

Ендотелійпротекторні та антигіпоксичні властивості кверцетину у хворих літнього віку з метаболічним синдромом

О. В. Коркушко^{id A,F}, І. А. Антонюк-Щеглова^{id A,B,C,D,E}, С. С. Наскалова^{id *B,C,D,E},
О. В. Бондаренко^{id B,C,E}, О. М. Гриб^{B,C}, В. Б. Шатило^{id A,C,E,F}, Н. М. Кошель^{id C}

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити вплив курсового застосування кверцетину на функціональний стан ендотелію мікросудин і резистентність організму до гіпоксії у хворих літнього віку з метаболічним синдромом.

Матеріали та методи. Ефективність кверцетину вивчали у 110 хворих літнього віку (60–74 років), яких поділили порівну на основну та контрольну групи. Пацієнти з основної групи впродовж 3 місяців отримували кверцетин у добовій дозі 240 мг, а контрольної групи протягом такого самого періоду приймали плацебо. До та після курсу лікування досліджували функцію ендотелію мікросудин методом лазерної доплерівської флоуметрії, включаючи пробу з постоклюзивною гіперемією та гіпоксичну пробу (ізокапічна нормобарична гіпоксія) тривалістю 20 хв, під час якої визначали рівень сатурації крові (SpO_2), частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТ).

Результати. У групі пацієнтів, які отримували кверцетин, виявили покращення вазомоторної функції ендотелію мікросудин шкіри. Це підтверджує статистично значуще підвищення максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК) і тривалості періоду відновлення ОШШК до початкового рівня під час проби з постоклюзивною гіперемією. Курсове застосування кверцетину також призвело до меншого зниження SpO_2 під час гіпоксичної проби, зменшення абсолютних величин систолічного та діастолічного АТ; водночас зменшувався приріст систолічного АТ на 20 хв гіпоксичної проби.

Висновки. У хворих літнього віку з метаболічним синдромом курсове (протягом 3 місяців) застосування кверцетину поліпшує функціональний стан ендотелію мікросудин і підвищує резистентність організму до гіпоксії.

Ключові слова:

метаболічний синдром, літній вік, кверцетин, функціональний стан ендотелію, гіпоксія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 195-201

*E-mail: naskaiov@bigmir.net

Endotheliumprotectiv and antihypoxic properties of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome

O. V. Korkushko, I. A. Antoniuk-Shcheglova, S. S. Naskalova, O. V. Bondarenko, O. M. Hryb, V. B. Shatylo, N. M. Koshel

Aim: To investigate the effectiveness of course quercetin in improving functional state of the microvascular endothelium and to determine the possibility of using quercetin to increase body resistance to hypoxia in the elderly.

Materials and methods. The effectiveness of quercetin in improving the functional state of the endothelium and increasing body resistance to hypoxia was studied in 110 elderly patients with metabolic syndrome, who were divided equally into the main and control groups. Patients in the main group received quercetin at a daily dose of 240 mg for 3 months, and patients in the control group received placebo for the same period. Before and after treatment, the microvascular endothelial function was studied by laser Doppler flowmetry using the post-occlusive hyperemia test. Acute hypoxic test was performed under isocapnic normobaric hypoxia, during which the followings were recorded: blood saturation (SpO_2), heart rate and diastolic blood pressure (BP).

Results. In the group of patients receiving quercetin, there was an improvement in blood flow to the skin, as evidenced by a statistically significant increase in the maximum volumetric rate of cutaneous blood flow and the duration of the recovery period of OSHSK to baseline in the post-occlusive hyperaemia. The course of quercetin also led to a less significant decrease in SpO_2 during hypoxic test and to a decrease in the absolute values of systolic and diastolic blood pressure, while reducing an increase of the systolic blood pressure on the 20th min of the hypoxic test.

Conclusions. In elderly patients with metabolic syndrome (within a 3 month course) the use of quercetin has improved the microvascular endothelium functional status and increased the resistance to hypoxia.

Key words:

metabolic syndrome, elderly age, quercetin, functional state of the endothelium, hypoxia.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 195-201

Эндотелийпротекторные и антигипоксические свойства кверцетина у больных пожилого возраста с метаболическим синдромом

О. В. Коркушко, И. А. Антонюк-Щеглова, С. С. Наскалова, Е. В. Бондаренко, О. Н. Гриб, В. Б. Шатило, Н. М. Кошель

Цель работы – исследовать влияние курсового применения кверцетина на функциональное состояние эндотелия микрососудов и резистентность организма к гипоксии у больных пожилого возраста с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Эффективность кверцетина изучали у 110 больных пожилого возраста (60–74 года), которых поровну поделили на основную и контрольную группы. Больные основной группы в течение 3 месяцев принимали кверцетин в суточной дозе 240 мг, а пациенты контрольной группы в течение такого же периода получали плацебо. До и после курса

Ключевые слова:

метаболический синдром, пожилой возраст, кверцетин, функциональное состояние эндотелия, гипоксия.

Запорозький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 195-201

лечения проводили исследование функции эндотелия микрососудов методом лазерной доплеровской флоуметрии с проведением пробы с постокклюзивной гиперемией и гипоксической пробы (изокапническая нормобарическая гипоксия) продолжительностью 20 мин, во время которой определяли уровень сатурации крови (SpO_2), частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД).

