

УДК 616.12–009.72–039.37–055.2[615.2:615.3]
<https://doi.org/10.30702/card:sp.2018.12.034/0144971>

Соломенчук Т. М., д-р мед. наук, професор

Бедзай А. О., аспірант

Луцька В. Л., аспірант

Кафедра сімейної медицини факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Оптимізація лікування жінок з нестабільною стенокардією залежно від статусу курця

РЕЗЮМЕ

Мета. Вивчити ефективність кверцетину в комплексі стандартного лікування нестабільної стенокардії (НС) у жінок з і без статусу курця на основі аналізу динаміки її клінічного перебігу, показників загальної та сегментарної скоротливості лівого шлуночка, показників ліпідного, вуглеводного обміну, системного запалення, маркерів ендотеліальної дисфункції та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Матеріали і методи. Обстежено 94 жінки з НС (середній вік $55,65 \pm 2,14$ року), які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу НС. Залежно від статусу курця і призначення додаткової цитопротекторної терапії пацієнтки були розділені у 4 підгрупи: IA підгрупа – жінки-курці ($n = 30$, середній вік $52,87 \pm 2,55$ року) і IIA підгрупа – жінки-некурці ($n = 24$, середній вік $56,93 \pm 3,08$ року), які в комплексі з оптимальною медикаментозною терапією (ОМТ) додатково отримували кверцетин; IB підгрупа – жінки-курці ($n = 23$, середній вік $53,45 \pm 2,97$ року) та IIB підгрупа – жінки-некурці ($n = 17$, середній вік $57,76 \pm 3,23$ року), які отримували лише стандартний комплекс ОМТ. Хворим IA та IIA підгруп з першої доби госпіталізації призначали кверцетин внутрішньовенно в дозі 0,5 г у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду двічі на день упродовж 5 днів з переходом на одноразове введення впродовж наступних 5 днів. Динаміку змін показників ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну, ендотеліальної дисфункції, системного запалення та ПОЛ, а також ЕхоКГ дослідження визначали на 10-у добу лікування.

Результати. Порівняно з жінками без статусу курця в пацієнок-курців у період маніфестації реєстрували достовірно на 10–20 % вищі середні рівні систолічного та пульсового артеріального тиску, більш виражені порушення ліпідного обміну та ендотеліальної дисфункції (зниження активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS), вмісту трансформуючого фактора росту (TGF- β_2) та підвищений рівень ендотеліну-1), вищу активність процесів вільнорадикального окиснення (малонового діальдегіду та церулоплазміну), системного запалення (підвищення рівнів С-реактивного протеїну та фібринугену).

Додавання до стандартної терапії НС кверцетину в пацієнок-курців з НС (IA) істотно пришвидшує процеси зниження проатерогенних змін ліпідного обміну, активності ПОЛ та прозапальних факторів (в 1,4–1,7 рази), сприяє швидшому відновленню функції ендоте-

лію як порівняно з курцями, що отримували тільки базисну терапію (ІБ), так і порівняно з некурцями, які додатково отримували кверцетин (ІІА). Аналіз 10-денної динаміки (Д) рівнів TGF- β_2 виявив також більш інтенсивне (у 1,5–1,7 рази) зростання їх значень у підгрупах кверцетину, особливо в ІА підгрупі (15,3 % (ІА) проти 8 % (ІБ) та 5 % (ІІА), $p < 0,05$). Водночас у підгрупах жінок-некурців (ІІА та ІІБ) простежувалася менш виражена динаміка цього показника (5 % (ІІА) проти 3,4 % (ІІБ), $p < 0,05$). Аналіз динаміки основних показників загальної та регіональної скоротливості міокарда засвідчив, що фракція викиду лівого шлуночка збільшилась у хворих усіх підгруп, однак її приріст на 10-у добу був найбільшим в ІА та ІІА підгрупах, що достовірно на 48,1–62,1 % перевищувало аналогічні показники в підгрупах ІБ та ІІБ (8,7 % (ІА) та 5,4 % (ІІА) проти 3,3 % (ІБ) та 2,8 % (ІІБ), $p < 0,05$). Середні значення ступеня порушення локальної скоротливості та індексу асинергії, що є основними показниками регіональної скоротливості, на тлі приймання кверцетину зменшились істотніше (відповідно, на 21,7 %, 5,6 % ($p < 0,05$) в ІА підгрупі; 15,5 %, 7,7 % ($p < 0,05$) у ІІА підгрупі) порівняно з жінками, які його не приймали (ІБ – на 11,2 %, 2,4 % ($p < 0,05$); ІІБ – 10,8 %, 5,2 % ($p < 0,05$)). У жінок-курців (ІА підгрупа) застосування кверцетину в схемі стандартного лікування НС дозволяє суттєво покращити її перебіг, знизити частоту ускладнень (рецидиви больового синдрому – на 33,3 %, порушення ритму і провідності – на 55,5 %) та скоротити середню тривалість госпіталізації у курців – на 1,5 доби.

Висновки. Включення кверцетину до стандартної терапії пацієнток з НС дозволяє суттєво покращити ліпідний обмін і стан функції ендотелію, знизити активність системного запалення і вільнорадикального окиснення ліпідів, що пришвидшує процеси відновлення загальної та регіональної скоротливості міокарда, знижує ризик ускладнень (порушення ритму і провідності, рецидиви больового синдрому тощо) та скорочує тривалість госпіталізації. Найбільш виражена позитивна динаміка перелічених показників спостерігалася в осіб зі статусом курця.

Ключові слова: жінки зі статусом курця, нестабільна стенокардія, лікування, кверцетин.

ВСТУП

Гострий коронарний синдром (ГКС) без підйому сегмента ST, зокрема нестабільна стенокардія (НС), є однією з найчастіших гострих форм ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок, яка істотно погіршує прогноз і якість життя. Згідно з даними наукового огляду Американської асоціації серця (2016), серед жінок реєструють високі показники летальності і віддаленої смертності після перенесеного ГКС, що в рази перевищують такі в чоловіків, вищий ризик ускладненого перебігу та рецидивів ГКС, нерідко нетипову симптоматику та розвиток ішемічних уражень міокарда на тлі необструктивних змін у коронарних артеріях, істотно нижчу ефективність традиційної терапії та сучасних методів внутрішньокоронарних втручань, високу поширеність коморбідної патології і таких факторів ризику, як цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, депресія та куріння [1].

Куріння є одним із найагресивніших факторів ризику розвитку ГКС в осіб відносно молодого віку, зокрема жінок. Жінки-курці мають у

7 разів більше шансів перенести інфаркт міокарда (ІМ), особливо в молодому віці, що пов'язано як з більшою інтенсивністю атерогенезу в коронарних артеріях, так і з частішою дестабілізацією цього процесу [4]. Навіть відносно неінтенсивне куріння (до 4 сигарет на день) збільшує ризик ІХС у жінок вдвічі [3]. За результатами досліджень TREND, GISSI-2 та Rochester Coronary Heart Disease Project, якщо відносний ризик смерті для некурців прийняти за 1, то при викурюванні 25 сигарет за добу він збільшується в 4,9 раза [5]. Високі рівні летальності від ІХС серед жінок Бразилії, Великобританії, США, Нідерландів також пояснювали стрімким поширенням у жіночій популяції основних факторів ризику, ключовим серед яких є куріння [6–9]. Куріння істотно впливає на перебіг ГКС, збільшуючи частоту таких ускладнень, як подовження термінів госпіталізації, рецидиви больового синдрому, порушення ритму та провідності. Зокрема з підвищенням рівнів циркулюючих кортикостероїдів у курців пов'язують розвиток сенсibiliзації міокарда до катехоламінів і його електричної нестабільності, що призводить до збільшення ризику аритмій [10].

Згідно з критеріями американської системи BRFSS (The Behavioral Risk Factor Surveillance System), курцями вважаються особи, які курять щодня, іноді або зазнають пасивного впливу тютюнового диму. При класифікації статусу курця нині використовують такі критерії: 1) курці – особи, які курять щодня або іноді (у тому числі пасивні курці) та викурили за своє життя ≥ 100 сигарет; 2) колишні курці – особи, які кинули курити і тепер зовсім не курять, але викурили впродовж життя ≥ 100 сигарет; 3) некурці – особи, які не викурили за своє життя ≥ 100 сигарет [2].

Куріння поряд з АГ, дисліпідемією, ЦД, інсулінорезистентністю та прогресуючим збільшенням активності системного запалення сприяє пошкодженню клітин ендотелію. Саме ендотеліальна дисфункція як початковий результат системного ураження ендотелію згідно із серцево-судинним континуумом є безумовною тригерною ланкою подальшого прогресування атеросклерозу і дестабілізації атеросклеротичних бляшок [11]. Фармакологічні методи корекції ендотеліальної дисфункції передбачають усунення агресивних для ендотелію факторів (гіперліпідемія, зниження артеріального тиску (АТ), гіперглікемія та ін.), що призводить до зниження синтезу ендотеліну-1 (ЕТ-1), підвищення концентрації ендотеліальної синтази (eNOS) [12]. Особливістю фармакотерапії в жінок є більша біодоступність практично всіх груп кардіологічних препаратів, які входять у перелік прогноз-модифікуючих, хоча ефективність їх не вища, а іноді навіть нижча, ніж у чоловіків. Ураховуючи те, що в жінок спостерігається менша результативність інтервенційних методів лікування, постає необхідність частішого застосування додаткової цитопротекторної терапії з метою збереження структури та функції ішемізованого міокарда.

