, судинорозширювальна) біологічно активних речовин часнику, астрагалу, шафрану, меліси, зеленого чаю, гінкго білоба, куркуми та ін., який може забезпечити

комбінований вплив на патогенетичні ланки атеросклерозу [14-19]. Проте в Україні фітозасоби із вказаними властивостями не мають статусу антиатеросклеротичних або гіполіпідемічних препаратів, деякі застосовуються як дієтичні добавки, що свідчить про актуальність створення офіційних препаратів на основі рослинної сировини для лікування атеросклерозу.

У цьому аспекті перспективними є відомий флавоноїд кверцетин та коренеплоди моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*), що демонструють вищезазначені види активності, релевантні ключовим етапам атерогенезу. Каротиноїди і поліфеноли коренеплодів моркви ефективно нейтралізують активні форми кисню, тим самим зменшуючи окиснювальний стрес і ризик серцево-судинних захворювань [20]. Експериментальними та клінічними дослідженнями показано різноплановість фармакологічної дії природного флавоноїду кверцетину, який, крім того, виявляє синергічну дію з лікарськими засобами [21, 22], що стало підґрунтям для розроблення в Національному фармацевтичному університеті (НФаУ) нового комбінованого засобу на його основі та моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*) коренеплодів екстракту густого. Для поліпшення біодоступності кверцетину була використана тверда дисперсія на основі колідону з мікрочастинковою целюлозою. За результатами скринінгу на моделі гіперліпідемії у щурів, викликаної твіном-80, встановлена виражена гіполіпідемічна дія цього комбінованого фітозасобу, що стало підставою подальших досліджень.

Мета роботи – вивчення антиатерогенних властивостей нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального атеросклерозу у кролів.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на безпородних кролях-самцях масою 2,0-2,5 кг, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ, з дотриманням положень «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. Протокол цього дослідження схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 7 від 20.10.2022 р.).

У дослідженні використовували таблеткову масу нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину (ЕГМПК), що розроблена на кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ під керівництвом проф. І. В. Ковалевської (табл. 1).

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

Симвастатин (таблетки «Вазостат-Здоров'я», серія 3081022, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) – представник класу статинів, «золотий стандарт» фармакотерапії дисліпідемій і атеросклерозу, його механізм дії пов'язаний з інгібуванням ГМГ-КоА-редуктази, що призводить до зниження синтезу холестерину в печінці, зменшення рівня ліпопротеїнів низької щільності та стабілізації атеросклеротичних бляшок. Згідно з інструкцією до медичного застосування таблеток «Вазостат-Здоров'я» максимальна добова доза препарату для людини у монотерапії становить 80 мг, для щурів – 5 мг/кг [23].

Таблетки нікотинової кислоти (серія 80623, виробництва ПрАТ «Технолог», м. Умань, Україна) знижують рівень загального холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїнів низької щільності за рахунок пригнічення ліполізу в жировій тканині та зменшення надходження вільних жирних кислот до печінки. Максимальна добова доза таблеток нікотинової кислоти для лікування атеросклерозу становить 3000 мг, доза для щурів – 180 мг/кг [24].

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

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

Досліджуваний засіб та препарати порівняння для тварини отримували протягом усього експерименту

Таблиця 1

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

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

в лікувально-профілактичному режимі щодня одноразово на тлі холестеринової дієти [26].

Тварин випадково розподілили на групи по 6 кролів у кожній: 1 – інтактний контроль (ІК) – отримували воду дистильовану; 2 – контрольна патологія (КП) (кролі, які отримували холестерин у дозі 0,3 г/кг); 3 – кролі, яким на тлі холестеринової дієти вводили ЕГМПК у дозі 200 мг/кг у вигляді водної суспензії, яку виготовляли екстемпорально перед кожним введенням; 4–6 – кролі, яким на тлі холестеринової дієти вводили препарати порівняння таблетки симвастатину в дозі 5 мг/кг, таблетки нікотинової кислоти у дозі 180 мг/кг та настойку «Равісол» у дозі 360 мг/кг.

Після завершення експерименту проводили евтаназію тварин під інгаляційним наркозом, отримували сироватку крові та визначали показники ліпідного обміну: вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) за допомогою стандартних наборів реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). Для інтегральної характеристики ліпідного спектра сироватки крові розраховували коефіцієнт атерогенності (КА), що відображає співвідношення між атерогенними та антиатерогенними ліпідами за формулою Клімова А. М.: $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$, та виражали в ум. од. [27].

