

УДК 616.12-005.4-06:616.441-008.64]-085.224/.225.036.8-07:577.112

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.59038

ДИНАМІКА РІВНІВ ІМУНОЗАПАЛЬНИХ МАРКЕРІВ НА ТЛІ ТЕРАПІЇ КВЕРЦЕТИНОМ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ

© Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник

Досліджено динаміку рівнів імунізапальних маркерів у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом, на тлі терапії кверцетином. Встановлено, що кверцетин у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім гіпотиреозом впродовж 3 місяців поліпшує функціональний стан ендотелію та знижує активацію системного запального процесу

Ключові слова: імунізапальні маркери, ішемічна хвороба серця, гіпотиреоз, кверцетин

The hypothyroidism in patients with ischemic heart disease favors its progression. The aim of research was to study the dynamics of immunoinflammatory markers level in patients with ischemic heart disease associated with hypothyroidism on the background of quercetin therapy.

Methods of research. 23 patients with ischemic heart disease: the stable exertion angina of I–III functional class with concomitant hypothyroidism took part in research. 13 patients underwent the standard basic therapy of ischemic heart disease and hypothyroidism; 10 patients received quercetin as an additional preparation to the main therapy. Using immunosorbent method there were detected the level of alpha-tumor necrosis factor, C-reactive protein, endothelin-1, tissue activator inhibitor plasminogen-1, neopterin; using immunochemiluminiscent method there was detected the levels of thyrotropic hormone and T4 free one.

Results. Under the influence of basic therapy including quercetin there was noticed the reliable decrease of endothelin-1 and alpha-tumor necrosis factor; was detected the tendentious decrease of tissue activator inhibitor plasminogen-1, C-reactive protein and neopterin in 3 month of treatment.

Conclusions. Basic therapy with quercetin as an additional preparation has a normalizing influence on the systemic inflammatory process and endothelial dysfunction and that grounds the expediency of the use of this complex pharmacotherapy in patients with ischemic heart disease associated with hypothyroidism

Keywords: immunoinflammatory markers, ischemic heart disease, hypothyroidism, quercetin

1. Вступ

На перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС), поряд з традиційними факторами ризику, значним чином впливають супутні захворювання, зокрема хвороби ендокринних органів, серед яких одне з провідних місць займає гіпотиреоз [1]. Гіпофункція щитоподібної залози (ЩЗ) розглядається як додатковий фактор ризику серцево-судинних захворювань, оскільки асоціюється з розвитком атерогенної дисліпідемії, діастолічної артеріальної гіпертензії, ремоделюванням міокарда, які, в свою чергу, є предикторами виникнення аритмічних ускладнень, раптової серцевої смерті, серцевої недостатності [2]. Існують наукові дані про взаємозв'язок гіпотиреозу (ГТ) з такими «новими» факторами ризику атеросклерозу, як С-реактивний білок, ендотеліальна дисфункція, імунне запалення, прокоагулянтні зміни крові тощо [3]. На сьогодні накопичено експериментальний матеріал, що стосується також різних ланок метаболічних порушень при гіпотиреозі [2, 4]. Встановлено, що зменшення концентрації тиреоїдних гормонів призводить до змін енергетичного та нейромедіаторного обміну, формує синдром вторинної імунологічної недостатності, сприяє активації процесів перекисного окислення ліпідів та виникненню гіперхолестеринемії [3–6].

Враховуючи наявність нейрогуморальних та імунізапальних порушень, а також метаболічних розладів кардіоміоцитів, важливим є розробка нових підходів до лікування ІХС, коморбідної з гіпотиреозом [7]. Оскільки порушення обміну речовин в першу чергу впливає на систему енергозабезпечення клітин, проведена терапія повинна бути спрямована на підвищення генерації енергії та збільшення стійкості міокарда до гіпоксії [8]. З цією метою доцільно застосування препаратів, що мають антиоксидантну, імуномодулюючу, вазо- та кардіопротекторну дії, до яких відноситься кверцетин [9].

Кверцетин – інгібітор ліпоксигенази, що має антиоксидантні властивості, обмежує накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів, має проти-запальну і протинабрякову дію, стабілізує клітинні мембрани, знижує проникність капілярів [10]. Кверцетин, як біофлавоноїд, впливає на активність ферментів, які беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаза, ліпоксигеназа, циклооксигеназа) та у вільнорадикальних процесах, активації ферментів антиоксидантної системи, ензимів продукції оксиду азоту, протеїнкінази тощо [11].

