

CORRECTION OF CHRONIC LOW-INTENSITY INFLAMMATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE WITH CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING QUERCETIN AND EMPAGLIFLOZIN

Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

natalianishyk@ukr.net

Diabetes mellitus (DM) and stable coronary artery disease (CAD) are equal risk factors for cardiovascular complications. One of the main goals of therapy is correcting the inflammatory syndrome. Studying the possibility and feasibility of using drugs that affect both pathogenetic components is important. The aim was to assess the impact of CAD drug therapy in combination with type 2 diabetes mellitus using bioflavonoids quercetin and empagliflozin on low-intensity systemic inflammatory response components. Ninety-six patients with CAD were examined: FC II–III and type 2 diabetes. All patients were divided into groups of four groups: group I (n=22) – patients receiving basic therapy, group II (n=26) – basic therapy plus quercetin, group III (n=25) – receiving empagliflozin, group IV (n=23) – basic therapy plus quercetin plus empagliflozin. The duration of therapy was 12 weeks. Quercetin helped to reduce the integral indicators of inflammation. Empagliflozin reduced the concentration of TMAO and hs-ST2. The following conclusions have been established: the course of SIHS combined with type 2 diabetes is accompanied by the low-intensity inflammatory syndrome. Quercetin is effective in reducing inflammation, TLR 2 and TLR 4 and the ratio of TLR 2/TLR 4, normalizing the cellular immune system. Empagliflozin is likely to have numerous pleiotropic effects, including possibly being able to reduce the intensity of the systemic inflammatory response. The ways of this effect are ambiguous and need further study.

Key words: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, quercetin, empagliflozin, biological markers of inflammation.

Relationship of the publication with the planned research works. The work was performed according to the research plan of Ivano-Frankivsk National Medical University and is a fragment of research work on the topic: «Structural and functional changes of internal organs in chronic non-communicable diseases: possibilities of drug correction» (registration number 0121U 108893).

Introduction. By 2030, cardiovascular mortality is projected to reach 23.6 million, and atherosclerosis-related diseases and complications are now the most common in the world [1]. Pathology of the cardiovascular system occurs in more than half of patients with type 2 diabetes, and according to some authors, its prevalence reaches 90–100 % [2], and cardiovascular complications are the main cause of morbidity and mortality in diabetes mellitus (DM) [3, 4]. There is scientific evidence for the association of diabetes with «new» risk factors for atherosclerosis, such as C-reactive protein, endothelial dysfunction, chronic systemic inflammation, procoagulant blood changes, and more. Atherosclerotic vascular changes in patients with diabetes occur 8–10 years earlier than in the general population, accompanied by accelerated development of CAD due to diabetic dyslipidemia, hyperinsulinemia, hyperglycemia, activation of systemic inflammation, and systemic oxidative stress [5, 6]. Extensive research on preclinical models and new data on the features of CAD have established a crucial role of innate and adaptive immune systems in the development of chronic arterial inflammation characterized by the formation of plaques containing lipids, connective tissue, and immune cells in the intima of large and medium arteries. [7]. Strategies for managing

patients with CAD with type 2 diabetes include LDL cholesterol-lowering regimens and therapy targeting other traditional cardiovascular risk factors such as hypertension, smoking, uncorrected hyperglycemia, and obesity. However, low-intensity systemic inflammation, present in all stages of atherosclerosis, remains a significant residual cardiovascular risk factor in patients with comorbid conditions [8]. The integral role of immunological components in the formation and chronicity of atherosclerosis is a leading clinical need, with confirmatory studies demonstrating the benefits and challenges of targeting inflammation and the immune system in CAD in combination with type 2 diabetes [9], and the search for plausible biological markers as the course of the inflammatory process and the evaluation of the effectiveness of the proposed treatment methods remains relevant [10].

In recent years, in treating cardiovascular disease, much attention has been paid to multimodal drugs that have safely and clinically proven to be effective in modifying risk factors for progressive, stable coronary artery disease (CAD), especially in combination with type 2 diabetes. Such drugs include the flavonoid quercetin, an aglycone of many plant flavonoid glycosides, including rutin. Quercetin has a pronounced antioxidant and anti-inflammatory activity due to blockade of the lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism, decreased leukotriene synthesis, serotonin, inhibition of proinflammatory cytokines IL1 β , IL 8t and other inflammatory mediators. The protective mechanism of quercetin is associated with the prevention of increased concentrations of intracellular calcium in platelets and inhibition of thrombogenesis. The antiatherogenic effect of quercetin is due to a

decrease in lipid peroxidation activity and inhibition of lipoperoxidation [12].

Recently, diabetes has been increasingly referred to as cardiovascular disease, and modern innovative treatments for patients with high cardiovascular risk, including SIHD and diabetes 2, include the use of an inhibitor of the sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) [13–18]. The benefits of SGLT-2 for patients with cardiovascular disease and CHF are associated with beneficial effects on endothelial function, vascular rigidity, blood pressure (BP), volume overload, myocardial remodeling, fibrosis, inflammation, oxidative stress and neurohormonal stress. [16–18]. SGLT-2 is a new class of hypoglycemic drugs with numerous non-glycemic effects. The use of drugs of this class opens great prospects not only in terms of glycemic control, but also in the prevention of complications of diabetes [16, 17, 19]. Empagliflozin has proven to be a highly effective drug for a wide range of patients with diabetes 2 [18]. The efficacy and safety of long-term use of empagliflozin in patients with diabetes mellitus 2 and high cardiovascular risk have been demonstrated in a prospective multicenter, double-blind, randomized, randomized study, EMPA-REG OUTCOME [20].

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of drug therapy of stable coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus using the bioflavonoids quercetin and empagliflozin, taking into account the impact on the components of the systemic inflammatory response of low intensity.

Object and methods of research. The study was conducted as an open, controlled, in parallel groups, comparative and was based on a comprehensive, dynamic, clinical and laboratory-instrumental examination of 96 patients with CAD: stable angina, FC II–III (diagnosis based on the criteria of a unified clinical protocol Emergency and secondary (specialized) medical care «Stable coronary heart disease», which was approved by order of the Ministry of Health of Ukraine from № 2857 of December 23, 2021 [21] and diabetes mellitus, type 2, insulin-free (diagnosis based on the criteria of the unified clinical protocol type II diabetes « (order of the Ministry of Health of Ukraine № 1118 of 21.12.2012) and clinical guidelines 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2018) [6, 22].

A survey of 96 patients with CAD: FC II–III and diabetes, type 2. Depending on the treatment received, patients were divided into four groups: Group I (n=22) – patients who received basic therapy according to the recommendations for CAD and type 2 diabetes, Group II (n=26) – patients with CAD in combination with Type 2 diabetes mellitus, which received quercetin preparation on the background of basic therapy (Quertin «SPC» Borschagovsky Chemical-Pharmaceutical Plant «, Ukraine; 1 chewable tablet contains quercetin (in terms of 100 % dry matter) – 40 mg), registration number UA / 0119/02/01 (unlimited validity, from 04/26/2018), in

a dose of 2 chewable tablets 3 times a day; Group III (n=25) – patients on the background of basic therapy received empagliflozin («Jardins» manufactured by Beringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG, Germany) at a dose of 10 mg 1 tablet 1 p/day; Group IV (n=23) – patients who on the background of basic therapy received quercetin at a dose of 40 mg 2 tablet 3 g/day and empagliflozin at a dose of 10 mg 1 tablet 1 p/day. Duration of therapy – 12 weeks.

CAD and type 2 diabetes were more common in women – 56 people (58.33 %) compared to 40 men (41.67 %), but this gender difference was insignificant ($\chi^2=3,541$; $p>0.05$). The age of patients ranged from 34 to 73 years and averaged (32.28 ± 1.33) years. According to echocardiography, all patients had preserved systolic function ($EF>50\%$).

Complete blood count was performed using a hematology analyzer HTI MicroCC-20 Plus (HTI, USA). According to the parameters of the general blood test, several integrated hematological indices were additionally calculated, which allow to assess the activity of inflammation, nonspecific and specific parts of immunity, the severity of endogenous intoxication [21, 22]. For the purpose of additional analysis of indicators of the general analysis of blood carried out calculations of several integral indices of inflammation: index of leukocytes shift (ISL), index of inflammation activity (IIA), neutrophil-to-monocyte ratio (NMR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), the index neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the index of the ratio of neutrophils to monocytes and lymphocytes (NMR/LR), integrated inflammation index (III), which allows to integrally determine the degree of activity of the inflammatory process heart rate (HR) and systemic immune inflammation index (SII).

All patients performed laboratory testing of ST2 plasma levels by quantitative enzyme-linked immunosorbent assay. Presage® ST2 Assay EIA Test Kit, manufactured by CRITICAL DIAGNOSTICS 3030 Bunker Hill (USA), was used to determine ST2 and serum ST2 levels. As an indicator of inflammation, the content of hs-CRP in blood serum in mg / l was determined by quantitative highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay using HTI ImmunoChem-2100 (HTI, USA) and a set of reagents Vector Best A-9002 CRP-ELISA-BEST for CRP (Russian Federation). The concentration of TMAO in blood plasma samples was determined on HTI ImmunoChem-2100 (HTI, USA). Serum TLR 2 and TLR 4 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay on an HTI ImmunoChem-2100 (HTI, USA) using Human TLR 2 (CD 282) kits in vitro ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kit (ab131556 – Human Kit TLRcam, United Kingdom) and Enzyme-linked Immunosorbent Assay for quantitative detection of Human TLR 4 (Human TLR-4 NBP2–76569, Novus Biologicals, USA) according to the manufacturer's instructions.

All studies were conducted based on international and domestic policy documents in compliance with the basic principles of good clinical practice (Good Clinical Practice – GCP), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles of Human Medical Research (1964–2000), the Council of Europe Convention Human Rights and Biomedicine (1997) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 639 of 01.10.2015 on amendments to the Order № 690 of 23.09.2009. Prior to the study, each patient gave written consent to the study (form approved by the Ethics Commission of Ivano-Frankivsk National Medical University).

All patients tested ST2 plasma levels by quantitative enzyme-linked immunosorbent assay. Presage® ST2 Assay EIA Test Kit, manufactured by CRITICAL DIAGNOSTICS 3030 Bunker Hill (USA), was used to determine ST2 and serum ST2 levels. As an indicator of inflammation, the content of hs-CRP in blood serum in mg/l was determined by quantitative highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay using HTI ImmunoChem-2100 (HTI, USA) and a set of reagents Vector Best A-9002 CRP-ELISA-BEST for CRP (russian federation). The concentration of TMAO in blood plasma samples was determined on HTI ImmunoChem-2100 (HTI, USA). Serum TLR 2 and TLR 4 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay on an HTI ImmunoChem-2100 (HTI, USA) using Human TLR 2 (CD 282) kits in vitro ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kit (ab131556 – Human Kit TLRcam, United Kingdom) and Enzyme-linked Immunosorbent Assay for quantitative detection of Human TLR 4 (Human TLR-4 NBP2–76569, Novus Biologicals, USA) according to the manufacturer's instructions.