Останнім часом активно розвивається концепція використання низки метаболізм-модифікуючих препаратів у комплексі оптимальної медикаментозної терапії НС, що дозволяє покращити енергозабезпечення кардіоміоцитів в умовах гострої чи хронічної ішемії міокарда. Такий підхід є особливо актуальним для пацієнтів із НС жіночої статі, зважаючи на її частіший розвиток на тлі мікрovasкулярної дисфункції при малозмінених коронарних артеріях [13]. Особливої уваги серед препаратів з метаболічною дією заслуговує кверцетин.

Основними механізмами кардіо- та ендотелійпротекторної дії кверцетину є гальмування активності й експресії кatabолічних (прооксидантних і протеолітичних) цитокінів у плазмі крові та клітинах, що зумовлює його мембраностабілізуючий ефект, антиоксидантну та цитопротекторну дію, зміни системи оксиду, збереження активності eNOS, а також антиапоптоичний ефект [14]. За результатами деяких досліджень встановлено, що раннє застосування кверцетину в комплексній терапії гострого ІМ дозволяє зменшувати масу некротизованого міокарда і дилатацію порожнини лівого шлуночка [15, 16]. Уведення кверцетину при гострій ішемії міокарда до початку терапії фібринолітичними препаратами сприяє усуненню тромборезистентності та збільшенню частоти реканалізації коронарної артерії [14, 17]. Кверцетину притаманні ангіопротекторні властивості. Зокрема його застосування призводить до значного зниження активності протеасоми як у тканинах, так і в лейкоцитах крові. При цьому значно зменшується кількість і вираженість атеросклеротичних змін в аорті [18].

У деяких дослідженнях вивчено вплив препаратів кверцетину і на рівень переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у печінці і міокарді. Він не тільки нейтралізує вільні радикали і стабілізує клітинні мембрани, а й здатен активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму (супероксиддисмутаза, каталаза) [19, 20]. Також кверцетин впливає на утворення нітроген оксиду, виявляє властивості модулятора швидкості деградації фосфоліпідів, які впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за клітинний біосинтез NO та протеїназ [21–23]. Таким чином, кверцетин спроможний позитивно впливати практично на всі основні механізми ураження ендотелію та кардіоміоцитів компонентами тютюнового диму в активних і пасивних курців, зменшуючи несприятливі наслідки його впливу на серцево-судинну систему загалом та покращуючи перебіг НС у жінок зі статусом курця зокрема. У літературних джерелах, на жаль, відсутні ґрунтовні наукові дані щодо ефективності застосування кверцетину в жінок з НС і статусом курця.

МЕТА

Вивчити ефективність кверцетину в комплексі стандартного лікування НС у жінок з і без статусу курця на основі аналізу динаміки її

клінічного перебігу, показників загальної та сегментарної скоротливості лівого шлуночка, показників ліпідного, вуглеводного обміну, системного запалення, маркерів ендотеліальної дисфункції та ПОЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 94 жінки (середній вік $55,65 \pm 2,14$ року), які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу НС. Верифікацію діагнозу проводили на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень (електрокардіографії (ЕКГ), коронароангіографії (КАГ)) згідно з рекомендаціями робочої групи ESC з лікування ГКС без стійкої елевації сегмента ST, національними рекомендаціями та Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога)» (2015 рік) та Наказом МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST» [24, 25].

Для оцінювання стану ліпідного обміну визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ). Взяття венозної крові у включених у дослідження пацієнтів проводили зранку, натще, у першу добу госпіталізації. Концентрації ЗХС і ТГ у сироватці крові визначали ферментативним методом за Rifai N. et al. (1999), у модифікації та реактивами фірми Erba Lachema (Чехія). Уміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда ($\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,2)$) (ммоль/л); коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою Клімова А. Н. ($\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$). Уміст аполіпопротеїнів А1 (АпоА1) та В (АпоВ) визначали імунотурбідиметричним методом (Orion Diagnostica (Фінляндія)).

Визначення ТГ в сироватці крові проводили колориметричним методом Флетчера М. у модифікації Горячковського А. М. [26, 27].

Стан вуглеводного обміну оцінювали шляхом визначення глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою методом Chromy V. et al. в модифікації фірми Erba Lachema (Чехія) [28].

Активність системного запалення досліджували шляхом визначення рівнів С-реактивного протеїну (СРП) і фібриногену (ФГ). С-реактивний протеїн досліджували імунотурбідиметричним методом на мікроаналізаторі ФП-901 (Фінляндія) за допомогою набору реагентів фірми PLIVA-Lachema Diagnostika (Чехія). Уміст ФГ визначали за методом Рутберга Р. А. (1961) [27]. Стан ПОЛ оцінювали за методом Мюллера – Зейферта [29]. Визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) (за методом Гаврилова В. Б. в модифікації Коробейнікової Є.

(1989)) та активність церулоплазміну (ЦП) (за методом Ревіна Н. у модифікації Бестужева С. В. і Колба В. Г. (1982)) [27, 29, 30].

Показники ендотеліальної функції вивчали за допомогою визначення у сироватці крові рівнів ET-1 та eNOS. За допомогою стандартних реактивів фірми Cloud-Clone Corp (США) визначали ET-1, активність eNOS – реактивів компанії WuhanEiAabScienceCo, Ltd (Китай). Принцип методу ґрунтується на імуноферментній технології із застосуванням спектрофотометрії при довжині хвилі 450 нм [31]. Рівень трансформуючого фактора росту (TGF- β_2) в сироватці крові визначали методом твердофазного «сендвіч-ензим-пов'язаного-імуносорбентного аналізу» при використанні наборів Ultra Sensitive TM ELISA kits «BIOSOURCE Introgen Corporation» (США).

Усім пацієнткам проводили ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження у стані спокою в день госпіталізації та на 10-у добу лікування. Визначали основні показники загальної (фракція викиду (ФВ)) та сегментарної (ступінь порушення локальної скоротливості (СПЛС) та індекс асинергії (Інда)) скоротливості міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Для кількісного оцінювання скоротливої здатності ЛШ визначали рухомість кожного сегмента ЛШ у балах від 1 до 5 (Schiller N. B. et al., 1989; Geleijnse M. L. et al., 1997). Ступінь порушення локальної скоротливості розраховували за формулою: від загальної суми балів 16 візуалізованих сегментів віднімали 16 та ділили на кількість сегментів із порушеною скоротливістю (Алехин М. Н. и соавт., 2001). Індекс асинергії визначали за формулою: співвідношення фактичної суми балів усіх сегментів до їх загальної кількості (тобто до 16) (Lang R. M. et al., 2005; Lebeau R. et al., 2012).

Залежно від статусу курця пацієнтки були розділені на групи: I – жінки-курці (n = 53, середній вік $53,18 \pm 2,87$ року, вичурювали ≥ 5 сигарет на день (у середньому 12,7 сигарети на день) упродовж $8,7 \pm 0,53$ року), II – жінки-некурці (n = 41, середній вік $57,34 \pm 3,69$ року) [2]. Кожна з груп була розподілена на підгрупи: А – пацієнтки, які в комплексі з оптимальною медикаментозною терапією (ОМТ) додатково отримували кверцетин (IA підгрупа (n = 30, середній вік $52,87 \pm 2,55$ року) та IIA підгрупа (n = 24, середній вік $56,93 \pm 3,08$ року)), і хворі підгрупи Б, яким призначали лише ОМТ (IB (n = 23, середній вік $53,45 \pm 2,97$ року) та IIB (n = 17, середній вік $57,76 \pm 3,23$ року)). Хворим IA та IIA підгруп з першої доби госпіталізації призначали внутрішньовенно кверцетин у дозі 0,5 г у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 2 рази на день протягом 5 днів, з переходом на його одноразове введення протягом наступних 5 днів. Динаміку змін показників визначали на 10-у добу лікування.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica (версія 10.0) і Microsoft Excel 2016. Визначали, що всі параметри мали гаусівський розподіл, тому отримані результати наведено у вигляді середніх арифметичних показників та їх похибок

(M ± m). Для порівняння показників застосовували параметричні критерії Стьюдента. Достовірною вважалася різниця при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На початку дослідження в усіх підгрупах обстежених пацієнток реєстрували перевищення за цільових значень систолічного артеріального тиску (САТ). У підгрупах курців IA та IB цей показник був достовірно вищим, ніж в обстежуваних некурців IIA та IIB, і становив, відповідно, 149,23 ± 2,47 (IA) та 148,94 ± 2,59 (IB) проти 134,19 ± 3,32 (IIA) та 135,02 ± 3,13 (IIB), p < 0,05. Стартові середні рівні пульсового артеріального тиску (ПАТ) також перевищували оптимальні значення в обох підгрупах пацієнток зі статусом курця. Серед обстежуваних хворих із НС жінок-некурців початкові рівні ПАТ також достовірно перевищували рекомендовані значення (< 50 мм рт. ст.), однак були на 16,9–17,8 % нижчими, ніж серед курців (відповідно 71,89 ± 1,56 мм рт. ст. (IA) та 72,23 ± 1,18 мм рт. ст. (IB) проти 59,67 ± 1,97 мм рт. ст. (IIA) та 59,32 ± 2,01 мм рт. ст. (IIB), p < 0,05) (таблиці 1, 2). Підвищені рівні ПАТ можуть свідчити про ознаки більшої жорсткості артерій у хворих із НС жінок зі статусом курця.

