

УДК 616.13 - 08 : 615.225.3 : 612.13

О. В. Коркушко<sup>1</sup>, Є. М. Горбань<sup>1</sup>, О. В. Бондаренко<sup>1</sup>✉, І. А. Антонюк-Щеглова<sup>1</sup>,  
С. С. Наскалова<sup>1</sup>, О. В. Паршиков<sup>2</sup>, Н. О. Утко<sup>1</sup>, А. В. Гавалко<sup>1</sup>, В. Б. Шатило<sup>1</sup>, Г. В. Дужак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,  
вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», вул. Антона Цедіка,  
14, м. Київ, 02000, Україна

## ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН (КЛІНІКО- ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

**Мета.** В експерименті дослідити вплив кверцетину на NO-залежні реакції ізольованих судин за участі ендотелію і периваскулярної жирової тканини (ПВЖТ) після одноразового рентгенівського опромінення щурів у сублетальній дозі. У клінічному дослідженні вивчити вплив тривалого застосування кверцетину на функціональний стан ендотелію мікросудин у хворих літнього віку з метаболічним синдромом.

**Матеріал та методи.** Експериментальні дослідження проведені на фрагментах судин, отриманих від дорослих щурів-самців (7–8 міс.) контрольної групи, у тварин, які зазнали одноразового рентгенівського опромінення у дозі 7 Гр, та опромінені у такій же дозі тварин, які упродовж 14 діб тричі на тиждень отримували перорально кверцетин із розрахунку 10 мг/кг маси тіла. Фрагменти торакального відділу аорти (ТА) і мезентеріальної артерії (МА) очищували від периваскулярної жирової тканини (ПВЖТ-) або залишали неочищеними (ПВЖТ+), а потім розрізали на кільця (до 2 мм). Вимірювали амплітуду скорочення кілець ТА і МА під дією фенілефрину (PE,  $3 \times 10^{-6}$  М), амплітуду скорочення кілець ТА і МА в присутності конкурентного блокатора NO-синтази метилового ефіру N-нітро-L-аргініну (NA,  $10^{-5}$  М), амплітуду розслаблення кілець ТА і МА у присутності N-ацетилцистеїну (АЦ,  $10^{-4}$  М). У клінічному дослідженні обстежені 110 хворих з критеріями МС згідно з АТР III (2001). Пацієнти основної групи упродовж 3 міс. отримували кверцетин того ж виробника, 80 мг тричі на добу, хворі контрольної групи отримували плацебо.

**Результати.** Одноразове R-опромінення порушує регуляцію скоротливої функції ТА та МА, про що свідчать зміни скоротливих реакцій ізольованих фрагментів цих судин у відповідь на дію вазоактивних сполук. Курсове застосування кверцетину у опроміненіх щурів призводить до нормалізації скоротливих і дилататорних реакцій судин за рахунок часткової корекції метаболізму NO в ендотелії та ПВЖТ. У більшості хворих (69 %), які отримували кверцетин, при проведенні проби з постоклюзивною гіперемією відмічено статистично значуще збільшення максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку і тривалості періоду відновлення до початкового рівня, що свідчить про покращення вазомоторної функції ендотелію мікросудин.

**Висновки.** Курсове застосування кверцетину покращує функціональний стан ендотелію мікросудин у людей літнього віку з метаболічним синдромом, нормалізує скоротливі і дилататорні реакції судин у опроміненіх щурів за рахунок часткової корекції метаболізму NO в ендотелії та ПВЖТ.

**Ключові слова:** рентгенівське опромінення, кверцетин, ізольовані судини, ендотелій, периваскулярна жирова тканина, метаболічний синдром, функціональний стан ендотелію.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 20120. Вип. 25. С. 321–337. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-321-337*

✉ Бондаренко Олена Володимирівна, e-mail: elena\_bondarenko@ukr.net

O. V. Korkushko<sup>1</sup>, E. M. Gorban<sup>1</sup>, O. V. Bondarenko<sup>1</sup>✉, I. A. Antonyuk-Shcheglova<sup>1</sup>,  
S. S. Naskalova<sup>1</sup>, O. V. Parshykov<sup>2</sup>, N. O. Utko<sup>1</sup>, A. V. Gavalko<sup>1</sup>, V. B. Shatilo<sup>1</sup>, G. V. Duzhak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Enterprise «Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», 67 Vyshgorodska St.,  
Kyiv, 04114, Ukraine

<sup>2</sup>State Enterprise «Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS of Ukraine», 14 Antona Tsedika St.,  
Kyiv, 02000, Ukraine

## APPLICATION OF QUERCETIN FOR CORRECTION OF THE IMPAIRMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENDOTHELIUM OF VESSELS (CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)

**Objective:** in the experiment, to investigate the effect of Quercetin on the NO-dependent reactions of isolated vessels involving endothelium and perivascular adipose tissue (PVAT) after a single X-ray irradiation of rats at a sub-lethal dose. In a clinical study, to investigate the effect of long-term use of Quercetin on the functional state of the microvascular endothelium in the elderly patients with metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** Experimental studies were performed on vascular fragments obtained from adult male rats (7–8 months) of the control group, in animals exposed to a single R-irradiation at a dose of 7 Gy and animals irradiated in the same dose, which received Quercetin orally for 14 days three times a week based on 10 mg/kg body weight. Fragments of the thoracic aorta (TA) and mesenteric artery (MA) were cleaned of perivascular adipose tissue (PVAT-) or left uncleaned (PVAT+), and then were cut into rings (up to 2 mm). The amplitude of the contraction of the rings TA and MA under the influence of phenylephrine (PE,  $3 \times 10^{-6}$  M), the amplitude of the contraction of the rings TA and MA in the presence of a competitive blocker of NO-synthase methyl ester of N-nitro-L-arginine (L-NAME,  $10^{-5}$  M), the amplitude of relaxation of the rings TA and MA in the presence of N-acetylcysteine (NAC,  $10^{-4}$  M) were measured. The clinical study examined 110 patients with MS criteria in accordance with ATP III (2001). Patients in the main group for 3 months received Quercetin from the same manufacturer, 80 mg three times a day, patients in the control group received placebo.

**Results.** Single R-irradiation disrupts the regulation of the contractile function of TA and MA, which is evidenced by changes in the contractile reactions of isolated fragments of these vessels as a response to the action of vasoactive compounds. Course use of Quercetin in irradiated rats leads to the normalization of contractile and dilatory vascular responses due to partial correction of NO metabolism in the endothelium and PVAT. For the majority of patients (69 %) who received Quercetin, a post-occlusive hyperemia test showed a statistically significant increase of maximal volumetric velocity of the skin blood flow rate and duration of the recovery period to the baseline, which indicates about improvement of vasomotor vascular endothelial function.

**Conclusions.** Course use of Quercetin improves the functional state of the microvascular endothelium among the elderly people with MS, normalizes contractile and dilatory vascular responses in irradiated rats due to partial correction of NO metabolism in the endothelium and PVAT.

**Key words:** X-ray irradiation, Quercetin, isolated vessels, endothelium, perivascular adipose tissue, metabolic syndrome, functional state of endothelium.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2020;25:321-337. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-321-337*

### ВСТУП

Відомо про підвищення темпу старіння організму за умов впливу таких ендогенних чинників ризику як інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемія, надмірна маса тіла, порушена толерантність до вуглеводів, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія [1, 2]. Промоторний вплив на процес старіння проявляють несприятливі чинники навколишнього середовища,

### INTRODUCTION

It is known about increasing the rate of aging of the body under the influence of such endogenous risk factors as insulin resistance (IR), hyperinsulinemia, overweight, impaired carbohydrate tolerance, dyslipidemia, hypertension [1, 2]. The promoter influence on the aging process is shown by adverse environmental factors,

✉ Olena V. Bondarenko, e-mail: elena\_bondarenko@ukr.net

до яких відносять, зокрема, іонізуюче випромінювання (ІВ) [3].

Визначеною мішенню ушкоджуючої дії радіаційного фактору є ендотелій судин, який синтезує різні вазоактивні медіатори, в першу чергу, оксид азоту (NO) [4]. Важливим показником вазомоторної функції ендотелію є ендотеліозалежна вазодилатація, яка порушується у хворих з ішемічною хворобою серця [5], гіпертонічною хворобою [6], у пацієнтів з різними факторами ризику, зокрема, ІР [7]. Ендотеліальна дисфункція за умов впливу ІВ пов'язана з хронічним запаленням, пошкодженням тканин (фіброзом, атеросклерозом), тривалою нестачею NO. Неспроможність ендотелію продукувати і депонувати NO у потрібній кількості є одним із найбільш відомих довгострокових наслідків радіаційного ушкодження серцево-судинної системи [8, 9].

Важливу роль в регуляції продукції NO, розвитку хронічного запалення і ендотеліальної дисфункції в патогенезі серцево-судинних захворювань відіграє периваскулярна жирова тканина (ПВЖТ), роль якої полягає у секреції речовин, необхідних для місцевої регуляції вазомоторного тону [10–12]. Разом з тим доведено, що ПВЖТ виконує захисну функцію – зменшує продукцію супероксид-аніону ( $O_2^-$ ), підвищує біодоступність NO у судинній стінці, локально стимулює активність eNOS в ендотелії, чинить сильний протизапальний ефект шляхом продукування протизапальних цитокінів, пригнічує продукцію ростових факторів, які здатні викликати ремоделювання судинної стінки тощо [12, 13].

Порушення взаємодії ПВЖТ з клітинами стінки кровоносних судин (аорти, мезентеріальної артерії, коронарних судин серця) були визначені в якості провідних чинників розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ожиріння, діабету, проте особливості впливу радіаційного фактору на стан фізіологічної активності ПВЖТ остаточно не з'ясовані [14–16].