All studies were conducted based on international and domestic policy documents in compliance with the basic principles of good clinical practice (Good Clinical Practice – GCP), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles of Human Medical Research (1964–2000), the Council of Europe Convention Human Rights and Biomedicine (1997) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 639 of 01.10.2015 on amendments to the Order № 690 of 23.09.2009. Before the study, each patient gave written consent to the study (form approved by the Ethics Commission of Ivano-Frankivsk National Medical University).

Research results and their discussion. The strategy of basic therapy in patients included in the dissertation study was based on the criteria of the unified clinical protocol of primary, emergency and secondary (specialized) medical care «Stable ischemic heart disease», which was approved by the Ministry of Health of Ukraine from № 2857 on December 23, 2021 clinical protocol «Type II Diabetes» (order of the Ministry of Health of Ukraine № 1118 of 21.12.2012) and clinical guidelines 2019 ESC Guidelines on diabetes,

pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2018.

The dynamics of the main leukocyte indices under the influence of different therapeutic strategies was studied (**table 1**). In the course of treatment (after 12 weeks of follow-up) there was a decrease in the value of the leukocyte shift index (LEI): in patients of group I – by –7.54 % ($p>0.05$), group II – by –18.78 % (0.05), in group III by –23.12 % ($p<0.05$), and in group IV by –13.97 % ($p<0.05$). More pronounced was the decrease in the value of the inflammatory activity index (IAI), respectively, in patients of group I – by –12.54 % ($p>0.05$), group II – by –71.95 % ($p<0.05$), in Group III by –30.68 % ($p<0.05$), and Group IV by –87.38 % ($p<0.05$). Administration of quercetin and empagliflozin contributed to a probable decrease in this index in II–IV ($p_1<0.05$). In the course of treatment, there was a decrease in the average values of the index of the ratio of neutrophils to monocytes (NMR/M), with a potential difference before and after the course of treatment, except for group I ($p>0.05$). Thus, in patients of group II this indicator decreased by –27.80 % ($p<0.01$) and by –17.76 % compared with group I ($p_1<0.01$); in group III – by –15.08 % ($p<0.05$) and by –7.94 % ($p_1>0.05$), respectively. In patients of group IV – by –23.77 % ($p<0.05$) and by –15.12 % ($p_1<0.05$) compared with group I. There was no significant difference in the decrease in the values of the neutrophil-to-monocyte ratio (NMR) in the examined patients ($p>0.05$). The dynamics of the mean values of the lymphocyte/monocyte ratio (LMR), were also unlikely ($p>0.05$), regardless of treatment. In the course of treatment, the average values of the index neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) significantly decreased, depending on the therapeutic strategies used. In particular, in group I this indicator decreased by –9.62 % ($p>0.05$); in group II – by –56.25 % ($p<0.001$) and by –39.28 % compared to group I, respectively ($p_1<0.001$). Among patients of group III CCI/L decreased by –30.71 % ($p<0.001$) and by –16.85 % ($p_1<0.05$); Group IV – by –78.28 % ($p<0.001$) and –57.58 %, respectively ($p_1<0.01$) against group I.

There was also a decrease in the mean values of the integrated inflammation index (III), regardless of the treatment received, with a potential difference before and after treatment. This index allows you to integrally determine the degree of activity of the inflammatory process, taking into account the state of the cardiovascular system, ie heart rate (HR). In group I, this figure decreased by –19.01 % ($p<0.05$); in group II – by –59.31 % ($p<0.001$) and by –31.16 % compared to group I ($p_1<0.05$). Among patients of group III, integrated inflammation index decreased by –34.52 % ($p<0.001$) and by –12.14 % ($p_1<0.05$); Group IV – by –70.27 % ($p<0.001$) and –40.36 %, respectively ($p_1<0.01$) against group I.

The dynamics of changes in the mean values of the systemic immune inflammation index (ISII) were also studied. This integrated inflammation index was

significantly reduced in patients who received study drugs with a significant difference before and after treatment. In group I, this figure decreased by -7.97 % ($p>0.05$); in group II – by -57.92 % ($p<0.001$) and by -48.84 % compared to group I ($p_1<0.001$). Among patients of group III ISII decreased by -33.28 % ($p<0.001$) and by -21.03 % ($p_1<0.05$); Group IV – by -40.30 % ($p<0.001$) and -28.61 %, respectively ($p_1<0.01$) against group I.

Thus, systemic inflammation of low intensity in patients with SIHD in combination with type 2 diabetes is characterized by an increase in total leukocytes, dissonance in their subpopulations with an increase in neutrophils, monocytes, elevated platelet counts. Prescribing quercetin (to a greater extent) and empagliflozin has a probable effect on reducing inflammatory activity. It is known that under conditions of ischemia, dysfunctional endothelial cells of the coronary arteries cause local disorders in other cell types, including cardiomyocytes and fibroblasts, then there is a basis for oxidative stress, activation of cytokines, platelets and leukocytes. Clinically, this leads to the progression of SIHD. Its effect on the endothelium may at least partially mediate the ability of quercetin to minimize myocardial damage after an ischemic event, decreased white blood cell and platelet counts [26].

In recent years, based on the determination of markers of inflammation (C-reactive protein, several proinflammatory cytokines, serum amyloid A, haptoglobin, fibrinogen, etc.), clinical and experimental data have shown that one of the pathogenetic mechanisms of atherosclerosis as the

basis of coronary atherosclerosis there is generalized or chronic inflammation [27]. A special place among pro-inflammatory factors is occupied by highly sensitive protein of the acute phase C-reactive protein (hs-CRP) [28]. However, the existing data are very contradictory: in some studies, neither the connection between the increase in hs-CRP levels in cardiac pathology, nor the prognostic significance of this factor is confirmed [29, 30].

In all examined groups of patients there was a decrease in the content of hs-CRP in the blood, however, in group I such a decrease was not significant ($p>0.05$). More pronounced – with additional intake of quercetin and empagliflozin. Thus, the average values of this indicator decreased in group II by -85.12 % ($p<0.001$), and in comparison, with group I – by -66.31 % ($p_1<0.001$). The dynamics was similar in group III – by -40.24 % ($p<0.01$), and in comparison, with group I – by -28.17 % ($p_1<0.05$). The levels of hs-CRP in patients of group IV at the end of the observation decreased by -75.89 % ($p<0.05$), and in comparison, with group I – by -61.67 % ($p_1<0.01$). Thus, the additional appointment of quercetin and empagliflozin in patients with SIHD in combination with type 2 diabetes will cause a more pronounced decrease in hs-CRP.

In recent years, the role in the atherogenesis of interleukin 33, whose specific receptor is ST2 (growth STimulation expressed gene 2), which exists in the form of two main isoforms, the ST2L transmembrane isoform involved in Th2 realization, has been studied – a dependent cascade of the immune response and soluble circulating isoform sST2). Solution form of growth

Table 1 – Dynamics of integrated leukocyte indices of inflammation in patients with stable coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus under the influence of the studied drugs (M± m)

Groups Index	I group n=22		II group n=26		III group n=25		IV group n=23	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
ISL Δ% Δ ¹ %	2,28±0,08	2,12±0,03 -7,54	2,39,4±0,18	1,97±0,18* -18,78 -7,76	2,27±0,07	2,01±0,04* -12,93 -5,47	2,29±0,06	1,86±0,04*# -23,12 -13,97
IIA Δ% Δ ¹ %	9,33±0,45	8,29±0,31* -12,54	9,44±0,39	5,49±0,12*# -71,95 -51,01	9,37±0,22	7,17±0,27*# -30,68 -15,62	9,50±0,26	5,07±0,12*# -87,38 -63,51
NMR Δ% Δ ¹ %	17,49±1,13	16,18±1,03 -8,96	17,56±0,97	13,74±0,44*# -27,80 -17,76	17,43±0,32	14,99±0,12* -15,08 -7,94	17,39±0,09	14,05±0,21*# -23,77 -15,12
LMRΔ% Δ ¹ %	5,31±0,27	5,19±0,14 -2,31	5,36±0,25	5,10±0,06 -5,09 -1,76	5,34±0,07	5,02±0,30 -6,37 -3,39	5,39±0,27	5,17±0,30 -3,86 -3,86
NLR Δ% Δ ¹ %	3,42±0,04	3,12±0,08 -9,62	3,50±0,04	2,24±0,06*# -56,25 -39,28	3,49±0,13	2,67±0,07*# -30,71 -16,85	3,53±0,29	1,98±0,43*# -78,28 -57,58
NLR/LM Δ% Δ ¹ %	2,48±0,08	2,37±0,09 -4,64	2,56±0,11	2,38±0,07 -7,56 0,42	2,59±0,04	2,36±0,06 -9,75 -0,43	2,51±0,09	2,34±0,04 -7,26 -1,28
III Δ ¹ % Δ ¹ %	17,29±00,91	14,78±0,66* -19,01	17,89±0,93	11,23±0,44 -59,31 -31,16	17,73±0,33	13,18±0,37 -34,52 -12,14	17,93±0,55	10,53±0,22 -70,27 -40,36
SII Δ% Δ ¹ %	582,29±22,21	539,33±15,15 -7,97	572,95±14,71	362,82±20,20*# -57,92 -48,84	593,92±16,83	445,61±18,93*# -33,28 -21,03	588,39±12,94	419,37±20,83*# -40,30 -28,61

Notes: 1. * – $p<0,05$ – statistical significance of differences before and after treatment.

2. # – $p_1<0.05$ – statistically significant difference between the main (MG) and the comparison groups (CP).

stimulant (sST2) is the latest marker used to predict and stratify the risk of heart failure, adverse events and death in patients with confirmed HF, cardiovascular disease (CVD) in the future in the general population [31]. The results of several studies in animal models show that the value of sST2 is not limited to its role as a biomarker, and suggest the importance of sST2 / IL33 interaction as a protective signaling system in various cardiovascular diseases, including the combination of HCV with type 2 diabetes mellitus [32]. It is believed that sST2 blocks the cardioprotective effect of IL-33 [33]. Elevated concentrations of circulating sST2 in the blood may indicate a high risk of adverse effects, hospitalization [34], and indicates an increased risk of CVD [35]. sST2 is one of the main biomarkers that signal the presence and severity of adverse cardiac remodeling and tissue fibrosis in MI, acute coronary syndrome, or worsening heart failure [36]. However, the place of sST2 in assessing the prognosis in a patient with CVD and preserved LVEF remains open.