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з визначенням середньої арифметичної та середньої похибки ($M \pm m$), медіани, нижнього і верхнього квартилів ($Me [Q25-Q75]$) з використанням пакета програм «Statistica 6.0». Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Порівняння вибірок проводили за допомогою методу Крускала-Уолліса, далі застосовували пост-хок парні порівняння за допомогою тесту Манна-Уїтні. Відмінності між групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати та їхнє обговорення. Згідно з отриманими даними моделювання патології у кролів групи КП за тривалого введення олійного розчину холестерину супроводжувалося статистично значущим підвищенням у сироватці крові атерогенних ЗХС на 91 % ($p < 0,001$), ТГ на 384 % ($p < 0,001$) та Хс-ЛПНЩ на 119 % ($p < 0,001$) та зниженням рівня ХС-ЛПВЩ на

35 % ($p < 0,05$) (табл. 2) відносно ІК. Описані зміни ліпідного обміну та збільшення КА в 6,0 разів ($p < 0,001$) свідчили про розвиток порушень атерогенного характеру, що збігається з даними щодо високого вмісту (понад 90 %) холестерину в складі ЛПДНЩ і ЛПНЩ у кролів, які перебувають на холестериновій (атерогенній) дієті та підтверджено нами гістологічними дослідженнями аорти тварин групи КП [28, 29].

За умови лікувально-профілактичного введення ЕГМПК спостерігали виражений гіпохолестеринемічний та гіполіпідемічний ефект, який виявлявся статистично значущим зниженням рівня ЗХС на 38,3 % ($p < 0,001$), ТГ на 37,4 % ($p < 0,001$) та ХС-ЛПНЩ на 45,7 % ($p < 0,01$) відповідно. Слід зазначити, що ЗХС та ХС-ЛПНЩ достовірно не відрізнялися від аналогічних показників ІК, проте вміст ТГ, хоча й зменшився достовірно на 37,4 %, однак не досягав рівня інтактних тварин. Водночас досліджуваний засіб підвищував, хоча й не достовірно, вміст ХС-ЛПВЩ на 27,6 %, що відображувалося статистично значущим зменшенням КА в 2,9 рази ($p < 0,001$) (табл. 2).

За даними літератури, в механізмі антиатеросклеротичної дії кверцетину можуть бути задіяні не тільки його здатність знижувати рівень ЗХС і ЛПНЩ у сироватці крові, а й зменшувати запальний процес у стінках артерій внаслідок послаблення сигнального шляху TLR-NF- κ B. Крім того, кверцетин захищає макрофаги від пошкодження, викликаного ХС-ЛПНЩ, шляхом регуляції експресії PCSK9 та ABCA1 і таким чином запобігає прогресуванню атеросклерозу, також регулює експресію білка ABCA1 і підвищує рівень ЛПВЩ за допомогою активації шляху PPAR γ -LXR α , а отже, знижує ризик атерогенезу [30]. Також важливою ланкою антиатеросклеротичної дії кверцетину є і його антиоксидантні властивості, завдяки яким відбувається нейтралізація вільних радикалів,

гальмування окиснення ЛПНЩ та утворення їхніх модифікованих форм.

Оскільки біологічно активні речовини коренеплодів моркви також сприяють зниженню вмісту атерогенних холестерину і ТГ у крові мишей з генетичною схильністю до атеросклерозу [31], можна припускати, що отриманий антиатерогенний ефект є результатом сумарної позитивного впливу обох складових комбінованого засобу ЕГМПК.

Як видно з табл. 2, препарат порівняння таблетки симвастатину виявив однаковий з ЕГМПК гіполіпідемічний ефект за впливом на вміст ЗХС та ХС-ЛПНЩ, які достовірно знижувалися на 39,3 % ($p < 0,01$) та 51,7 % ($p < 0,001$) відповідно стосовно показників групи КП. Однак симвастатин тільки позитивно змінював концентрацію ХС-ЛПВЩ (відсоток збільшення склав 6,9 %) та рівень ТГ (відсоток зниження дорівнював 8,7 %), за яким суттєво поступався досліджуваному ЕГМПК (табл. 2). Незначне підвищення ХС-ЛПВЩ відбулося на КА, який у цій групі тварин знизився в 2,2 рази і був статистично значуще вищим за такий у разі застосування ЕГМПК на 29,5 % ($p < 0,05$).