Результаты. В группе пациентов, получавших кверцетин, отмечено улучшение вазомоторной функции эндотелия микрососудов кожи. Об этом свидетельствует статистически значимое повышение максимальной объемной скорости кожного кровотока (ОСКК) и продолжительности периода восстановления ОСКК к исходному уровню при проведении пробы с постокклюзивной гиперемией. Курсовое применение кверцетина также привело к менее значительному снижению SpO_2 в ходе гипоксической пробы, к уменьшению абсолютных величин систолического и диастолического АД; одновременно уменьшался прирост систолического АД на 20 минуте гипоксической пробы.

Выводы. У больных пожилого возраста с метаболическим синдромом курсовое (в течение 3 месяцев) применение кверцетина улучшает функциональное состояние эндотелия микрососудов и повышает резистентность организма к гипоксии.

Эндотелій судин – активний паракринний, ендокринний та аутокринний орган, який здійснює регулювання судинного тону та підтримку гомеостазу судин [1]. Ендотеліальна дисфункція характеризується порушенням балансу між синтезом ендотелієм біологічно активних речовин із вазодилатуючими та вазоконстрикторними властивостями в бік збільшення їхньої продукції, а також є визначальним фактором мікросудинної дисфункції. Крім того, ендотеліальна дисфункція – наслідок внутрішньосудинного запалення, порушення коагулянтного стану та частково пов'язана з локальним утворенням активних форм кисню [2].

У багатьох роботах останніх років вивчають роль порушення функціонального стану ендотелію в розвитку різних захворювань [3,4]. Функціональний стан ендотелію погіршується також під час старіння: знижується синтез NO ендотелієм, посилюється чутливість судинної стінки до дії судинозвужувальних факторів [5].

Відомо також, що в осіб літнього віку зростає чутливість і знижується стійкість організму до впливу гіпоксії [6]. Під час старіння знижується рівень вільного кисню в тканинах і підвищується вміст недоокислених продуктів, відбувається активація реакцій гліколізу. Гіпоксичні стани супроводжуються утворенням вільних радикалів у мітохондріях, мембранах, ендотеліальних клітинах. Вільні радикали пошкоджують мембранні структури, порушують функцію іонних насосів, окислювальне фосфорильовання [7]. Запобігати таким негативним явищам могли б препарати з класу антиоксидантів.

Антиоксиданти рослинного походження поєднують високу ефективність із відсутністю виразних побічних ефектів. Так, доцільне використання сполук із ряду флавоноїдів. Кверцетин – найпоширеніший представник флавоноїдів, який вважають потенційною сполукою для профілактики серцево-судинних захворювань.

За даними Н. Михайловської, Т. Олійник (2016), у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із гіпотириозом кверцетин у разі додавання до базисної терапії сприяє поліпшенню ендотеліальної функції. Через 3 місяці лікування спостерігали зниження концентрації маркерів системного запалення (С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин) й ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1) [8].

Позитивний вплив кверцетину щодо нормалізації скоротливих і дилататорних реакцій судин шляхом корекції метаболізму NO в ендотелії спостерігали О. В. Паршиков і співавт. [9].

У фаховій літературі є також відомості про застосування кверцетину у разі розвитку гіпоксії. Так,

у роботі О. Lozano et al. (2019) показано, що за умов гіпоксії кверцетин сприяє збереженню мітохондріальної функції та синтезу АТФ завдяки пригніченню окисного стресу; це вказує на можливий потенціал кверцетину в лікуванні серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить оксидативний стрес [10]. За даними І. С. Chis et al. (2019), у тканині серця щурів, які перебували під впливом гіпобаричної гіпоксії, зростали маркери окислювального стресу (вміст малонового діальдегіду), а активність деяких антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази) зменшувалась. Застосування кверцетину призводило до зниження рівня малонового діальдегіду та підвищення активності антиоксидантних ферментів [11].

Отже, перспективним може бути застосування кверцетину в разі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS), який розвивається під час коронавірусних пневмоній. ARDS – загрозливе для життя запальне ураження легень, коли порушується газообмін і настає гіпоксія. Враховуючи властивості кверцетину, можна говорити про патогенетичне обґрунтування його застосування у разі ARDS.

За останніми клінічними повідомленнями, при COVID-19 утворюється надмірна кількість реактивних видів кисню, які окислюють клітинні білки та мембранні ліпіди, швидко знищують не тільки заражені вірусом клітини, але й нормальні клітини легень та інших органів [12]. Тому можливе застосування антиоксидантів для зменшення пошкодження, спричинених COVID-19.

За даними J. Betsy et al. (2020), однією з функцій нейтрофілів є здатність утворювати нейтрофільні позаклітинні пастки (НЕТ), що може спричинити ураження органів і зростання смертності від COVID-19 [12]. Кверцетин пригнічує утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, які є механізмом запуску ARDS [13].

Вірус SARS-COV вивчений *in vitro* і на мишах, показано, що він стимулює медіатори запалення *in vitro* та *in vivo* завдяки дії на NF-κB [14]. Рівень NF-κB більший у легенях мишей. Інгібітори NF-κB покращували виживаність мишей і зменшували запалення, спричинене rSARS-COV. Серед речовин, що інгібують NF-κB і можуть послаблювати реакції на запалення під час інфекції SARS-COV2 [15,16], – кверцетин, який пригнічує активність протеосоми, а без неї не працюватиме NF-κB [17].