Актуальним завданням, враховуючи вищевказане, є пошук сполук які запобігають або зменшують ступінь розвитку ендотеліальної дисфункції. Одними із таких є сполуки, які відносяться до класу біофлавоноїдів, зокрема, біофлавоноїд кверцетин.

Ключовою властивістю кверцетину є його антиоксидантна активність, тобто здатність інактивувати вільні радикали та інгібувати процеси перекисного окиснення ліпідів, білків, нуклеїнових кислот та інших сполук [17–19].

Кверцетин діє на мембранотропні ферменти і, перш за все, на 5-ліпооксигеназу, що призводить до гальмування синтезу лейкотрієнів LTC<sub>4</sub> і LT<sub>B4</sub>, зни-

which include, in particular, ionizing radiation (IR) [3].

The target of the damaging effect of radiation factor is the vascular endothelium, which synthesizes various vasoactive mediators, primarily nitric oxide (NO) [4]. An important indicator of vasomotor function of the endothelium is endothelium-dependent vasodilation, which is impaired in patients with coronary heart disease [5], hypertension [6], in patients with various risk factors, in particular, InR [7]. Endothelial dysfunction under the influence of InR is associated with chronic inflammation, tissue damage (fibrosis, atherosclerosis), prolonged lack of NO. The inability of the endothelium to produce and deposit NO in the right amount is one of the most well-known long-term consequences of radiation damage to the cardiovascular system [8, 9].

An important role in the regulation of NO production, the development of chronic inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases is played by perivascular adipose tissue (PVAT), whose role is to secrete substances necessary for local regulation of vasomotor tone [10–12]. However, PVAT has been proven to perform a protective function – reduces the production of superoxide anion ( $O_2^-$ ), increases the bioavailability of NO in the vascular wall, locally stimulates eNOS activity in the endothelium, has a strong anti-inflammatory effect by producing anti-inflammatory cytokines that inhibit the production of growth factors, that are able to cause remodeling of the vascular wall, etc. [12, 13].

Violations of the interaction of PVAT with blood vessel wall cells (aorta, mesenteric artery, coronary arteries of the heart) were identified as leading factors in the development of atherosclerosis, hypertension, obesity, diabetes, but the effects of radiation on the physiological activity of PVAT are not definitively clarified [14–16].

The actual task, given the above, is to find compounds that prevent or reduce the level of development of endothelial dysfunction. Some of these are compounds that belong to the class of bioflavonoids, in particular, the bioflavonoid quercetin.

A key property of Quercetin is its antioxidant activity, that is the ability to inactivate free radicals and inhibit the peroxidation of lipids, proteins, nucleic acids and other compounds [17–19].

Quercetin influences on membraneotropic enzymes and, first of all, on 5-lipoxygenase, which leads to inhibition of the synthesis of leukotrienes

ження завдяки цьому активності запального процесу. Поряд з цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень NO в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію, антиоксидантні, нейромодулюючі властивості. Результати попередніх досліджень засвідчили ефективність кверцетину щодо корекції порушення ендотеліальних реакцій судин у щурів, які зазнали радіаційного опромінення у високих дозах [20].

## МЕТА

Метою експериментальної частини роботи було дослідити вплив кверцетину на відновлення NO-залежних реакцій судин за участі ендотелію і ПВЖТ у щурів після одноразового рентгенівського опромінення (R-опромінення) у сублетальній дозі (R, 7 Гр). Зокрема, порівнювали скоротливі і дилататорні реакції ізольованих фрагментів торакальної аорти (ТА) і мезентеріальної артерії (МА) контрольних і опромінених тварин, а також опромінених тварин, які отримували препарат кверцетину.

В клінічній частині дослідження вивчали вплив тривалого курсового застосування кверцетину на функціональний стан ендотелію мікросудин у хворих літнього віку з метаболічним синдромом (МС).

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальне дослідження проведено на 24 дорослих щурах-самцях масою 220–250 г, (поголів'я віварію ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»). Тварин розподілили на 3 групи: контрольні щури (група К, n = 8); щури, опромінені за допомогою рентгенівського апарату РУМ-17 (РФ) одноразово у дозі 7 Гр (група R, n = 8); опромінені в такій же дозі щури, яким перорально вводили упродовж 2 тижнів кверцетин (препарат «Квертин» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») починаючи з дня опромінення тричі на тиждень з розрахунку 10 мг/кг маси тіла (група R + Кв, n = 8). Евтаназію тварин проводили під CO<sub>2</sub>-наркозом [21]. Усі процедури з тваринами виконували відповідно до правил поводження і захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях [22].

Відразу після евтаназії у щурів видаляли торакальний відділ аорти (ТА) і мезентеріальну артерію (МА), які зберігали в охолодженому розчині Кребса такого складу (мМ): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,0 MgCl<sub>2</sub>, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 6,5 глюкози, pH 7,4 підтримували за допомогою газової суміші 5 % CO<sub>2</sub> / 95 % O<sub>2</sub>. Ізольовані фрагменти ТА і МА очищували від перивас-

LTC<sub>4</sub> and LTB<sub>4</sub>, thereby reducing the activity of the inflammatory process. At the same time, Quercetin dose-dependently increases the level of NO in endothelial cells, which explains its cardioprotective effect, antioxidant, neuromodulatory properties. The results of previous studies signify the effectiveness of Quercetin in the correction of endothelium-dependent vascular reactions in rats exposed to high doses of radiation [20].

## OBJECTIVE

The objective of the experimental part of the study was to investigate the effect of Quercetin on the restoration of NO-dependent vascular reactions involving endothelium and PVAT in rats after a single X-ray (R-irradiation) in a sublethal dose (R, 7 Gy). In particular, we compared the contractile and dilatory reactions of isolated fragments of the thoracic aorta (TA) and mesenteric artery (MA) of control and irradiated animals, as well as in irradiated animals treated with Quercetin.

In the clinical part of the study we examined the effect of long-term use of Quercetin on the functional state of the microvascular endothelium of the elderly patients with MS.

## MATERIALS AND METHODS

The experimental study was performed on 24 adult male rats weighing 220–250 g (livestock vivarium State Institution «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine»). Animals were divided into 3 groups: control rats (group C, n = 8); rats irradiated with an X-ray by machine RUM-17 (RF) once at a dose of 7 Gy (group IR, n = 8); rats, irradiated in the same dose, which were orally administered for 2 weeks Quercetin (drug «Quertin» manufactured by PJSC SPC «Borschagovsky chemical pharmaceutical plant») starting from the day of irradiation three times a week based on 10 mg/kg body weight (group IR + Q, n = 8). Euthanasia of animals was held under CO<sub>2</sub> anesthesia [21]. All procedures with animals were performed in accordance with the rules of treatment and protection of vertebrates used in experimental studies [22].

Immediately after euthanasia in rats, the TA and the MA have been removed and were kept in a chilled Krebs solution of the following composition (mM): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,0 MgCl<sub>2</sub>, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 6,5 glucose, pH 7,4 and was maintained with a gas mixture of 5 % CO<sub>2</sub> / 95 % O<sub>2</sub>. Isolated fragments of TA and MA

кулярної жирової і сполучної тканини (ПВЖТ-) або залишали неочищеними (ПВЖТ+), розрізали на кільця (до 2 мм). Кільця розміщували у проточній камері (1 мл) з розчином Кребса (35 °C) і розтягували на металевих гачках з попереднім навантаженням до 1 г (10 мН). Скоротливу активність кілець МА і ТА реєстрували в ізометричному режимі за допомогою тензодатчиків (ФТК-0.1, С.К.К., Україна), використовуючи адаптер LabTrax 4-CDA (WPI, США) та програмне забезпечення DataTrax 2 (WPI, США).

Дослідження проводили на фрагментах судин після стабілізації їхньої скоротливої активності протягом 40–60 хв. Максимальну відповідь під дією 60 мМ КСІ у розчині Кребса приймали за 100 % у подальших розрахунках амплітуди скорочень (% КСІ).

Реакції кілець МА і ТА досліджували згідно наступних експериментальних протоколів. По-перше, вимірювали амплітуду скорочення кілець під дією фенілефрину (РЕ,  $3 \cdot 10^{-6}$  М) в присутності індометацину ( $10^{-5}$  М), який додавали для уникнення впливу вазоактивних простаноїдів. По-друге, вимірювали рівень скорочення кілець, попередньо скорочених фенілефрином (% РЕ), в присутності конкурентного блокатора NO-синтази метилового ефіру N-нітро-L-аргініну (НА,  $10^{-5}$  М); потім вимірювали рівень розслаблення кілець під дією N-ацетилцистеїну (АЦ,  $10^{-4}$  М), як засобу вилучення NO з клітинного депо [23].

В роботі використовували солі кваліфікації х. ч. і ч. д. а. вітчизняного виробництва. фенілефрин (РЕ), індометацин (ІМ), метиловий ефір N-нітро-L-аргініну (НА, L-NAME), N-ацетилцистеїн (АЦ) – виробництва Sigma (США).

Клінічне дослідження проводили відповідно до законів України та принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Програма обстеження, інформація для пацієнта та форма інформованої згоди були погоджені комісією з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол від 17 червня 2016 р. № 11). В дослідження були відібрані чоловіки і жінки вікової групи 60–74 років з проявами МС, які дали письмову згоду на участь в дослідженні.

Відібрані таким чином 110 хворих, які відповідали критеріям МС згідно з рекомендаціями АТР III (2001) [24] та не мали тяжкої клінічної патології з боку інших органів і систем (неконтрольована артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гостре порушення мозкового кровообігу, вроджені та набуті вади

were cleaned from perivascular adipose and connective tissue (PVAT-) or left uncleaned (PVAT+), were cut into rings (up to 2 mm). The rings were placed in a flow chamber (1 ml) with Krebs solution (35 °C) and stretched on the metal hooks with a preload of up to 1 g (10 mN). The contractile activity of MA and TA rings was recorded in isometric mode using strain gauges (FTK-0.1, S.K.K., Ukraine) using a LabTrax 4-CDA adapter (WPI, USA) and DataTrax 2 software (WPI, USA).