Після введення таблеток ніотинової кислоти реєстрували виражений гіпотригліцеридемічний ефект, який був найвищий з-поміж усіх досліджуваних засобів і виявився статистично значущим зменшенням вмісту ТГ на 62,3 % ($p < 0,001$). Концентрація ЗХС була нижчою на 19,5 % ($p < 0,05$) відносно групи КП, проте достовірно вищою на 23,3 % ($p < 0,05$) і 24,7 % ($p < 0,05$) за значення у кролів, що отримували ЕГМПК і таблетки симвастатину відповідно і не мала статистично значущих відмінностей з настійкою «Равісол». Ніотинова кислота не змінювала рівень ХС-ЛПНЩ і за цим ефектом поступалася як ЕГМПК на 44,2 % ($p < 0,01$), так і симвастатину

Таблиця 2

Антиатерогенна дія комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі атеросклерозу у кролів, викликаного внутрішньошлунковим уведенням холестерину, $M \pm m$; Me [Q25–Q75]

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

Примітка: * – статистично значущі відмінності щодо даних ІК, $p < 0,001$, $p < 0,05$; ** – статистично значущі відмінності щодо даних КП, $p < 0,001$, $p < 0,01$; # – $p < 0,05$; s – $p < 0,05$ щодо даних таблеток симвастатину; /# – $p < 0,05$ відносно даних таблеток ніотинової кислоти; R – $p < 0,05$ відносно даних настійки «Равісол».

на 50,3 % ($p < 0,01$) (табл. 2). Згідно з даними літератури антиатеросклеротичний ефект ніотинової кислоти пов'язаний також зі здатністю підвищувати концентрацію ХС-ЛПВЩ [32], проте в нашому експерименті встановлено несуттєве підвищення показника на 8,62 % на рівні таблеток симвастатину, який був меншим на 14,9 % ($p > 0,05$) за дію досліджуваного ЕГМПК. Незначний вплив ніотинової кислоти на вміст ЗХС та ЛПВЩ відображувався високим значенням КА, який статистично значуще був вищим на 48 % ($p < 0,001$) та 32,7 % ($p < 0,01$) порівняно з ЕГМПК і таблетками сивастатину відповідно (табл. 2).

Застосування препарату порівняння настойки «Равісол» призводило до достовірного зниження концентрації ЗХС та ТГ на 21,3 % ($p < 0,05$) та 24,0 % ($p < 0,001$) відносно показників групи КП. За гіполіпідемічною та гіпотригліцеридемічною дією настойки «Равісол» значно поступалася комбінованому засобу ЕГМПК на 27,5 % ($p < 0,05$) та 21,4 % ($p < 0,05$). Порівняльний аналіз показав, що за здатністю знижувати ЗХС настойка «Равісол» поступалася таблеткам симвастатину на 29,8 % ($p < 0,05$) й одночасно не відрізнялася від таблеток ніотинової кислоти (табл. 2). Разом з цим її гіпотригліцеридемічний ефект був достовірно виразнішим за симвастатин на 16,8 % ($p < 0,05$), але нижчим за таблетки ніотинової кислоти на 101,5 % ($p < 0,001$). Щодо фракційного складу холестеролу, то концентрація ХС ЛПНЩ під впливом настойки «Равісол» хоча й зменшувалася відносно групи КП на 21,2 % ($p < 0,05$), проте за вказаним ефектом препарат порівняння поступався досліджуваному ЕГМПК на 45,1 % ($p < 0,05$) і таблеткам симвастатину на 63,0 % ($p < 0,05$). Після тривалого уведення настойка «Равісол» подібно до ЕГМПК, таблеток симвастатину і таблеток ніотинової кислоти недостовірно підвищувала рівень ХС ЛПВЩ,

інтегральний КА порівняно з КП статистично значуще знизився на 36,2 % ($p < 0,001$) на рівні таблеток ніотинової кислоти і був значно вищим за КА у групах ЕГМПК і таблеток симвастатину на 82,6 та 40,9 % відповідно.

Отже, на підставі отриманих даних можна зробити висновок про виражену антиатерогенну дію комбінованого засобу ЕГМПК на моделі експериментального атеросклерозу у кролів, викликаного тривалим уведенням холестерину, яка виявляється нормалізацією досліджуваних показників ліпідного обміну в сироватці крові. У механізмі дії визначаються гіполіпідемічний, гіпотригліцеридемічний та гіпохолестеринемічний ефекти, за якими комбінований засіб не відрізняється від таблеток симвастатину та перевершує таблетки ніотинової кислоти і настойку «Равісол».