Отже, завдяки антиоксидантній і протизапальній активності кверцетину може впливати на низку механізмів при ARDS, зменшуючи його загрози прояви, як-от порушення газообміну, розвиток гіпоксії та ендотеліальної дисфункції.

Мета роботи

Дослідити вплив курсового застосування кверцетину на функціональний стан ендотелію мікросудин і резистентність організму до гіпоксії у хворих літнього віку з метаболічним синдромом.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 110 пацієнтів вікової групи 60–74 роки з проявами метаболічного синдрому (МС), які дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Дослідження виконали відповідно до законів України та принципів Гельсінської декларації з прав людини. Програма обстеження, інформація для пацієнта та форма інформованої згоди погоджені комісією з питань медичної етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 11 від 17.06.2016 р.).

Пацієнтів, які відповідали критеріям МС за рекомендаціями АТФ III (2001) [18] та не мали важкої клінічної патології з боку інших органів і систем, поділили порівну на основну та контрольну групи, використовуючи метод конвертів, де рандомізаційний номер відповідає найменшому, ще нікому не присвоєному номеру.

Як базисну терапію пацієнти обох груп отримували інгібітори АПФ, статини й ацетилсаліцилову кислоту (75–100 мг) у постійній дозі протягом не менше ніж місяць до залучення та впродовж усього дослідження.

Пацієнти основної групи протягом 3 міс. отримували кверцетин (препарат Квертин, жувальні таблетки виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», по 80 мг (2 таблетки) тричі на добу). Хворі контрольної групи отримували плацебо (по 2 таблетки тричі на добу впродовж 3 міс.).

Для об'єктивізації оцінювання ефективності кверцетину пацієнтам не рекомендували приймання медикаментозних препаратів і біологічних добавок, які б потенційно впливали на динаміку показників, які вивчали.

Для дослідження функції ендотелію мікросудин використовували методику лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ), яка дає змогу реєструвати зміни потоку крові в мікроциркуляторному руслі у стані спокою та під час функціональних проб.

Метод ЛДФ ґрунтується на вимірюванні доплерівської компоненти у спектрі відображеного лазерного сигналу, який розсіюється на формених елементах крові (еритроцитах) у мікросудинах. Сигнал ЛДФ кількісно характеризує кровотік у мікросудинах (артеріолах, капілярах, венах). Об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (Transonic Systems Inc, США). Стан вазомоторної функції ендотелію мікросудин визначали за методикою, що запропонована О. В. Коркушом і В. Ю. Лішневською [5]. Спочатку вимірювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку в початковому стані (ОШШК_{поч.}), потім проводили функціональну пробу з реактивною гіперемією, для створення якої протягом 3 хвилин перетискали судини плеча манжеткою, у якій тиск перевищував систолічний АТ обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) відбувається зростання кровопостачання тканин унаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням

ендотелієм мікросудин оксиду азоту. У цей період визначали показники максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК_{макс}) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень (t_{відн.}). Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Для оцінювання реакції організму на гіпоксичний стимул 35 пацієнтам вранці, через 2–3 години після сніданку проводили гостру гіпоксичну пробу тривалістю 20 хв. Стан ізокапічної нормобаричної гіпоксії викликали вдиханням готової стандартизованої газової суміші зі зниженим умістом кисню (12 % O₂ і 88 % N₂). Під час гострої гіпоксичної проби щохвилини визначали рівень сатурації крові (SpO₂), кожні 2 хв реєстрували частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТ). Сатурацію крові реєстрували за допомогою монітора «ЮМ300» фірми «ЮТАС» (Україна) пульсоксиметричним методом.

Гіпоксичну пробу проводили до початку застосування кверцетину (або плацебо) та після курсу лікування.

Для статистичного опрацювання результатів використовували програму Statistica 7.0 (StatSoft Inc.). Оцінили розподіл даних на нормальність, встановили нормальний розподіл даних, що дало змогу використовувати параметричні методи статистики. Статистичну значущість показників визначали за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Варіаційна статистика для даних наведена як середнє значення ± стандартна похибка. Різницю вважали значущою при p < 0,05.

Результати

Дисфункція ендотелію – одна з провідних патогенетичних ланок формування артеріальної гіпертензії, одного з критеріїв МС. Це обґрунтовує необхідність корекції названих порушень під час лікування хворих літнього віку з МС.

У групі пацієнтів, які отримували кверцетин, виявили поліпшення кровотоку у шкірі. Так, загалом у групі під час проби з постоклюзивною гіперемією спостерігали статистично значуще підвищення максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку та тривалості періоду її відновлення до початкового рівня (табл. 1). Односпрямовані зміни цих показників свідчать про вірогідне поліпшення вазомоторної функції ендотелію мікросудин, що підтверджується збільшенням показника ендотеліальної функції на 15,80 ± 5,34 %, p < 0,05.

У хворих контрольної групи, котрі не отримували кверцетин, через 3 міс. не виявили покращення показників вазомоторної функції ендотелію мікросудин.

Під час двофакторного дисперсійного аналізу (досліджували вплив фактора лікування кверцетином і фактора тривалості терапії) не виявили вірогідний вплив застосування кверцетину на дисперсію показника ОШШК у спокої (ANOVA, F = 0,39; p = 0,53), але встановили вірогідний вплив застосування кверцетину на дисперсію показника ОШШК_{макс} (ANOVA, F = 8,6; p = 0,004).