After 12 weeks of follow-up in the examined groups of patients, there was a decrease in the content of sST2 in the blood, however, in group I, such a decrease was not significant ($p>0.05$). The average values of sST2 decreased in group II by -54.55% ($p<0.001$), and in comparison with group I – by -38.62% ($p_1<0.001$). The dynamics were similar in group III – by -18.07% ($p<0.01$), but in comparison with group I, not significantly – by -5.32% ($p_1>0.05$) and in patients of group IV at the end of the observation decreased by -61.82% ($p<0.05$), and in comparison with group I – by -44.86% ($p_1<0.01$). Therefore, it can be assumed that sST2 remains a relevant marker of prognosis with preserved LV EF, and additional appointments to quercetin and empagliflozin in patients with CVD in combination with type 2 diabetes will cause a more pronounced decrease in sST2.

Metabolism of trimethylamine n-oxide (TMAO) increases the risk of various diseases, including cardiovascular, liver and kidney disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. V. Senthong et al., 2016 investigated the relationship between atherosclerotic vascular lesions and the level of TMAO in the blood and showed that the assessment of this parameter not only expands the standard panel of clinical trials of cardiovascular disease, but is also an independent predictive factor for diffuse lesions in coronary heart disease [37]. Other studies have shown that elevated serum TMAOs are associated with systemic inflammation, endothelial dysfunction, and an increased risk of atherosclerosis and other CVDs, as well as stroke. TMAO modulates lipid and glucose homeostasis and may exacerbate some diseases, such as atherosclerosis, metabolic syndrome, diabetes, and chronic kidney disease, including gestational diabetes. Insulin resistance in adipose tissue, which is enhanced by TMAO, as well as the persistence of the proinflammatory phenotype of adipocytes also alter lipid metabolism in the direction of increasing atherogenicity. As a result, the cumulative metabolic effects of TMAO lead to the progression of atherosclerosis and ischemic myocardial damage.

The level of TMAO was significantly reduced in patients who received study drugs with a significant difference before and after the course of treatment. In group I, this figure decreased by -9.71% ($p>0.05$); in group II – by -70.14% ($p<0.001$) and by -55.98% compared to group I ($p_1<0.001$). Among patients of group III, it decreased by -41.75% ($p<0.01$) and by -30.30% ($p_1<0.05$); Group IV – by -75.37% ($p<0.001$) and -62.21% , respectively ($p_1<0.01$) against group I (table 2).

Therefore, the tested therapy had a proven effect on the normalization of this biological marker.

Table 2 – Dynamics of biological markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus under the influence of the studied drugs (M±m)

Groups Indicators, IU	I group n=22		II group n=26		III group n=25		IV group n=23	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
hs- CRP, mg / ml	7,12±0,28	6,37±0,7,036	7,09±0,22	3,83±0,19*#	6,97±0,35	4,97±0,23*#	6,93±0,27	3,94±0,18*#
Δ%		-11,77		-85,12		-40,24		-75,89
Δ ¹ %				-66,31		-28,17		-61,67
sST2, ng/ml	48,94±2,76	43,72±3,94	48,85±2,67	31,54±1,08*#	49,01±2,72	41,51±1,94*	48,84±3,34	30,18±2,09*#
Δ%		-11,93		-54,55		-18,07		-61,82
Δ ¹ %				-38,62		-5,32		-44,86
TMAO, ng/ml	1019,51±94,22	929,29±29,75	1039,46±33,07	596,91±30,73	1010,93±47,75	713,19±26,76	1004,74±32,34	572,91±30,73
Δ%		-9,71		-70,14		-41,75		-75,37
Δ ¹ %				-55,98		-30,30		-62,21
TLR 2, ng/ml	0,54±0,01	0,48±0,02	0,52±0,03	0,29±0,02	0,55±0,03	0,43±0,01	0,53±0,02	0,31±0,01
Δ%		-5,88		-79,31		-27,90		-70,93
Δ ¹ %				-65,51		-11,63		-54,83
TLR 4, ng/ml	0,67±0,03	0,65±0,02	0,68±0,04	0,39±0,01	0,66±0,03	0,53±0,01	0,63±0,02	0,36±0,01
Δ%		-3,07		-74,36		-24,52		-75,00
Δ ¹ %				-58,97		-22,64		-80,56
TLR 2/ TLR 4	0,88±0,02	0,84±0,03	0,89±0,02	0,54±0,06	0,87±0,03	0,66±0,04	0,88±0,02	0,53±0,06
Δ%		-4,76		-64,81		-31,82		-66,04
Δ ¹ %				-59,26		-27,27		-58,49

Notes: 1. * – $p<0,05$ – statistical significance of differences before and after treatment
2. # – $p_1<0,05$ – statistically significant difference between MG and CG

The results of research over the past decade have shown that the body's immune system has not only a specific globulin system, which is characteristic of adaptive immunity, but also another, no less complex system of recognition of foreign structures, which is implemented using Toll-like receptors innate immune system [38]. Toll-like receptors 2 and 4 (TLR 2, TLR 4) play a particularly key role in the pathogenesis of inflammatory conditions, including coronary heart disease (CHD). They are expressed by various immune cells that recognize pathogen-associated molecular patterns and involve adapter molecules, including the primary myeloid differentiation response protein (MYD 88) and the TIRF-related adapter protein (TRAM) mediates activation of MAPK and N lipid-rich atherosclerotic plaques. It has been experimentally proven that as the level of TLR 2 and TLR 4 in mice decreases, the inflammation associated with atherosclerosis decreases. Moreover, TLR 2 and TLR 4 can induce the expression of Wnt5a in atheromatous plaque at a late stage, which leads to the activation of inflammatory processes [39].

In all examined groups of patients with CVD in combination with type 2 diabetes, there was a decrease in the content of TLR 2, TLR 4 in the blood, however, more pronounced – with additional quercetin (patients of groups II and IV). However, the use of empagliflozin also probably contributed to the normalization of the level of these biological markers of innate immunity. It was also important to reduce the ratio of TLR 2/LR 4.

In group I, this figure decreased by -4.76% ($p>0.05$); in group II – by -64.81% ($p<0.001$) and by -59.26% compared to group I ($p_1<0.001$). Among patients of group III, it decreased by -31.82% ($p<0.01$) and by -27.27% ($p_1<0.05$); group IV – by -66.04% ($p<0.001$) and -58.49% , respectively ($p_1<0.01$) against group I.

Conclusions. 1. The course of CVD combined with type 2 diabetes is accompanied by low-intensity inflammatory syndrome, which can be diagnosed by determining the hemogram and calculating leukocyte indices. It is appropriate to determine the levels of hs-CRP, sSN 2, TMAO, TLR 2 and TLR 4 and the ratio TLR 2/TLR 4.

2. Quercetin is effective in reducing hs-CRP, sSN 2, TMAO, TLR 2 and TLR 4 and the ratio of TLR 2/TLR 4, has anti-inflammatory effects, normalizes the immune system, reduces levels of leukocytes and their subpopulations (neutrophils, monocytes), thrombocytes

3. Empagliflozin, in addition to direct hypoglycemic effects, probably has numerous pleiotropic effects, including probably being able to reduce the intensity of the systemic inflammatory response, to normalize innate immunity. The ways of this effect are ambiguous and need further study.

Prospects for further research. Study the relationship between the level of biological markers of low-intensity systemic inflammation and modified and unmodified factors of atherogenesis progression in patients with CVD and type 2 diabetes.

References

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. WHO. 2021 [cited 2022 May 25]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Pankiv VI. Porushennia vuhlevodnoho obminu v klinichnii praktitsi. Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 2017;13(1):39–44. [in Ukrainian].
3. Koshlia V, Piskun A. Kohortne prospektivne doslidzhennia stanu sertsia ta sudyn u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia u poiednanni z tsukrovym diabetom 2 typu. ScienceRise: Medical Science. 2019;4(31):8–14. [in Ukrainian].
4. Mykhailovska NS, Miniailenko LY. The state of vascular endothelium, clinical and metabolic features of patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease. Patolohiia. 2017;14(1):62–7.
5. Khimion LV, Yashchenko OB, Vataha VV, Dubchak OH. Faktory ryzyku ishemichnoi khvoroby sertsia ta rozvytok hostroho koronarnoho syndromu v osib z normalnymy pokaznykamy lipidnoho obminu. Semeinaia medytsyna. 2016;2:95–8. [in Ukrainian].
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal [Internet]. 2020 Jan;41(2):255–323. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
7. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. Nature Reviews Immunology. 2022 Apr;22(4):251–265.
8. Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of exercise to improve cardiovascular health. Front Cardiovasc Med. 2019;6:69.
9. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? Nature Reviews Cardiology. 2022;1–21.
10. Ostanko VL, Kalacheva TP, Kalyuzhina EV, Livshic IK, SHalovaj AA, CHernogoryuk GE, et al. Biologicheskie markery v stratifikacii riska razvitiya i progressirovaniya serdechno-sosudistoj patologii: nastoyashchee i budushchee. Byulleten' sibirskoj medicyny. 2018;17(4). [in Russian].
11. Nechyporuk N. Korvityn® – novi mozhlyvosti vidomoho preparatu kriz pryzmu doslidzen. Zdorovia Ukrainy [Internet]. 2019 Sep [cited 2022 May 24];65(4):37–37. Dostupno: <https://health-ua.com/multimedia/4/3/2/1/9/1569415673.pdf#page=37>. [in Ukrainian].
12. Golubyatnikova GA. IBS pri saharom diabetu. Problemy endokrinologii. 2008;4:48–69. [In Russian].
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117–28.
14. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2016;37(19):1526–34.
15. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2014;2(5):369–84.

