

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ РЕСВЕРАТРОЛА И КВЕРЦЕТИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЕЁ СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ. ЧАСТЬ I

ЧЕКАЛИНА Н.И., МАНУША Ю.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 40-48.

THE EXPEDIENCY SUBSTANTIATION OF THE RESVERATROL AND QUERCETIN POLYPHENOLS USE IN ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS. PART I

CHEKALINA N.I., MANUSHA Y.I.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(5):40-48.

Резюме.

В обзоре приведены современные научные представления о механизмах формирования и прогрессирования атеросклероза – морфологической основы ишемической болезни сердца (ИБС) – и аутоиммунного тиреоидита с точки зрения воспалительной теории, признанной ведущей в патогенезе указанных заболеваний. Описаны воспалительные механизмы, реализующиеся на эпигенетическом, молекулярном, клеточном уровнях, их общность и универсальность в развитии обеих патологий. Обозначена роль полифенольных соединений как мощных противовоспалительных средств. Указаны основные механизмы противовоспалительной активности ресвератрола и кверцетина, что обосновывает целесообразность их применения в комплексной терапии заболеваний, в развитии которых ведущую роль играет хроническое системное воспаление.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, аутоиммунный тиреоидит, хроническое системное воспаление, ресвератрол, кверцетин.

Abstract.

This review presents modern scientific conceptions concerning the mechanisms of the formation and progression of atherosclerosis - the morphological basis of coronary heart disease (CHD) - and autoimmune thyroiditis in terms of the inflammatory theory, recognized as the leading one in the pathogenesis of the above diseases. The inflammatory mechanisms realized at the epigenetic, molecular, cellular levels, their community and universality in the development of both pathologies are described. The role of polyphenolic compounds as powerful anti-inflammatory agents is shown. The main mechanisms of anti-inflammatory activity of resveratrol and quercetin are specified, which proves the expediency of their use in the complex treatment of diseases, in the development of which the leading role is played by chronic systemic inflammation.

Key words: ischemic heart disease, atherosclerosis, autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation, resveratrol, quercetin.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) лидирует в списке основных причин смертности в мире [1]. В то же время, неуклонно возрастает заболеваемость эндокринной патологией, одно из

ведущих мест в структуре которой занимает аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — наиболее частая причина гипотиреоза [2]. Одной из основных причин прогрессивного роста заболеваемости

ишемической болезнью сердца (ИБС) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) является недостаточная эффективность лечебных и профилактических мероприятий. Признание ведущей роли хронического системного воспаления (ХСВ) в развитии и прогрессировании как коронарного атеросклероза (АС), так и АИТ, частота коморбидных случаев обосновывают необходимость детального изучения общих патогенетических механизмов этих заболеваний с целью усовершенствования лечебных подходов [3].

В патогенезе АИТ и АС много идентичных звеньев. Повреждение тканей при участии цитокинов (ЦК) признано ведущим механизмом развития и прогрессирования обоих патологических процессов [4, 5]. Фенотип аутоиммунного воспаления в случае АИТ определяется аутоагрессией к компонентам тиреоидной ткани с образованием аутоантител, патогенетическая роль которых неоднозначна [6].

В условиях АС окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) приобретают аутоантителенные свойства и образуют циркулирующие иммунные комплексы с аутоантителами. Попадая в сосудистую стенку, модифицированные ЛПНП вызывают воспаление посредством активации многочисленных сигнальных путей, в том числе с участием ядерного фактора каппа В (NF-kB), с синтезом провоспалительных ЦК [7].

В развитии обоих патологических состояний ведущую роль играет нарушение генерации или функции Т-регуляторных клеток (Treg) CD4+CD25+, контролирующей баланс между Th1 и Th2 иммунным ответом, и недостаточное угнетение воспаления [8, 9]. Th1-клеточный ответ вызывает деструкцию тиреоидной ткани за счет активации продукции провоспалительных ЦК [4]. Также ЦК Th1 типа иммунного ответа вызывают активацию макрофагов, натуральных киллеров, Т-киллеров, участвующих в образовании и дестабилизации атеромы [9].

Дендритные клетки, представляющие антиген в составе главного комплекса гистосовместимости (HLA) II типа аутоагрессивным Т-лимфоцитам, накапливаются как в тиреоидной ткани, так и в плечевой области атероматозной бляшки [8, 9].