Аналізуючи індивідуальні дані, встановили: поліпшення функціонального стану ендотелію мікросудин відбулося у 38 із 55 хворих (69 %), які отримували кверцетин. До застосування кверцетину у цих обстежених

Таблиця 1. Показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку у стані спокою та під час проби з постоклюзивною гіперемією до та після курсового застосування кверцетину ($M \pm m$)

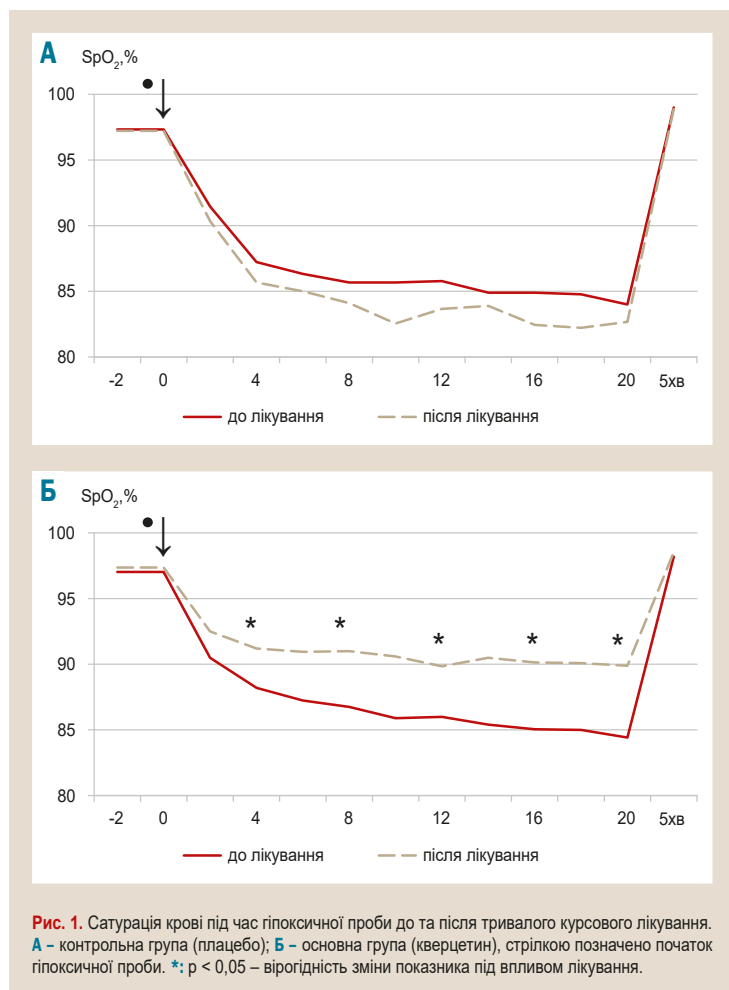
Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група (n = 55)		Основна група (n = 55)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ОШШК у спокої, мл/(хв × 100 г тканини)	1,08 ± 0,03	1,04 ± 0,02	1,03 ± 0,02	1,05 ± 0,02
Максимальна ОШШК на піку реактивної гіперемії, мл/(хв × 100 г тканини)	5,65 ± 0,23	5,25 ± 0,27	5,69 ± 0,25	6,67 ± 0,24*
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	110,78 ± 5,35	101,36 ± 4,20	102,18 ± 5,15	123,04 ± 4,78*
Ендотеліальна функція, %	74,57 ± 4,66	66,0 ± 4,51	77,88 ± 4,89	93,68 ± 5,11*

*: $p < 0,05$ – вірогідність зміни показника під впливом лікування.

Таблиця 2. Показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку під час проби з постоклюзивною гіперемією до та після курсового застосування кверцетину в підгрупах хворих із різною максимальною ОШШК до лікування ($M \pm m$)

Показники, одиниці вимірювання	Максимальна ОШШК понад 5 мл/(хв × 100 г тканини), n = 17		Максимальна ОШШК менше ніж 5 мл/(хв × 100 г тканини), n = 38	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ОШШК в спокої, мл/(хв × 100 г тканини)	1,11 ± 0,03	1,07 ± 0,03	0,93 ± 0,03	1,04 ± 0,04*
Максимальна ОШШК на піку реактивної гіперемії, мл/(хв × 100 г тканини)	6,99 ± 0,26	6,94 ± 0,29	4,17 ± 0,14	6,28 ± 0,39**
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	112,50 ± 7,32	119,07 ± 6,59	89,27 ± 6,26	128,65 ± 6,76**
Ендотеліальна функція, %	93,74 ± 7,29	95,02 ± 7,72	59,0 ± 3,58	89,68 ± 6,62**

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$ – вірогідність зміни показника під впливом лікування.



максимальна ОШШК під час проби з постоклюзивною гіперемією була менше ніж 5 мл/(хв × 100 г тканини), що свідчить про порушення вазомоторної функції ендотелію (ендотеліальної дисфункції) [5]. Після курсового застосування кверцетину саме в них визначили статистично значуще зростання максимальної об'ємної швидкості

шкірного кровотоку під час проби з постоклюзивною гіперемією та тривалості періоду відновлення до початкового рівня (табл. 2); це свідчить про істотне поліпшення функціонального стану ендотелію мікросудин.