Висновки

1. За умови введення кролям холестерину протягом 3-х місяців встановлено суттєві зміни ліпідного спектра сироватки крові, що свідчило про розвиток порушень атерогенного характеру.

2. Комбінований засіб на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину за лікувально-профілактичного введення на тлі холестеринової дієти виявляє виражені антиатерогенні властивості на рівні гіполіпідемічного засобу таблеток симвастатину та переважає таблетки ніотинової кислоти і багатокомпонентний фітозасіб настойку «Равісол».

3. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого фармакологічного вивчення комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину як перспективного антиатерогенного препарату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics / S. Xu et al. *Pharmacology Therapeutics*. 2019. Vol. 196. P. 15–43. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.003.
2. Thompson G. R. Atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and in homozygous and heterozygous LDL receptor-deficient humans. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 276. P. 148–154. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.032.
3. Fukami H., Oike Y. ANGPTL3: A Breakthrough Target in Treatment for Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2025. Vol. 32(9). P. 1071–1078. DOI: 10.5551/jat.RV22038.
4. Mihaila R. G. Pragmatic Analysis of Dyslipidemia Involvement in Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *Current Cardiology Reviews*. 2020. Vol. 16(1). P. 36–47. DOI: 10.2174/1573403X15666190522100041.
5. Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases / E. Gianazza et al. *Antioxidants Redox Signaling*. 2021. Vol. 34(1). P. 49–98. DOI: 10.1089/ars.2019.7955.
6. German C. A., Liao J. K. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Archives of Toxicology*. 2023. Vol. 97(6). P. 1529–1545. DOI: 10.1007/s00204-023-03492-6.
7. Yu D., Liao J. K. Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovascular Research*. 2022. Vol. 118(2). P. 413–423. DOI: 10.1093/cvr/cvab032.
8. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights / M. R. Chilbert et al. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022. Vol. 16. P. 2177–2186. DOI: 10.2147/DDDT.S332352.
9. A Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies / V. R. Netala et al. *Cells*. 2024. Vol. 13(17). P. 1471. DOI: 10.3390/cells13171471.
10. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications / M. Ruscica et al. *Cardiovascular Research*. 2023. Vol. 118(17). P. 3288–3304. DOI: 10.1093/cvr/cvac020.
11. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials / Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. *The Lancet*. 2022. Vol. 400(10355). P. 832–845. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.
12. Off-target effects of statins: molecular mechanisms, side effects and the emerging role of kinases / F. A. Lagunas-Rangel et al. *British Journal of Pharmacology*. 2024. Vol. 181(20). P. 3799–3818. DOI: 10.1111/bph.17309.

13. Cheon D. Y., Jo S-H. Adverse effects of statin therapy and their treatment. *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 4(1). P. 1–6. DOI: 10.36011/cpp.2022.4.e4.
14. Biological properties and therapeutic applications of garlic and its components / L. Melguizo-Rodriguez et al. *Food Function*. 2022. Vol. 13. P. 2415–2426. DOI: 10.1039/D1FO03180E.
15. Mechanism of Astragalus membranaceus alleviating acquired hyperlipidemia induced by high-fat diet through regulating lipid metabolism / L. Wang et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14(5). P. 954. DOI: 10.3390/nu14050954.
16. The effect of saffron on weight and lipid profile: a systematic review, meta-analysis and dose–response of randomized clinical trials / J. Rahmani et al. *Phytotherapy Research*. 2019. Vol. 33(9). P. 2244–2255. DOI: 10.1002/ptr.6420.
17. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials / X. X. Zheng et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011. Vol. 94(2). P. 601–610. DOI: 10.3945/ajcn.110.010926.
18. Ginkgo biloba extract improves the lipid profile, inflammatory markers, leptin level and the antioxidant status of T2DM patients poorly responding to metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial / S. A. Hussain et al. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 58. P. e19516. DOI: 10.1590/S2175-97902022e19516.
19. Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial / Y. Panahi et al. *Complementary Therapies in Medicine*. 2017. Vol. 33. P. 1–5. DOI: 10.1016/j.ctim.2017.05.006.
20. Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies / V. R. Netala et al. *Cells*. 2024. Vol. 13(17). P. 1471. DOI: 10.3390/cells13171471.
21. Comparative effects of quercetin and hydroalcoholic extract of *Otostegia persica* boiss with atorvastatin on atherosclerosis complication in male wistar rats / A. Parvin et al. *Food Science Nutrition*. 2019. Vol. 7(9). P. 2875–2887. DOI: 10.1002/fsn3.1136.
22. Alizadeh S. R., Ebrahimzadeh M. A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 229. P. 114068. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.114068.
23. Efficacy of Ezetimibe/Simvastatin (10/10 mg) versus High Dose Statin in Dyslipidemia Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / G. Yang et al. *Iranian Journal of Public Health*. 2019. Vol. 48(8). P. 1405–1417.
24. Lyseng-Williamson K. A. Niacin extended release (ER)/simvastatin (Simcor®): a guide to its use in lipid regulation. *Drugs in R&D*. 2010. Vol. 10(4). P. 253–260. DOI: 10.2165/11202560-000000000-00000.
25. Фармацевтична лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини : пат. 44193 Україна. № u 200903174 ; заявл. 03.04.2009 ; опубл. 25.09.09, Бюл. № 18. 4 с.
26. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
27. Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. для ВНЗ III-IV р. а. / Б. Д. Луцик та ін.; 2-ге вид. Київ : Медицина, 2018. 288 с.
28. Human apolipoprotein A-II reduces atherosclerosis in knock-in rabbits / T. Koike et al. *Atherosclerosis*. 2021. Vol. 316. P. 32–40. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.028.
29. Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплідів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу в кролів. *Health Education*. 2024. № 3. P. 70–80.
30. Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPAR γ , LXR α and ABCA1 / Q. Jia et al. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019. Vol. 44(3). P. 893–902. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4263.
31. Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review / M. B. Shakheel et al. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 2017. Vol. 3(2). P. 138–143.
32. Julius U. Niacin as antidyslipidemic drug. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2015. Vol. 93(12). P. 1043–1054. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0478.