Кверцетин діє на різні патогенетичні ланки атерогенезу. Зокрема, здатний попереджати перекисне окислення ліпопротеїдів низької щільності та блоку-

ваги набуті ними атерогенні властивості [12]. Крім того, кверцетин запобігає збільшенню внутрішньоклітинного кальцію в тромбоцитах і гальмує їх агрегацію. Препарат впливає і на локальні судинні механізми атерогенезу та зменшує продукцію ендотелієм адгезивних молекул [13].

Отже, кверцетин має доведений антиоксидантний, мембраностабілізуючий, кардіопротекторний, імуномодулюючий, гіполіпідемічний та вазопро-текторний ефекти [11, 13], що вказує на перспективність більш широкого його використання в клінічних умовах.

2. Обґрунтування дослідження

Оскільки ГТ здатен впливати на перебіг ішемічної хвороби серця за рахунок стимуляції системного запалення, експресії прозапальних цитокинів та ендотеліальної дисфункції [2–4], доцільним є призначення препаратів, що впливають на означені чинники. Наведені позитивні властивості кверцетину [10–13] свідчать про те, що призначення його в у хворих на ІХС з гіпотиреозом може бути раціональним і патогенетично-обґрунтованим. Оскільки на сьогодні відсутні дослідження щодо ефективності використання кверцетину в лікувальній практиці у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом, його впливу на показники системного запалення та ендотеліальної функції, що спонукає проведення всебічних клінічних досліджень у цьому напрямку.

3. Мета роботи

Дослідити динаміку рівнів імунозапальних маркерів у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом, на тлі базисної терапії з додаванням кверцетину.

4. Матеріали і методи дослідження

У проспективне когортне дослідження в паралельних групах залучено 23 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу у віці від 49 до 77 років (середній вік $64,42 \pm 2,12$) з супутнім ГТ (середній рівень ТТГ $4,26 \pm 1,26$ мкМО/л; середній рівень T_4 вільн. $14,21 \pm 1,36$ пМоль/л).

Діагноз ІХС верифіковано згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2012 р.). Критерії включення в дослідження: верифікована (документована) ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу; структурні, функціональні порушення щитоподібної залози за даними ультразвукового сканування та лабораторного обстеження. Критерії виключення із дослідження: наявність тяжких супутніх хронічних захворювань у фазі декомпенсації, онкологічних, психічних захворювань, ниркової та печінкової недостатності, важка форма гіпотиреозу з ускладненнями.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації

про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. До включення в дослідження всі учасники надали письмову інформовану згоду.

Всім хворим проводили комплексне обстеження згідно з національними стандартами (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.). На базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д. мед. н, професор Абрамов А. В.) за допомогою стандартних наборів реактивів імуноферментним методом визначали рівень фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α) (eBioscience, Австрія), С-реактивного білка (СРБ) (Biomerica, США), ендотеліну-1 (ET-1) (Biomedica, Австрія), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 (PAI-1) (Technoclon, Австрія), неоптерину (IBLInternational, Німеччина); за допомогою імунохемілюмінесцентного методу визначали рівень ТТГ та T_4 вільного (DRG, Німеччина). Усі надані реактиви використовувались згідно з інструкцією для проведення аналізу, що додавалась до набору.

Методом стратифікаційної рандомізації хворі на ішемічну хворобу серця з супутньою гіпофункцією щитоподібної залози розподілені на групи спостереження: 1 група – 13 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ішемічної хвороби серця (згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 р.) та гіпотиреозу (відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим з патологією ендокринної системи від 2011 р.); 2 група – 10 хворих, яким додатково до базисної терапії призначався кверцетин за схемою (водорозчинна форма кверцетину шляхом внутрішньовенної інфузії по 0,5 г на 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 5 діб з наступним переходом на пероральне застосування гранул кверцетину в дозі 1 г три рази на день). Для оцінки ефективності терапії проведено дослідження хворих 1 та 2 груп через 3 місяці лікування.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «Statistica 10.0». (StatSoftInc, № AXXR712D833214FAN5) за загальноприйнятою методикою. Аналіз нормальності розподілу оцінювався за критеріями Колмогорова-Смірнова (D), Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W). Оскільки усі аналізовані дані відрізнялись від нормального розподілу для порівняння показників у двох незалежних вибірках використовували U-критерій Mann-Whitney, у залежних – Wilcoxon. Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію χ^2 . Усі дані наведені у вигляді медіани та кватилів розподілу Me (Q25;Q75). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Розподіл хворих 1–2 груп за частотою призначення базисних препаратів представлено в табл. 1