В атероме обнаружены ЦК, активирующие Т1-хелперы и способствующие их дифференцировке в Т1-эффекторы [10]. Это, прежде всего, интерферон-индуцированный протеин-10 (ИП-10), продуцируемый Т-клетками CD4+. ИП-10, в

свою очередь, является наиболее значимым хемокином в патогенезе АИТ [11]. ИП-10 рекрутирует Т1-хелперы, усиливая активность аутоиммунной реакции. CD4+ Т-клетки, которые накапливаются в участках атеросклеротических поражений, способствуют прогрессированию АС, повышая экспрессию рецепторов для окисленных ЛПНП, рецепторов хемокинов и NF-kB-опосредованную продукцию провоспалительных ЦК [8, 10]. В условиях атерогенеза макрофаги пролиферируют в субэндотелии артерий, активно синтезируя фактор некроза опухоли α (TNF α) и интерлейкин 1 β (IL-1 β), которые активируют различные иммунокомпетентные клетки и эндотелиоциты. Это вызывает активацию факторов транскрипции, прежде всего NF-kB, с повышением экспрессии генов воспаления и образованием молекул адгезии, хемокинов, ЦК, факторов роста и т.д. [10, 12].

В условиях АИТ лимфоциты в значительном количестве образуют TNF α , что является одним из главных триггеров NF-kB сигналинга [4, 13]. Комбинированное воздействие интерферона γ (INF γ) и TNF α , продуцируемых лимфоцитами, инфильтрирующими щитовидную железу (ЩЖ), вызывает апоптоз тиреоцитов посредством активации каспаз [13, 14]. В то же время, INF γ и TNF- α вызывают повышение экспрессии на активированных лейкоцитах и эндотелии рецептора суперсемейства иммуноглобулинов CD32 (FC γ RIIB), патогенетическими эффектами которого является экспрессия молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, снижение образования эндотелиального оксида азота (NO) и простаглицлина. CD32, посредством С-реактивного белка (СРБ), участвует в моноцитарно-эндотелиальном взаимодействии в условиях воспалительного процесса [15, 16].

Нарушения иммунологической толерантности имеет значение в развитии как АИТ, так и АС. CD40, рецептор суперсемейства TNF α , играет важную роль в регуляции гуморального иммунитета, центральной и периферической Т-клеточной толерантности и функции антигенпрезентирующих клеток. Взаимодействие CD40 / CD40L (CD154) приводит к активации CD4+ Т-лимфоцитов и последующему В-клеточному ответу [17, 18].

По данным недавних исследований Petersa A.L. и коллег, в условиях экспериментального АИТ блокада CD40L Т-лимфоцитов существенно снижала активность воспаления ЩЖ [19]. CD40 / CD40L (CD154) каскад, посредством сигнальной трансдукции по NF-kB пути, активно уча-

ствуется и в формировании и росте атеросклеротической бляшки. Контакт между CD40L (CD154) Т-лимфоцитов и CD40 эндотелиоцитов, а также ЦК, которые образуют лимфоциты и макрофаги (TNF α , IL-1 β , IFN γ и т.д.), активируют эндотелий, что приводит к синтезу и секреции им многочисленных ЦК, молекул клеточной адгезии, ферментов, хемоаттрактантов [18].

По данным научных исследований, у больных АИТ в стадии эутиреоза концентрация TNF α в крови существенно выше, чем у больных с гипотиреозом. Это связывают с зависимостью его продукции от уровня тиреоидных гормонов и степени активности иммунного процесса [20]. TNF α является одним из самых мощных апоптотических факторов, и может играть ведущую роль как в патогенезе АИТ, так и в эндотелиальном повреждении [14].

Вероятно, АИТ потенцирует формирование и отягощает течение АС, создавая аутоиммунную среду, независимо от развития гипотиреоза, который является непрямым следствием АИТ и доказанным фактором прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Следует отметить, что патогенетические механизмы как АИТ, так и АС, совпадают на этапе активации NF- κ B с индукцией образования провоспалительных ЦК [4, 12, 13]. ХСВ, в основе которого лежит усиление сигнальной трансдукции по NF- κ B пути с нарушением активности Treg CD4+CD25+, подавлением апоптоза аутореактивных Т-клеток, активацией иммунокомпетентных клеток с образованием провоспалительных молекул, повреждением тканей и дисфункцией пораженного органа, является главным в патогенезе ИБС и АИТ [5, 11,].