Аналіз динаміки рівнів АТ впродовж госпітального періоду лікування засвідчив помірне достовірне зниження середніх значень САТ та ПАТ у всіх підгрупах обстежуваних (таблиці 1, 2).

Таблиця 1. Динаміка середніх рівнів САТ, ДАТ, ПАТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС) при комплексному лікуванні з та без використання кверцетину в жінок з НС і статусом курця (IA, IB)

Показник	Підгрупа IA (n = 30) Стандартна терапія + кверцетин			Підгрупа IB (n = 23) Стандартна терапія		
	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %
САТ, мм рт. ст.	149,23 ± 2,47*#	134,58 ± 2,97	-9,8	148,94 ± 2,59*	140,93 ± 2,71	-5,4
ДАТ, мм рт. ст.	77,34 ± 1,02*	75,78 ± 3,12	-2,1	78,05 ± 0,89	74,84 ± 2,67	-5,3
ПАТ, мм рт. ст.	71,89 ± 1,56*#	58,81 ± 2,47	-18,2	72,23 ± 1,18	66,04 ± 2,79	-4,1

Примітка. *p < 0,05 – достовірність різниці між показниками після лікування; #p < 0,05 – достовірність різниці між показниками IA та IIA підгруп; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Таблиця 2. Динаміка середніх рівнів САТ, ДАТ, ПАТ та ЧСС у хворих із НС жінок-некурців (IIA, IIB) при комплексному лікуванні з та без використання кверцетину

Показник	Підгрупа IIA (n = 24) Стандартна терапія + кверцетин			Підгрупа IIB (n = 17) Стандартна терапія		
	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %
САТ, мм рт. ст.	134,19 ± 3,32*	126,14 ± 2,95	-5,9	135,02 ± 3,13*	128,26 ± 2,12	-4,9
ДАТ, мм рт. ст.	74,52 ± 1,87*	68,35 ± 1,56	-8,3	75,68 ± 1,91*	70,98 ± 2,05	-7,4
ПАТ, мм рт. ст.	59,67 ± 1,97	57,79 ± 1,66	-3,2	59,32 ± 2,01	57,28 ± 2,45	-3,4

Примітка. *p < 0,05 – достовірність різниці між показниками після лікування.

У жінок підгрупи IA, які, крім стандартної терапії, додатково отримували терапію розчином кверцетину, відсоток (Δ %) зниження рівнів САТ і ПАТ виявився найбільшим. Зокрема рівень САТ зменшився приблизно на 10 %, що майже вдвічі достовірно більше, ніж у підгрупах IB, IIA та IIB (відповідно $-9,8$ % (IA) проти $-5,4$ % (IB), $-5,9$ % (IIA) та $-4,9$ % (IIB), $p < 0,05$). Ще більш виражена динаміка спостерігалася при аналізі рівнів ПАТ. Зокрема в підгрупі IA він знизився на $18,2$ %, що достовірно в 4,4 раза більше, ніж в IB підгрупі, та в 5,4–5,6 раза більше, ніж у підгрупах некурців IIA та IIB (відповідно $-18,2$ % (IA) проти $-4,1$ % (IB), $-3,2$ % (IIA) та $-3,4$ % (IIB), $p < 0,05$). При аналізі показників рівнів ДАТ спостерігалася подібна тенденція, але достовірної динаміки цього показника не встановлено (таблиці 1, 2).

Аналіз динаміки показників ліпідного профілю в обстежуваних підгрупах жінок з НС засвідчив, що інтенсивність зниження проатерогенних фракцій ліпідів залежала як від статусу курця, так і від включення до комплексу стандартного лікування кверцетину. Зокрема на момент госпіталізації значення ЗХС були достовірно вищими в підгрупах курців (IA та IB), ніж у некурців (IIA та IIB) (відповідно $6,71 \pm 0,31$ ммоль/л (IA) та $6,69 \pm 0,27$ ммоль/л (IB) проти $5,97 \pm 0,41$ ммоль/л (IIA) та $5,95 \pm 0,37$ ммоль/л (IIB), $p < 0,05$). Схожа тенденція спостерігалася при аналізі основних проатерогенних фракцій ліпідів. Зокрема початкові рівні ХС ЛПНЩ, ТГ та АпоВ у підгрупах пацієнок зі статусом курця (IA та IB) були достовірно на $15,1$ – $23,7$ % вищими, ніж у підгрупах некурців (IIA та IIB), відповідно $4,32 \pm 0,24$ ммоль/л (IA) та $4,28 \pm 0,46$ ммоль/л (IB) проти $3,63 \pm 0,31$ ммоль/л (IIA) та $3,68 \pm 0,45$ ммоль/л (IIB), $p < 0,05$; $2,54 \pm 0,18$ ммоль/л (IA) та $2,51 \pm 0,28$ ммоль/л (IB) проти $1,96 \pm 0,18$ ммоль/л (IIA) та $1,91 \pm 0,23$ ммоль/л (IIB), $p < 0,05$; $1,62 \pm 0,02$ г/л (IA) та $1,64 \pm 0,03$ г/л (IB) проти $1,26 \pm 0,02$ г/л (IIA) та $1,29 \pm 0,02$ г/л (IIB), $p < 0,05$) (таблиці 3, 4). Отримані дані підтверджують здатність активного і пасивного куріння істотно погіршувати стан ліпідного обміну та збільшувати його проатерогенну спрямованість.

Здатність тютюнового диму знижувати рівень захисних антиатерогенних фракцій ХС ЛПВЩ підтверджує і той факт, що в підгрупах курців (IA та IB) рівні цього показника були достовірно нижчими, ніж у підгрупах некурців (IIA та IIB). Вони становили, відповідно, $0,91 \pm 0,02$ ммоль/л (IA) та $0,93 \pm 0,02$ ммоль/л (IB) проти $1,04 \pm 0,02$ ммоль/л (IIA) та $1,03 \pm 0,02$ ммоль/л (IIB), $p < 0,05$.

Більша інтенсивність проатерогенних змін у жінок-курців з НС також відображалась у зниженні середнього рівня АпоА1 порівняно з обстеженими підгрупами некурців. Так, в IA та IB підгрупах рівень АпоА1 був достовірно нижчим, ніж у IIA та IIB підгрупах ($0,80 \pm 0,01$ г/л (IA) та $0,82 \pm 0,02$ г/л (IB) проти $0,93 \pm 0,01$ г/л (IIA) та $0,94 \pm 0,01$ г/л (IIB), $p < 0,05$). Відповідно, співвідношення АпоВ/АпоА1 в обстежуваних пацієнок IA та IB підгруп виявилось достовір-

но в 1,3 раза вищим, ніж у ІА та ІБ підгрупах (відповідно $2,01 \pm 0,01$ (ІА) та $2,00 \pm 0,01$ (ІБ) проти $1,35 \pm 0,02$ (ІІА) та $1,37 \pm 0,02$ (ІІБ), $p < 0,05$) (таблиці 3, 4).

Таблиця 3. Динаміка середніх значень показників ліпідного та вуглеводного обміну у хворих із НС жінок зі статусом курця (ІА, ІБ) при комплексному лікуванні з та без використання кверцетину

Показник	Підгрупа ІА (n = 30) Стандартна терапія + кверцетин			Підгрупа ІБ (n = 23) Стандартна терапія		
	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %
ЗХС, ммоль/л	$6,71 \pm 0,31^{*}\#$	$5,98 \pm 0,45$	-10,9	$6,69 \pm 0,27^*$	$6,21 \pm 0,37$	-7,2
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$0,91 \pm 0,02^{*}\#$	$1,06 \pm 0,02$	14,2	$0,93 \pm 0,02^*$	$0,98 \pm 0,02$	5,1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$4,32 \pm 0,24^{*}\#$	$3,78 \pm 0,36$	-12,5	$4,28 \pm 0,46^*$	$3,97 \pm 0,32$	-7,3
АпоА1, г/л	$0,80 \pm 0,01^{*}\#$	$0,94 \pm 0,01$	14,9	$0,82 \pm 0,02^*$	$0,87 \pm 0,02$	5,8
АпоВ, г/л	$1,62 \pm 0,02^{*}\#$	$1,36 \pm 0,02$	-16,1	$1,64 \pm 0,03^*$	$1,48 \pm 0,02$	-9,8
АпоВ/АпоА1, од.	$2,01 \pm 0,01^{*}\#$	$1,47 \pm 0,03$	-36,7	$2,00 \pm 0,01^*$	$1,70 \pm 0,02$	-15,0
ТГ, ммоль/л	$2,54 \pm 0,18^{*}\#$	$1,98 \pm 0,17$	-22,1	$2,51 \pm 0,28^*$	$2,16 \pm 0,23$	-13,9
НбА1с, %	$6,57 \pm 0,11$	$6,13 \pm 0,17$	-6,7	$6,52 \pm 0,34$	$6,35 \pm 0,26$	-2,6

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками після лікування; # $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками ІА та ІІА підгруп.