The study was performed on fragments of blood vessels after stabilization of their contractile activity during 40–60 minutes. The maximal response under the action of 60 mm KCl in Krebs solution was taken as 100 % for the further calculations of the amplitude of contractions (% KCl).

Reactions of the MA and TA rings were investigated according to the following experimental protocols. Firstly, the amplitude of ring contraction was measured under the action of phenylephrine (PE,  $3 \cdot 10^{-6}$  M) in the presence of indomethacin ( $10^{-5}$  M), added to avoid the influence of vasoactive prostanoids. Secondly, the level of contraction of rings that were previously contracted with phenylephrine (% PE) was measured in the presence of a competitive NO-synthase blocker of N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME,  $10^{-5}$  M); then the level of relaxation of rings under the action of N-acetylcysteine (NAC,  $10^{-4}$  M) was measured, as a means of extracting NO from the cell depot [23].

The salts were used in this study manufactured by Chemlaborreactiv (Ukraine), phenylephrine (PE), indomethacin (IM), N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), N-acetylcysteine (NAC) manufactured by Sigma (USA).

The clinical study was conducted in accordance with the laws of Ukraine and the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights. The examination program, information for the patient and the informed consent were approved by the ethics commission of the clinical department of the State Institution «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine» (Protocol No. 11 dated 17 June 2016). Men and women aged 60–74 years with manifestations of MS, who gave written consent to participate in the study were selected for the study.

Thus, 110 patients were selected who met the criteria of MS according to the recommendations of АТР III (report of 2001) [24] and did not have severe clinical pathology from other organs and systems (uncontrolled arterial hypertension, diabetes, acute cerebrovascular accident, congenital and

серця, помірна і тяжка ниркова недостатність, дифузні захворювання сполучної тканини), були розподілені порівну в основну та контрольну групи, шляхом використання методу конвертів, де рандомізаційний номер відповідає найменшому, ще нікому не присвоєному номеру. Як базисну терапію хворі обох груп приймали інгібітори АПФ, статини, ацетилсаліцилову кислоту (75–100 мг на добу), дози препаратів не змінювались упродовж місяця до включення в дослідження і упродовж всього дослідження. Пацієнти основної групи впродовж 3 міс. приймали кверцетин (препарат «Квертин», жувальні таблетки виробництва ПАТ «Борщагівський ХФЗ», по 80 мг (2 табл.) тричі на добу). Хворі контрольної групи упродовж 3 міс. отримували плацебо (2 табл. тричі на добу).

Для визначення об'ємної швидкості кровотоку в шкірі (ОШШК) застосовували методику лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ), яка дозволяє реєструвати зміни потоку крові в мікроциркуляторному руслі як в стані спокою, так і при функціональних пробах, що використовуються для визначення функціонального стану ендотелію судин.

В основі методу ЛДФ лежить вимірювання доплерівської компоненти в спектрі відображеного лазерного сигналу, який розсіюється на формених елементах крові (еритроцитах) в мікросудинах. Сигнал ЛДФ кількісно характеризує кровоток у мікросудинах (артеріолах, капілярах, венулах). ОШШК визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (компанія «Transonic Systems Inc», США). Стан вазомоторної функції ендотелію мікросудин визначали за методикою, запропонованою О. В. Коркушко та В. Ю. Лішневською [25]. Спочатку вимірювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку у початковому стані (ОШШКпоч). Потім проводили функціональну пробу із реактивною гіперемією, для створення якої впродовж трьох хвилин перетискали судини плеча манжетою, у якій тиск перевищував систолічний АТ обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) відбувається зростання кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин оксиду азоту. В цей період визначали показники максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШКмакс) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень (твідн). Чим вищі величини обох показників, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

acquired heart diseases, moderate and severe renal failure, connective tissue diffuse diseases), were divided equally into the main and control groups, using the method of envelopes, where the randomization number corresponds to the smallest, not yet assigned number. Patients of both groups received ACE inhibitors, statins, acetylsalicylic acid (75–100 mg per day) as a basic therapy, doses of drugs have not been change during the month before inclusion in the study and throughout the study. Patients of the main group for 3 months took Quercetin (drug «Quertin» chewable tablets manufactured by PJSC SPC «Borschagovsky chemical pharmaceutical plant»), 80 mg (2 tablets) three times a day. Patients in the control group for 3 months received a placebo (2 tablets three times a day).

Laser Doppler flowmetry (LDF) was used to determine volumetric velocity of the skin blood flow (SBFVV), which allows to record changes in blood flow in the microvasculature both at rest and in functional tests that are used to determine the functional state of the vascular endothelium.

The LDF method is based on the measurement of the Doppler component in the spectrum of the reflected laser signal, which is scattered on the formed blood elements (erythrocytes) in microvessels. The LDF signal quantitatively characterizes the blood flow in microvessels (arterioles, capillaries, venules). SBFVV was determined using a dual-channel laser Doppler flowmeter BLF-21D («Transonic Systems Inc», USA). The state of vasomotor function of the microvascular endothelium was determined by the method proposed by O.V. Korkushko and V.Y. Lishnevskaya [25]. At the beginning, the SBFVV at rest condition was measured (initial value). Then a functional test with reactive hyperemia was done, for the creation of which the vessels of the shoulder were squeezed for 3 minutes with a cuff in which the pressure exceeded the systolic blood pressure of the subject by 50 mm Hg. After the restoration of blood circulation (cessation of squeezing) there is an increase in blood supply to tissues due to vasodilation, that is caused by the secretion of nitric oxide by the endothelium of microvessels. During this period, the indices of the maximal SBFVV and the duration of the recovery period of SBFVV flow to the initial values (t relat.) were determined. The higher the values of both indices, the better the functional state of the microvascular endothelium.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v. 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [26]. При попередній обробці даних виявлено нормальний розподіл даних, що дозволило використовувати параметричні методи. Здійснювався розрахунок середніх арифметичних і похибки середнього. Статистична значущість результатів оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента. Достовірність результатів враховували при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Експериментальне дослідження

В першій серії експерименту досліджували скоротливі відповіді на фенілефрин (PE) фрагментів МА і ТА, ізольованих у шурів трьох експериментальних груп (рис. 1). Присутність ПВЖТ (ПВЖТ+) сприяла зниженню амплітуди PE-скорочення МА (% KCl) у групі контролю (К). Про це свідчить порівняння реакції на PE кілець МА з ПВЖТ і кілець МА без ПВЖТ:  $(108,9 \pm 8,2) \%$  і  $(154,5 \pm 12,2) \%$ , відповідно ( $p < 0,05$ ). Щодо кілець ТА, то їх реакція на PE була однаковою як за наявності ПВЖТ, так і без ПВЖТ:  $(83,7 \pm 6,7) \%$  і  $(89,4 \pm 9,0) \%$ , відповідно.

Судини, вилучені у опромінених шурів (група R), демонстрували протилежні реакції: зростання амплітуди скорочення у відповідь на введення фенілефрину у ПВЖТ+ кілець МА – до  $(144,8 \pm 9,6) \%$ , зменшення амплітуди скорочення у ПВЖТ- кілець МА – до  $(101,2 \pm 7,5) \%$ , зменшення амплітуди скорочення ПВЖТ+ кілець ТА – до  $(31,5 \pm 4,2) \%$ , порівняно з реакціями судин тварин контрольної групи.

Реакції судин на фенілефрин опромінених шурів, які отримували кверцетин (група R + Кв), набли-

Statistical analysis of the study results was carried out in the package EZR v. 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [26]. Preliminary data processing revealed a normal distribution of data, which allowed to use the parametric methods. The calculation of arithmetic means and mean error was carried out. The statistical significance of the results was evaluated by Student's *t*-test. The reliability of the results was taken into account at  $p < 0.05$ .

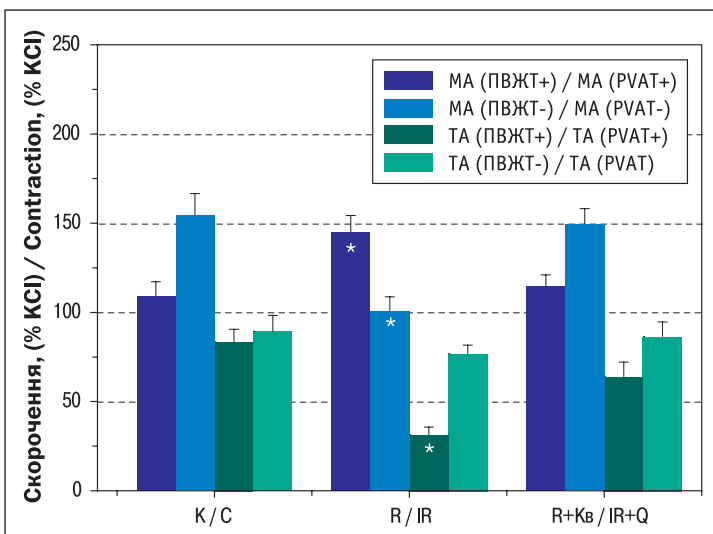
## RESULTS AND DISCUSSION

### Experimental study

In the first series of the experiment, the contractile responses to phenylephrine (PE) of the fragments of MA and TA, isolated from rats of three experimental groups, were investigated (Fig.1). The presence of PVAT (PVAT+) contributed to a decrease in the amplitude of the PE contraction of MA (% KCl) in the control group (C). This is evidenced by a comparison of the reaction to PE rings MA with PVAT and MA rings without PVAT:  $(108.9 \pm 8.2) \%$  and  $(154.5 \pm 12.2) \%$ , respectively ( $p < 0.05$ ). Regarding the rings of TA, their reaction to PE was the same either in the presence or without of PVAT:  $(83.7 \pm 6.7) \%$  and  $(89.4 \pm 9.0) \%$ , respectively.