Таким образом, указанные патогенетические механизмы являются весомым обоснованием целесообразности использования общих подходов к оценке течения ИБС и АИТ, а также к выбору лечебных стратегий.

Многочисленными механизмами противовоспалительной активности, реализующимися на разных уровнях клеточной организации, обладают полифенольные соединения природного происхождения [21]. Полифенолы являются производными фенилаланина, в своей структуре содержат ароматические кольца и реактивные гидроксильные группы. По мнению ряда исследователей, сходство по химической структуре с физиологически активными веществами организма определяет биодоступность и высокую фарма-

кологическую активность полифенолов [22]. По количеству ароматических колец, гидроксильных групп, пространственному строению полифенолы делятся на флавоноиды, антоцианины, фенольные кислоты, лигнины и стильбены [23].

Противовоспалительные свойства полифенолов связаны с их участием в регуляции многих механизмов клеточного гомеостаза. По влиянию на ХСВ при АС наибольшее внимание исследователей на сегодня привлекает ресвератрол [23, 24, 25, 26].

Ресвератрол — 3,4,5-тригидрокси-транс-стильбен, фитоалексин, который в естественных условиях производится растениями при их инфицировании бактериями или грибами [23, 26]. Ресвератрол обнаружен более чем в 70 видах растений — винограде, горце остроконечном, арахисе и других. В красном вине содержится 0,1-14,3 мг/л ресвератрола. Наиболее эффективный метод, используемый для выделения ресвератрола из растительных субстратов — обращённо-фазовая хроматография со ступенчатой эволюцией этанолом, также применяют химический синтез [23]. Впервые о ресвератроле было упомянуто в 1939 году в статье японского ученого Michio Takaoka [27]. С тех пор были обнаружены антиоксидантные, ангиопротекторные, противовоспалительные, кардиопротекторные, гепатопротекторные, нейропротекторные, антиканцерогенные, иммуномодулирующие, эстроген-модулирующие, геропротекторные и ряд других важных свойств ресвератрола [24, 28, 29]. Широта фармакологической активности ресвератрола связана с его влиянием на разные уровни клеточной сигнальной трансдукции, главным фигурантом которой является NF- κ B [12, 30].

С точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему, активно изучается флавоноид кверцетин — 2(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидроксихромин-4-1. Кверцетин относится к группе витамина Р, его природными источниками являются лук, яблоки, черника, зеленый чай, бобовые, брокколи и многие другие [23, 26, 31]. Для фармацевтики кверцетин получают путем гидролиза рутина, выделенного из софоры китайской или гречихи [30]. Обладая подобным ресвератролу спектром фармакологического действия, кверцетин имеет индивидуальные отличия: обладает рутиноподобным мембраностабилизирующим действием, антилейкотриеновой активностью [32-34]. Кверцетин способен повышать биодоступность и кумулятивные свойства ресвератрола при

комбинированном применении [23, 24].

Пристальное внимание к указанным полифенолам обосновано результатами первых популяционных исследований, которые показали, что средиземноморские диеты, богатые, в частности, ресвератролом, способствуют значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [35, 36]. С тех пор проводятся экспериментальные и клинические исследования, совершенствующие представления о данных полифенолах с целью разработки эффективных терапевтических стратегий. Существенную долю таких исследований составляет изучение эффектов ресвератрола и кверцетина в условиях ИБС с оценкой воздействия на компоненты ХСВ [24, 25, 35, 37].

Militaru С. и соавторы обнаружили снижение уровня СРБ и повышение активности антиоксидантных ферментов у больных ИБС под влиянием двухмесячного приема ресвератрола в дозе всего 20 мг/сут [38]. Tomey-Carneiro J. с коллегами в четырех поэтапных клинических исследованиях установили улучшение липидного спектра крови за счет уменьшения проатерогенных фракций ХС под влиянием ресвератрола в дозе 350 мг/сут в течение шести месяцев с последующим удвоением дозы в последующие шесть месяцев. Кроме того, было определено снижение уровней СРБ, TNF α , IL-6, ингибитора активатора плазминогена 1, модифицированных ЛПНП и улучшение соотношения ЛПНП и аполипопротеина В (АпоВ) [39, 40, 41, 42]. Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительных, фибринолитических, а также липид-модулирующих свойствах ресвератрола.