Під час двофакторного дисперсійного аналізу (досліджували вплив фактора ОШШК менше ніж і більше ніж 5 мл/(хв × 100 г тканини) та фактора тривалості терапії на показники), виявили вірогідний вплив фактора ОШШК менше ніж і більше ніж 5 мл/(хв × 100 г тканини) на дисперсію показника ОШШК у спокої (ANOVA, $F = 10,7$; $p = 0,0014$), на дисперсію показника ОШШК_{макс} (ANOVA, $F = 36,9$; $p = 0,0001$) та дисперсію показника $t_{\text{відн}}$ (ANOVA, $F = 1,004$; $p = 0,31$). Фактор тривалості лікування вірогідно впливав на дисперсію показника ОШШК_{макс} (ANOVA, $F = 12,9$; $p = 0,0005$) та дисперсію показника $t_{\text{відн}}$ (ANOVA, $F = 11,4$; $p = 0,001$).

Отже, тривале застосування кверцетину поліпшує функціональний стан ендотелію мікросудин у людей похилого віку з дисфункцією ендотелію. Вплив препарату на ендотеліальну дисфункцію можна пояснити антиоксидантною та вазопротекторною діями кверцетину, які проявляються в нейтралізації вільних радикалів і захисті ліпідного шару біомембран від пошкодження, в активації ферментів власного антиоксидантного захисту організму [19]. Вазопротекторні ефекти кверцетину реалізуються внаслідок його здатності знижувати активність запального процесу в ендотелії судин, посилювати активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS); це підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах і призводить до покращення функції ендотелію. Крім того, кверцетин зменшує продукцію ендотелієм адгезивних молекул і гальмує процеси тромбогенезу [20,21].

Для з'ясування можливості застосування кверцетину для підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом проведено гіпоксичну пробу. Пацієнти перенесли її добре, без істотних побічних реакцій.

Головним неінвазивним параметром, що характеризує стан резистентності організму до впливу гіпоксії, вважають показник сатурації крові [6].

Виявили вірогідний вплив застосування кверцетину на дисперсію показника на 20 хвилині гіпоксичної проби (ANOVA, $F = 5,25$; $p = 0,03$).

Курсове застосування кверцетину призвело до меншого зниження SpO_2 під час гіпоксичної проби (рис. 1Б). У контрольній групі після 3 місяців спостереження не виявили вірогідні зміни, а зменшення сатурації крові при дозованій гіпоксії більш істотне (рис. 1А).

Після курсового застосування кверцетину в основній групі за умов гіпоксії виявили зменшення абсолютних величин систолічного й діастолічного АТ, а також зменшення приросту систолічного АТ на 20 хв гіпоксичної проби (табл. 3). Ці зміни вказують на зменшення стресової відповіді серцево-судинної системи на гіпоксію під час тривалого використання кверцетину (табл. 3), що також свідчить про підвищення загальної резистентності організму до впливу гіпоксії.

Обговорення

Отже, застосування кверцетину призвело до підвищення резистентності до гіпоксії в людей похилого віку з метаболічним синдромом.

Антигіпоксична дія флавоноїдів пов'язана з їхніми антиоксидантними властивостями, що реалізуються в стабілізації ліпідного матриксу мембран та оновленні функціональної активності клітин [11]. Особлива роль належить антиліпооксигеназним властивостям кверцетину, що в умовах гіпоксії дають змогу знизити вміст у тканинах агресивних ендогенних прогіпоксантів, як-от лейкотрієни. Можливо, механізм антигіпоксичної дії кверцетину пов'язаний із властивістю біофлавоноїдів поліпшувати енергетичний обмін клітин, активувати енергосинтезуючі функції мітохондрій, активувати власні ферменти антиоксидантного захисту (супероксиддисмутазу, каталазу), інгібувати синтез тромбоксану А та підсилювати синтез простагліцинів, зменшувати рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності [10,11,21].

У багатьох публікаціях щодо COVID-19 висвітлено роль системного пошкодження ендотелію та порушення мікроциркуляції [22]. Автори наводять докази прямої вірусної інфекції ендотеліальної клітини та дифузного ендотеліального запалення. COVID-19-ендотеліт може пояснити системне порушення мікроциркуляторної функції в різних судинних руслах та їхні клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19. Розлад мікроциркуляції в легенях – один із механізмів розвитку тяжкого стану у разі розвитку коронавірусної пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому, коли порушується газообмін і настає гіпоксія.

Раніше показали, що кверцетин має комплексний сприятливий вплив на ендогенні чинники кардіоваскулярного ризику: сприяє покращенню показників вуглеводного й ліпідного обміну, реологічних властивостей крові, зниженню артеріального тиску [23,24]. Препарат цілком безпечний для застосування в людей похилого віку, а саме люди похилого віку з факторами ризику (артеріальна гіпертензія, предіабетичні порушення, цукровий діабет 2 типу тощо) є основною мішенню коронавірусу.