Таблиця 1
Частота призначення основних груп препаратів базисної терапії в групах лікування (абс. /%)

Препарат	1 група – базисна терапія (n=13)	2 група – базисна терапія із включенням кверцетину (n=10)
β-блокатори	7 (54)	5 (50)
ІАПФ	8 (62)	5 (50)
Антагоністи кальцію	3 (23)	3 (30)
Діуретики	4 (31)	6 (60)
Нітрати	6 (46)	5 (50)
Антиагреганти	11 (84)	9 (90)
Статини	10 (77)	8 (80)

Динаміка маркерів імунізапальної активації та дисфункції ендотелію під впливом лікування базисною терапією із додаванням кверцетину наведено в табл. 2.

Показники імунізапальної активації та дисфункції ендотелію в динаміці терапії кверцетином

Показник	Базисна терапія (n=13)		Базисна терапія із включенням кверцетину (n=10)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
ЕТ-1, нг/л	0,22 (0,18;0,51)	0,24 (0,22;0,44)	0,27 (0,2;0,49)	0,13 (0,07;0,2) * ¹
РАІ-1, ІУ/мл	36,37 (18,62;51,06)	46,84 (22,9;58,05)	29,93 (17,06;44,07)	22,22 (11,67;30,81) †
Неоптерин, нмоль/л	9,21 (6,91;15,97)	9,24 (7,44;11,35)	10,59 (8,29;23,39)	9,77 (8,06;10,84)
ФНП-α, пг/мл	1,22 (0,92;1,46)	1,42 (1,4; 1,82)	1,21 (1,04;1,54)	1,16 (0,98;1,32) * ¹
СРБ, мг/л	5 (3;10)	3,5 (1;4)	4,5 (4;10)	3 (1;10)

Примітки: * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем біомаркера ($p < 0,05$); † – вірогідність різниці показників в 1 та 2 групах через 3 місяці лікування ($p < 0,05$)

6. Обговорення результатів

Частота призначення базисних препаратів в кожній групі терапії суттєво не відрізнялась (табл. 1). Під впливом базисного лікування з додаванням кверцетину спостерігалось зниження концентрації маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції (табл. 2). Так, встановлено статистично значуще зниження ЕТ-1 через 3 місяці на 51 % ($p < 0,05$) у хворих 2-ої групи і відсутність динаміки концентрації цього маркера у хворих 1 групи. Рівень ЕТ-1 через 3 місяці терапії на 45 % менший в 2-ій групі порівняно з 1-ою. Отже, у хворих на ІХС з гіпотиреозом, базисна терапія з додаванням кверцетину сприяє покращенню ендотеліальної функції вже через три місяці лікування. Вплив препарату на ендотеліальну дисфункцію можна пояснити антиоксидантною та вазопротекторною діями кверцетину, які проявляються в нейтралізації вільних радикалів та захисті ліпідного шару біомемб-

ран від пошкодження, активації ферментів власного антиоксидантного захисту організму [13].

Виявлено, що рівень РАІ-1 мав тенденцію до зменшення порівняно з початковим рівнем в групі хворих на ІХС та ГТ, що отримували базисну терапію з включенням кверцетину. У хворих на ІХС та ГТ, що отримували лише базисну терапію, навпаки, спостерігалась тенденція до збільшення концентрації цього біомаркера. У хворих 2 групи через 3 місяці рівень РАІ-1 на 52,6 % ($p < 0,05$) менший, ніж у пацієнтів 1 групи, що свідчить про суттєвий вплив комплексної фармакотерапії з додаванням кверцетину на рівень цього маркера ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляції [14]. Антиагрегантний та антикоагулянтний ефекти кверцетину доведені в інших роботах [14, 15]. Автори пов'язують його з пригніченням синтезу лейкотрієнів і надходженням кальцію в тромбоцити, а також інгібуванням каталітичної активності тромбіну в реакції зв'язування фібриногену [15, 16].

Таблиця 2

Рівень неоптерину мав тенденцію до зниження порівняно з початковим рівнем у хворих, що отримували базисну терапію та кверцетин, і залишався на початковому рівні в динаміці лікування у хворих, які лікувались без додавання кверцетину. Концентрація С-реактивного білка мала тенденцію до зниження через 3 місяці як в 1-ій, так і в 2-ій групах. Залежно від виду терапії за рівнем неоптерину та СРБ через 3 місяці групи хворих вірогідно між собою не відрізнялись.