16. Scheen AJ. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews endocrinology*. 2020;16(10):556–77.
17. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(12):761–72.
18. Anker SD, Khan MS, Shahid I, Filippatos G, Coats AJS, Butler J. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: reasons for optimism. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1250–5.
19. Arutyunov GP, Lopatin YUM, Ametov AS, Ageev FT, Anciferov MB, Villeval'de SV, et al. Empagliflozin i serdechnaya nedostatochnost': soglasovannoe mnenie ekspertov po rezul'tatam onlajn-soveshchaniya i obsuzhdeniya issledovaniya EMPEROR-Preserved. *Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(12):1491–7. [in Russian].
20. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease – results from EMPA-REG OUTCOME®-. *Circulation Journal*. 2017;81(2):227–34.
21. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi vtorynoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 23.12.2021 № 2857 [Internet]. 2021. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ykpm_d_ihs.pdf. [in Ukrainian].
22. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi vtorynoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) «Tsukrovij diabet II typu». Nakaz MOZ Ukrainy № 1118 vid 21.12.2012 roku [Internet]. 2012. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm.pdf. [in Ukrainian].
23. Radchenko OM, Kondratiuk MO, Zenin VV, Derkach ZV. Zahalni adaptatsiini reaktsii v zdorovykh osib. *Medychna hidrolohiia ta reabilitatsiia*. 2010;8(6):67–8. [in Ukrainian].
24. Radchenko OM, Kondratiuk MO. Prognostychno znachennia deiakykh klinichnykh ta laboratorno-instrumentalnykh parametriv dlia vyzyvannia patsientiv z khronichnoiu sertsevoi nedostatnistiu. *Acta medica Leopoliensia*. 2013;19(3):21–8. [in Ukrainian].
25. Yang Y, Wu C, Hsu P, Chen S, Huang S, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(5): e13230.
26. Shumakov OV, Dovhan OV, Parkhomenko OM, Talaieva TV, Tretiak IV, Kushnir SP. Efektyvnist suchasnoi imunomoduliuiochoi i kardiometabolichnoi terapii u korektsii ryzyku rozvytku hospitalnykh uskladnen u khvorykh na hostryi infarkt miokarda iz revaskularyzatsiieiu miokarda: rezultaty bahatofaktornoho analizu. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2022 Feb;147–148(1–2):86–92. [in Ukrainian].
27. Ostanina YuO, Yahontov DA, Zvonkova AV, Zhuravleva II, Dunicheva OV, YAhontova PK. Sistemnoe vospalenie u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoy bolezni'yu serdca razlichnykh vozrastnykh grupp. *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noj medicyny*. 2019;34(3). [in Russian].
28. Hashimov ShKh, Hajbullina ZR, Mahmudov UM, Kosnikova IV, Sadykov NS, Kabulov TM, et al. Vospalenie pri morbidnom ozhireni–effektivnost' hirurgical'skogo lecheniya. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy*. 2016;11(3):468–72. [in Russian].
29. Hanmurzaeva NB. Citokiny, kak faktor kontrolya v techenii esencial'noj arterial'noj gipertonii. *Nauchnoe obozrenie Medicinskie nauki*. 2016;(2):109–12. [in Russian].
30. Barbaro NR, Harrison DG. Markers or makers: inflammatory cytokines in treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2019;73:767–9.
31. Drapkina OM, Koncevaya AV, Kravchenko AY, Budnevskij AV, Tokmachev RE, CHernik TA. Biomarkery ST2 i interlejkin 33 v ocenke kardial'nogo vospaleniya, fibroza i prognoza pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2021;3:79–85. [in Russian].
32. Kop'eva KV, Teplyakov AT, Grakova E v, Soldatenko M v, Ogurkova ON, Ahmedov SD. Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologiya*. 2018;10:33–43. [in Russian].
33. Memon AA, Sundquist K, PirouziFard M, Elf JL, Strandberg K, Svensson PJ, et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2018;181(3):378–85.
34. Moliner P, Lupón J, Barallat J, de Antonio M, Domingo M, Núñez J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;257:188–92.
35. Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M, Domingo M, Galán A, Zamora E, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R 2 score. *Int J Cardiol*. 2015;184:337–43.
36. Karetnikova VN, Kashalap VV, Kosareva SN, Barbarash OL. Fibroz miokarda: sovremennye aspekty problemy. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(1):88–93. [in Russian].
37. Senthong V, Li XS, Hudec T, Coughlin J, Wu Y, Levison B, et al. Plasma trimethylamine N-oxide, a gut microbe–generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2620–8.
38. Vasil'eva LE, Drapkina OM. Vliyanie kishechnoj mikrobioty na risk razvitiya kardiometabolicheskikh zabojevanij. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2021;17(5):743–51. [in Russian].
39. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(14):2751–69.

КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ В ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З ВИКОРИСТАННЯМ КВЕРЦЕТИНУ ТА ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ

Нищук-Олійник Н. Б.

Резюме Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень є однаковим в осіб із ЦД і в пацієнтів із СІХС. ЦД умовно відносять до серцево-судинної патології та розглядають як патогенетичну ланку загальніших порушень стану організму. Комплексна корекція клітинного та медіаторного компонентів запального синдрому є основною мішенню терапії, спрямованої на зниження ризику прогресування СІХС у хворих на ЦД 2 типу. Залишається актуальним вивчення можливості і доцільності застосування препаратів з мультимодальною дією, які ефективно могли б впливати на численні патогенетичні компоненти при поєднаній патології. *Мета:* оцінка ефективності медикаментозної терапії стабільної ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з використанням біофлавоноїду кверцетину та емплагліфлозину з урахуванням впливу на компоненти системної запальної відповіді низької інтенсивності. *Об'єкт і методи дослідження.* Проведено обстеження 96 пацієнтів із СІХС: ФК II–III та ЦД,

2 тип. Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на групи чотири групи: I група (n=22) – пацієнти, які отримували базову терапію, II група (n=26) – отримували на фоні базової терапії препарат кверцетин, III група (n=25) – приймали емплагліфлозин, IV група (n=23) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали кверцетин та емплагліфлозин. Тривалість терапії – 12 тижнів. *Результати.* Застосування кверцетину вірогідно сприяло зменшенню інтегральних індексів запалення. У пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, отримано здатність знижувати концентрацію ТМАО, hs-ST2. Окрім того, емплагліфлозин та кверцетин вірогідно сприяли зниженню TLR 2, TLR 4 та співвідношенню TLR 2/TLR 4, що можна вважати ще однією його плейотропною властивістю. *Висновки.* 1. Перебіг СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу супроводжується запальним синдромом низької інтенсивності, який можна діагностувати, визначаючи гемограму та обраховуючи лейкоцитарні індекси. Доречним є визначення рівнів hs-CRP, sSN 2, ТМАО, TLR 2 і TLR 4 та співвідношення TLR 2/TLR 4. 2. Кверцетин доведено ефективно сприяє зниженню hs-CRP, sSN 2, ТМАО, TLR 2 і TLR 4 та співвідношення TLR 2/TLR 4, володіє протизапальними ефектами, унормовує клітинну ланку імунітету, сприяє зниженню рівнів лейкоцитів та їх субпопуляцій (нейтрофілів, моноцитів), тромбоцитів. 3. Емплагліфлозин, окрім прямого цукрознижуючого впливу, ймовірно володіє численними плейотропними ефектами, в тому числі ймовірно здатний знижувати інтенсивність системної запальної відповіді, унормувати уроджений імунітет. Шляхи такого ефекту є неоднозначними і потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, лікування, кверцетин, емплагліфлозин, біологічні маркери запалення.

CORRECTION OF CHRONIC LOW-INTENSITY INFLAMMATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE WITH CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING QUERCETIN AND EMPAGLIFLOZIN

Nyshchuk-Oliynyk N. B.

Abstract. The risk of developing cardiovascular complications is the same in people with type 2 diabetes mellitus and in patients with coronary artery disease. Type 2 diabetes mellitus is usually referred to as cardiovascular pathology and is considered as a pathogenetic link of the most common disorders of the body. Comprehensive correction of the cellular and mediator components of the inflammatory syndrome is the main target of therapy aimed at reducing the risk of progression of SCAD in patients with type 2 diabetes. It remains relevant to study the possibility and feasibility of using drugs with multimodal action, which could effectively affect the many pathogenetic components of this combined pathology. *Objective:* to evaluate the effectiveness of drug therapy of stable coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus using bioflavonoid quercetin and empagliflozin, taking into account the impact on the components of the low intensity systemic inflammatory response. *Materials and methods of research.* 96 patients with SCAD FC II–III and type 2 diabetes mellitus were examined. Depending on the treatment received, patients were divided into four groups: Group I (n=22) – patients who received basic therapy, Group II (n=26) – received quercetin with basic therapy, Group III (n=25) – took empagliflozin, and IV group (n=23) – patients who received quercetin with basic therapy and empagliflozin. Duration of therapy was 12 weeks. *Results.* The use of quercetin probably contributed to the reduction of integral indices of inflammation. Patients receiving empagliflozin are characterized by the ability to reduce the concentration of TMAO, hs – ST2. In addition, empagliflozin and quercetin probably contribute to the reduction of TLR 2, TLR 4 and the ratio of TLR 2/TLR 4, which can be considered as another of its pleiotropic properties. *Conclusions:* 1. The course of SCAD with concomitant type 2 diabetes mellitus is accompanied by low-intensity inflammatory syndrome, which can be diagnosed by determining the hemogram and calculating leukocyte indices. It is appropriate to determine the levels of hs-CRP, sSN 2, TMAO, TLR 2 and TLR 4 and the TLR 2/TLR 4 ratio. 2. Quercetin has been shown to be effective in reducing hs-CRP, sSN 2, TMAO, TLR 2 and TLR 4 and the TLR 2/TLR 4 ratio, has anti-inflammatory effects, normalizes the immune system, reduces levels of leukocytes and their subpopulations (monocytes, neutrophils). 3. Empagliflozin, in addition to direct hypoglycemic effects, probably has numerous pleiotropic effects, including probably being able to reduce the intensity of the systemic inflammatory response and to normalize innate immunity. The mechanism of this effects is ambiguous and requires further study.

Key words: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, quercetin, empagliflozin, biological markers of inflammation.

ORCID and contributionship:

Nyshchuk-Oliynyk N. B.: 0000-0002-4338-6121^{ABCDEF}

Corresponding author

Nyshchuk-Oliynyk Nataliya Bohdanivna
Ivano-Frankivsk National Medical University
Ukraine, 76000, Ivano-Frankivsk, 2 Halytska str.
Tel.: +380673411150
E-mail: natalianishyk@ukr.net

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

Received 01.12.2021

Accepted 02.05.2022

КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ В ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З ВИКОРИСТАННЯМ КВЕРЦЕТИНУ ТА ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ

Івано-Франківський національний медичний університет (м. Івано-Франківськ, Україна)

natalianishyk@ukr.net

Цукровий діабет (ЦД) та стабільна ішемічна хвороба (СІХС) є однаковими чинниками ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Одною з головних цілей терапії є корекція запального синдрому. Актуальним є вивчення можливості і доцільності застосування препаратів, які мають вплив одночасно на різні патогенетичні компоненти. Метою було оцінити рівень впливу медикаментозної терапії СІХС у поєднанні з ЦД 2 типу з використанням біофлавоноїду кверцетину та емплагліфозину на компоненти системної запальної відповіді низької інтенсивності. Було обстежено 96 пацієнтів із СІХС: ФК II–III та ЦД 2 типу. Всі пацієнти були розподілені на групи чотири групи: I група (n=22) – пацієнти, які отримували базову терапію, II група (n=26) – базова терапія плюс кверцетин, III група (n=25) – приймали емплагліфозин, IV група (n=23) – базова терапія плюс кверцетин плюс емплагліфозин. Тривалість терапії складала 12 тижнів. Кверцетин сприяв зменшенню інтегральних показників запалення. Емплагліфозин впливав на зниження концентрації ТМАО та hs-ST2. Встановлено такі висновки: перебіг СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу супроводжується запальним синдромом низької інтенсивності. Кверцетин доведено ефективно сприяє зниженню показників запалення, а також TLR 2 і TLR 4 та співвідношення TLR 2/TLR 4, унормовує клітинну ланку імунітету. Емплагліфозин ймовірно володіє численними плейотропними ефектами, в тому числі ймовірно здатний знижувати інтенсивність системної запальної відповіді. Шляхи такого ефекту є неоднозначними і потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, лікування, кверцетин, емплагліфозин, біологічні маркери запалення.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана згідно з планом наукових робіт Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) на тему: «Структурні та функціональні зміни внутрішніх органів при хронічних неінфекційних захворюваннях: можливості медикаментозної корекції» (реєстраційний номер 0121U 108893).