Rossi R. и соавторы выявили улучшение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии при длительном приеме больших доз ресвератрола у женщин постменопаузального возраста [43]. Подобные результаты были получены при длительном приеме ресвератрола в дозе 75 мг в сутки у лиц с ожирением и повышенным артериальным давлением [44]. Эти научные данные свидетельствуют о эндотелиопротекторных свойствах ресвератрола.

Wang B. с соавторами на мышинных моделях ожирения обнаружили, что ресвератрол предупреждал супрессию регуляторных Т-клеток, окислительный стресс и воспаление [45].

Учитывая доказанную роль повышения образования активных форм кислорода (АФК) митохондриями моноцитов при их активации в

прогрессировании ССЗ, диабета и многих других заболеваний, антиоксидантные свойства ресвератрола могут в значительной степени определять его эффекты [46]. В то же время, на сегодня не опубликовано отчетов о долгосрочных исследованиях ресвератрола с весомыми конечными точками, такими как выживание при различных ССЗ и другими [29, 47]. Однако полученные результаты свидетельствуют, что применение ресвератрола снижает ХСВ, эндотелиальное повреждение и, соответственно, развитие и прогрессирование АС, а также связанный с ним кардиоваскулярный риск [28, 44, 47].

В настоящее время около 100 исследований клинической эффективности ресвератрола перечислены на <http://www.clinicaltrials.gov/>, половина из них были завершены, 28 клинических испытаний планируется. Среди них — 27 исследований, связанных с изучением противовоспалительных свойств ресвератрола. Это демонстрирует высокий интерес к ресвератролу, потенциальными мишенями которого являются факторы высокого кардиометаболического риска.

Исследования кверцетина как антиоксиданта начались несколько десятилетий назад и активно продолжаются по разным направлениям его фармакологической активности [33, 34, 48]. Проведенный мета-анализ проспективных когортных исследований продемонстрировал связь приема кверцетина с более низкими показателями заболеваемости ИБС и снижением риска развития инсульта [49, 50]. Более поздние исследования в этом направлении не предоставили достоверных подтверждений предыдущим выводам [51, 52].

Однако, по данным Пархоменко А.Н. и соавторов, кверцетин в виде водорастворимой формы при внутривенном применении способствовал уменьшению размера очага некроза при остром инфаркте миокарда, а также улучшал систолическую функцию левого желудочка у больных с застойной сердечной недостаточностью [53, 54].

По данным Loke W.M. и соавторов, в клиническом исследовании с применением 200 мг кверцетина в сутки у здоровых мужчин выявлен модулирующий эффект относительно NO. и значимое снижение эндотелина-1 в крови [55]. В настоящее время завершены клинические исследования, по результатам которых кверцетин обладает свойством снижать систолическое и диастолическое артериальное давление, а так-

же уменьшать содержание в крови окислительно-модифицированных ЛПНП [56, 57]. Однако недостаточное количество клинических исследований является препятствием для широкого клинического применения кверцетина с включением в стандартные протоколы лечения ССЗ [58].

Сегодня на <http://www.clinicaltrials.gov/> зарегистрированы десять клинических исследований кверцетина. Запланировано изучение противовоспалительных свойств кверцетина при хроническом обструктивном заболевании легких, исследование влияния кверцетина на состояние сосудов и уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа и ряд других.

Таким образом, признание ведущей роли ХСВ в атерогенезе и повреждении тиреоидной паренхимы при АИТ раскрывает перспективы изучения ресвератрола и кверцетина, обладающих высокой противовоспалительной активностью, с целью дифференцированного применения в комплексной терапии ИБС и АИТ.