REFERENCES

1. Xu, S., Kamato, D., Little, P. J., Nakagawa, S., Pelisek, J., & Jin, Z. G. (2019). Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics. *Pharmacology Therapeutics*, 196, 15–43. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.003>
2. Thompson, G. R. (2018). Atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and in homozygous and heterozygous LDL receptor-deficient humans. *Atherosclerosis*, 276, 148–154. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.032>
3. Fukami, H., & Oike, Y. (2025). ANGPTL3: A Breakthrough Target in Treatment for Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 32(9), 1071–1078. <http://doi.org/10.5551/jat.RV22038>
4. Mihaila, R. G. (2020). Pragmatic Analysis of Dyslipidemia Involvement in Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *Current Cardiology Reviews*, 16(1), 36–47. <http://doi.org/10.2174/1573403X15666190522100041>
5. Gianazza, E., Brioschi, M., Martinez Fernandez, A. Casalnuovo, F., Altomare, A., Aldini, G., & Banfi, C. (2021). Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Antioxidants Redox Signaling*, 34(1), 49–98. <http://doi.org/10.1089/ars.2019.7955>
6. German, C. A., & Liao, J. K. (2023). Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Archives of Toxicology*, 97(6), 1529–1545. <http://doi.org/10.1007/s00204-023-03492-6>
7. Yu, D., & Liao, J. K. (2022). Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovascular Research*, 118(2), 413–423. <http://doi.org/10.1093/cvr/cvab032>
8. Chilbert, M. R., VanDuyn, D., Salah, S., Clark, C. M., & Ma, Q. (2022). Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 2177–2186. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S332352>
9. Netala, V. R., Teertam, S. K., Li H., & Zhang, Z. A. (2024). Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies. *Cells*, 13(17), 1471. <http://doi.org/10.3390/cells13171471>
10. Ruscica, M., Ferri, N., Banach, M., Sirtori, C. R., & Corsini A. (2023). Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovascular Research*, 118(17), 3288–3304. <http://doi.org/10.1093/cvr/cvac020>

11. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials (2022). *The Lancet*, 400(10355), 832–845. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8)
12. Lagunas-Rangel, F. A., Liepinsh, E., Fredriksson, R., Alsehli, A. M., Williams, M. J., Dambrova, M., Jönsson, J., & Schiöth, H. B. (2024). Off-target effects of statins: molecular mechanisms, side effects and the emerging role of kinases. *British Journal of Pharmacology*, 181(20), 3799–3818. <http://doi.org/10.1111/bph.17309>
13. Cheon, D. Y., & Jo, S.-H. (2022). Adverse effects of statin therapy and their treatment. *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy*, 4(1), 1–6. <http://doi.org/10.36011/cpp.2022.4.e4>
14. Melguizo-Rodriguez, L., Garcia-Recio, E., Ruiz, C., De Luna-Bertos, E., Illescas-Montes, R., & Costela-Ruiz, V. J. (2022). Biological properties and therapeutic applications of garlic and its components. *Food Function*, 13, 2415–2426. <http://doi.org/10.1039/D1FO03180E>
15. Wang, L., Zheng, W., Yang, J., Ali A., & Qin, H. (2022). Mechanism of Astragalus membranaceus alleviating acquired hyperlipidemia induced by high-fat diet through regulating lipid metabolism. *Nutrients*, 14(5), 954. <http://doi.org/10.3390/nu14050954>
16. Rahmani, J., Manzari, N., Thompson, J., Clark, C. C. T., Villanueva, G., Varkaneh, H. K., & Mirmiran, P. (2019). The effect of saffron on weight and lipid profile: a systematic review, meta-analysis and dose–response of randomized clinical trials. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2244–2255. <http://doi.org/10.1002/ptr.6420>
17. Zheng, X. X., Xu, Y. L., Li, S. H., Liu, X. X., Hui, R., & Huang, X. H. (2011). Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(2), 601–610. <http://doi.org/10.3945/ajcn.110.010926>
18. Hussain, S. A., Aziz, T. A., Mahwi, T. O., & Ahmed, Z. A. (2022). Ginkgo biloba extract improves the lipid profile, inflammatory markers, leptin level and the antioxidant status of T2DM patients poorly responding to metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e19516. <http://doi.org/10.1590/S2175-97902022e19516>
19. Panahi, Y., Khalili, N., Sahebi, E., Namazi, S., Reiner, Z., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2017). Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 33, 1–5. <http://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.05.006>
20. Netala, V. R., Teertam, S. K., Li, H., & Zhang, Z. (2024). Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies. *Cells*, 13(17), 1471. <http://doi.org/10.3390/cells13171471>
21. Parvin, A., Yaghmaei, P., Nouredini, M., Haeri Roohani, S. A., & Aminzadeh, S. (2019). Comparative effects of quercetin and hydroalcoholic extract of *Ostegia persica* boiss with atorvastatin on atherosclerosis complication in male wistar rats. *Food Science Nutrition*, 7(9), 2875–2887. <http://doi.org/10.1002/fsn3.1136>
22. Alizadeh, S. R., & Ebrahimzadeh, M. A. (2022). Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 229, 114068. <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114068>
23. 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.
24. 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. <http://doi.org/10.2165/11202560-000000000-00000>
25. Farmatsevtichna likuvalno-profilaktychna kompozytsiia na osnovi roslynnoi syrovyny (2009). (Patent Ukrainy № u 200903174).
26. Stefanov, O. V. (Red.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rek. Avitsena*.
27. Lutsyk, B. D., Lapovets, L. Ye., Lebed, H. B., Akimova, V. M., & Mishunin, I. F. (2018). *Klinichna laboratorna diahnozyka: navch. posib. dlia VNZ III-IV r. a. (2-he vyd.)*. Medytsyna.
28. Koike, T., Koike, Y., Yang, D., Guo, Y., Rom, O., Song, J., Xu, J., Chen, Y., Wang, Y., Zhu, T., Garcia-Barrio, M. T., Fan, J., Eugene Chen, Y., & Zhang, J. (2021). Human apolipoprotein A-II reduces atherosclerosis in knock-in rabbits. *Atherosclerosis*, 316, 32–40. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.028>
29. Kononenko, T. R., & Chikitkina, V. V. (2024). Doslidzhennia antyaterohennoi dii kombinovanoho zasobu na osnovi morkvy posivnoi koreneplodiv ekstraktu hustoho ta kvartetynu na modeli kholesternynovoho ateroarteriosklerozu v kroliv. *Health Education*, (3), 70–80.
30. Jia, Q., Cao, H., Shen, D., Li, S., Yan, L., Chen, C., Xing, S., & Dou, F. (2019). Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPAR γ , LXR α and ABCA1. *International Journal of Molecular Medicine*, 44(3), 893–902. <http://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4263>
31. 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.
32. Julius, U. (2015). Niacin as antidyslipidemic drug. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 93(12), 1043–1054. <http://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0478>

Відомості про авторів:

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

В. В. Чікіткіна, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, 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:

T. R. Kononenko, postgraduate student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology, and Biological Chemistry, 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>

V. V. Chikitkina, Candidate of Biology (PhD), Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Health, 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>

Дата першого надходження: 12.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 10.02.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.