Таблиця 3. Сатурація крові та показники серцево-судинної системи під час гіпоксичної проби (ГП) до та після курсового застосування кверцетину у хворих літнього віку з метаболічним синдромом ($M \pm m$)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група (плацебо), n = 15		Основна група (кверцетин), n = 20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
SaO₂, %				
До ГП	97,3 ± 0,6	97,2 ± 0,3	97,0 ± 0,6	97,3 ± 0,5
Наприкінці ГП	84,0 ± 2,6	82,6 ± 2,5	84,4 ± 1,9	89,9 ± 1,4 [#]
Зміна на 20 хв	-13,3 ± 2,3 [*]	-14,6 ± 2,4 [*]	-12,3 ± 1,7 [*]	-7,4 ± 1,2 ^{**}
ЧСС, уд./хв				
До ГП	69,8 ± 3,4	66,2 ± 2,6	68,5 ± 3,3	69,0 ± 2,1
Наприкінці ГП	74,4 ± 3,1	75,4 ± 2,9	73,8 ± 2,5	74,2 ± 2,4
Зміна на 20 хв	4,7 ± 1,5 [*]	5,3 ± 1,6 [*]	5,3 ± 1,8 [*]	5,1 ± 1,8 [*]
САТ, мм рт. ст.				
До ГП	131,0 ± 3,3	135,6 ± 5,1	133,9 ± 4,0	125,3 ± 3,7 [#]
Наприкінці ГП	140,9 ± 3,2	146,8 ± 6,8	144,2 ± 4,3	131,9 ± 3,9 [#]
Зміна на 20 хв	9,9 ± 2,3 [*]	10,3 ± 4,4 [*]	10,3 ± 2,4 [*]	5,8 ± 2,3 ^{**}
ДАТ, мм рт. ст.				
До ГП	79,0 ± 2,3	83,8 ± 4,3	84,4 ± 2,2	75,6 ± 3,5 [#]
Наприкінці ГП	87,74 ± 4,3	89,8 ± 4,7	92,3 ± 3,0	81,7 ± 3,2 [#]
Зміна на 20 хв	7,7 ± 2,4 [*]	7,3 ± 4,9	7,8 ± 2,6 [*]	6,1 ± 2,2 [*]

*: $p < 0,05$ – вірогідність зміни показника під час гіпоксії; #: $p < 0,05$ – вірогідність зміни показника під впливом кверцетину.

Висновки

1. У хворих літнього віку з метаболічним синдромом у разі тривалого (протягом 3 міс.) застосування кверцетину поліпшує функціональний стан ендотелію мікросудин, на що вказує підвищення максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку під час проби з постоклюзивною гіперемією та збільшення тривалості періоду її відновлення до початкового рівня.

2. За умов ізокапічної нормобаричної гіпоксії курсове застосування кверцетину призводить до меншого зниження сатурації крові, а також до зменшення абсолютних величин систолічного та діастолічного АТ, зменшення приросту систолічного АТ, що свідчить про підвищення резистентності хворих літнього віку до гіпоксії.

Перспективи подальших досліджень. Позитивний вплив кверцетину на ендотеліальну функцію та здатність підвищувати стійкість до гіпоксії дають змогу рекомендувати його як допоміжний засіб у комплексній інтенсивній терапії хворих на COVID-19, оскільки він має потужне патогенетичне обґрунтування для застосування при ARDS.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.07.2020

Після доопрацювання / Revised: 01.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.12.2020

Відомості про авторів:

Коркушко О. В., академік НАМН України, зав. відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-3126-6421](https://orcid.org/0000-0002-3126-6421)

Антонюк-Щеглова І. А., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0003-2606-6975](https://orcid.org/0000-0003-2606-6975)

Наскалова С. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9518-2633](https://orcid.org/0000-0001-9518-2633)

Бондаренко О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8270-5316](https://orcid.org/0000-0002-8270-5316)

Гриб О. М., канд. мед. наук, лікар відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

Шатило В. Б., д-р мед. наук, професор, зам. директора ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6420-000X](https://orcid.org/0000-0001-6420-000X)

Кошель Н. М., канд. біол. наук, провідний науковий співробітник лабораторії математичного моделювання процесів старіння, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1429-2326](https://orcid.org/0000-0003-1429-2326)

Information about authors:

Korkushko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Antoniuk-Shcheglova I. A., MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Naskalova S. S., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Bondarenko O. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Hryb O. M., MD, PhD, Doctor of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Shatylo V. B., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director of the SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Koshel N. M., PhD, Leading Researcher, Laboratory for Mathematical Modeling of Aging Processes, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Коркушко О. В., академик НАМН Украины, зав. отделом клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Антонюк-Щеглова И. А., д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Наскалова С. С., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Бондаренко Е. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Гриб О. Н., канд. мед. наук, врач отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Шатило В. Б., д-р мед. наук, профессор, зам. директора ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Кошель Н. М., канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования процессов старения, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice / A. J. Flammer et al. *Circulation*. 2012. Vol. 126. Issue 6. P. 753-767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
- [2] Matsuzawa Y., Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coronary Artery Disease*. 2014. Vol. 25. Issue 8. P. 713-724. <https://doi.org/10.1097/MCA.000000000000178>
- [3] Pi X., Xie L., Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circulation Research*. 2018. Vol. 123. Issue 4. P. 477-494. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313237>
- [4] Diabetes mellitus: endothelialiszfunció és haemostasiselváltozások / B. Babik et al. *Orvosi Hetilap*. 2018. Vol. 159. Issue 33. P. 1335-1345. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31130>
- [5] Functional State of Endothelium in Aging / V. Y. Zharinova et al. *Gerontology & Geriatrics Studies*. 2018. Vol. 2. Issue 5. P. 191-194. <https://doi.org/10.31031/GGS.2018.02.000548>
- [6] Коркушко О. В., Иванов Л. А. Гипоксия и старение. Киев : Наукова думка, 1980. 276 с.
- [7] Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia / B. W. Wong et al. *The EMBO Journal*. 2017. Vol. 36. Issue 15. P. 2187-2203. <https://doi.org/10.15252/emboj.201696150>
- [8] Михайловська Н. С., Олійник Т. В. Динаміка рівнів імунозапальних маркерів на тлі терапії кверцетином у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом. *ScienceRise*. 2016. Т. 1. № 3. С. 32-36. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59038>
- [9] Паршиков О. В., Утко Н. О., Горбань Є. М. Вплив кверцетину (Квертину) на відновлення NO-залежних реакцій судин за участю ендотелію та периваскулярної жирової тканини в щурів після рентгенівського опромінення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. Т. 13. № 4. С. 277-285. <https://doi.org/10.33250/13.04.277>
- [10] Nanoencapsulated Quercetin Improves Cardioprotection during Hypoxia-Reoxygenation Injury through Preservation of Mitochondrial Function / O. Lozano et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. Vol. 2019. P. 7683051. <https://doi.org/10.1155/2019/7683051>
- [11] Protective effects of quercetin from oxidative/nitrosative stress under intermittent hypobaric hypoxia exposure in the rat's heart / I. C. Chig et al. *Physiology International*. 2018. Vol. 105. Issue 3. P. 233-246. <https://doi.org/10.1556/2060.105.2018.3.23>
- [12] Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B. J. Barnes et al. *Journal of Experimental Medicine*. 2020. Vol. 217. Issue 6. P. e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- [13] Protective effect of quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting inflammatory cell influx / L. Wang et al. *Experimental Biology and Medicine*. 2014. Vol. 239. Issue 12. P. 1653-1662. <https://doi.org/10.1177/1535370214537743>
- [14] Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ*. 2020. Vol. 368. P. m1252. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
- [15] Gilmore T. D., Herscovitch M. Inhibitors of NF-κB signaling: 785 and counting. *Oncogene*. 2006. Vol. 25. Issue 51. P. 6887-6899. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209982>
- [16] Quercetin Is More Effective than Cromolyn in Blocking Human Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans / Z. Weng et al. *PLOS ONE*. 2012. Vol. 7. Issue 3. P. e33805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033805>
- [17] The effect of hesperidin and quercetin on oxidative stress, NF-κB and SIRT1 levels in a STZ-induced experimental diabetes model / H. Iskender et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017. Vol. 90. P. 500-508. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.102>
- [18] Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / О. І. Мітченко та ін. Київ, 2009. 40 с. URL : http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/metodichka_a5_n1402-ua.pdf
- [19] Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes / K. Zeka et al. *Diseases*. 2017. Vol. 5. Issue 3. P. 19. <https://doi.org/10.3390/diseases5030019>
- [20] Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats / M. Sánchez et al. *Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 24. Issue 1. P. 75-84. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000198029.22472.d9>
- [21] Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent / R. V. Patel et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 155. P. 889-904. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.053>
- [22] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10234. P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