Вступ. За прогнозами, до 2030 смертність від кардіоваскулярних захворювань досягне вже 23,6 млн осіб, а асоційовані з атеросклерозом захворювання та їх ускладнення нині є найпоширенішими у світі [1]. Патологія серцево-судинної системи зустрічається більш ніж у половини хворих на ЦД 2 типу, а за даними деяких авторів, її поширеність досягає 90–100 % [2], а серцево-судинні ускладнення стають головною причиною захворюваності й смертності при цукровому діабеті (ЦД) [3, 4]. Існують наукові дані про взаємозв'язок ЦД з такими «новими» факторами ризику атеросклерозу, як С-реактивний білок, ендотеліальна дисфункція, хронічне системне запалення, прокоагулянтні зміни крові тощо. Атеросклеротичні зміни судин у хворих на ЦД виникають на 8–10 років раніше, ніж у загальної популяції, що супроводжується прискореним розвитком СІХС внаслідок діабетичної дисліпідемії, гіперінсулінемії, гіперглікемії, активації системного запалення, системного оксидантного стресу [5, 6]. Великі дослідження на доклінічних моделях та нові дані про особливості СІХС встановили вирішальну роль

уродженої та адаптивної імунної систем у розвитку хронічного запалення артеріальних судин, що характеризується утворенням бляшок, що містять ліпід, сполучну тканину та імунні клітини, в інтимі великих та середніх артерій. [7]. Стратегія ведення пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу – це режими зниження рівня холестерину ЛПНГ та терапія, націлена на інші традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань, такі як артеріальна гіпертензія, куріння, некоригована гіперглікемія та ожиріння. Однак системне запалення низької інтенсивності, що присутнє на усіх стадіях атеросклерозу, залишається істотним залишковим фактором серцево-судинного ризику у пацієнтів із коморбідними станами [8]. Невід'ємна роль імунологічних компонентів у становленні та хронізації атеросклерозу займає чільне місце як клінічна необхідність з підтверджуваними дослідженнями, що демонструють переваги та проблеми націлювання на запалення та імунну систему при СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу [9], а пошук вірогідних біологічних маркерів як перебігу самого запального процесу, так і оцінки ефективності запропонованих лікувальних методик залишається актуальним [10].

В останні роки у терапії серцево-судинних захворювань велика увага приділяється препаратам з мультимодальною дією, які безпечно та доведено клінічно ефективно мали вплив на модифіковані фактори ризику прогресування стабільної ішемічної хвороби серця (СІХС), особливо при поєднанні із цукровим діабетом 2 типу. До таких препаратів відноситься флавоноїд кверцетин, який є агліко-

ном багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину. Кверцетин володіє вираженою антиоксидантною та протизапальною активністю, обумовленою блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну, гальмуванням продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8 та інших медіаторів запалення [11]. Механізм захисної дії кверцетину пов'язаний із запобіганням підвищенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію у тромбоцитах та гальмуванням процесів тромбогенезу. Антиатерогенний ефект кверцетину здійснюється за рахунок зниження активності перекисного окиснення ліпідів та інгібування ліпопероксидації [12].

Останнім часом ЦД дедалі частіше умовно відносять до серцево-судинної патології а сучасним інноваційним лікуванням пацієнтів високого серцево-судинного ризику, включаючи СІХС та ЦД 2, є застосування інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2) [13–18]. Переваги ІНЗКТГ2 для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та ХСН пов'язані з сприятним впливом на ендотеліальну функцію, судинну жорсткість, артеріальний тиск (АТ), об'ємну перевантажу, ремоделювання міокарда, фіброз, запалення, оксидативний стрес та нейрогормональну активацію [16–18]. ІНЗКТГ2 – новий клас цукрознижувальних препаратів із численними неглікемічними ефектами. Застосування препаратів цього класу відкриває великі перспективи не тільки в план контролю глікемії, а й у профілактиці ускладнень ЦД [16, 17, 19]. Емпагліфлозин зарекомендував себе як високо-ефективний препарат для широкого кола пацієнтів із ЦД 2 [18]. Ефективність та безпека тривалого застосування емпагліфлозину у пацієнтів з ЦД 2 і високим кардіоваскулярним ризиком доведена в проспективному багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні EMPA-REG OUTCOME [20].

Мета дослідження – оцінка ефективності медикаментозної терапії стабільної ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з використанням біофлавоноїду кверцетину та емпагліфлозину з урахуванням впливу на компоненти системної запальної відповіді низької інтенсивності.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводили як відкрите, контрольоване, у паралельних групах, порівняльне й ґрунтувалось на проведенні комплексного, динамічного, клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 96 пацієнтів із СІХС: стабільна стенокардія напруження, ФК ІІ–ІІІ (діагноз ґрунтувався на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», який був затверджений наказом МОЗ України від № 2857 від 23 грудня 2021 року [21] та ЦД, 2 тип, інсуліннепотребуючий (діагноз ґрунтувався на поло-

женнях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет ІІ типу» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.) та клінічної настанови 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2018) [6, 22].

Проведено обстеження 96 пацієнтів із СІХС: ФК ІІ–ІІІ та ЦД, 2 тип. Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на групи чотири групи: І група (n=22) – пацієнти, які отримували базову терапію згідно з рекомендаціями по СІХС та ЦД 2 типу, ІІ група (n=26) – пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу, які отримували на фоні базової терапії препарат кверцетину («Квертин» ПАТ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна; 1 жувальна таблетка містить кверцетину (у перерахуванні на 100 % сухої речовини) – 40 мг), номер реєстраційного посвідчення UA/0119/02/01 (термін дії необмежений, з 26.04.2018), в дозі 2 жувальні таблетки 3 рази на добу; ІІІ група (n=25) – пацієнтів на фоні базової терапії приймали емпагліфлозин («Джардінс» виробництва *Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина*) в дозі 10 мг по 1 табл. 1 р/добу; ІV група (n=23) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали кверцетин в дозі 40 мг 2 табл. 3 р/добу та емпагліфлозин в дозі 10 мг 1 табл. 1 р/добу. Тривалість терапії – 12 тижнів.

СІХС та ЦД 2 типу частіше було в жінок – 56 осіб (58,33 %) проти 40 чоловіків (41,67 %), проте така гендерна різниця була недостовірною ($\chi^2=3,541$; $p>0,05$). Вік хворих коливався від 34 до 73 років і в середньому складав ($32,28\pm 1,33$) роки. Усі хворі мали збережену систолічну функцію, за результатами ехокардіографії (ФВ > 50 %).

Загальний аналіз крові проводився із використанням гематологічного аналізатора HTI MicroCC-20 Plus (HTI, США). За параметрами загального аналізу крові додатково розраховано низку інтегральних гематологічних індексів, які дають змогу додатково оцінити активність запалення, неспецифічної та специфічної ланок імунітету, вираженість ендогенної інтоксикації [21, 22]. Із метою додаткового аналізу показників загального аналізу крові проводили обчислення ряду інтегральних індексів запалення: індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), індекс активності запалення (ІАЗ), індекс співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСН/М), індексу співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛ/М), індексу співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСН/Л) та індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів та лімфоцитів (ІСН/ЛМ), інтегрований індекс запалення (ІІЗ), що дозволяє інтегрально встановити ступінь активності запального процесу з врахуванням стану серцево-судинної системи, тобто частоти серцевих скорочень (ЧСС) та індекс системного імунного запалення (ІСІЗ).

Лабораторне дослідження рівнів ST2 у плазмі крові проводилось шляхом кількісного імунофер-

ментного аналізу у всіх пацієнтів. Для визначення ST2 були використані тестові набори Presage® ST2 Assay EIA Test Kit, виробник – CRITICAL DIAGNOSTICS 3030 Bunker Hill (США), для визначення концентрації ST2 в сироватці крові. В якості індикатора запалення визначали вміст hs-СРБ у сироватці крові в мг/л кількісним високочутливим імуноферментним методом за допомогою на апараті HTI ImmunoChem-2100 (HTI, США) та набору реагентів Вектор Бест А-9002 СРБ-ИФА-БЕСТ для СРБ (Російська Федерація). Визначення концентрації ТМАО в зразках плазми крові виконано на апараті HTI ImmunoChem-2100 (HTI, США). Рівень TLR 2 та TLR 4 в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на апараті HTI ImmunoChem-2100 (HTI, США) із використанням наборів Human TLR 2 (CD 282) in vitro ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kit (ab131556 – Human TLR 2 ELISA Kit, Abcam, Сполучене Королівство) та Enzyme-linked Immunosorbent Assay for quantitative detection of Human TLR 4 (Human TLR-4 NBP2–76569, Novus Biologicals, США) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Усі дослідження проводилися на основі міжнародних та вітчизняних директивних документів з дотриманням основних положень належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997) та Наказу МОЗ України № 639 від 01.10.2015 щодо змін до Наказу № 690 від 23.09.2009. Перед початком досліджень кожен пацієнт дав письмову

згоду на проведення дослідження (форма затверджена комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-8 та пакету статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Виразували середню арифметичну величину M , середнє квадратичне відхилення δ , середню помилку середньої арифметичної m , число варіант (n), вірогідність різниці двох середніх арифметичних « r ». Двобічні величини $p < 0,05$ оцінювали достовірними. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона. Обчислювали чутливість (Se), специфічність (Sp), позитивну та негативну прогностичну цінність, χ^2 критерій.

Результати досліджень та їх обговорення. Стратегія базової терапії в пацієнтів, включених у дисертаційне дослідження, базувалась на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», який був затверджений наказом МОЗ України від № 2857 від 23 грудня 2021 року уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет II типу» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.) та клінічної настанови 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2018.