Литература

1. Cardiovascular disease in Europe 2016: epidemiological update / N. Townsend [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016 Nov. – Vol. 37, N 42. – P. 3232–3245.
2. Vanderpump, M. P. The epidemiology of thyroid disease / M. P. Vanderpump // *Br. Med. Bull.* – 2011. – Vol. 99. – С. 39–51.
3. Левина, Л. И. Аутоиммунное поражение миокарда у молодых женщин с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом / Л. И. Левина, Н. В. Капитонова // *Эндокринная патология и сердечно-сосудистая система: проблемы, задачи, пути решения : научн.-практ. конф. Северо-Запад. региона РФ, 26–27 апр. 2007, Санкт-Петербург : материалы конф.* – СПб, 2007. – С. 34.
4. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis / G. Mazziotti [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003 Apr. – Vol. 148, N 4. – P. 383–388.
5. Chemokines and Heart Disease: A Network Connecting Cardiovascular Biology to Immune and Autonomic Nervous Systems / V. Dusi [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016.
6. Чарноцка, Б. Тиреоидная пероксидаза: фермент и антиген [Электронный ресурс] / Б. Чарноцка // *Международ. эндокринол. журн.* – 2007. – Т. 3, № 9. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/451>. – Дата доступа: 09.10.2017.
7. Shimizu, N. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation / N. Shimizu // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2009. – Vol. 49. – P. 123–150.
8. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // Y. Shi [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2010 Sep. – Vol. 72, N 3. – P. 250–255.
9. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice / Z. Mallat [et al.] // *Circulation.* – 2003 Sep. – Vol. 108, N 10. – P. 1232–1237.
10. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС / Н. Б. Кухтина [и др.] // *Терапевт. арх.* – 2008. – Т. 80, № 4. – С. 63–69.
11. Hasham, A. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity / A. Hasham, Y. Tome // *Immunol. Res.* – 2012 Dec. – Vol. 54, N 1/3. – P. 204–213.
12. Кайдашев, И. П. Роль NF-κB в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма / И. П. Кайдашев // *Журн. Нац. акад. мед. наук України.* – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 186–198.
13. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity / B. B. Ganesh P. [et al.] // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2011 Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 721–731.
14. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis / S. H. Wang [et al.] // *J. Immunol.* – 2002 Mar. – Vol. 168, N 5. – P. 2470–2474.
15. Fcγ Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease / K. Tanigaki [et al.] // *Circ. Res.* – 2015 Jan. – Vol. 116. – № 2. – P. 368–384.
16. Systematic analysis of the molecular mechanism underlying atherosclerosis using a text mining approach / D. Xi [et al.] // *Hum. Genomics.* – 2016. – Vol. 10. – P. 14.
17. CD40 expression in fibrocytes is induced by TSH: Potential synergistic immune activation [Electronic resource] / T. Mester [et al.] // *PLoS One.* – 2016 Sep. – Vol. 11, N 9. – P. e0162994. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025085/>. – Date of access: 09.10.2017.
18. Cytokine-inducible CD40 expression in human endothelial cells is mediated by interferon regulatory factor-1 / A. H. Wagner [et al.] // *Blood.* – 2002 Jan. – Vol. 99, N 2. – P. 520–525.
19. Peters, A. L. CD40 and autoimmunity: The dark side of a great activator / A. L. Peters, L. L. Stunz, G. A. Bishop // *Semin. Immunol.* – 2009 Oct. – Vol. 21, N 5. – P. 293–300.
20. Potentiation of humoral immune response and activation of NF-κB pathway in lymphocytes in experimentally induced hyperthyroid rats / R. Vinayagamoorthi [et al.] // *Cell. Immunol.* – 2005 Nov. – Vol. 238, N 1. – P. 5–60.
21. Yoon, J. H. Molecular targets of dietary polyphenols with antiinflammatory properties / J. H. Yoon, S. J. Baek // *Yonsei Med. J.* – 2005 Oct. – Vol. 46, N 5. – P. 585–596.
22. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols / R. Andriantsitohaina [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2012 Nov. – Vol. 108, N 9. – P. 1532–1549.
23. Залесский, В. Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: монография / В. Н. Залесский, Н. В. Великая, С. Т. Омельчук. – Винница : Нова Книга, 2014. – 736 с.
24. Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression / N. Calabriso [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2016 Mar. – Vol. 55, N 2. – P. 477–489.
25. Properties and molecular mechanisms of resveratrol: a