Аналіз динаміки рівнів основних показників ліпідного обміну засвідчив, що в жінок-курців ІА підгрупи, які додатково отримували кверцетин, частка зниження ЗХС була на 33,9 % більшою, ніж у жінок-курців ІБ підгрупи, які отримували тільки стандартну терапію (відповідно -10,9 % (ІА) проти -7,2 % (ІБ), $p < 0,05$). Водночас серед пацієнток-некурців з НС (ІІА та ІІБ) зниження ЗХС хоч і виявилось достовірним, але вдвічі менш вираженим (-4,9 % (ІІА) проти -3,5 % (ІІБ), $p < 0,05$). Також у підгрупі ІА вміст у крові ХС ЛПНЩ знизився на 12,5 %, що достовірно в 1,4 раза більше, ніж у підгрупі ІБ та в 1,6 раза більше, ніж у ІІА підгрупі (-12,5 % (ІА) проти -7,3 (ІБ) та -5,2 % (ІІА), $p < 0,05$). Натомість, підвищення рівня ХС ЛПВЩ серед пацієнток ІА підгрупи становило 14,2 %, що в 1,6 раза більше, ніж в ІБ підгрупі та в 1,7 раза більше, ніж серед некурців підгрупи ІІА (14,2 % (ІА) проти 5,1 % (ІБ) та 3,7 % (ІІА), $p < 0,05$). Майже на чверть також знизився середній рівень ТГ в крові обстежуваних ІА підгрупи, що в 1,4 раза перевищує частку зниження аналогічного показника в ІБ підгрупі та в 1,7 раза – у підгрупі ІІА (-22,1 % (ІА) проти -13,9 % (ІБ) та -6,1 % (ІІА), $p < 0,05$).

Оцінюючи вплив терапії кверцетином у складі ОМТ НС у жінок, було встановлено його вираженішу ліпідокорегуючу здатність у жі-

нок-курців (IA), незважаючи на найгірший стартовий стан ліпідного обміну в цій групі хворих. Зокрема рівень антиатерогенного АпоА1 серед жінок IA підгрупи зріс в 1,6 раза більше, ніж у підгрупах IB та IIA (14,9 % (IA) проти 5,8 % (IB) та 5,1 % (IIA), $p < 0,05$). Натомість, рівні АпоВ та співвідношення АпоВ/АпоА1 в IA підгрупі зменшилися в 1,4–1,6 раза більше, ніж в IB підгрупі, і в 1,5–1,6 раза більше, ніж у підгрупі IIA (–16,1 %, –36,7 % (IA) проти –9,8 %, –15 % (IB), та –8,7 %, –13,3 % (IIA), $p < 0,05$), що свідчило про вищу ліпідокорегуючу ефективність кверцетину саме серед жінок, які зазнавали тривалого впливу компонентів тютюнового диму (таблиці 3, 4).

Таблиця 4. Динаміка середніх значень показників ліпідного та вуглеводного обміну у хворих із НС жінок-некурців (IIA, IB) при комплексному лікуванні з та без використання кверцетину

Показник	Підгрупа IIA (n = 24) Стандартна терапія + кверцетин			Підгрупа IB (n = 17) Стандартна терапія		
	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %
ЗХС, ммоль/л	5,97 ± 0,41*	5,68 ± 0,31	–4,9	5,95 ± 0,37*	5,74 ± 0,35	–3,5
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,04 ± 0,02	1,08 ± 0,02	3,7	1,03 ± 0,02	1,05 ± 0,02	1,9
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,63 ± 0,31*	3,44 ± 0,25	–5,2	3,68 ± 0,45	3,57 ± 0,23	–3,0
АпоА1, г/л	0,93 ± 0,01	0,98 ± 0,02	5,1	0,94 ± 0,01	0,96 ± 0,02	2,1
АпоВ, г/л	1,26 ± 0,02*	1,15 ± 0,02	–8,7	1,29 ± 0,02	1,19 ± 0,02	–7,8
АпоВ/АпоА1	1,35 ± 0,02*	1,17 ± 0,02	–13,3	1,37 ± 0,02*	1,24 ± 0,02	–9,5
ТГ, ммоль/л	1,96 ± 0,18	1,84 ± 0,21	–6,1	1,91 ± 0,23	1,82 ± 0,21	–4,7
НbA1c, %	6,20 ± 0,14	6,09 ± 0,19	–1,8	6,23 ± 0,21	6,15 ± 0,19	–1,3

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками після лікування.

Схожа тенденція, хоча і менш виражена, спостерігалася в підгрупах жінок-некурців (IIA і IB), серед яких лікування кверцетином на тлі ОМТ (підгрупа IIA) призводило до більш вираженого підвищення АпоА1 на 58,8 %, ніж у підгрупі IB (5,1 % (IIA) проти 2,1 % (IB), $p < 0,05$) та на 10,3–28,5 % інтенсивнішого зниження АпоВ та співвідношення АпоВ/АпоА1 (відповідно –8,7 %, –13,3 % (IIA) проти –7,8 %, –9,5 % (IB), $p < 0,05$) (таблиці 3, 4).

Під час дослідження змін показників вуглеводного обміну виявлено тенденцію до зменшення рівня НbA1c, хоча і без статистично значущої різниці ($p > 0,05$) у всіх підгрупах, але більш інтенсивно серед курців, порівняно з некурцями (IA – на 6,7 %; IB – на 2,6 %; IIA – на 1,8 %; IB – на 1,3 %) (таблиці 3, 4).

С-реактивний протеїн є класичним білком гострої фази, який вивільняється у відповідь на тканинне ушкодження та відіграє самостійну патогенетичну роль у патогенезі атеросклерозу, дестабілізації

атером та розвитку гострих форм ІХС [32]. До потужних тригерів синтезу СРП належить куріння, а також розвиток безпосередньої ішемії та некрозу міокарда [33]. Зокрема вихідні середні рівні СРП, визначені в 1-у добу госпіталізації в жінок-курців ІА та ІБ підгруп, були достовірно в 29,7 % вищими, ніж у жінок-некурців ІІА та ІІБ підгруп ($7,82 \pm 0,55$ мг/мл (ІА) та $7,76 \pm 0,81$ мг/мл (ІБ) проти $5,50 \pm 0,19$ мг/мл (ІІА) та $5,46 \pm 0,26$ мг/мл (ІІБ), $p < 0,05$). Середні рівні ФГ також були достовірно на 16,5 % вищими в ІА та ІБ підгрупах, ніж у ІІА та ІІБ ($5,71 \pm 0,39$ г/л (ІА) та $5,75 \pm 0,43$ г/л (ІБ) проти $4,81 \pm 0,14$ г/л (ІІА) та $4,78 \pm 0,18$ г/л (ІІБ), $p < 0,05$) (таблиці 5, 6).

Таблиця 5. Динаміка середніх рівнів показників активності системного запалення, ПОЛ та стану функції ендотелію у хворих з НС жінок зі статусом курця (ІА, ІБ) при комплексному лікуванні з та без використання кверцетину

Показник	Підгрупа ІА (n = 30) Стандартна терапія + кверцетин			Підгрупа ІБ (n = 23) Стандартна терапія		
	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %
СРП, мг/мл	$7,82 \pm 0,55^{*}\#$	$5,14 \pm 0,43$	-34,1	$7,76 \pm 0,81^{*}$	$6,25 \pm 0,75$	-19,5
ФГ, г/л	$5,71 \pm 0,39^{*}\#$	$4,23 \pm 0,51$	-25,9	$5,75 \pm 0,43^{*}$	$5,07 \pm 0,82$	-11,8
TGF-β ₂ , пг/мл	$173,12 \pm 4,83^{*}\#$	$204,56 \pm 6,12$	15,3	$172,56 \pm 5,14$	$187,62 \pm 7,18$	8,0
МДА, нмоль/мг	$0,75 \pm 0,02^{*}\#$	$0,61 \pm 0,02$	-18,7	$0,73 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,02$	-8,2
ЦП, мг/л.год	$462,73 \pm 8,21$	$425,62 \pm 12,31$	-8,0	$459,34 \pm 9,50$	$438,50 \pm 10,42$	-4,5
eNOS, пг/мл	$131,18 \pm 2,52^{*}\#$	$186,43 \pm 3,56$	29,6	$137,32 \pm 5,71^{*}$	$164,37 \pm 4,78$	16,5
ЕТ-1, пг/мл	$17,53 \pm 1,19^{*}\#$	$9,78 \pm 0,12$	-44,2	$17,32 \pm 1,51^{*}$	$12,53 \pm 0,31$	-27,7

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками після лікування; # $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками ІА та ІІА підгруп.