Vessels removed from irradiated rats (group IR) demonstrated the opposite reactions: an increase of the amplitude of contraction in response to the administration of phenylephrine in PVAT+ of MA rings – up to  $(144,8 \pm 9,6) \%$ , a decrease of the amplitude of contraction in PVAT- of MA rings – to  $(101.2 \pm 7.5) \%$ , decrease of the amplitude of contraction of PVAT+ of TA rings – to  $(31.5 \pm 4.2) \%$ , in comparison with reactions of vessels of animals of control group.

The vascular responses to phenylephrine among the irradiated rats treated with Quercetin (IR + Q



**Рисунок 1.** Скоротливі реакції кілець МА і ТА шурів у відповідь на фенілефрин (PE,  $3 \times 10^{-6}$  М)

Судини, очищені від ПВЖТ (ПВЖТ-) і неочищені (ПВЖТ+), були ізольовані у тварин з контрольної групи (К); опромінених тварин (R); опромінених тварин, які отримували кверцетин (R+Кв); (\* –  $p \leq 0,05$ , порівняно з контролем і групою R+Кв,  $n = 15-18$ , кільця від різних тварин).

**Figure 1.** Contractile reactions of rat MA and TA rings with phenylephrine (PE,  $\times 10^{-6}$  M)

Vessels purified from PVAT (PVAT-) and unpurified (PVAT+) were isolated from control animals (C); irradiated animals (IR); irradiated animals treated with quercetin (IR + Q); \* –  $p \leq 0.05$  compared with the control and the group IR + Q,  $n = 15-18$ , rings from different animals.

жались до реакцій судин тварин контрольної групи. Тобто, мало місце відновлення скоротливої активності кілець МА (як ПВЖТ+, так і ПВЖТ-), а також ПВЖТ+ кілець ТА до показників контрольної групи.

Отримані результати вказують на те, що за умови адаптації шурів до дії високої дози опромінення відбуваються характерні зміни в регуляції метаболічної активності ендотелію (ПВЖТ- фрагменти) і ПВЖТ (ПВЖТ+ фрагменти). Зокрема, ендотелій і ПВЖТ здатні реагувати на індукований оксидативний стрес шляхом посилення синтезу NO та інших вазоактивних сполук і в такий спосіб впливати на скоротливу діяльність артеріальних судин різного типу [27]. Саме в такому випадку, вірогідно, втрачається здатність ПВЖТ обмежувати скорочення МА. З іншого боку, ПВЖТ набуває здатності пригнічувати скорочення ТА.

У наступній серії експерименту досліджували скоротливі реакції кілець МА за умов блокади синтезу NO під дією НА ( $10^{-5}$  М) і наступного вивільнення NO з клітинного депо за допомогою АЦ ( $10^{-4}$  М). Дані представлені на рис. 2.

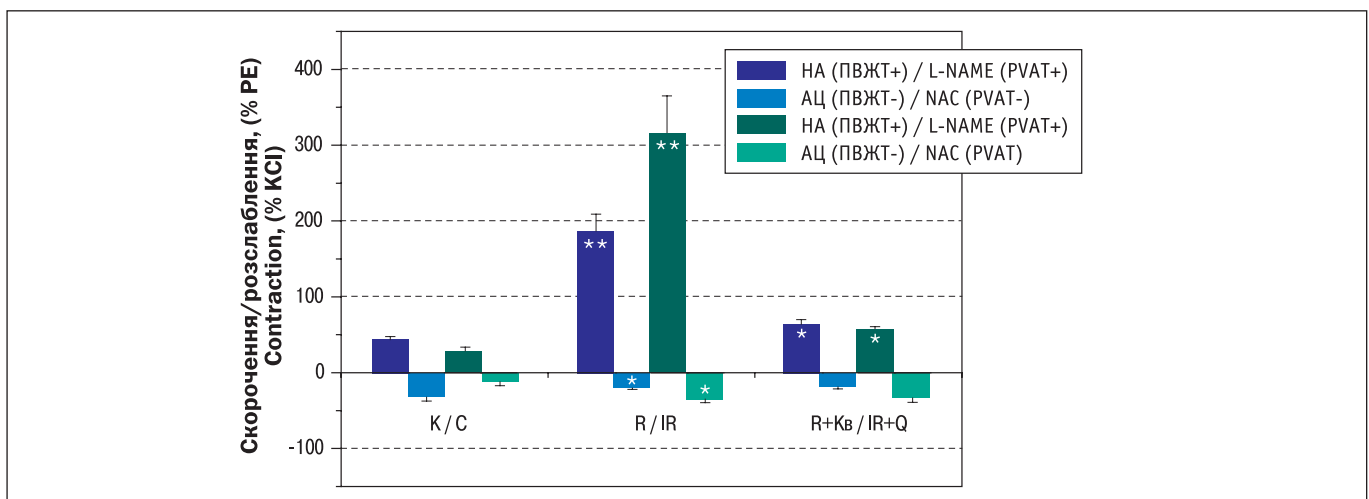
Встановлено, що попередньо скорочені в присутності фенілефрину кільця МА з групи контролю додатково скорочувалися (% PE) 5–8 хв після дода-

group) were similar to the vascular responses of animals in the control group. That is, there was a renewal of the contractile activity of MA rings (both PVAT+ and PVAT-), as well as PVAT+ of TA rings relatively to the indices of the control group.

The obtained results indicate that under the condition of adaptation of rats to the influence of a high dose of irradiation there are characteristic changes in the regulation of metabolic activity of the endothelium (PVAT- fragments) and PVAT (PVAT+ fragments). In particular, endothelium and PVAT are able to respond to induced oxidative stress by enhancing the synthesis of NO and other vasoactive compounds and thus affect the contractile activity of arterial vessels of various types [27]. In this case, the ability of PVAT to limit MA contraction is probably lost. On the other hand, PVAT acquires the ability to inhibit the contraction of TA.

Next the contractile reactions of MA rings under the blockade of NO synthesis under the influence of L-NAME ( $10^{-5}$  М) and subsequent release of NO from the cell depot with the help of NAC ( $10^{-4}$  М) were investigated. The data are presented in Fig. 2.

It was found that previously contracted in the presence of phenylephrine MA rings from the control group were further contracted (% PE) 5–8 min after the addi-



**Рисунок 2.** Реакції кілець МА, попередньо скорочених під дією фенілефрину (PE,  $3 \times 10^{-6}$  М): скорочення в присутності метилового ефіру N-нітро-L-аргініну (НА,  $10^{-5}$  М); розслаблення під дією N-ацетилцистеїну (АЦ,  $10^{-4}$  М)

Судини, очищені від ПВЖТ (ПВЖТ-) і не очищені (ПВЖТ+), були ізольовані у тварин з контрольної групи (К); опромінені тварин (R); опромінені тварин, які отримували кверцетин (R + Кв); \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем; \*\* –  $p \leq 0,01$ , порівняно з контролем і групою R+Кв; n = 8–10, кільця від різних тварин.

**Figure 2.** Reactions of the rat MA rings previously contracted with phenylephrine (PE,  $3 \times 10^{-6}$  М): contraction in the presence of N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME,  $10^{-5}$  М); relaxation after addition of N-acetylcysteine (NAC,  $10^{-4}$  М)

Vessels purified from PVAT (PVAT-) and unpurified (PVAT+) were isolated from control animals (C); irradiated animals (IR); irradiated animals treated with quercetin (IR + Q); \* –  $p \leq 0.05$  compared with the control; \*\* –  $p \leq 0.01$  compared with the control and IR + Q group; n = 8–10, rings from different animals.



вання НА на  $(43,7 \pm 4,0) \%$  і  $(28,9 \pm 5,1) \%$ , відповідно, і розслаблялися в присутності АЦ на  $(32,4 \pm 4,8) \%$  і  $(12,0 \pm 5,2) \%$ , відповідно. У опромінених тварин (група R) скоротливі реакції ПВЖТ+ і ПВЖТ- кілець МА на дію НА посилювалися на  $(187,1 \pm 21,8) \%$  і  $(316,8 \pm 48,3) \%$ , відповідно. Вірогідно, це пов'язано зі значним зростанням спонтанної продукції NO, порівняно з судинами контрольної групи. З іншого боку, відмінності у дилататорних відповідях ПВЖТ+ і ПВЖТ- кілець МА в присутності АЦ вказують на можливі зміни у локалізації метаболізму NO, а саме: зменшення внеску ПВЖТ на тлі збільшення обсягу продукції і депонування NO в ендотелії та гладеньких м'язах [12].

Результати дослідів, які були проведені на фрагментах судин опромінених тварин, котрі отримували кверцетин (група R+Кв), свідчать про те, що скоротливі реакції ПВЖТ+ і ПВЖТ- кілець МА на вплив НА становлять  $(64,1 \pm 5,8) \%$  і  $(57,9 \pm 3,0) \%$ , відповідно, тобто вони знижуються, порівняно з реакціями фрагментів судин опромінених тварин (група R), але не досягають показників контрольної групи. Разом з тим, у опромінених тварин, які отримували кверцетин, дилататорні відповіді ПВЖТ+ і ПВЖТ- кілець МА в присутності АЦ не відрізняються від дилататорних реакцій, які мали місце у фрагментах судин від опромінених тварин.

Здатність ізольованих фрагментів ТА, попередньо скорочених в присутності фенілефрину (PE), реагувати на послідовне додавання НА ( $10^{-5}$  М) і АЦ ( $10^{-4}$  М), показано на рис. 3. Встановлено, що ПВЖТ+ і ПВЖТ- кільця ТА з групи контролю додатково скорочувалися (% PE) під дією НА на  $(132,0 \pm 17,5) \%$  і  $(168,1 \pm 18,7) \%$ , відповідно, і розслаблялися в присутності АЦ на  $(14,3 \pm 3,2) \%$  і  $(43,3 \pm 4,8) \%$ , відповідно.