У відсотковому співвідношенні із початковим рівнем концентрація ФНП-α статистично значимо зменшувалась через 3 місяці у пацієнтів 2-ої групи на 4,13 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів 1-ої групи спостерігалась тенденція до збільшення цього біомаркера. Через 3 місяці концентрація ФНП-α у хворих 1-ої групи була достовірно нижчою такої у хворих в 2-ій групі спостереження.

Отримані нами дані співпадають з думкою Н. Gergerlioglu та співав. (2002 р.), у роботі якої доведено, що кверцетин впливає на цитокінову ланку патогенезу ішемічної хвороби серця, а саме на рівень ІЛ-6 та ФНП-α [17]. У дослідженні П. Г. Кравчун (2012 р.) показано, що антилейкотриєнова дія кверцетину сприяє зменшенню вільнорадикальної міокардіальної активності, що призводить до зниження утворення ФНП-α і, відповідно, його деструктивної дії на міокард [7]. У роботах М. Mahmoud та співав. [18] і L. Wang та співав. [19] доведено, що кверцетин знижує активність поліморфноядерних нейтрофілів і макрофагів, синтез прозапальних цитокінів, що співпадає з результатами наших досліджень.

Таким чином, базисна терапія з додаванням кверцетину здійснює нормалізуючий вплив на системний запальний процес (за рівнем ФНП-α, СРБ, неоптерину) та ендотеліальну дисфункцію (за рівнем

ендотеліну-1, PAI-1), що обґрунтовує доцільність використання цієї комплексної фармакотерапії у хворих на ІХС, асоційовану з ГТ.

7. Висновки

1. Призначення кверцетину на тлі базисної терапії ІХС у хворих з гіпотиреозом сприяє достовірному зниженню ендотеліну-1 та тенденційному зменшенню рівня інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, що свідчить про поліпшення функціонального стану ендотелію через 3 місяці лікування.

2. Під впливом базисної терапії з включенням кверцетину спостерігається зниження активації системного запального процесу впродовж 3 місяців лікування за рахунок вірогідного зменшення активності ФНО- α , а також тенденції до зниження концентрації неоптерину та СРБ.

3. Вивчення впливу базисної терапії з додаванням кверцетину на стан кардіогемодинаміки та клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, асоційованої з гіпотиреозом, є перспективою подальших наукових досліджень.

Література

1. Мітченко, О. І. Оптимізація лікування дисліпідемій та порушень вуглеводного обміну у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози [Текст] / О. І. Мітченко, А. О. Логвиненко, В. Ю. Романов // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 73–80.

2. Tseng, F. U. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults [Text] / F.-Y. Tseng, W.-Y. Lin, C.-C. Lin, L.-T. Lee, T.-C. Li, P.-K. Sung, K.-C. Huang // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60, Issue 8. – P. 730–737. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.047

3. D'Alessandris, C. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 Ser (307) and Ser (612) in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport [Text] / C. D'Alessandris, R. Lauro, I. Presta, G. Sesti // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, Issue 4. – P. 840–849. doi: 10.1007/s00125-006-0522-y

4. Dal Lin, C. Coronary microvascular function and beyond: the crosstalk between hormones, cytokines, and neurotransmitters [Text] / C. Dal Lin, F. Tona, E. Osto // International Journal of Endocrinology. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–17. doi: 10.1155/2015/312848

5. Kostoglou-Athanassiou, I. Hypothyroidism – new aspects of an old disease [Text] / I. Kostoglou-Athanassiou, K. Ntalles // Hippokratia. – 2010. – Vol. 14, Issue 2. – P. 82–87.

6. Ayers, S. Thyroid hormone analogues: their role in treatment of hyperlipidemia [Text] / S. Ayers, P. Webb // Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity. – 2014. – Vol. 2, Issue 3. – P. 1042. – Available at: <http://www.jsimedcentral.com/Endocrinology/endocrinology-spide-role-thyroid-hormone-metabolic-homeostasis-1042.pdf>

7. Кравчун, П. Г. Динамика уровней лейкотриена C₄, факторов неспецифического воспаления, маркеров оксидативного стресса, кардиогемодинамики при включении водорастворимой формы кверцетина в терапию острой сердечной недостаточности [Текст] / П. Г. Кравчун, Л. А. Лапшина,

В. И. Золотайкина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2012. – № 4. – С. 100–110.

8. Нетяженко, В. З. Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / В. З. Нетяженко, Т. И. Мальчевская, Г. И. Мишанич и др. // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 7 (320). – С. 8.