Проведений аналіз динаміки рівнів СРП та ФГ показав, що пацієнтки з НС та статусом курця, які отримували кверцетин (ІА), мали більш виражену позитивну динаміку порівняно з іншими обстежуваними. Зокрема в цій підгрупі (ІА) рівень СРП знизився в 1,4 раза більше, ніж у ІБ підгрупі, та в 1,7 раза більше виражено, ніж у ІІА підгрупі (-34,1 % (ІА) проти -19,5 % (ІБ) та -10,5 % (ІІА), $p < 0,05$). Після проведеного лікування середній рівень ФГ в ІА підгрупі знизився в 1,5–1,7 раза більш інтенсивно, ніж у ІБ та ІІА підгрупах (-25,9 % (ІА) проти -11,8 % (ІБ) та -6,9 % (ІІА), $p < 0,05$).

TGF-β – поліпептид із суперсімейства цитокінів, що контролює клітинний ріст, проліферацію клітин, клітинне диференціювання, апоптоз. Відомо, що TGF-β виконує різноманітні функції: регулює пізню фазу регуляції макрофагів через інгібування TNF-α, чинить сильну протизапальну дію, інгібує експресію рецепторів ліпопротеї-

дів дуже низької щільності, що сповільнює переродження макрофагів у пінисті клітини [37]. У здорових осіб надлишкова екскреція TGF- β сприяє синтезу фетальних скорочувальних білків, характерних для гіпертрофії, росту кардіоміоцитів, інтерстиціального фіброзу міокарда, а також звуження діаметра артерій та судинного ремоделювання [34]. Однак на тлі хронічної недостатності коронарного кровопостачання TGF- β відіграє важливу роль у розвитку колатерального кровообігу – формуванні судин з добре розвиненою медією, що може сприяти відновленню перфузії міокарда і зменшенню його ішемії [35]. TGF- β здатний стимулювати трансформацію і проліферацію фібробластів, медії нових судин. Активність цього показника може змінюватися також і в разі куріння. Нами встановлено достовірне зниження рівня TGF- β_2 в підгрупах курців з діагнозом НС (IA та IB) порівняно з некурцями з НС (IIA та IIB) на початку лікування ($173,12 \pm 4,83$ пг/мл (IA) та $172,56 \pm 5,14$ пг/мл (IB) проти $214,23 \pm 7,45$ пг/мл (IIA) та $212,81 \pm 6,17$ пг/мл (IIB), $p < 0,05$) (таблиці 5, 6). Аналіз динаміки рівнів TGF- β_2 під час госпітального періоду спостереження виявив більш інтенсивне (в 1,5–1,7 разів) зростання його рівнів у підгрупі IA серед пацієнток-курців, які додатково до ОМТ отримували кверцетин, порівняно з підгрупами IB та IIA ($-15,3\%$ (IA) проти $-8,0\%$ (IB) та $-5,0\%$ (IIA), $p < 0,05$). Між підгрупами некурців (IIA та IIB) простежувалась менш виражена різниця змін рівнів TGF- β_2 ($5,0\%$ (IIA) проти $3,4\%$ (IIB), $p < 0,05$). Отримані нами дані узгоджуються з дослідженнями Заремби Є. Х., Капустинського О. О., де зниження TGF- β_2 пов'язувалося з курінням та ожирінням [38].

Таблиця 6. Динаміка середніх рівнів показників активності системного запалення, ПОЛ та стану функції ендотелію у хворих із НС жінок-некурців (IIA, IIB) при комплексному лікуванні з та без використання кверцетину

Показник	Підгрупа IIA (n = 24) Стандартна терапія + кверцетин			Підгрупа IIB (n = 17) Стандартна терапія		
	На початок лікування	На 10-й день лікування	$\Delta\%$	На початок лікування	На 10-й день лікування	$\Delta\%$
СРП, мг/мл	$5,50 \pm 0,19^*$	$4,92 \pm 0,30$	-10,5	$5,46 \pm 0,26^*$	$5,15 \pm 0,42$	-5,7
ФГ, г/л	$4,81 \pm 0,14$	$4,48 \pm 0,27$	-6,9	$4,78 \pm 0,18$	$4,56 \pm 0,34$	-4,6
TGF- β_2 , пг/мл	$214,23 \pm 7,45$	$225,48 \pm 6,74$	5,0	$212,81 \pm 6,17$	$220,35 \pm 5,46$	3,4
МДА, нмоль/мг	$0,63 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,01$	-6,4	$0,65 \pm 0,01^*$	$0,61 \pm 0,01$	-6,2
ЦП, мг/л.год	$428,81 \pm 15,07$	$409,23 \pm 13,19$	-4,6	$423,55 \pm 12,18$	$411,37 \pm 14,24$	-2,9
eNOS, пг/мл	$183,34 \pm 6,72$	$204,56 \pm 7,83$	10,4	$185,67 \pm 6,72$	$192,71 \pm 8,44$	3,7
ET-1, пг/мл	$9,94 \pm 0,13^*$	$8,75 \pm 0,20$	-11,9	$9,81 \pm 0,15^*$	$8,89 \pm 0,31$	-9,4

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками після лікування в підгрупах.

Подібна динаміка в підгрупах спостерігалась і при аналізі показників ПОЛ в процесі госпітального періоду лікування. Рівні МДА на початку лікування були на 13,5 % достовірно вищими в підгрупі курців (IA та IB), ніж у некурців IIA та IIB ($0,75 \pm 0,02$ нмоль/мг (IA) та $0,73 \pm 0,03$ нмоль/мг (IB) проти $0,63 \pm 0,01$ нмоль/мг (IIA) та $0,65 \pm 0,01$ нмоль/мг (IIB), $p < 0,05$). Статистично достовірної різниці початкових рівнів ЦП між курцями та некурцями виявлено не було. Найбільш відчутне зниження рівнів МДА спостерігалось в IA підгрупі, воно виявилось на 56,2 % більшим, ніж у підгрупі IB, та на 65,7 % більшим, ніж у підгрупі IIA (-18,7 % (IA) проти -8,2 % (IB) та -6,4 % (IIA), $p < 0,05$). Водночас не було виявлено статистично достовірної різниці в динаміці показників ЦП в обстежуваних підгрупах (-8 % (IA), -4,5 % (IB), -4,6 % (IIA), -2,9 % (IIB), $p < 0,05$) (таблиці 5, 6).

Нами простежено динаміку рівнів основних маркерів ендотеліальної дисфункції – ET-1 та eNOS залежно від призначення кверцетину в складі ОМТ. Плазмовий рівень ET-1 на початку дослідження був підвищений в усіх підгрупах обстежуваних пацієнок з НС. Однак середні рівні ET-1 серед жінок IA та IB підгруп були в 1,4 раза вищими, ніж у некурців (IIA та IIB) і становили, відповідно, $17,53 \pm 1,19$ пг/мл (IA) та $17,32 \pm 1,51$ пг/мл (IB) проти $9,94 \pm 0,13$ пг/мл (IIA) та $9,81 \pm 0,15$ пг/мл (IIB), $p < 0,05$. Стартовий рівень eNOS також був достовірно в 1,3 раза нижчим серед курців (IA, IB), ніж серед некурців (IIA, IIB) ($131,18 \pm 2,52$ пг/мл (IA) та $137,32 \pm 5,71$ пг/мл (IB) проти $183,34 \pm 6,72$ пг/мл (IIA) та $185,67 \pm 6,72$ пг/мл (IIB), $p < 0,05$). У дослідженнях Петрової В. І. та інших була доведена здатність тютюнового диму активувати вільнорадикальні процеси, унаслідок чого збільшується ендотеліальна дисфункція [36]. У підгрупах обстежуваних IA та IIA, які в складі стандартної терапії приймали кверцетин, спостерігалася виражена позитивна динаміка рівнів ET-1 та eNOS, що підтверджує здатність останнього сприяти покращенню стану ендотелію [14]. При цьому найвираженіші зміни відбулися в підгрупі жінок зі статусом курця (IA). Зокрема впродовж визначеного терміну лікування рівень ET-1 в IA підгрупі достовірно знизився в 1,4 раза більше, ніж у IB підгрупі та в 1,7 раза більше, ніж у підгрупі IIA (-44,2 % (IA) проти -27,7 % (IB) та -11,9 % (IIA), $p < 0,05$). Натомість, рівень eNOS в обстежуваних пацієнок IA підгрупи підвищився достовірно в 1,5–1,6 раза більш інтенсивно, ніж у підгрупах IB та IIA (29,6 % (IA) проти 16,5 % (IB) та 10,4 % (IIA), $p < 0,05$) (таблиці 5, 6). Отримані нами дані узгоджуються з результатами дослідження Пархоменка С. Н., Кожухова А. А., Мойбенка О. О. [17].