Досліджували динаміку основних лейкоцитарних індексів під впливом різних терапевтичних стратегій (табл. 1). У процесі проведеного лікування (через

Таблиця 1 – Динаміка показників інтегральних лейкоцитарних індексів запалення у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу під впливом досліджуваних препаратів ($M \pm m$)

Групи	I група n=22		II група n=26		III група n=25		IV група n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЗЛ	2,28±0,08	2,12±0,03	2,39,4±0,18	1,97±0,18*	2,27±0,07	2,01±0,04*	2,29±0,06	1,86±0,04*#
Δ%		-7,54		-18,78		-12,93		-23,12
Δ ¹ %				-7,76		-5,47		-13,97
ІАЗ	9,33±0,45	8,29±0,31*	9,44±0,39	5,49±0,12*#	9,37±0,22	7,17±0,27*#	9,50±0,26	5,07±0,12*#
Δ%		-12,54		-71,95		-30,68		-87,38
Δ ¹ %				-51,01		-15,62		-63,51
ІСН/М	17,49±1,13	16,18±1,03	17,56±0,97	13,74±0,44*#	17,43±0,32	14,99±0,12*	17,39±0,09	14,05±0,21*#
Δ%		-8,96		-27,80		-15,08		-23,77
Δ ¹ %				-17,76		-7,94		-15,12
ІСЛ/МΔ%	5,31±0,27	5,19±0,14	5,36±0,25	5,10±0,06	5,34±0,07	5,02±0,30	5,39±0,27	5,17±0,30
Δ%		-2,31		-5,09		-6,37		-3,86
Δ ¹ %				-1,76		-3,39		-3,86
ІСН/Л	3,42±0,04	3,12±0,08	3,50±0,04	2,24±0,06*#	3,49±0,13	2,67±0,07*#	3,53±0,29	1,98±0,43*#
Δ%		-9,62		-56,25		-30,71		-78,28
Δ ¹ %				-39,28		-16,85		-57,58
ІСН/ЛМ	2,48±0,08	2,37±0,09	2,56±0,11	2,38±0,07	2,59±0,04	2,36±0,06	2,51±0,09	2,34±0,04
Δ%		-4,64		-7,56		-9,75		-7,26
Δ ¹ %				0,42		-0,43		-1,28
ІІЗ	17,29±0,91	14,78±0,66*	17,89±0,93	11,23±0,44	17,73±0,33	13,18±0,37	17,93±0,55	10,53±0,22
Δ%		-19,01		-59,31		-34,52		-70,27
Δ ¹ %				-31,16		-12,14		-40,36
ІСІЗ	582,29±22,21	539,33±15,15	572,95±14,71	362,82±20,20*#	593,92±16,83	445,61±18,93*#	588,39±12,94	419,37±20,83*#
Δ%		-7,97		-57,92		-33,28		-40,30
Δ ¹ %				-48,84		-21,03		-28,61

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ – статистична достовірність відмінності показників до і після лікування.

2. # – $p < 0,05$ – статистично достовірною відмінністю показників ОГ та ПГ.

12 тижнів спостереження) відмітили зменшення значення індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ): у пацієнтів I групи – на $-7,54\%$ ($p>0,05$), II групи – на $-18,78\%$ ($p<0,05$), в III групі на $-23,12\%$ ($p<0,05$), а IV групі на $-13,97\%$ ($p<0,05$). Більш виразним було зменшення значення індекс активності запалення (ІАЗ), відповідно у пацієнтів I групи – на $-12,54\%$ ($p>0,05$), II групи – на $-71,95\%$ ($p<0,05$), в III групі на $-30,68\%$ ($p<0,05$), а IV групі на $-87,38\%$ ($p<0,05$). Призначення кверцетину та емпагліфлозину сприяло вірогідному зниженню цього індексу в II–IV ($p_1<0,05$). У процесі лікування спостерігали зменшення середніх значень показника індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСН/М), причому, з вірогідною різницею до і після курсового лікування, окрім I групи ($p>0,05$). Так, у хворих II групи даний показник зменшився на $-27,80\%$ ($p<0,01$) та на $-17,76\%$ порівняно з I групою ($p_1<0,01$); у III групі – на $-15,08\%$ ($p<0,05$) та на $-7,94\%$ ($p_1>0,05$), відповідно. У пацієнтів IV групи – на $-23,77\%$ ($p<0,05$) та на $-15,12\%$ ($p_1<0,05$) у порівнянні з I групою. Не відмічено вірогідної різниці в зменшенні значень індексу співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів (ІСН/ЛМ) у обстежених хворих ($p>0,05$). Динаміка середніх значень індексу співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛ/М) виявилася також невірогідною ($p>0,05$) не залежно від отриманого лікування. У процесі проведеного лікування суттєво зменшувалися середні значення індексу співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСН/Л), залежно від використаних терапевтичних стратегій. Зокрема, у I групі даний показник зменшився на $-9,62\%$ ($p>0,05$); у II групі – на $-56,25\%$ ($p<0,001$) та на $-39,28\%$ порівняно з I групою, відповідно ($p_1<0,001$). Серед пацієнтів III групи ІСН/Л зменшився на $-30,71\%$ ($p<0,001$) та на $-16,85\%$ ($p_1<0,05$); IV групи – на $-78,28\%$ ($p<0,001$) та на $-57,58\%$, відповідно ($p_1<0,01$) проти I групи.

Також спостерігали зменшення середніх значень інтегрованого індекса запалення (ІІЗ), не залежно від отриманого лікування, причому, з вірогідною різницею до і після курсового лікування. Цей індекс дозволяє інтегрально встановити ступінь активності запального процесу з врахуванням стану серцево-судинної системи, тобто частоти серцевих скорочень (ЧСС). У I групі даний показник зменшився на $-19,01\%$ ($p<0,05$); у II групі – на $-59,31\%$ ($p<0,001$) та на $-31,16\%$ порівняно з I групою ($p_1<0,05$). Серед пацієнтів III групи ІІЗ зменшився на $-34,52\%$ ($p<0,001$) та на $-12,14\%$ ($p_1<0,05$); IV групи – на $-70,27\%$ ($p<0,001$) та на $-40,36\%$, відповідно ($p_1<0,01$) проти I групи.

Також було вивчено динаміку змін середніх значень індекса системного імунного запалення (ІСІЗ) – це показник співвідношення нейтрофілів і тромбоцитів до лімфоцитів, який вважається більш інформативний для оцінки розвитку і важкості СІХС [23–25]. Цей інтегрований індекс запалення вірогідно знижувався у пацієнтів, які отримували дослі-

джувані препарати з вірогідною різницею до і після курсового лікування. У I групі даний показник зменшився на $-7,97\%$ ($p>0,05$); у II групі – на $-57,92\%$ ($p<0,001$) та на $-48,84\%$ порівняно з I групою ($p_1<0,001$). Серед пацієнтів III групи ІСІЗ зменшився на $-33,28\%$ ($p<0,001$) та на $-21,03\%$ ($p_1<0,05$); IV групи – на $-40,30\%$ ($p<0,001$) та на $-28,61\%$, відповідно ($p_1<0,01$) проти I групи.

Отже системне запалення низької інтенсивності у пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу характеризується зростанням загальної кількості лейкоцитів, дисонансом у їх субпопуляції із зростанням кількості нейтрофілів, моноцитів, підвищеною концентрацією тромбоцитів. Призначення кверцетину (в більшій мірі) та емпагліфлозину має вірогідний вплив на зменшення активності запалення. Відомо, що за умов ішемії дисфункціональні ендотеліальні клітини коронарних артерій викликають локальні порушення в інших типах клітин, у тому числі кардіоміоцитах та фібробластах, далі виникає підґрунтя для оксидативного стресу, активації цитокінів, тромбоцитів і лейкоцитів. Клінічно це призводить до прогресування СІХС. Здатність кверцетину мінімізувати пошкодження міокарда після ішемічної події може бути, принаймні частково, опосередкована його впливом на ендотелій, зниженням рівня лейкоцитів та тромбоцитів [26].

Останніми роками на базі визначення маркерів запалення (С-реактивного білка, ряду прозапальних цитокінів, сироваткового амілоїду А, гаптоглобіну, фібриногену тощо) з'явилися клінічні і експериментальні дані, які підтверджують, що одним з патогенетичних механізмів атеросклерозу, як основи формування вінцевого атеросклерозу, є генералізоване або хронічне запалення [27]. Особливе місце серед прозапальних факторів займає високочутливий білок гострої фази С-реактивний протеїн (hs-СРБ) [28]. Однак існуючі дані дуже суперечливі: в ряді робіт не підтверджується ні зв'язок підвищення рівнів hs-СРБ з кардіальною патологією, ні прогностична значимість даного фактора [29, 30].

В усіх обстежених групах хворих відмічали зменшення вмісту hs-СРБ у крові, проте, в I групі таке зниження не було достовірним ($p>0,05$). Більш виразніше – за умови додаткового прийому кверцетину та емпагліфлозину. Так, середні значення згаданого показника зменшувалися в II групі на $-85,12\%$ ($p<0,001$), а в порівнянні із I групою – на $-66,31\%$ ($p_1<0,001$). Подібною була динаміка в III групі – на $-40,24\%$ ($p<0,01$), а в порівнянні із I групою – на $-28,17\%$ ($p_1<0,05$). Рівні hs-СРБ у хворих IV групи наприкінці спостереження зменшилися на $-75,89\%$ ($p<0,05$), та в порівнянні зі I групою – на $-61,67\%$ ($p_1<0,01$). Таким чином, додаткове призначення до кверцетину та емпагліфлозину в хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу обумовлює більш виразне зменшення вмісту hs-СРБ.

Упродовж останніх років вивчається роль в атерогенезі інтерлейкіну 33, специфічним рецептором якого є ST2 (growth STimulation expressed gene 2, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2), що існує у вигляді двох основних ізоформ (трансмембранна ізоформа ST2L, що бере участь в реалізації Th2-залежного каскаду імунної відповіді і розчинна циркулююча ізоформа sST2). Розчинна форма стимулюючого фактора росту (sST2) – новітній маркер, який використовується для прогнозування та стратифікації ризику розвитку серцевої недостатності, несприятливих наслідків і смерті пацієнтів з підтвердженим діагнозом СН, розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) в майбутньому в популяції в цілому [31]. Результати ряду досліджень на тваринних моделях показують, що значення sST2 не обмежується його роллю як біомаркера, і припускають важливість sST2 / IL33-взаємодії як протективної сигнальної системи при різних кардіоваскулярних захворюваннях, у тому числі при поєднанні ХКС із цукровим діабетом (ЦД) II типу [32]. Вважають, що sST2 блокує кардіопротективний ефект IL-33 [33]. Підвищена концентрація циркулюючого у крові sST2 може вказувати на високий ризик розвитку несприятливих наслідків, госпіталізації [34], і свідчить про існування підвищеного ризику ССС [35]. sST2 є одним з основних біомаркерів, який сигналізує про наявність та тяжкість несприятливого серцевого ремоделювання та фіброзування тканини, що виникають при ІМ, гострому коронарному синдромі або погіршенні серцевої недостатності [36]. Проте місце sST2 в оцінці прогнозу у пацієнт із СІХІ і збереженою ФВ ЛШ залишається відкритим.