Скоротливі реакції ПВЖТ+ кілець ТА опромінених тварин в присутності НА були значно більші, ніж у тварин групи контролю. В той же час, амплітуда скорочення ПВЖТ- кілець ТА на вплив НА у опромінених тварин залишалася на тому ж рівні, що і в ПВЖТ- кільцях ТА тварин контрольної групи. Амплітуда розслаблення ПВЖТ+ і ПВЖТ- кілець ТА опромінених тварин у відповідь на АЦ змінювалась протилежним чином порівняно з контролем.

У опромінених тварин, які отримували кверцетин, амплітуда скорочення ПВЖТ+ кілець ТА в присутності НА і амплітуда розслаблення ПВЖТ+ кілець ТА в присутності АЦ не відрізнялися від

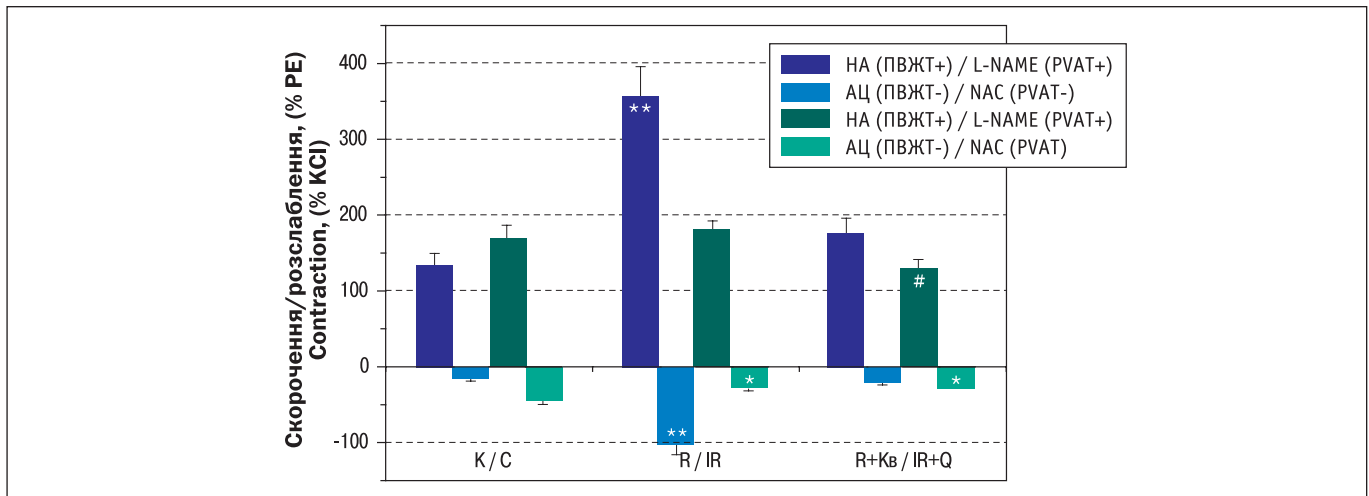
tion of L-NAME by  $(43.7 \pm 4.0) \%$  and  $(28.9 \pm 5.1) \%$ , respectively, and relaxed in the presence of NAC by  $(32.4 \pm 4.8) \%$  and  $(12.0 \pm 5.2) \%$ , respectively. In irradiated animals (group IR), the contractile reactions of PVAT+ and PVAT- of MA rings to the action of L-NAME were intensified by  $(187.1 \pm 21.8) \%$  and  $(316.8 \pm 48.3) \%$ , respectively. This is probably due to a significant increase in spontaneous NO production vs. vessels of the control group. On the other hand, differences in the dilatory responses of PVAT+ and PVAT- of MA rings in the presence of NAC indicate possible changes in localization of NO metabolism, specifically a decrease in the contribution of PVAT against the background of increased production and NO deposit in endothelium and smooth muscles [12].

The results of the experiments performed on fragments of vessels of irradiated animals treated with Quercetin (group IR + Q) indicate that the contractile reactions of PVAT+ and PVAT- of MA rings on the influence of L-NAME are  $(64.1 \pm 5.8) \%$  and  $(57.9 \pm 3.0) \%$ , respectively, that is, they are reduced comparatively to the reactions of the fragments of the vessels of irradiated animals (group IR), but do not reach the results of the control group. However, in irradiated animals treated with Quercetin, the dilatory responses of PVAT+ and PVAT- of MA rings in the presence of NAC do not differ from the dilatory reactions that took place in vascular fragments from irradiated animals.

The ability of isolated TA fragments, previously contracted in the presence of phenylephrine (PE), to respond to the sequential addition of L-NAME ( $10^{-5}$  M) and NAC ( $10^{-4}$  M), is shown in Fig. 3. It was found that PVAT+ and PVAT- of TA rings from the control group were additionally reduced (% PE) under the action of L-NAME by  $(132.0 \pm 17.5) \%$  and  $(168.1 \pm 18.7) \%$ , respectively, and relaxed in the presence of NAC by  $(14.3 \pm 3.2) \%$  and  $(43.3 \pm 4.8) \%$ , respectively.

The contractile reactions of PVAT+ of TA rings in irradiated animals in the presence of L-NAME were much bigger than in animals of the control group. At the same time, the amplitude of the contraction of PVAT- of TA rings on the influence of L-NAME in irradiated animals remained at the same level as in PVAT- of TA rings of the animals of the control group. The relaxation amplitude of PVAT+ and PVAT- of TA rings in irradiated animals in response to NAC was changed in the opposite way in comparison with the control.

In irradiated animals treated with Quercetin, the amplitude of reduction of PVAT+ of TA rings in the presence of L-NAME and the amplitude of relaxation of PVAT+ of TA rings in the presence of NAC did not



**Рисунок 3. Реакції кілець ТА щурів, попередньо скорочених під дією фенілефрину (PE,  $3 \times 10^{-6}$  М): скорочення на додавання метилового ефіру N-нітро-L-аргініну (НА,  $10^{-5}$  М); розслаблення під дією N-ацетилцистеїну (АЦ,  $10^{-4}$  М)**

Судини, очищені від ПВЖТ (ПВЖТ-) і не очищені (ПВЖТ+), вилучали у тварин з контрольної групи (К); опромінені тварин (R); опромінені тварин, які отримували кверцетин (R + Kв); \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем; \*\* –  $p \leq 0,01$ , порівняно з контролем і групою R+Kв; # –  $p \leq 0,05$ , порівняно з групою R; n = 10–14, кільця від різних тварин.

**Figure 3. Reactions of the rat MA rings previously contracted with phenylephrine (PE,  $3 \times 10^{-6}$  M): contraction in the presence of N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME,  $10^{-5}$  M); relaxation after addition of N-acetylcysteine (NAC,  $10^{-4}$  M)**

Vessels purified from PVAT (PVAT-) and unpurified (PVAT+) from control animals (C); irradiated animals (IR); irradiated animals treated with quercetin (IR + Q); \* –  $p \leq 0.05$  compared with the control; \*\* –  $p \leq 0.01$  compared with the control and IR + Q; # –  $p \leq 0.05$  compared with the R group; n = 10–14, rings from different animals.

відповідних показників в групі контролю. В той же час, у опроміненіх тварин після курсового прийому кверцетину амплітуда скорочення ПВЖТ-кілець ТА в присутності НА, як і амплітуда розслаблення ПВЖТ- кілець ТА в присутності АЦ, була меншою, ніж у опроміненіх тварин, які не отримували кверцетин.

На підставі визначених реакцій ізольованих судин після блокування спонтанного синтезу NO та примусового вивільнення NO з клітинного депо, можна стверджувати, що кільця МА з групи контролю мають низьку здатність продукувати NO, яка помітно зростає за наявності ПВЖТ. Кільця ТА з групи контролю продукують значну кількість NO, переважно за участі ендотелію. Одноразове опромінення щурів призводить до відкладених у часі (понад 30 діб) змін в регуляції скоротливої діяльності судин, що певним чином пов'язано з метаболізмом NO [28, 29]. Зокрема, реакції кілець МА можуть свідчити про підвищення продукції NO за рахунок активації ендотелію, яка частково може обмежуватися в присутності ПВЖТ. Кільця ТА з групи R також демонстрували ознаки посилення спонтанної продукції і депонування NO, проте це відбувалося лише за наявності ПВЖТ. Досліди, проведені на судинах опроміненіх тварин, які от-

differ from the corresponding indices in the control group. At the same time, in irradiated animals after a course of Quercetin, the amplitude of reduction of PVAT- of TA rings in the presence of L-NAME, as well as the amplitude of relaxation of PVAT- of TA rings in the presence of NAC was less than in irradiated animals that did not receive Quercetin.

On the basis of the above-mentioned reactions of isolated vessels, after the blocking of spontaneous synthesis of NO and forced release of NO from the cell depot, it can be argued, that the MA rings of the control group have a low ability to produce NO, which increases significantly in the presence of PVAT. The TA rings from the control group produce a significant quantity of NO, mainly with the participation in the endothelium. Single irradiation of rats leads to the delayed (over 30 days) changes in the regulation of vascular contractile activity, which is in some way related to NO metabolism [28, 29]. In particular, the reactions of the MA rings may indicate an increase of NO production due to the activation of endothelium, which may be partially limited in the presence of PVAT. The TA rings from the group IR also showed signs of increased spontaneous production and NO deposition, but this happened only in the presence of PVAT. The experiments performed on the vessels of irradiated animals treated

римували кверцетин (R + Q), показали, що здатність кілець MA і TA до спонтанної продукції NO у переважній більшості знижувалася до рівня контролю. Відомо, що депонування NO у судинній стінці відіграє важливу роль в якості компенсаторного механізму за умови пристосування серцево-судинної системи до стресових навантажень (гіпоксії, радіації) або захисту від тимчасових порушень метаболізму NO [30]. Неспроможність ендотелію самостійно регулювати продукцію NO у судинах є одним з довгострокових наслідків дії радіації [8, 9]. ПВЖТ також бере участь у поточній регуляції метаболізму NO у судинах, окремо або за рахунок взаємодії з ендотелієм, проте фізіологічне значення цього механізму остаточно не визначено [10–12]. Наведені результати дозволяють зробити припущення, що за певних обставин, а саме розвитку оксидативного стресу під впливом R-опромінення, ендотелій і ПВЖТ можуть замінювати одне одного в якості джерела індукованого синтезу і депонування NO у судинах різного типу.