Під час оцінювання загальної та регіональної скоротливості ЛШ в обстежуваних жінок на початку дослідження було виявлено тяжчі зміни функціональної здатності міокарда в жінок зі статусом курця. Зокрема ФВ ЛШ була в середньому на 14,5 % нижчою в пацієнок зі

статусом курця (IA, IB), ніж у жінок-некурців (IIA, IIB) ($46,51 \pm 0,69$ % (IA) та $47,72 \pm 0,57$ % (IB) проти $54,81 \pm 1,21$ % (IIA) та $55,21 \pm 0,61$ % (IIB), $p < 0,05$). Інда, навпаки, виявився достовірно вищим у жінок IA та IB підгрупи, ніж в обстежуваних підгруп IIA та IIB ($1,25 \pm 0,01$ балів (IA) та $1,27 \pm 0,01$ балів (IB) проти $1,17 \pm 0,06$ балів (IIA) та $1,16 \pm 0,07$ балів (IIB), $p < 0,05$). При тому, що під час аналізу СПЛС статистичної різниці між підгрупами не було, тенденція до більш вираженого порушення локальної скоротливості також була вищою в курців, ніж у некурців ($1,06 \pm 0,01$ од. (IA) та $1,07 \pm 0,01$ од. (IB) проти $1,03 \pm 0,07$ од. (IIA) та $1,02 \pm 0,05$ од. (IIB), $p > 0,05$) (таблиці 7, 8).

Таблиця 7. Показники загальної та регіональної скоротливості міокарда лівого шлуночка в жінок з НС зі статусом курця (IA, IB) в динаміці комплексного лікування з та без використання кверцетину

Показник	Підгрупа IA (n = 30) Стандартна терапія + кверцетин			Підгрупа IB (n = 23) Стандартна терапія		
	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %
ФВ, %	$46,51 \pm 0,69^{*}\#$	$50,94 \pm 0,78$	8,7	$47,72 \pm 0,57$	$49,34 \pm 0,63$	3,3
СПЛС, од.	$1,06 \pm 0,01^{*}\#$	$0,83 \pm 0,02$	-21,7	$1,07 \pm 0,01^{*}$	$0,95 \pm 0,02$	-11,2
Інда, бали	$1,25 \pm 0,01^{*}\#$	$1,18 \pm 0,02$	-5,6	$1,27 \pm 0,01$	$1,24 \pm 0,03$	-2,4

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками після лікування; # $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками IA та IIA підгруп.

Аналіз динаміки основних показників скоротливості міокарда на тлі лікування засвідчив, що ФВ ЛШ збільшилась у хворих усіх підгруп, але її приріст на 10-у добу НС був більш значущим у жінок, які приймали кверцетин, тобто в IA і IIA підгрупах, особливо - у жінок-курців (IA). Він виявився достовірно на $48,1$ – $62,1$ % більшим, ніж у підгрупах IB та IIB (8,7 % (IA) та 5,4 % (IIA) проти 3,3 % (IB) та 2,8 % (IIB), $p < 0,05$). Динаміка регіональної скоротливості міокарда ЛШ засвідчила суттєвіше покращення показників СПЛС та Інда у пацієток-курців (IA та IIA). Ці показники зменшилися, відповідно, на $>21,7$ %, $>5,6$ % ($p < 0,05$) (IA) та $>15,5$ %, $>7,7$ % ($p < 0,05$) (IIA), у той час, як у підгрупах IB – на $>11,2$ %, $>2,4$ % ($p < 0,05$), IIB – на $>10,8$ %, $>5,2$ % ($p < 0,05$), що свідчило про покращення функціональної здатності міокарда внаслідок застосування кверцетину (таблиці 7, 8). Найбільш суттєве відновлення скоротливості міокарда спостерігалось серед жінок зі статусом курця (IA).

Таблиця 8. Показники регіональної скоротливості ЛШ у жінок-некурців з НС (ІА, ІБ) при комплексному лікуванні з та без використання кверцетину

Показник	Підгрупа ІА (n = 24) Стандартна терапія + кверцетин			Підгрупа ІБ (n = 17) Стандартна терапія		
	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %	На початок лікування	На 10-й день лікування	Δ %
ФВ, %	54,81 ± 1,21*	57,94 ± 0,78	5,4	55,21 ± 0,61	56,80 ± 0,33	2,8
СПЛС, од.	1,03 ± 0,07*	0,87 ± 0,05	-15,5	1,02 ± 0,05*	0,91 ± 0,05	-10,8
Інда, бали	1,17 ± 0,06*	1,08 ± 0,04	-7,7	1,16 ± 0,07	1,10 ± 0,04	-5,2

Примітка. *p < 0,05 – достовірність різниці між показниками після лікування.

При аналізі основних показників госпітального періоду перебігу НС встановлено, що порівняно з підгрупами некурців (ІА та ІБ) на початку лікування в обох підгрупах курців (ІА, ІБ) реєструвалися достовірно частіше (в 1,4 раза) випадки порушень з боку ритму і провідності (53,33 ± 4,58 % (ІА) та 52,17 ± 4,31 % (ІБ) проти 29,16 ± 4,15 % (ІІА) та 35,29 ± 3,11 % (ІІБ), p < 0,05). На 10-й день лікування частота реєстрацій аритмій знизилася на 37,5 % у ІА підгрупі, тобто достовірно в 1,3–1,6 раза більше, ніж у підгрупах ІБ та ІІА (-37,5 % (ІА) проти -16,7 % (ІБ) та -28,6 % (ІІА), p < 0,05). Отримані результати певною мірою пояснюються позитивним впливом кверцетину на тонус вегетативної нервової системи та покращенням електрофізіологічних властивостей міокарда. Зокрема в дослідженнях із застосуванням кверцетину в період ГКС, за даними спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму, тонус парасимпатичного відділу нервової системи у хворих, які отримували додаткову терапію кверцетином, на 10-у добу збільшився в 4 рази, водночас у хворих, які отримували тільки стандартне лікування, він знизився [17].

Додавання кверцетину в схему стандартного лікування НС дозволило скоротити середню тривалість госпіталізації на 1,5 дня в жінок зі статусом курця (10,17 ± 0,54 дні (ІА) проти 11,74 ± 0,75 дні (ІБ), p < 0,05) та на 0,5 днів у пацієток-некурців (9,45 ± 0,67 дні (ІІА) проти 9,96 ± 0,86 дні (ІІБ)) (таблиця 9).

Рецидиви больового синдрому реєструвалися практично з однаковою частотою в обох підгрупах осіб, які отримували терапію кверцетином (ІА та ІІА). Водночас у пацієток, яким було призначено лише стандартну терапію (ІБ та ІІБ), больові напади рецидивували достовірно в 1,3 раза частіше (20,00 ± 3,09 % (ІА) та 20,83 ± 3,18 % (ІІА) проти 30,43 ± 2,58 % (ІБ) та 29,41 ± 2,03 % (ІІБ), p < 0,05) (таблиця 9).

Таблиця 9. Основні показники та частота характеристик клінічного перебігу НС у жінок при комплексному лікуванні з та без використання кверцетину залежно від статусу курця

Показник	Підгрупа IA (n = 30) Стандартна терапія + кверцетин	Підгрупа IB (n = 23) Стандартна терапія	Підгрупа IIA (n = 24) Стандартна терапія + кверцетин	Підгрупа IIB (n = 17) Стандартна терапія
Середня тривалість госпіталізації, дні	10,17 ± 0,54*#	11,74 ± 0,75	9,45 ± 0,67	9,96 ± 0,86
Рецидиви болювого синдрому, %	20,00 ± 3,09*#	30,43 ± 2,58	20,83 ± 3,18*	29,41 ± 2,03
Порушення ритму і провідності загалом	33,33 ± 3,89*#	43,47 ± 3,62	20,83 ± 2,18*	29,41 ± 2,70

Примітка. *p < 0,05 – достовірність різниці між показниками у підгрупах А і Б;
#p < 0,05 – достовірність різниці між показниками IA та IIA підгруп.

Отже, додавання до ОМТ кверцетину дозволяє істотно покращити стан ліпідного обміну, зменшити його атерогенність та збільшити частку захисних компонентів ліпідного спектра крові (ХС ЛПВЩ, АпоА1), поліпшити стан функції ендотелію, зменшити активність ПОЛ та маркерів системного запалення, що, у свою чергу, призводить до покращення функціональної здатності міокарда та перебігу НС. Достовірно найбільш виражена позитивна динаміка вищеперерахованих показників спостерігалась у жінок зі статусом курця.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з НС жінок зі статусом курця (IA, IB) виявляють найбільш виражені порівняно з жінками-некурцями з НС (IIA, IIB) розлади ліпідного обміну (зниження рівня ХС ЛПВЩ, АпоА1 та підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, АпоВ, співвідношення АпоВ/АпоА1), виражену ендотеліальну дисфункцію (зниження активності eNOS і підвищений рівень ET-1), високу активність процесів вільнорадикального окиснення (МДА та ЦП) та системного запалення (підвищення рівнів СРП та ФГ, найнижчий рівень TGF-β₂), що свідчить про виражені порушення ліпідного обміну та дисбаланс у системі про- та антиоксидантного захисту, що є наслідком тривалої дії тютюнового диму.