Через 12 тижнів спостереження у обстежених групах хворих відмічали зменшення вмісту sST2 у крові, проте, в I групі таке зниження не було достовірним ($p > 0,05$). Середні значення sST2 зменшувалися в II групі на $-54,55\%$ ($p < 0,001$), а в порівнянні із I групою – на $-38,62\%$ ($p_1 < 0,001$). Подібною була динаміка в III групі – на $-18,07\%$ ($p < 0,01$), проте в порівнянні із I групою не достовірно – на $-5,32\%$ ($p_1 > 0,05$) і у хворих IV групи наприкінці спостереження зменшилися на $-61,82\%$ ($p < 0,05$), та в порівнянні зі I групою – на $-44,86\%$ ($p_1 < 0,01$). Отже, можна вважати, що sST2 залишається актуальним маркером прогнозу і при збереженій ФВ ЛШ, а додаткове призначення до кверцетину та емпагліфлозину в хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу обумовлює більш виразне зменшення вмісту sST2.

Порушення обміну триметиламін n-оксиду (ТМАО) підвищує ризик розвитку різних захворювань, у тому числі серцево-судинних, хвороб печінки та нирок, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу. V. Senthong et al., 2016 досліджували зв'язок між атеросклеротичними ураженнями судин та рівнем ТМАО в крові та показали, що оцінка цього параметра не лише розширює стандартну панель клінічних аналізів серцево-судинних захворювань,

але також є незалежним предиктивним фактором для виявлення дифузних уражень при ішемічній хворобі серця [37]. Інші дослідження показують, що підвищення рівня ТМАО у сироватці крові пов'язано з наявністю системного запалення, ендотеліальною дисфункцією та підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу та інших ССЗ, а також інсульту. ТМАО модулює гомеостаз як ліпідів, так і глюкози і може посилювати деякі захворювання, такі як атеросклероз, метаболічний синдром, діабет та хронічні захворювання нирок, включаючи гестаційний діабет. Інсулінорезистентність у жировій тканині, що посилюється під впливом ТМАО, а також персистенція прозапального фенотипу адипоцитів також змінюють метаболізм ліпідів у бік збільшення атерогенності. В результаті сукупні метаболічні ефекти ТМАО призводять до прогресування атеросклерозу та ішемічних ушкоджень міокарда.

Рівень ТМАО вірогідно знижувався у пацієнтів, які отримували досліджувані препарати з вірогідною різницею до і після курсового лікування. У I групі даний показник зменшився на $-9,71\%$ ($p > 0,05$); у II групі – на $-70,14\%$ ($p < 0,001$) та на $-55,98\%$ порівняно з I групою ($p_1 < 0,001$). Серед пацієнтів III групи зменшився на $-41,75\%$ ($p < 0,01$) та на $-30,30\%$ ($p_1 < 0,05$); IV групи – на $-75,37\%$ ($p < 0,001$) та на $-62,21\%$, відповідно ($p_1 < 0,01$) проти I групи (табл. 2).

Отже апробована терапія мала доведений вплив на унормування цього біологічного маркера.

Результати досліджень, проведених за останнє десятиріччя, показали, що імунна система організму має не тільки специфічну глобулінову систему, що характерна для адаптивного імунітету, але й іншу, не менш складну систему розпізнавання чужорідних структур, яка реалізується за допомогою Toll-подібних рецепторів природженої імунної системи [38]. Toll-подібні рецептори 2 і 4 (TLR 2, TLR 4) особливо відіграють ключову роль у патогенезі запальних станів, включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС). Вони експресуються різними імунними клітинами, де розпізнають патоген-асоційовані молекулярні патерни, залучають адаптерні молекули, включаючи білок первинної відповіді мієлоїдної диференціювання (MYD 88) та споріднений TIRF адаптерний білок (TRAM), щоб опосередкувати активацію шляхів MAPK та NF-каппа В. TLR 4 експресується в багатих ліпідами атеросклеротичних бляшках. Експериментально доведено, що при зниженні рівня TLR 2 та TLR 4 в мишей, запалення, пов'язане з атеросклерозом, зменшилося. Більше того, TLR 2 та TLR 4 можуть індукувати експресію Wnt5a в атероматозній бляшці на пізній стадії, що призводить до активації запальних процесів [39].

В усіх обстежених групах хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу відмічали зменшення вмісту TLR 2, TLR 4 у крові, проте, більш виразніше – за умови додаткового прийому кверцетину (пацієнти II і IV груп). Однак і застосування емпагліфлозину

Таблиця 2 – Динаміка показників біологічних маркерів запалення у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу під впливом досліджуваних препаратів (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	I група n=22		II група n=26		III група n=25		IV група n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
hs-СРБ, мг/мл	7,12±0,28	6,37±0,7036	7,09±0,22	3,83±0,19*#	6,97±0,35	4,97±0,23*#	6,93±0,27	3,94±0,18*#
Δ%		-11,77		-85,12		-40,24		-75,89
Δ ¹ %				-66,31		-28,17		-61,67
sST2, нг/мл	48,94±2,76	43,72±3,94	48,85±2,67	31,54±1,08*#	49,01±2,72	41,51±1,94*	48,84±3,34	30,18±2,09*#
Δ%		-11,93		-54,55		-18,07		-61,82
Δ ¹ %				-38,62		-5,32		-44,86
TMAO, нг/мл	1019,51±94,22	929,29±29,75	1039,46±33,07	596,91±30,73	1010,93±47,75	713,19±26,76	1004,74±32,34	572,91±30,73
Δ%		-9,71		-70,14		-41,75		-75,37
Δ ¹ %				-55,98		-30,30		-62,21
TLR 2, нг/мл	0,54±0,01	0,48±0,02	0,52±0,03	0,29±0,02	0,55±0,03	0,43±0,01	0,53±0,02	0,31±0,01
Δ%		-5,88		-79,31		-27,90		-70,93
Δ ¹ %				-65,51		-11,63		-54,83
TLR 4, нг/мл	0,67±0,03	0,65±0,02	0,68±0,04	0,39±0,01	0,66±0,03	0,53±0,01	0,63±0,02	0,36±0,01
Δ%		-3,07		-74,36		-24,52		-75,00
Δ ¹ %				-58,97		-22,64		-80,56
TLR 2/TLR 4	0,88±0,02	0,84±0,03	0,89±0,02	0,54±0,06	0,87±0,03	0,66±0,04	0,88±0,02	0,53±0,06
Δ%		-4,76		-64,81		-31,82		-66,04
Δ ¹ %				-59,26		-27,27		-58,49

Примітки: 1. * – p<0,05 – статистична достовірність відмінності показників до і після лікування
2. # – p1<0,05 – статистично достовірною відмінністю показників ОГ та ПГ

також вірогідно сприяло унормуванню рівні цих біологічних маркерів уродженого імунітету. Важливим було і зниження співвідношення TLR 2/TLR 4. У I групі даний показник зменшився на -4,76 % (p>0,05); у II групі – на -64,81 % (p<0,001) та на -59,26 % порівняно з I групою (p₁<0,001). Серед пацієнтів III групи зменшився на -31,82 % (p<0,01) та на -27,27 % (p₁<0,05); IV групи – на -66,04 % (p<0,001) та на -58,49 %, відповідно (p₁<0,01) проти I групи.

Висновки. 1. Перебіг СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу супроводжується запальним синдромом низької інтенсивності, який можна діагностувати, визначаючи гемограму та обраховуючи лейкоцитарні індекси. Доречним є визначення рівнів hs-СРБ, sSN 2, TMAO, TLR 2 і TLR 4 та співвідношення TLR 2/TLR 4.

2. Кверцетин доведено ефективно сприяє зниженню hs-СРБ, sSN 2, TMAO, TLR 2 і TLR 4 та спів-

відношення TLR 2/TLR 4, володіє протизапальними ефектами, унормовує клітинну ланку імунітету, сприяє зниженню рівнів лейкоцитів та їх субпопуляцій (нейтрофілів, моноцитів), тромбоцитів.

3. Емпагліфлозин, окрім прямого цукрознижуючого впливу, ймовірно володіє численними плейотропними ефектами, в тому числі ймовірно здатний знижувати інтенсивність системної запальної відповіді, унормовувати уроджений імунітет. Шляхи такого ефекту є неоднозначними і потребують подальшого вивчення.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення взаємозв'язку рівня біологічних маркерів системного запалення низької інтенсивності та модифікованих і немодифікованих факторів прогресування атерогенезу у пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу.

Література

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. WHO. 2021 [cited 2022 May 25]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Pankiv VI. Porushennia vuhlevodnoho obminu v klinichnii praktytsi. Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 2017;13(1):39–44. [in Ukrainian].
- Koshlia V, Piskun A. Kohortne prospektyvne doslidzhennia stanu sertsia ta sudyn u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia u poiednanni z tsukrovym diabetom 2 typu. ScienceRise: Medical Science. 2019;4(31):8–14. [in Ukrainian].
- Mykhailovska NS, Miniailenko LY. The state of vascular endothelium, clinical and metabolic features of patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease. Patolohiia. 2017;14(1):62–7.
- Khimion LV, Yashchenko OB, Vataha VV, Dubchak OH. Faktory ryzyku ishemichnoi khvoroby sertsia ta rozvytok hostroho koronarnoho syndromu v osib z normalnymu pokaznykamy lipidnoho obminu. Semeinaia medytsyna. 2016;2:95–8. [in Ukrainian].
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal [Internet]. 2020 Jan;41(2):255–323. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. Nature Reviews Immunology. 2022 Apr;22(4):251–265.
- Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of exercise to improve cardiovascular health. Front Cardiovasc Med. 2019;6:69.
- Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? Nature Reviews Cardiology. 2022;1–21.