Враховуючи те, що активність ендотелію і ПВЖТ серед іншого спрямована на підтримку належного рівня метаболізму NO у судинах, їх потрібно розглядати як найбільш вразливі мішені впливу радіації [4, 8, 9, 27, 28]. В пострадіаційний період надмірна або недостатня продукція NO, спричинені: оксидативним стресом, який стимулює антиоксидантний захист і збільшення продукції NO; нітрозативним стресом, який пригнічує активність eNOS і контрольований синтез NO. Ці зміни призводять до ушкодження гладеньких м'язів, структурних перетворень у судинній стінці і розладів судинної функції [15, 31]. Саме тому нормалізація метаболізму NO в ендотелії і ПВЖТ із застосуванням відповідних фармакологічних засобів має вирішальне значення для відновлення місцевої регуляції судинного тону. На початковому етапі розвитку ускладнень, пов'язаних з підвищенням рівня продукції NO у судинах, використання препаратів на основі кверцетину може сприяти ефективному захисту серцево-судинної системи від патогенетичної дії іонізуючого випромінювання.

### Клінічне дослідження

Відомо, що при IP розвивається дисфункція ендотелію, яка є наслідком дії таких чинників як гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, оксидативний стрес [2].

Дисфункцію ендотелію відносять до головних патогенетичних ланок формування артеріальної

with Quercetin (IR + Q) showed that the ability of MA and TA rings to the spontaneous production of NO, overwhelmingly, decreased to the level of control. It is known, that NO deposition in the vascular wall plays an important role as a compensatory mechanism provided that the cardiovascular system adapts to stress (hypoxia, radiation) or protection against temporary disorders of NO metabolism [30]. The inability of the endothelium to regulate independently the production of NO in blood vessels is one of the long-term consequences of radiation [8, 9]. PVAT is also involved in the current regulation of NO metabolism in blood vessels, alone or through interaction with the endothelium, but the physiological significance of this mechanism has not been definitively determined [10–12]. The obtained results allow us to make the assumption that under certain circumstances, namely the development of oxidative stress under the influence of R-irradiation, endothelium and PVAT can replace each other as a source of induced synthesis and deposition of NO in the vessels of different types.

Considering that the activity of endothelium and PVAT, among other things, is directed to the maintaining of the proper level of NO metabolism in blood vessels, they should be considered as the most vulnerable targets of radiation influence [4, 8, 9, 27, 28]. In the post-radiation period, excessive or insufficient production of NO, was caused by: oxidative stress, which stimulates an antioxidant protection and increase NO production; nitrosative stress, which inhibits eNOS activity and controlled NO synthesis. These changes lead to the damage of the smooth muscles, structural changes in the vascular wall and disorders of vascular function [15, 31]. That is why the normalization of NO metabolism in the endothelium and PVAT with the use of appropriate pharmacological agents is crucial for the restoration of local regulation of vascular tone. At the initial stage of development of complications, associated with increased levels of NO production in blood vessels, the use of Quercetin-based drugs can effectively protect the cardiovascular system from the pathogenic effect of ionizing radiation.

### Clinical study

It is known that insulin resistance (InR) contributes to the development of the endothelial dysfunction, which is a consequence of such factors as hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, oxidative stress [2].

Endothelial dysfunction is one of the main pathogenic links in the formation of hypertension,

гіпертензії, яка є одним із критеріїв МС. Це обґрунтовує необхідність корекції вказаних порушень при лікуванні хворих літнього віку з МС.

У пацієнтів, які отримували кверцетин, відмічено покращення кровотоку в шкірі. Так, в цілому по групі, при проведенні проби з постоклюзивною гіперемією спостерігалось статистично значуще підвищення максимальної ОШШК і тривалості періоду її відновлення до початкового рівня (табл. 1). Односпрямовані зміни цих показників свідчать про суттєве покращення вазомоторної функції ендотелію мікросудин, що також підтверджується підвищенням величини ендотеліальної функції на  $(15,80 \pm 5,34) \%$ ,  $p < 0,05$ .

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

При аналізі індивідуальних даних встановлено, що покращення функціонального стану ендотелію мікросудин відбулося у 38 із 55 хворих (69 %), які отримували кверцетин. До застосування кверцетину у цих обстежених максимальна ОШШК при пробі з постоклюзивною гіперемією була менша ніж 5 мл/(хв · 100 г тканини), що свідчить про наявність порушення вазомоторної функції ендотелію (ендотеліальної дисфункції) [25]. Після курсового застосування кверцетину саме у них спос-

which is one of the criteria of MS. This justifies the need to correct these disorders in the treatment of elderly patients with MS.

Among the patients receiving Quercetin, there was an improvement in SBFVV. Thus, in the whole group, when conducting the test with post-occlusive hyperemia, there was a statistically significant increase in the maximum SBFVV and the duration of the period of its restoration to the initial level (Table 1). Unidirectional changes in these indices indicate a significant improvement in vasomotor function of the endothelium of microvessels, which is also confirmed by an increase in the value of endothelial function by  $(15,8 \pm 5,3) \%$ ,  $p < 0,05$ .

In patients of the control group who did not receive Quercetin, after 3 months there was no improvement in vasomotor function of the microvascular endothelium.

During the analysis of individual data, it was found that the improvement of the functional state of the microvascular endothelium occurred in 38 of 55 patients (69 %) who received Quercetin. Before the use of Quercetin in these subjects the maximum volumetric velocity of the skin blood flow in the test with post-occlusive hyperemia was less than 5 ml/(min · 100 g of tissue), which indicates a violation of vasomotor function of the endothelium (endothelial dysfunction) [25]. After a course of Quercetin, they sho-

**Таблиця 1**

**Показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку в стані спокою та при пробі з постоклюзивною гіперемією до і після курсового застосування кверцетину (М ± m)**

**Table 1**

**Indices of volumetric velocity of cutaneous blood flow at rest and during the testing with post-occlusive hyperemia before and after the course of Quercetin (M ± m)**

Показники Indices	Контрольна група / control group (n = 55)		Основна група / main group (n = 55)	
	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment
ОШШК в спокої, мл/(хв · 100г тканини) Volumetric blood flow velocity in the skin at rest, ml/(min · 100 g of tissue)	1,08 ± 0,03	1,04 ± 0,02	1,03 ± 0,02	1,05 ± 0,02
Максимальна ОШШК на піку реактивної гіперемії, мл/(хв · 100г тканини) Maximal volumetric blood flow velocity in the skin at the peak of reactive hyperemia, ml/(min · 100 g of tissue)	5,65 ± 0,23	5,25 ± 0,27	5,69 ± 0,25	6,67 ± 0,24*
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с Volumetric blood flow velocity recovery time to the initial level, s	110,78 ± 5,35	101,36 ± 4,20	102,18 ± 5,15	123,04 ± 4,78*
Ендотеліальна функція, % Endothelial function, %	74,57 ± 4,66	66,0 ± 4,51	77,88 ± 4,89	93,68 ± 5,11*

Примітка. \* – достовірність зміни показника під впливом лікування,  $p < 0,05$ .  
Note. \* – significance of changes of the index under the influence of treatment,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2**

Показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку при пробі з постоклюзивною гіперемією до і після курсового застосування кверцетину у підгрупах хворих з різною максимальною ОШШК до лікування ( $M \pm m$ )

**Table 2**

Indices of volumetric velocity of the skin blood flow while testing with post-occlusive hyperemia before and after a course of Quercetin in the subgroups of patients with different maximal volumetric blood flow velocity of the skin before treatment ( $M \pm m$ )

Показники Indices	Максимальна ОШШК більше 5 мл/(хв · 100 г тканини) (n = 17) Maximal SBFV is more than 5 ml/(min · 100 g of tissue) (n = 17)		Максимальна ОШШК менше 5 мл/(хв · 100 г тканини) (n = 38) Maximal SBFV is less than 5 ml/(min · 100 g of tissue) (n = 38)	
	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment
ОШШК в спокої, мл/(хв · 100г тканини) Volumetric velocity of the skin blood flow at rest, ml/(min · 100 g of tissue)	1,11 ± 0,03	1,07 ± 0,03	0,93 ± 0,03	1,04 ± 0,04*
Максимальна ОШШК на піку реактивної гіперемії, мл/(хв · 100г тканини) Maximal SBFV flow at the peak of reactive hyperemia, ml/(min · 100 g of tissue)	6,99 ± 0,26	6,94 ± 0,29	4,17 ± 0,14	6,28 ± 0,39**
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с SBFV recovery time to the initial level, s	112,50 ± 7,32	119,07 ± 6,59	89,27 ± 6,26	128,65 ± 6,76**
Ендотеліальна функція, % Endothelial function, %	93,74 ± 7,29	95,02 ± 7,72	59,0 ± 3,58	89,68 ± 6,62**

Примітки. \* – достовірність зміни показника під впливом лікування,  $p < 0,05$ ; \*\* – достовірність зміни показника під впливом лікування,  $p < 0,001$ .

Notes. \* – significance of changes of the index under the influence of treatment,  $p < 0,05$ ; \*\* – significance of changes of the index under the influence of treatment  $p < 0,001$ .