- review / T. Yang [et al.] // *Pharmazie*. – 2015 Aug. – Vol. 70, N 8. – P. 501–506.
26. Мамчур, В. Й. Фармакологічна характеристика ресвератролу / В. Й. Мамчур, Н. О. Мархонь // *Фармакологія та лікар. токсикологія*. – 2012. – № 4. – С. 3–9.
 27. Takaoka, M. Resveratrol, a new phenolic compound from *Veratrum grandiflorum* / M. Takaoka // *J. Chem. Soc. Japan*. – 1939. – Vol. 60. – P. 1090–1100.
 28. Ramprasath, V. R. Anti-atherogenic effects of resveratrol / V. R. Ramprasath, P. J. Jones // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010 Jul. – Vol. 64, N 7. – P. 660–668.
 29. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes / M. M. Poulsen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015. – Vol. 1852, N 6. – P. 1124–1136.
 30. Resveratrol inhibits NF- κ B signaling through suppression of p65 and I κ B kinase activities / Z. Ren [et al.] // *Pharmazie*. – 2013 Aug. – Vol. 68, N 8. – P. 689–694.
 31. Фармакотерапевтичні властивості препаратів кверцетину / Г. Н. Войтенко [и др.] // *Фармакологія та лікар. токсикологія*. – 2011. – № 5. – С. 55–57.
 32. Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцетин, корвитин, квертин / под ред. А. А. Мойбенко. – Киев : Наукова думка, 2012. – 274 с.
 33. Miles, S. L. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human disease / S. L. Miles, M. McFarland, R. M. Niles // *Nutr. Rev.* – 2014 Nov. – Vol. 72, N 11. – P. 720–734.
 34. Quercetin, inflammation and immunity / Y. Li [et al.] // *Nutrients*. – 2016 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 167.
 35. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2012 May. – Vol. 56, N 5. – P. 810–821.
 36. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study / M. de Lorgeril [et al.] // *Circulation*. – 1999 Feb. – Vol. 99, N 6. – P. 779–785.
 37. Smoliga, J. M. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials / J. M. Smoliga, J. A. Baur, H. A. Hausenblas // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2011 Aug. – Vol. 55, N 8. – P. 1129–1141.
 38. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life / C. Militaru [et al.] // *Nutrition*. – 2013 Jan. – Vol. 29, N 1. – P. 178–183.
 39. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2013 Feb. – Vol. 27, N 1. – P. 37–48.
 40. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2012 May. – Vol. 56, N 5. – P. 810–821.
 41. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012 Aug. – Vol. 110, N 3. – P. 356–363.
 42. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2013 Jun. – Vol. 72. – P. 69–82.
 43. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women / R. Rossi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008 Mar. – Vol. 51, N 10. – P. 997–1002.
 44. Zordoky, B. N. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases / B. N. Zordoky, I. M. Robertson, J. R. Dyck // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015 Jun. – Vol. 1852, N 6. – P. 1155–1177.
 45. Resveratrol prevents suppression of regulatory T-cell production, oxidative stress, and inflammation of mice prone or resistant to high-fat diet-induced obesity / B. Wang [et al.] // *Nutr. Res.* – 2013 Nov. – Vol. 33, N 11. – P. 971–981.
 46. Mitochondrial protection by resveratrol / Z. Ungvari [et al.] // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 2011 Jul. – Vol. 39, N 3. – P. 128–132.
 47. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: Clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium / B. Agarwal [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013 Jun. – Vol. 166, N 1. – P. 246–248.
 48. Quercetin and the mitochondria: A mechanistic view / M. R. de Oliveira [et al.] // *Biotechnol. Adv.* – 2016 Sep–Oct. – Vol. 34, N 5. – P. 532–549.
 49. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study / M. G. Hertog [et al.] // *Lancet*. – 1993 Oct. – Vol. 342, N 8878. – P. 1007–1011.
 50. Huxley, R. R. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies / R. R. Huxley, H. A. Neil // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2003 Aug. – Vol. 57, N 8. – P. 904–908.
 51. Flavonols intake and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies / Z. M. Wang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012 May. – Vol. 222, N 1. – P. 270–273.
 52. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies / Z. M. Wang [et al.] // *Nutrition*. – 2014 May. – Vol. 30, N 5. – P. 518–523.
 53. Пархоменко, А. Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // *Укр. мед. часопис*. – 2005. – № 2. – С. 45–51.
 54. Пархоменко, А. Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // *Укр. мед. часопис*. – 2014. – № 4. – С. 71–76.
 55. Pure dietary flavonoids quercetin and epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men / W. M. Loke [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88, N 4. – P. 1018–1025.
 56. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin / F. Perez-Vizcaino [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2009 Jan–Feb. – Vol. 61, N 1. – P. 67–75.