- [23] Вплив кверцетину на реологічні властивості крові в пацієнтів похилого віку з метаболічним синдромом / О. В. Коркушко та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26. № 3. С. 71-77. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.7177>
- [24] Вплив кверцетину на показники вуглеводного та ліпідного обміну у людей похилого віку з метаболічним синдромом / О. В. Коркушко та ін. *Проблеми ендокринної патології*. 2020. № 1. С. 36-40. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.1.05>
- ### References
- [1] Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., Hamburg, N. M., Lüscher, T. F., Shechter, M., Taddei, S., Vita, J. A., & Lerman, A. (2012). The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice. *Circulation*, 126(6), 753-767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
- [2] Matsuzawa, Y., & Lerman, A. (2014). Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coronary Artery Disease*, 25(8), 713-724. <https://doi.org/10.1097/MCA.000000000000178>
- [3] Pi, X., Xie, L., & Patterson, C. (2018). Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circulation Research*, 123(4), 477-494. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313237>
- [4] Babik, B., Peták, F., Agócs, S., Blaskovics, I., Alács, E., Bodó, K., & Südy, R. (2018). Diabetes mellitus: endotheliszfunkció és haemostasiselváltozások. *Orvosi Hetilap*, 159(33), 1335-1345. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31130>
- [5] Zharinova, V. Y., Bodretskaya, L., Duzhak, G., Samots, S. I., Shapovalenko, I., & Voinarovskaya, G. (2018). Functional State of Endothelium in Aging. *Gerontology & Geriatrics Studies*, 2(5), 191-194. <https://doi.org/10.31031/GGS.2018.02.000548>
- [6] Korkushko, O. V., & Ivanov, L. A. (1980). *Gipoksiya i starenie [Hypoxia and aging]*. Naukova dumka. [in Russian].
- [7] Wong, B. W., Marsch, E., Treps, L., Baes, M., & Carmeliet, P. (2017). Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. *The EMBO Journal*, 36(15), 2187-2203. <https://doi.org/10.15252/emj.201696150>
- [8] Mykhailovska, N. S., & Oliynyk, T. V. (2016). Dynamika rivniv imunozapalnykh markeriv na tii terapii kvertsetynom u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia, asotsiovanu z hypotyreozyom [Dynamics of immunoinflammatory markers level on the background of quercetin therapy in patients with ischemic heart disease associated with hypothyroidism]. *ScienceRise*, 1(3), 32-36. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59038> [in Ukrainian].
- [9] Parshykov, O. V., Utko, N. O., & Gorban, E. M. (2019). Vplyv kvertsetynu (Kvertynu) na vidnovlennia NO-zaleznykh reaktsii sudyn za uchastiu endoteliiu ta peryvaskularnoi zhryvovoi tkanyny v shchuriv pislia renthenivskoho oprominennia [Effect of quercetin (Quertin) on NO-dependent reactions of rat blood vessels with participation of endothelium and perivascular adipose tissue after X-ray exposure]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 13(4), 277-285. <https://doi.org/10.33250/13.04.277> [in Ukrainian].
- [10] Lozano, O., Lázaro-Alfaro, A., Silva-Platas, C., Oropeza-Almazán, Y., Torres-Quintanilla, A., Bernal-Ramírez, J., Alves-Figueiredo, H., & García-Rivas, G. (2019). Nanoencapsulated Quercetin Improves Cardioprotection during Hypoxia-Reoxygenation Injury through Preservation of Mitochondrial Function. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, Article 7683051. <https://doi.org/10.1155/2019/7683051>
- [11] Chiş, I. C., Baltaru, D., Dumitrovici, A., Coseriu, A., Radu, B. C., Moldovan, R., & Mureşan, A. (2018). Protective effects of quercetin from oxidative/nitrosative stress under intermittent hypobaric hypoxia exposure in the rat's heart. *Physiology International*, 105(3), 233-246. <https://doi.org/10.1556/2060.105.2018.3.23>
- [12] Barnes, B. J., Adrover, J. M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A., Cools-Lartigue, J., Crawford, J. M., Daflser-Plenker, J., Guerci, P., Huynh, C., Knight, J. S., Loda, M., Looney, M. R., McAllister, F., Rayes, R., Renaud, S., Rousseau, S., Salvatore, S., Schwartz, R. E., Spicer, J. D., Yost, C. C., ... Egeblad, M. (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*, 217(6), Article e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- [13] Wang, L., Chen, J., Wang, B., Wu, D., Li, H., Lu, H., Wu, H., & Chai, Y. (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. <https://doi.org/10.1177/1535370214537743>
- [14] Mahase, E. (2020). Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ*, 368, Article m1252. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
- [15] Gilmore, T. D., & Herscovitch, M. (2006). Inhibitors of NF-κB signaling: 785 and counting. *Oncogene*, 25(51), 6887-6899. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209982>
- [16] Weng, Z., Zhang, B., Asadi, S., Sismanopoulos, N., Butcher, A., Fu, X., Katsarou-Katsari, A., Antoniou, C., & Theoharides, T. C. (2012). Quercetin Is More Effective than Cromolyn in Blocking Human Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans. *PLoS ONE*, 7(3), Article e33805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033805>
- [17] Iskender, H., Dokumacioglu, E., Sen, T. M., Ince, I., Kanbay, Y., & Saral, S. (2017). The effect of hesperidin and quercetin on oxidative stress, NF-κB and SIRT1 levels in a STZ-induced experimental diabetes model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 90, 500-508. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.102>
- [18] Mitchenko, O. I., Korpachev, V. V., Bahrii, A. E., Zviahina, T. V., Koval, S. M., Kovalova, O. M., Lutai, M. I., Mankovskiy, B. M., Pankiv, V. I., Svishchenko, Ye. P., Sirenko, Yu. M., Sokolova, L. K., & Talaieva, T. V. (2009). *Diahnostyka i likuvannia metabolichnoho syndromu, tsukrovoho diabetu, prediabetu i sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome, diabetes, prediabetes and cardiovascular disease]*. Kyiv. http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/metodichka_a5_n1402-ua.pdf [in Ukrainian].
- [19] Zeka, K., Ruparella, K., Arroo, R., Budriesi, R., & Micucci, M. (2017). Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Diseases*, 5(3), Article 19. <https://doi.org/10.3390/diseases5030019>
- [20] Sánchez, M., Galisteo, M., Vera, R., Villar, I. C., Zarzuelo, A., Tamarago, J., Pérez-Vizcaino, F., & Duarte, J. (2006). Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*, 24(1), 75-84. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000198029.22472.d9>
- [21] Patel, R. V., Mistry, B. M., Shinde, S. K., Syed, R., Singh, V., & Shin, H. -S. (2018). Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 889-904. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.053>
- [22] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [23] Korkushko, O. V., Naskalova, S. S., Antonyuk-Shcheglova, I. A., Duzhak, G. V., Bondarenko, O. V., Grib, O. M., & Shatilo, V. B. (2019). Vplyv kvertsetynu na reolohichni vlastyivosti krovi v patsientiv pokhlyoho viku z metabolichnym syndromom [Quercetin influence on the resological properties of blood for elderly patients with metabolic syndrome]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(3), 71-77. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.7177> [in Ukrainian].
- [24] Korkushko, O. V., Shatilo, V. B., Antoniuk-Shcheglova, I. A., Naskalova, S. S., Bondarenko, O. V., & Grib, O. M. (2020). Vplyv kvertsetynu na pokaznyky vuhleводного ta lipidного obminu u liudei pokhlyoho viku z metabolichnym syndromom [Effect of quercetin on the indicators of carbohydrate and lipid metabolism in elderly people with metabolic syndrome]. *Problemy endokrynnoi patolohii*, (1), 36-40. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.1.05> [in Ukrainian].