терігалося статистично значуще зростання максимальної ОШШК при пробі з постоклюзивною гіперемією і тривалості періоду відновлення до початкового рівня (табл. 2), що свідчить про суттєве покращення функціонального стану ендотелію мікросудин.

Таким чином, при тривалому застосуванні кверцетину покращує функціональний стан ендотелію мікросудин у людей похилого віку з дисфункцією ендотелію.

Отримані результати узгоджуються з даними деяких інших експериментальних та клінічних досліджень, де звертають увагу на те, що застосування кверцетину призводить до зниження артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, покращення діастолічної функції лівого шлуночка [32]. Передбачається, що вазопротекторні ефекти кверцетину відбуваються за рахунок його здатності знижувати активність запального процесу в ендотелії судин, посилювати активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), що в свою чергу, підвищує величину рівня оксиду азоту в ендотеліальних клітинах та призводить до покращення функції ендотелію [33].

**ВИСНОВКИ**

1. Одноразове рентгенівське опромінення шурів в дозі 7 Гр призводить до порушення регуляції скорот-

wed a statistically significant increase in maximum volumetric velocity of the skin blood flow in the test with post-occlusive hyperemia and the duration of the recovery period to baseline (Table 2), which indicates a significant improvement in the functional state of the microvascular endothelium.

Thus, long-term use of Quercetin improves the functional state of the microvascular endothelium in the elderly people with endothelial dysfunction.

The obtained results are consistent with data of some other experimental and clinical studies, which notice that the use of Quercetin leads to the decrease of blood pressure, heart rate, improvement of diastolic function of the left ventricle [32]. It is assumed that the vasoprotective effects of Quercetin occur due to its ability to reduce the activity of the inflammatory process in the vascular endothelium, increase the activity of endothelial NO synthase (eNOS), which in turn increases the level of nitric oxide in endothelial cells and improves endothelial function [33].

**CONCLUSIONS**

1. Single X-ray irradiation of rats at a dose of 7 Gy leads to a violation of the regulation of contractile

ливої функції аорти та мезентеріальної артерії, про що свідчать зміни скоротливих реакцій ізольованих фрагментів цих судин у відповідь на дію вазоактивних сполук.

2. Курсове застосування кверцетину у опромієних щурів призводить до нормалізації скоротливих і дилататорних реакцій судин за рахунок часткової корекції метаболізму NO в ендотелії та периваскулярній жировій тканині.

3. При тривалому (3 міс.) курсовому застосуванні кверцетину у хворих літнього віку з метаболічним синдромом відбувається покращення функціонального стану ендотелію мікросудин: статистично значимо зростає максимальна об'ємна швидкість шкірного кровотоку при пробі з постоклюзивною гіперемією та збільшується тривалість періоду її відновлення до початкового рівня.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abel E. D., Litwin S. E., Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88, no. 2. P. 389–419. doi: 10.1152/physrev.00017.2007.
2. Brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with cardiac syndrome X. / A.H. Li, B.C. Lee, K. C. Chen et al. *Angiology.* 2008. Vol. 59, no. 5. P. 581–586. doi: 10.1177/0003319707308032.
3. Фролькіс В.В. Старение: нейрогуморальные механизмы. Київ : Наук. думка, 1981. 310 с.
4. Wang J., Boerma M., Fu Q., Hauer-Jensen M. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 3047–3055. doi: 10.3748/wjg.v13.i22.3047.
5. Endothelial cell markers reflecting endothelial cell dysfunction in patients with mixed connective tissue disease. / P. Soltesz, D. Bereczki, P. Szodoray et al. *Arthritis Res Ther.* 2010. Vol. 12, no. 3. P. 78. doi: 10.1186/ar2999.
6. Changes in the vasoactive effects of nitric oxide, hydrogen sulfide and the structure of the rat thoracic aorta: the role of age and essential hypertension / A. Berenyiova, M. Drobná, M. Cebova et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018. Vol. 69, no. 4. P. 10–26. doi: 10.26402/jpp.2018.4.05.
7. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis / B. Babik, F. Petak, S. Agocs et al. *Orv. Hetil.* 2018. Vol. 159, no. 33. P. 1335–1345. doi: 10.1556/650.2018.31130.
8. Ткаченко М. М., Коцюруба А. В., Сагач В. Ф. Судинна реактивність та метаболізм кисню і азоту за умов дії низьких доз радіації. *Патологія.* 2008. Т. 5, № 3. С. 160–167.
9. Mechanisms of endothelial dysfunction after ionized radiation: selective impairment of the nitric oxide component of endothelium-dependent vasodilation / A. I. Soloviev, S. M. Tishkin, A. V. Parshikov et al. *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 138. P. 837–844. doi: 10.1038/sj.bjp.0705079.

function of the aorta and mesenteric artery, which is evidenced by changes in the contractile reactions of isolated fragments of these vessels in response to the action of vasoactive compounds.

2. The course use of Quercetin in irradiated rats leads to the normalization of contractile and dilatory vascular reactions due to partial correction of NO metabolism in the endothelium and perivascular adipose tissue.

3. During the long-term (3 months) course use of Quercetin in elderly patients with metabolic syndrome there is an improvement in the functional state of the microvascular endothelium: statistically significantly increases the maximum volumetric velocity of the skin blood flow in the test with post-occlusive hyperemia and increases the duration of its recovery period to the initial level.

### REFERENCES

1. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008;88(2):389-419. doi: 10.1152/physrev.00017.2007.
2. Li AH, Lee BC, Chen KC, Weng CS, Chu SH. Brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with cardiac syndrome X. *Angiology.* 2008;59(5):581-6. doi: 10.1177/0003319707308032.
3. Frolkis V.V. [Aging: neurohumoral mechanisms]. Kyiv: Nauk. Dumka; 1981. 310 p. Russian.
4. Wang J, Boerma M, Fu Q, Hauer-Jensen M. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy. *World J Gastroenterol.* 2007;13(22):3047-55. doi: 10.3748/wjg.v13.i22.3047.
5. Soltesz P, Bereczki D, Szodoray P, Magyar MT, Der H, Csipo I, et al. Endothelial cell markers reflecting endothelial cell dysfunction in patients with mixed connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R78. doi: 10.1186/ar2999.
6. Berenyiova A, Drobná M, Cebova M, Kristek F, Cacanyiova S. Changes in the vasoactive effects of nitric oxide, hydrogen sulfide and the structure of the rat thoracic aorta: the role of age and essential hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69(4). doi: 10.26402/jpp.2018.4.05.
7. Babik B, Petak F, Agocs S, Blaskovics I, Alacs E, Bodo K, Sudy R. Diabetes mellitus: endotheldiszfunkcio es haemostasiselvaltozasok [Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis]. *Orv Hetil.* 2018;159(33):1335-1345. Hungarian. doi: 10.1556/650.2018.31130.
8. Tkachenko MM, Kotsuruba AV, Sagach VF. [Vascular reactivity and metabolism of oxygen and nitrogen under conditions of low doses of radiation]. *Pathology.* 2008;5(3):160-167.
9. Soloviev AI, Tishkin SM, Parshikov AV, Ivanova IV, Goncharov EV, Gurney AM. Mechanisms of endothelial dysfunction after ionized radiation: selective impairment of the nitric oxide component of