9. Schor, J. The influence of quercetin on exercise performance and muscle mitochondria [Text] / J. Schor // Natural Medicine Journal. – 2010. – Vol. 2, Issue 5. – Available at: <http://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2010-05/influence-quercetin-exercise-performance-and-muscle-mitochondria>

10. Zaafan, M. A. Protective effects of atorvastatin and quercetin on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats [Text] / M. A. Zaafan, H. F. Zaki, A. I. El-Brairy, S. A. Kenawy // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. – 2013. – Vol. 51, Issue 1. – P. 35–41. doi: 10.1016/j.bfopcu.2013.03.001

11. Kumar, S. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview [Text] / S. Kumar, A. K. Pandey // The Scientific World Journal. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–16. doi: 10.1155/2013/162750

12. Jeong, S.-M. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice [Text] / S.-M. Jeong, M.-J. Kang, H.-N. Choi, J.-H. Kim, J.-I. Kim // Nutrition Research and Practice. – 2012. – Vol. 6, Issue 3. – P. 201. doi: 10.4162/nrp.2012.6.3.201

13. Perez-Vizcaino, F. Flavonols and cardiovascular disease [Text] / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte // Molecular Aspects of Medicine. – 2010. – Vol. 31, Issue 6. – P. 478–494. doi: 10.1016/j.mam.2010.09.002

14. Gunduz, M. Role of Surrogate Markers of Atherosclerosis in Clinical and Subclinical Thyroidism [Text] / M. Gunduz, E. Gunduz, F. Kircelli, N. Okur, M. Ozkaya // International Journal of Endocrinology. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–6. doi: 10.1155/2012/109797

15. Lee, J. H. Pharmacokinetic interactions of clopidogrel with quercetin, telmisartan, and cyclosporine A in rats and dogs [Text] / J. H. Lee, Y.-J. Shin, J.-H. Oh, Y.-J. Lee // Archives of Pharmacal Research. – 2012. – Vol. 35, Issue 10. – P. 1831–1837. doi: 10.1007/s12272-012-1017-7

16. Павлюкович, Н. Д. Білковий та ліпідний спектр крові при поєднаному перебігу ішемічної хвороби серця та хронічного некалькульозного холециститу: терапевтичні можливості кверцетину [Текст] / Н. Д. Павлюкович, І. В. Трефаненко, О. В. Павлюкович // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 172–176.

17. Gergerlioglu, H. Effects of quercetin in IL-6 and TNF- α levels in diabetic rats [Text] / H. Gergerlioglu, E. Demir, M. Alp, M. Oz // The FASEB Journal. – 2015. – Vol. 29, Issue 1.

18. Mahmoud, M. F. Quercetin Protects against Diabetes-Induced Exaggerated Vasoconstriction in Rats: Effect on Low Grade Inflammation [Text] / M. F. Mahmoud, N. A. Hassan, H. M. El Bassossy, A. Fahmy // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, Issue 5. – P. e63784. doi: 10.1371/journal.pone.0063784

19. Wang, L. Protective effect of quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting inflammatory cell influx [Text] / L. Wang, J. Chen, B. Wang, D. Wu, H. Li, H. Lu et. al // Experimental Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 239, Issue 12. – P. 1653–1662. doi: 10.1177/1535370214537743