2. Включення кверцетину до стандартної терапії пацієнок з НС дозволяє суттєво покращити ліпідний обмін і стан функції ендотелію, знизити активність системного запалення і вільнорадикального окиснення, що прискорює процеси відновлення загальної та регіональної скоротливості міокарда. Найбільш виражена позитивна динаміка перелічених показників спостерігалася в осіб зі статусом курця.

3. У жінок-курців застосування кверцетину в схемі стандартного лікування НС дозволяє суттєво покращити її перебіг, знизити частоту ускладнень (рецидиви больового синдрому – на 33,3 %, порушення ритму і провідності – на 55,5 %) та скоротити середню тривалість госпіталізації в курців – на 1,5 доби.

Solomenchuk T. M., Doctor of Medical Science, Professor

Bedzay A. O., Postgraduate student of internal medicine

Lutska V. L., postgraduate student

Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduated Education, D. Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Optimization of female patients with unstable angina treatment depending on their smoking status

ABSTRACT

AIM. To study the efficacy of quercetin in a complex of standard treatment of unstable angina (UA) in women with and without a smoker's status based on analysis of the dynamics of clinical course, general and segmental left ventricular, lipid and carbohydrate metabolism, systemic inflammation, endothelial dysfunction markers and lipids oxidation.

MATERIALS AND METHODS. We examined 94 women with UA (average age 55.65 ± 2.14 years) who had inpatient treatment of UA. Depending on the status of the smoker and the additional cytoprotective therapy appointment, the patients were divided into 4 subgroups: IA subgroup – smokers ($n = 30$, average age 52.87 ± 2.55 years) and IIA subgroup – non-smoking women ($n = 24$, average age 56.93 ± 3.08 years), who in combination with optimal medication therapy, additionally received quercetin; IB subgroup-smoker women ($n = 23$, average age 53.45 ± 2.97 years) and IIB subgroup – non-smoking women ($n = 17$, mean age 57.76 ± 3.23 years) who received only standard optimal medication therapy complex. Patients with IA and IIA subgroups since the first hour of hospitalization were prescribed quercetin intravenously in a dose of 0.5 g in 50 ml of physiological saline twice daily for 5 days with a switch to a single administration for the next 5 days. The dynamics of changes in lipid, carbohydrate, purine metabolism, endothelial dysfunction, systemic inflammation and LPO and Echo were determined on the 10th day of treatment.

RESULTS. Compared to women without smoking status, in smokers, during the manifestation period, 10–20 % the higher average systolic (SBP) and pulse blood pressure (PBP) were noted, more severe lipid metabolism and endothelial dysfunction, higher activity of free radical oxidation processes (decreased activity of eNOS and elevated levels of ET-1, MDA and CPR), and systemic inflammation were observed.

Adding quercetin to standard therapy in smoking patients with UA significantly accelerates the processes of lowering proatherogenic changes in lipid metabolism, LDL activity and proinflammatory factors (in 1.4–1.7 times), promotes faster recovery of endothelial function comparing to

smokers receiving only baseline therapy, and in comparison with non-smokers, who additionally received quercetin (IIA). The analysis of 10-day dynamics (Δ) of TGF- β_2 levels also revealed a more intensive (1.5–1.7 times) increase in their values in subclasses of quercetin, especially in the IA subgroup (15.3 % (IA) versus 8.0 % (IB) and 5.0 % (IIA), $p < 0.05$). At the same time, in the subgroups of non-smoking women (IIA and IIB), the less pronounced dynamics of this indicator was observed (5.0 % (IIA) versus 3.4 % (IIB), $p < 0.05$). The analysis of main indicators dynamics of general and regional myocardial contractility showed that exit fraction of left ventricular increased in patients of all subgroups, but its increase for the 10th day was the highest in the IA and IIA subgroups, which was significantly higher on 48.1–62.1 % than the similar indicators in the subgroups IB and IIB (8.7 % (IA) and 5.4 % (IIA) versus 3.3 % (IB) and 2.8 % (IIB), $p < 0.05$). The average values of degree of violation of local contractility and asynchrony index, which are the main indicators of regional contractility, decreased significantly (by 21.7 %, 5.6 % ($p < 0.05$) in the IA subgroup, 15.5 %, 7.7 % ($p < 0.05$) in IIA subgroup), compared to women who did not receive medication (OR – by 11.2 %, 2.4 % ($p < 0.05$), IIB – 10.8 %; 5.2 % ($p < 0.05$)). In female smokers (IA subgroup), the use of quercetin in the standard treatment of UA, can significantly improve its course, reduce the frequency of complications (relapse of pain syndrome – 33.3 %, rhythm and conductivity – by 55.5 %) and reduce the average terms of hospitalization in smokers to 1.5 days.

CONCLUSIONS. Including quercetin into standard therapy of patients with UA can significantly improve lipid metabolism and endothelial function, reduce the activity of systemic inflammation and free radical lipid oxidation, which accelerates the processes of restoring general and regional myocardial contractility, reduces the risk of complications (rhythm and conduction disorders, relapses of pain syndrome, etc.) and reduces the length of hospitalization. The most pronounced positive dynamics of these indicators were observed in patients with a smoker status.

KEYWORDS: smoker status females, unstable angina pectoris, treatment, quercetin.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:916–47.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000351>
2. The Behavioral Risk Factor Surveillance System [Internet]. New York: New York State; c2018. Department of Health: Report No. 1802. Available from: https://health.ny.gov/statistics/brfss/reports/docs/1802_brfss_smoking.pdf
3. Нетяженко ВЗ, Барна ОМ. Ішемічна хвороба серця у жінок: особливості факторів ризику. *Український кардіологічний журнал*. 2003;2:17–24.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM,

Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4): e38–e360.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>

5. Слєпченко НС. Паління та кардіопульмональна патологія: вплив на виникнення, перебіг та прогноз. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2013;17(1):263–7.

6. Costauho VS, Oliveira LS, Pinheiro HP, Oliveira HCF, de Faria EC. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study a Brazilian population. *BMC Public Health*. 2001;1:3.

<https://doi.org/10.1186/1471-2458-1-3>

7. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, for the Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 2013;381:133–41.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61720-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61720-6)

8. Hennekens CH. Risk factors for coronary heart disease in women. *Cardiol Clin*. 1998;16(1):1–8.

9. Mamun AA, Peeters A, Barendregt J, Willekens F, Nusselder W, Bonneux L; NEDCOM, The Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Smoking decreases the duration of life lived with and without cardiovascular disease: a life course analysis of the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2004;25(5):409–15.

<https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.12.015>

10. Ещенко КН, Жадан АВ, Шустваль НФ. Сердечно-сосудистая система и курение. Ліки України. 2013;4(170):12–7.

11. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *American Heart Journal*. 1991;121(4 Pt 1):1244–63.

12. Chhabra N. Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis. *Internet Journal of Medical Update*. 2009;4(1):33–41.

13. Соломенчук ТМ, Бєдзай АО, Процько ВВ. Особливості морфо-функціонального стану коронарного кровообігу у жінок-курців з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX, Cz. II:321–6.

14. Мойбенко А. Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда. Вісник фармакології та фармації. 2007;5:38–47.

15. Чекман ИС, Горчакова НА, Французова СБ, Минцер ВО. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты. Український медичний часопис. 2003;XI–XII, № 6(38):18–25.

16. Пархоменко АН, Кожухов СН. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии. Ліки України. 2000;7–8:2–11.

17. Мойбенко АА, Пархоменко АН, Кожухов СН. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с елевацией сегмента ST. Журнал АМН України. 2003;9(2):361–70.

18. Пашевін ДО, Досенко ВЄ, Биць ЮВ, Мойбенко ОО. Антиатерогенний ефект корвітину: вплив на протеасому активність в аорті, серці та клітинах крові. Фізіол. журн. 2009;55(4):50–7.