10. Gollasch M. Vasodilator signals from perivascular adipose tissue. *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165. P. 633–642. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01430.x.
11. cGMP-dependent protein kinase (PKG) mediates the anticontractile capacity of perivascular adipose tissue / S. B. Withers, L. Simpson, S. Fattah et al. *Cardiovasc. Res.* 2014. Vol. 101. P. 130–137. doi: 10.1093/cvr/cvt229.
12. Zaborska K. E., Wareing M., Austin C. Comparisons between perivascular adipose tissue and the endothelium in their modulation of vascular tone. *Br. J. Pharmacol.* 2017. Vol. 174. P. 3388–3397. doi: 10.1111/bph.13648.
13. Adiponectin is a novel humoral vasodilator / G. Fesus, G. Dubrovskaya, K. Gorzelniak et al. *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 75. P. 719–727. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.05.025.
14. Periadventitial adipose tissue impairs coronary endothelial function via PKC-beta-dependent phosphorylation of nitric oxide synthase / G. A. Payne, H. G. Bohlen, U. D. Dincer et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. Vol. 297. H460–H465. doi: 10.1152/ajp-heart.00116.2009.
15. Ozen G., Daci A., Norel X., Topal G. Human perivascular adipose tissue dysfunction as a cause of vascular disease: focus on vascular tone and wall remodeling. *Eur. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 766. P. 16–24. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.09.012.
16. Guzik T. J., Skiba D. S., Touyz R. M., Harrison D. G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc. Res.* 2017. Vol. 113. P. 1009–1023. doi: 10.1093/cvr/cvx108.
17. Protective effects of catechin and quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and testis-histoarchitecture induced by chlorpyrifos in male rats, / Y. Kalender, S. Kaya, D. Durak et al. *Environment. Toxicol. Pharmacol.* 2012. Vol. 33, no. 2. P. 141–148. doi: 10.1016/j.etap.2011.12.008.
18. The protective effect of quercetin against oxidative stress in the human RPE in vitro / D. Kook, A. H. Wolf, A. L. Yu et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008. Vol. 49, no. 4. P. 1712–1720. doi: 10.1167/iovs.07-0477.
19. Edremittioğlu M., Andic M. F., Korkut O. Quercetin, a powerful antioxidant bioflavonoid, prevents oxidative damage in different tissues of long-term diabetic rats. *Balkan Med. J.* 2012. Vol. 29. P. 49–55. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2011.002>.
20. Горбань Є. М., Паршиков О. В. Кверцетин запобігає змінам реактивності судин у щурів, опромінених у сублетальній дозі. *Клініч. експерим. патол.* 2017. Т. 16, № 2. С. 112–116.
21. Рыбакова А. В., Макарова М. Н. Методы эвтаназии лабораторных животных в соответствии с европейской директивой 2010/63. *Международный вестник ветеринарии.* 2015. № 2. С. 96–107.
22. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447-IV. *Відомості Верховної Ради України.* 2006. №27. С. 990.
23. Выявление и характеристика разных пулов депо оксида азота в стенке сосуда / М. А. Власова, А. Ф. Ванин, Б. Мюллер и др. *Бюлл. экпер. биол. мед.* 2003. Т. 136, № 9. С. 260–264.
- endothelium-dependent vasodilation. *Br J Pharmacol.* 2003 Mar;138(5):837-844. doi: 10.1038/sj.bjp.0705079.
10. Gollasch M. Vasodilator signals from perivascular adipose tissue. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):633-42. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01430.x.
11. Withers SB, Simpson L, Fattah S, Werner ME, Heagerty AM. cGMP-dependent protein kinase (PKG) mediates the anticontractile capacity of perivascular adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2014;101(1): 130-7. doi: 10.1093/cvr/cvt229.
12. Zaborska KE, Wareing M, Austin C. Comparisons between perivascular adipose tissue and the endothelium in their modulation of vascular tone. *Br J Pharmacol.* 2017;174(20):3388-3397. doi: 10.1111/bph.13648.
13. Fesus G, Dubrovskaya G, Gorzelniak K, Kluge R, Huang Y, Luft FC, Gollasch M. Adiponectin is a novel humoral vasodilator. *Cardiovasc Res.* 2007;75(4):719-27. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.05.025.
14. Payne GA, Bohlen HG, Dincer UD, Borbouse L, Tune JD. Periadventitial adipose tissue impairs coronary endothelial function via PKC-beta-dependent phosphorylation of nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(1):H460-5. doi: 10.1152/ajpheart.00116.2009.
15. Ozen G, Daci A, Norel X, Topal G. Human perivascular adipose tissue dysfunction as a cause of vascular disease: Focus on vascular tone and wall remodeling. *Eur J Pharmacol.* 2015;766:16-24. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.09.012.
16. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1009-1023. doi: 10.1093/cvr/cvx108.
17. Kalender Y, Kaya S, Durak D, Uzun FG, Demir F. Protective effects of catechin and quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and testis-histoarchitecture induced by chlorpyrifos in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2012;33(2):141-148. doi: 10.1016/j.etap.2011.12.008.
18. Kook D, Wolf AH, Yu AL, Neubauer AS, Priglinger SG, Kampik A, Welge-Lüssen UC. The protective effect of quercetin against oxidative stress in the human RPE in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(4):1712-1720. doi: 10.1167/iovs.07-0477.
19. Edremittioğlu M, Andic MF, Korkut O. Quercetin, a powerful antioxidant bioflavonoid, prevents oxidative damage in different tissues of long-term diabetic rats. *Balkan Med J.* 2012;(1):49-55. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2011.002>.
20. Gorban EM, Parshykov OV. [Quercetin is susceptible to the changes in the reactivity of sudin in schuras, which are abnormal in sublethal doses]. *Klin Experiment Patol.* 2017;16(2):112-116. Ukrainian.
21. Rybakova A, Makarova M. [Methods of euthanasia of laboratory animals, in accordance with European Directive 2010/63]. *International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2015;(2):P. 96-107. Russian.
22. [On the Protection of Animals from Brutal Treatment] : The Law of Ukraine №3447-IV. *Information of the Verkhovna Rada of Ukraine.* 2006;(27):990. Ukrainian.
23. Vlasova MA, Vanin AF, Mueller B, et al. [Identification and characteristics of different pools of nitrogen oxide depots in the vessel

24. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, пре-діабету і серцево-судинних захворювань : методичні рекомендації (Українська асоціація кардіологів і Українська асоціація ендокринологів) / О. І. Мітченко, В. В. Корпачев та ін. Київ, 2009. 29 с.
25. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю., Дужак Г. В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов. *Кровообіг та гемостаз*. 2007. № 4. С. 5–11.
26. Wierchowska W., Maugeri U. Epidemiological methods in studying chronic diseases. Poland, 2000. 402 p. [125-149, 243-247 pp.]
27. Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system / B. Muller, A. L. Kleschyov, J. L. Alencar et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 962. P. 131–139. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04063.x.
28. Early molecular changes in irradiated aortic endothelium / C. Gajdusek, K. Onoda, S. London et al. *J. Cell. Physiol.* 2001. Vol. 188, no. 1. P. 8–23. doi: 10.1002/jcp.1091.
29. Eringa E. C., Bakker W., van Hinsbergh V. W. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue. *Vascul. Pharmacol.* 2012. Vol. 56, no. 5–6. P. 204–209. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.003.
30. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе / Е. Б. Манухина, Г. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет и др. *Патогенез*. 2012. Т. 10, № 2. С. 19–27.
31. Reduction of radiation-induced vascular nitrosative stress by the vitamin E analog,  $\gamma$ -tocotrienol: evidence of a role for tetrahydrobiopterin / M. Berbee, Q. Fu, M. Boerma et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 79, no. 3. P. 884–891. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.032.
32. Kondratiuk V. E., Synytsia Y. P. Effect of quercetin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with gout and essential hypertension. *Wiad. Lek.* 2018. Vol. 71, no. 8. P. 1554–1559.
33. Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. / M. Sanchez, M. Galisteo, R. Vera et al. *J Hypertens.* 2006. Vol. 24, no. 1. P. 75–84. doi: 10.1097/01.hjh.0000198029.22472.
34. [Nitric oxide (NO) depot and its adaptive role in the cardiovascular system]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2003;136(9):260-264. Russian.
24. Mitchenko OI, Korpachev W; Ukrainian Association of Cardiologists and Ukrainian Association of Endocrinologists. [Diagnostics and treatment of metabolic syndrome, diabetics, pre-diabetes and cardiovascular disease] : Guidelines. Kyiv; 2009. 29 p. Ukrainian.
25. Korkushko OV, Lishnevskaya WYu, Duzhak GV. [Microvessel endothelial function: Age peculiarities]. *Circulation and haemostasis.* 2007;(4):5-11. Russian.
26. Wierchowska W, Maugeri U. Epidemiological methods in studying chronic diseases / Poland; 2000. 402 p. [125-149, 243-247 pp.]
27. Muller B, Kleschyov AL, Alencar JL, Vanin A, Stoclet JC. Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;962:131-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04063.x.
28. Gajdusek C, Onoda K, London S, Johnson M, Morrison R, Mayberg M. Early molecular changes in irradiated aortic endothelium. *J Cell Physiol.* 2001;188(1):8-23. doi: 10.1002/jcp.1091.
29. Eringa EC, Bakker W, van Hinsbergh WW. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue. *Vascul Pharmacol.* 2012;56(5-6):204-9. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.003.
30. Manukhina EB, Downey GF, Mallet RT, et al. [Nitric oxide (NO) depot and its adaptive role in the cardiovascular system]. *Pathogenesis.* 2012;10(2):19-27. Russian.
31. Berbee M, Fu Q, Boerma M, Pathak R, Zhou D, Kumar KS, Hauer-Jensen M. Reduction of radiation-induced vascular nitrosative stress by the vitamin E analog  $\gamma$ -tocotrienol: evidence of a role for tetrahydrobiopterin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(3):884-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.032.
32. Kondratiuk VE, Synytsia YP. Effect of quercetin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with gout and essential hypertension. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960).* 2018;71(8):1554-1559.
33. Sanchez M, Galisteo M, Vera R, Villar IC, Zarzuelo A, Tamargo J, et al. Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2006;24(1):75-84. doi: 10.1097/01.hjh.0000198029.22472.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Коркушко Олег Васильович**, академік НАМН України, завідувач відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

**Шатило Валерій Броніславович**, доктор медичних наук, професор, заступник директора ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

**Горбань Євген Миколайович**, доктор медичних наук, завідувач лабораторії радіобіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Oleg V. Korkushko**, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the division of Clinica Physiology and Pathology of Internal Organs of the State Enterprise «Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», Kyiv

**Valeriy B. Shatilo**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the State Enterprise «Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», Kyiv

**Evgen M. Gorban**, Doctor of Medical Sciences, head of the laboratory of radiobiology of the State Enterprise



**Антонюк-Щеглова Іванна Анатоліївна**, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

**Бондаренко Олена Володимирівна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

**Наскалова Світлана Сергіївна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

**Паршиков Олександр Вікторович**, кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу Фармакології клітинних сигнальних систем та експериментальної терапії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

**Утко Наталія Олександрівна**, кандидат біологічних наук, науковий співробітник лабораторії радіобіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

**Дужак Георгій Володимирович**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

**Гавалко Анна Василівна**, молодший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

«Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», Kyiv

**Ivanna A. Antonyuk-Shcheglova**, Doctor of Medical Sciences, leading researcher of the division of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs of the State Enterprise «Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», Kyiv

**Olena V. Bondarenko**, Candidate of Medical Sciences, senior research specialist of the division of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs of the State Enterprise «Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», Kyiv

**Svitlana S. Naskalova**, Candidate of Medical Sciences, senior research specialist of the division of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs of the State Enterprise «Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», Kyiv

**Olexander V. Parshykov**, Candidate of Biological Sciences, researcher of the Department of Pharmacology of Cellular Signal Systems and Experimental Therapy, State Enterprise «Institute of Pharmacology and Toxicology» NAMS of Ukraine, Kyiv

**Nataliya O. Utko**, Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Laboratory of Radiobiology of the State Enterprise «Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», Kyiv

**George V. Duzhak**, Candidate of Medical Sciences, senior research specialist of the division of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs of the State Enterprise «Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», Kyiv

**Anna V. Gavalko**, junior research fellow of the division of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs of the State Enterprise «Institute of Gerontology DF Chebotareva NAMS of Ukraine», Kyiv

*Стаття надійшла до редакції 03.06.2020*

*Received: 03.06.2020*