10. Ostanko VL, Kalacheva TP, Kalyuzhina EV, Livshic IK, SHalovaj AA, CHernogoryuk GE, et al. Biologicheskie markery v stratifikacii riska razvitiya i progressirovaniya serdechno-sosudistoj patologii: nastoyashchee i budushchee. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2018;17(4). [in Russian].
11. Nechyporuk N. Korvityn® – novi mozhlyvosti vidomoho preparatu kriz pryzmu doslidzhen. *Zdorovia Ukrainy* [Internet]. 2019 Sep [cited 2022 May 24];65(4):37–37. Dostupno: <https://health-ua.com/multimedia/4/3/2/1/9/1569415673.pdf#page=37>. [in Ukrainian].
12. Golubyatnikova GA. IBS pri saharhom diabete. *Problemy endokrinologii*. 2008;4:48–69. [In Russian]
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28.
14. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–34.
15. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(5):369–84.
16. Scheen AJ. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews endocrinology*. 2020;16(10):556–77.
17. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(12):761–72.
18. Anker SD, Khan MS, Shahid I, Filippatos G, Coats AJS, Butler J. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: reasons for optimism. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1250–5.
19. Arutyunov GP, Lopatin YUM, Ametov AS, Ageev FT, Anciferov MB, Villeval'de SV, et al. Empagliflozin i serdechnaya nedostatochnost': soglasovannoe mnenie ekspertov po rezul'tatam onlajn-soveshchaniya i obsuzhdeniya issledovaniya EMPEROR-Preserved. *Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(12):1491–7. [in Russian].
20. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease – results from EMPA-REG OUTCOME®-. *Circulation Journal*. 2017;81(2):227–34.
21. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 23.12.2021 № 2857 [Internet]. 2021. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ykpm_d_ihs.pdf. [in Ukrainian].
22. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) «Tsukrovyy diabet II typu». Nakaz MOZ Ukrainy № 1118 vid 21.12.2012 roku [Internet]. 2012. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm_d.pdf. [in Ukrainian].
23. Radchenko OM, Kondratiuk MO, Zenin VV, Derkach ZV. Zahalni adaptatsiini reaktsii v zdorovykh osib. *Medychna hidrolohiia ta reabilitatsiia*. 2010;8(6):67–8. [in Ukrainian].
24. Radchenko OM, Kondratiuk MO. Prognostychno znachennia deiakykh klinichnykh ta laboratorno-instrumentalnykh parametriv dlia vyzhyvannia patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu. *Acta medica Leopoliensia*. 2013;19(3):21–8. [in Ukrainian].
25. Yang Y, Wu C, Hsu P, Chen S, Huang S, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(5): e13230.
26. Shumakov OV, Dovhan OV, Parkhomenko OM, Talaieva TV, Tretiak IV, Kushnir SP. Efektyvnist suchasnoi imunomoduliuchoi i kardiometabolichnoi terapii u korektsii ryzyku rozvytku hospitalnykh uskladnen u khvorykh na hostryi infarkt miokarda iz revaskuliaryzatsiiei miokarda: rezul'taty bahatofaktornoho analizu. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2022 Feb;147–148(1–2):86–92. [in Ukrainian].
27. Ostanina YuO, Yahontov DA, Zvonkova AV, Zhuravleva II, Dunicheva OV, YAhontova PK. Sistemnoe vospalenie u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoy bolezni serdca razlichnykh vozrastnykh grupp. *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noj mediciny*. 2019;34(3). [in Russian].
28. Hashimov ShKh, Hajbullina ZR, Mahmudov UM, Kosnikova IV, Sadykov NS, Kabulov TM, et al. Vospalenie pri morbidnom ozhireniieffektivnost' hirurgicheskogo lecheniya. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy*. 2016;11(3):468–72. [in Russian].
29. Hanmurzaeva NB. Citokiny, kak faktor kontrolya v techenii esencial'noj arterial'noj gipertonii. *Nauchnoe obozrenie Medicinskie nauki*. 2016;(2):109–12. [in Russian].
30. Barbaro NR, Harrison DG. Markers or makers: inflammatory cytokines in treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2019;73:767–9.
31. Drapkina OM, Koncevaya AV, Kravchenko AY, Budnevskij AV, Tokmachev RE, CHernik TA. Biomarkery ST2 i interlejkin 33 v ocenke kardial'nogo vospaleniya, fibroza i prognoza pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2021;3:79–85. [in Russian].
32. Kop'eva KV, Teplyakov AT, Grakova E v, Soldatenko M v, Ogurkova ON, Ahmedov SD. Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologiya*. 2018;10:33–43. [in Russian].
33. Memon AA, Sundquist K, PirouziFard M, Elf JL, Strandberg K, Svensson PJ, et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2018;181(3):378–85.
34. Moliner P, Lupón J, Barallat J, de Antonio M, Domingo M, Núñez J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;257:188–92.
35. Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M, Domingo M, Galán A, Zamora E, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R 2 score. *Int J Cardiol*. 2015;184:337–43.
36. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, Barbarash OL. Fibroz miokarda: sovremennye aspekty problemy. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(1):88–93. [in Russian].
37. Senthong V, Li XS, Hudec T, Coughlin J, Wu Y, Levison B, et al. Plasma trimethylamine N-oxide, a gut microbe-generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2620–8.
38. Vasil'eva LE, Drapkina OM. Vliyanie kishhechnoj mikrobioty na risk razvitiya kardiometabolicheskikh zabolevanij. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2021;17(5):743–51. [in Russian].
39. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(14):2751–69.

КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ В ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З ВИКОРИСТАННЯМ КВЕРЦЕТИНУ ТА ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ

Нищук-Олійник Н. Б.

Резюме Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень є однаковим в осіб із ЦД і в пацієнтів із СІХС. ЦД умовно відносять до серцево-судинної патології та розглядають як патогенетичну ланку загальніших порушень стану організму. Комплексна корекція клітинного та медіаторного компонентів запального синдрому є основною мішенню терапії, спрямованої на зниження ризику прогресування СІХС у хворих на ЦД 2 типу. Залишається актуальним вивчення можливості і доцільності застосування препаратів з мультимодальною дією, які ефективно могли б впливати на численні патогенетичні компоненти при поєднаній патології. *Мета:* оцінка ефективності медикаментозної терапії стабільної ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з використанням біофлавоноїду кверцетину та емплагліфозину з урахуванням впливу на компоненти системної запальної відповіді низької інтенсивності. *Об'єкт і методи дослідження.* Проведено обстеження 96 пацієнтів із СІХС: ФК II–III та ЦД, 2 тип. Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на групи чотири групи: I група (n=22) – пацієнти, які отримували базову терапію, II група (n=26) – отримували на фоні базової терапії препарат кверцетин, III група (n=25) – приймали емплагліфозин, IV група (n=23) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали кверцетин та емплагліфозин. Тривалість терапії – 12 тижнів. *Результати.* Застосування кверцетину вірогідно сприяло зменшенню інтегральних індексів запалення. У пацієнтів, які отримували емплагліфозин, отримано здатність знижувати концентрацію TMAO, hs-ST2. Окрім того, емплагліфозин та кверцетин вірогідно сприяли зниженню TLR 2, TLR 4 та співвідношенню TLR 2/TLR 4, що можна вважати ще однією його плейотропною властивістю. *Висновки.* 1. Перебіг СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу супроводжується запальним синдромом низької інтенсивності, який можна діагностувати, визначаючи гемограму та обраховуючи лейкоцитарні індекси. Доречним є визначення рівнів hs-CRP, sSN 2, TMAO, TLR 2 і TLR 4 та співвідношення TLR 2/TLR 4. 2. Кверцетин доведено ефективно сприяє зниженню hs-CRP, sSN 2, TMAO, TLR 2 і TLR 4 та співвідношення TLR 2/TLR 4, володіє протизапальними ефектами, унормовує клітинну ланку імунітету, сприяє зниженню рівнів лейкоцитів та їх субпопуляцій (нейтрофілів, моноцитів), тромбоцитів. 3. Емплагліфозин, окрім прямого цукрознижуючого впливу, ймовірно володіє численними плейотропними ефектами, в тому числі ймовірно здатний знижувати інтенсивність системної запальної відповіді, унормовувати уроджений імунітет. Шляхи такого ефекту є неоднозначними і потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, лікування, кверцетин, емплагліфозин, біологічні маркери запалення.

CORRECTION OF CHRONIC LOW-INTENSITY INFLAMMATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE WITH CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING QUERCETIN AND EMPAGLIFLOZIN

Nyshchuk-Oliynyk N. B.

Abstract. The risk of developing cardiovascular complications is the same in people with type 2 diabetes mellitus and in patients with coronary artery disease. Type 2 diabetes mellitus is usually referred to as cardiovascular pathology and is considered as a pathogenetic link of the most common disorders of the body. Comprehensive correction of the cellular and mediator components of the inflammatory syndrome is the main target of therapy aimed at reducing the risk of progression of SCAD in patients with type 2 diabetes. It remains relevant to study the possibility and feasibility of using drugs with multimodal action, which could effectively affect the many pathogenetic components of this combined pathology. *Objective:* to evaluate the effectiveness of drug therapy of stable coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus using bioflavonoid quercetin and empagliflozin, taking into account the impact on the components of the low intensity systemic inflammatory response. *Materials and methods of research.* 96 patients with SCAD FC II–III and type 2 diabetes mellitus were examined. Depending on the treatment received, patients were divided into four groups: Group I (n=22) – patients who received basic therapy, Group II (n=26) – received quercetin with basic therapy, Group III (n=25) – took empagliflozin, and IV group (n=23) – patients who received quercetin with basic therapy and empagliflozin. Duration of therapy was 12 weeks. *Results.* The use of quercetin probably contributed to the reduction of integral indices of inflammation. Patients receiving empagliflozin are characterized by the ability to reduce the concentration of TMAO, hs – ST2. In addition, empagliflozin and quercetin probably contribute to the reduction of TLR 2, TLR 4 and the ratio of TLR 2/TLR 4, which can be considered as another of its pleiotropic properties. *Conclusions:* 1. The course of SCAD with concomitant type 2 diabetes mellitus is accompanied by low-intensity inflammatory syndrome, which can be diagnosed by determining the hemogram and calculating leukocyte indices. It is appropriate to determine the levels of hs-CRP, sSN 2, TMAO, TLR 2 and TLR 4 and the TLR 2/TLR 4 ratio. 2. Quercetin has been shown to be effective in reducing hs-CRP, sSN 2, TMAO, TLR 2 and TLR 4 and the TLR 2/TLR 4 ratio, has anti-inflammatory effects, normalizes the immune system, reduces levels of leukocytes and their subpopulations (monocytes, neutrophils). 3. Empagliflozin, in addition to direct hypoglycemic effects, probably has numerous pleiotropic effects, including probably being able to reduce the intensity of the systemic inflammatory response and to normalize innate immunity. The mechanism of this effects is ambiguous and requires further study.

Key words: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, quercetin, empagliflozin, biological markers of inflammation.

ORCID автора та його внесок до статті:

Nyshchuk-Oliynyk N. B.: 0000-0002-4338-6121^{ABCDEF}

Адреса для кореспонденції

Нищук-Олійник Наталія Богданівна

Івано-Франківський національний медичний університет

Адреса: Україна, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2

Тел.: +380673411150

E-mail: natalianishyk@ukr.net

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 01.12.2021 року

Стаття прийнята до друку 02.05.2022 року