-
19. Мамчур ВЙ, Шаламай АС, Старченко МГ та ін. Використання нових лікарських форм кверцетину для профілактики дексорубіцинової кардіоміопатії в експерименті. Медичні перспективи. 2005; X(4):4–8.
20. Савченкова ЛВ, Афонина ТВ, Оглоблина МВ. Окислительный гомеостаз при экспериментальной сердечной недостаточности: эффективность липосомальной формы кверцетина в комбинации с ацелизином. Кровообіг та гемостаз. 2006;4:52–6.
21. Виничук СМ. Новые аспекты нейропротекции в острый период ишемического инсульта. Практична ангіологія. 2010;4(33):31–8.
22. Вірстюк ОА, Герасимчук РД. Клінічна ефективність комплексної терапії гострого ішемічного інсульту на тлі метаболічного синдрому із застосуванням препарату кверцетину «Корвітин». Український неврологічний журнал. 2011;3:18–29.
23. Кузнецова СМ, Егорова МС, Скрипченко АГ. Клинические аспекты применения кверцетина у больных, перенесших ишемический инсульт. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. 2014;2(3): 34–40.
24. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007;28:1598–660.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm161>
25. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST : Наказ МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164. Київ; 2016.
26. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 809–61.
27. Горячковский АМ. Клиническая биохимия. Одесса : Астропринт, 1998. С. 348–352, 354–356, 370–372, 451–454.
28. Chromy V, Konecna H, Jedlickova R, et al. Nitric oxide and oxidative stress. *Biochem. Clin. Bohemoslov*. 1986;15:327.
29. Колб ВГ, Камышников ВС. Справочник по клинической химии. Минск; 1982. С. 97–100.
30. Коробейникова ЭН. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1989;7:8–10.
31. Willerson JT, Kereikes DJ. Endothelial dysfunction. *Circulation*. 2003;108:2060–1.
32. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004;109(23):20–6.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000131514.71167.2e>
33. Лутай МИ, Голикова ИП, Слободской ВА. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. Український кардіологічний журнал. 2007;5:37–47.
34. Aihara K, Ikeda Y, Yagi S, Akaike M, Matsumoto T. Transforming Growth Factor- β 1 as a Common target molecule for development of cardiovascular diseases, renal insufficiency and metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2010;2011:175381.
<https://doi.org/10.4061/2011/175381>
35. Annex BH, Simons M. Growth factor-induced therapeutic angiogenesis in the heart: protein therapy. *Cardiovasc Res*. 2005;65(3):649–55.
36. Петрова ИВ, Аль-Табіб ММ, Фархутдинов РР. Изменение процессов свободнорадикального

окисления под действием табачного дыма *in vitro* и *in vivo*. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(6):165–7.

37. Argmann CA, Van Den Diepstraten CH, Sawyez CG, et al. Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):2011–8.

38. Заремба ЄХ, Капустинський ОО, Капустинська ОС. Вплив факторів ризику на метаболізм сполучної тканини у хворих з нестабільною стенокардією. *Семейная медицина.* 2017;2:90–3.

REFERENCES

1. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:916–47.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000351>

2. The Behavioral Risk Factor Surveillance System [Internet]. New York: New York State; c2018. Department of Health: Report No. 1802. Available from: https://health.ny.gov/statistics/brfss/reports/docs/1802_brfss_smoking.pdf

3. Netiazhenko VZ, Barna OM. [Ischemic heart disease in women: peculiarities of risk factors]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal.* 2003;2:17–24. (in Ukrainian).

4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38–e360.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>

5. Slepchenko NS. [Smoking and cardiopulmonary pathology: influence on occurrence, course and prognosis]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu.* 2013;17(1):263–7. (in Ukrainian).

6. Costauho VS, Oliveiro LS, Pinheiro HP, Oliveira HCF, de Faria EC. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study a Brazilian population. *BMC Public Health.* 2001;1:3.

<https://doi.org/10.1186/1471-2458-1-3>

7. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, for the Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013;381:133–41.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61720-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61720-6)

8. Hennekens CH. Risk factors for coronary heart disease in women. *Cardiol Clin.* 1998;16(1):1–8.

9. Mamun AA, Peeters A, Barendregt J, Willekens F, Nusselder W, Bonneux L; NEDCOM, The Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Smoking decreases the duration of life lived with and without cardiovascular disease: a life course analysis of the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2004;25(5):409–15.

<https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.12.015>

10. Yeshchenko KN, Zhadan AV, Shustval NF. [Cardiovascular system and smoking]. *Liky Ukrainy*. 2013;4(170):12–9. (in Russian).
 11. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *American Heart Journal*. 1991;121(4 Pt 1):1244–63.
 12. Chhabra N. Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis. *Internet Journal of Medical Update*. 2009;4(1):33–41.
 13. Solomenchuk TM, Bedzay AO, Protsko VV. [The features of a functional state of the coronary circulation in women-smokers with non ST elevation acute coronary syndrome]. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX, Cz. II:321–6. (in Ukrainian).
 14. Moibenko A. [Pathogenetic rationale for the efficacy of a new domestic cardioprotector Corvitin (water-soluble quercetin) in acute myocardial infarction]. *Visnyk farmakologii ta farmatsii*. 2007;5:38–47. (in Russian).
 15. Chekman IS, Gorchakova NA, Frantsuzova SB, Mintser VO. [Cardioprotectors – clinical and pharmacological aspects]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2003;XI–XII, № 6(38):18–25. (in Russian).
 16. Parkhomenko AN, Kozhukhov SN. [Clinical efficacy of the intravenous form of quercetin in patients with acute myocardial infarction during thrombolytic therapy: implementation of the open coronary artery concept]. *Liky Ukrainy*. 2000;7–8:2–11. (in Russian).
 17. Moibenko AA, Parkhomenko AN, Kozhukhov SN. [Efficacy of water-soluble form of quercetin (corvitin) in treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation]. *Zhurnal AMN Ukrainy*. 2003;9(2): 361–70. (in Russian).
 18. Pashevin DO, Dosenko VE, Byts YuV, Moibenko AA. [Antiatherogenic property of korvitin: effect on proteasome activity in aorta, heart and blood cells]. *Fiziol. zhurn*. 2009;55(4):50–7. (in Ukrainian).
 19. Mamchur VI, Shalamai AS, Starchenko MH, et al. [Use of new dosage forms of quercetin to prevent dexorabacin cardiomyopathy in the experiment]. *Medychni perspektyvy*. 2005;X(4):4–8. (in Ukrainian).
 20. Savchenkova LV, Afonina NV, Ogloblina MV. [Oxidizing homeostasis by experimental heart failure: effectiveness of liposome form of Quercetinum and Acelysinum]. *Circulation and haemostasis*. 2006;4: 52–6. (in Russian).
 21. Vinichuk SM. [New aspects of neuroprotection in acute ischemic stroke]. *Praktychna anhiolohiia*. 2010;4(33):31–8. (in Russian).
 22. Virstiuk OA, Herasymchuk RD. [Clinical efficacy of complex therapy of acute ischemic stroke against metabolic syndrome with the use of quercetin Corvitin]. *Ukrainian Neurological Journal*. 2011;3:18–29. (in Ukrainian).
 23. Kuznetsova SM, Yegorova MS, Skripchenko AG. [Clinical aspects of quercetin use in patients undergoing ischemic stroke]. *Zhurnal nevrolohii im. B. M. Mankovskoho*. 2014;2(3):34–40. (in Russian).
 24. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007;28:1598–660.
- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm161>
25. Unified clinical protocols of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and rehabilitation “Non-ST elevation acute coronary syndrome” Order, 164 Ukr. (2016). (in Ukrainian).
 26. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999.

p. 809–61.

27. Goryachkovskiy AM. [Clinical Chemistry]. Odessa; 1998. p. 348–352, 354–356, 370–372, 451–454. (in Russian).

28. Chromy V, Konecna H, Jedlickova R, et al. Nitric oxide and oxidative stress. *Biochem. Clin. Bohemoslov.* 1986;15:327.

29. Kolb VG, Kamyshnikov VS. [Clinical Chemistry Handbook]. Minsk; 1982. p. 97–100. (in Russian).

30. Korobeïnikova EN. [Modification of the determination of lipid peroxidation products in a reaction with thiobarbituric acid]. *Lab Delo.* 1989;(7):8–10. (in Russian).

31. Willerson JT, Kereiakes DJ. Endothelial dysfunction. *Circulation.* 2003;108:2060–1.

32. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation.* 2004;109(23):20–6.

<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000131514.71167.2e>

33. Lutay MI, Golikova IP, Slobodskoy VA. [The role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal.* 2007;5:37–47. (in Russian).

34. Aihara K, Ikeda Y, Yagi S, Akaike M, Matsumoto T. Transforming Growth Factor- β 1 as a Common target molecule for development of cardiovascular diseases, renal insufficiency and metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2010;2011:175381.

<https://doi.org/10.4061/2011/175381>

35. Annex BH, Simons M. Growth factor-induced therapeutic angiogenesis in the heart: protein therapy. *Cardiovasc Res.* 2005;65(3):649–55.

36. Petrova IV, Al-Tabib MM, Farkhutdinov RR. [Change of free radical oxidation processes under the influence of tobacco smoke in vitro and in vivo]. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana.* 2013;8(6):165–7. (in Russian).

37. Argmann CA, Van Den Diepstraten CH, Sawyez CG, et al. Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):2011–8.

38. Zaremba EH, Kapustynskyy OO, Kapustynska OS. [The metabolism of connective tissue risk factors effect in patients with unstable angina]. *Semeynaya meditsina.* 2017;2:90–3. (in Ukrainian).

Стаття надійшла в редакцію 05.11.2018 р.