References

1. Mitchenko, O., Lohvynenko, A., Romanov, V. (2010). Optymizatsiya likuvannya dyslipidemiy ta porushen' vuhlevodnoho obminiv u khvorykh z metabolichnym syndromom ta dysfunktsiyeyu shchypodibnoyi zalozy [Optimization of treatment of dyslipidemia and disorders of carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome and thyroid dysfunction]. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 1, 73–80.
2. Tseng, F.-Y., Lin, W.-Y., Lin, C.-C., Lee, L.-T., Li, T.-C., Sung, P.-K., Huang, K.-C. (2012). Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Increased Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 60 (8), 730–737. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.047
3. D'Alessandris, C., Lauro, R., Presta, I., Sesti, G. (2007). C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia*, 50 (4), 840–849. doi: 10.1007/s00125-006-0522-y
4. Dal Lin, C., Tona, F., Osto, E. (2015). Coronary Microvascular Function and Beyond: The Crosstalk between Hormones, Cytokines, and Neurotransmitters. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 1–17. doi: 10.1155/2015/312848
5. Kostoglou-Athanassiou, I., Ntalles, K. (2010). Hypothyroidism – new aspects of an old disease. *Hippokratia*, 14 (2), 82–87.
6. Ayers, S., Webb, P. (2014). Thyroid hormone analogues: their role in treatment of hyperlipidemia. *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 2 (3), 1042. Available at: <http://www.jsmedcentral.com/Endocrinology/endocrinology-spid-role-thyroid-hormone-metabolic-homeostasis-1042.pdf>
7. Kravchun, P., Lapshina, L., Zolotaykina, V. (2012). Dinamika urovney leykotriena S4, faktorov nespetsificheskogo vospaleniya, markerov oksidativnogo stressa, kardiogemodinamiki pri vkluchenii vodorostvorimoy formy kvartetina v terapiyu ostroy serdechnoy nedostatochnosti [Dynamics of C4 leukotriene, factors of nonspecific inflammation, oxidative stress markers, cardiac hemodynamics when the water-soluble form of quercetin in the treatment of acute heart failure]. *Scientific statements Belgorod State University. A series of "Medicine. Pharmacy"*, 4, 100–110.
8. Netjazhenko, V. Z., Mal'chevskaja, T. I., Mishanich, G. I. et al. (2010). Vybory metabolicheskoy terapii pri lechenii bol'nyh s ishemicheskoy bolezn'ju serdca. *Novosti medicyny i farmacii*, 7 (320), 8.
9. Schor, J. (2010). The influence of quercetin on exercise performance and muscle mitochondria. *Natural Medicine Journal*, 2 (5). Available at: <http://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2010-05/influence-quercetin-exercise-performance-and-muscle-mitochondria>
10. Zaafan, M. A., Zaki, H. F., El-Brairy, A. I., Kenawy, S. A. (2013). Protective effects of atorvastatin and quercetin on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 51 (1), 35–41. doi: 10.1016/j.bfopcu.2013.03.001
11. Kumar, S., Pandey, A. K. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–16. doi: 10.1155/2013/162750
12. Jeong, S.-M., Kang, M.-J., Choi, H.-N., Kim, J.-H., Kim, J.-I. (2012). Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutrition Research and Practice*, 6 (3), 201. doi: 10.4162/nrp.2012.6.3.201
13. Perez-Vizcaino, F., Duarte, J. (2010). Flavonols and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 31 (6), 478–494. doi: 10.1016/j.mam.2010.09.002
14. Gunduz, M., Gunduz, E., Kircelli, F., Okur, N., Ozkaya, M. (2012). Role of Surrogate Markers of Atherosclerosis in Clinical and Subclinical Thyroidism. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 1–6. doi: 10.1155/2012/109797
15. Lee, J. H., Shin, Y.-J., Oh, J.-H., Lee, Y.-J. (2012). Pharmacokinetic interactions of clopidogrel with quercetin, telmisartan, and cyclosporine A in rats and dogs. *Archives of Pharmacal Research*, 35 (10), 1831–1837. doi: 10.1007/s12272-012-1017-7
16. Pavlyukovych, N., Trefanenko, I., Pavlyukovych, O. (2013). Bilkovyy ta lipidnyy spektr krovi pry poyednanomu perebihu ishemichnoyi khvoroby sertsya ta khronichnoho nekal'kul'oznoho kholetsystytu: terapevtychni mozhlivosti kvartetynu [Protein and lipid spectrum of the blood flow combined with coronary heart disease and chronic non-calculous cholecystitis: therapeutic possibilities quercetin]. *Medical Journal of Bukovina*, 17 (3), 172–176.
17. Gergerlioglu, H., Demir, E., Alp, M., Oz, M. (2015). Effects of quercetin in IL-6 and TNF- α levels in diabetic rats. *The FASEB Journal*, 29 (1).
18. Mahmoud, M. F., Hassan, N. A., El Bassossy, H. M., Fahmy, A. (2013). Quercetin Protects against Diabetes-Induced Exaggerated Vasoconstriction in Rats: Effect on Low Grade Inflammation. *PLoS ONE*, 8 (5), e63784. doi: 10.1371/journal.pone.0063784
19. Wang, L., Chen, J., Wang, B., Wu, D., Li, H., Lu, H. et al. (2014). Protective effect of quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting inflammatory cell influx. *Experimental Biology and Medicine*, 239 (12), 1653–1662. doi: 10.1177/1535370214537743

Дата надходження рукопису 16.12.2015

Михайловська Наталія Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

Олійник Тетяна Вікторівна, аспірант, кафедра загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail: oleyniktatyanaazp@gmail.com