57. Quercetin protects human peripheral blood mononuclear cells from OTA-induced oxidative stress, genotoxicity, and inflammation / R. Periasamy [et al.] // Environ. Toxicol. – 2016 Jul. – Vol. 31, N 7. – P. 855–865.
58. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to quercetin and protection of DNA, proteins and

lipids from oxidative damage (ID 1647), «cardiovascular system» (ID 1844), «mental state and performance» (ID 1845), and «liver, kidneys» (ID 1846) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 // EFSA J. – 2011 Apr. – Vol. 9, N 4. – P. 2067–2082.

Поступила 19.06.2017 г.
Принята в печать 10.10.2017 г.

References

- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe 2016: epidemiological update. Eur Heart J. 2016 Nov;37(42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334
- Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull. 2011;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030
- Levina LI, Kapitonova NV. Autoimmune lesion of a myocardium at young women with a diffuse nontoxic struma and an autoimmune thyroiditis. V: Endokrinnaia patologii i serdechno-sosudistaia sistema: problemy, zadachi, puti resheniia: nauchn-prakt konf Severo-Zapad regiona RF 26–27 apr 2007 Sankt-Peterburg: materialy konf. Saint Petersburg, RF; 2007. 3. 34. (In Russ.)
- Mazziotti G, Sorvillo F, Naclerio C, Farzati A, Cioffi M, Perna R, et al. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. Eur J Endocrinol. 2003 Apr;148(4):383-8.
- Dusi V, Ghidoni A, Ravera A, De Ferrari GM, Calvillo L. Chemokines and Heart Disease: A Network Connecting Cardiovascular Biology to Immune and Autonomic Nervous Systems. Mediat Inflamm. 2016;2016. doi: 10.1155/2016/5902947.
- Charnotska B. Thyroid peroxidase: enzyme and antigen [Elektronnyi resurs]. Mezhdunar Endokrinol Zhurn. 2007;3(9). Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/451>. Data dostupa: 09.10.2017.
- Shimuzu N. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2009;49:123-50. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145616
- Shi Y, Wang H, Su Z, Chen J, Xue Y, Wang S, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Scand J Immunol. 2010 Sep;72(3):250-5. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02425.x
- Mallat Z, Gojova A, Brun V, Esposito B, Fournier N, Cottrez F, Tedgui A, et al. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. Circulation. 2003 Sep;108(10):1232-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000089083.61317.A1
- Kukhtina NB, Aref'yeva TI, Aref'yeva AM, Akchurin RS, Krasnikova TL. Expression of chemokines and cytokines in atherosclerotic plaques and an internal cover of arteries at ischemic heart disease patients. Terapevt Arkh. 2008;80(4):63-69. (In Russ.)
- Hasham A, Tome Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunol Res. 2012 Dec;54(1-3):6:204-13. doi: 10.1007/s12026-012-8302-x
- Kaydashev IP. NF-kB role in functioning of separate tissues, development and a sintropiya of diseases of the main systems of an organism. Zhurn Nats Akad Med nauk Ukraini. 2012;18(2):186-98.(In Russ.)
- Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. J Interferon Cytokine Res. 2011 Oct;31(10):721-31. doi: 10.1089/jir.2011.0049
- Wang SH, Bretz JD, Phelps E, Mezosi E, Arscott PL, Utsugi S, et al. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis. J Immunol. 2002 Mar;168(5):2470-4.
- Tanigaki K, Sundgren N, Khera A, Vongpatanasin W, Mineo C, Shaul PW. Fcγ Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease. Circ Res. 2015 Jan;116(2):368-84. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302795
- Xi D, Zhao J, Lai W, Guo Z. Systematic analysis of the molecular mechanism underlying atherosclerosis using a text mining approach. Hum Genomics. 2016;10:14. doi: 10.1186/s40246-016-0075-1
- Mester T, Raychaudhuri N, Gillespie EF, Chen H, Smith TJ, Douglas RS. CD40 expression in fibrocytes is induced by TSH: Potential synergistic immune activation. PLoS One [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Oct 09];11(9):e0162994. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025085/>.
- Wagner AH, Gebauer M, Pollok-Kopp B, Hecker M. Cytokine-inducible CD40 expression in human endothelial cells is mediated by interferon regulatory factor-1. Blood. 2002 Jan;99(2):520-5.
- Peters AL, Stunz LL, Bishop GA. CD40 and autoimmunity: The dark side of a great activator. Semin Immunol. 2009 Oct;21(5):293-300. doi: 10.1016/j.smim.2009.05.012
- Vinayagamoorthi R, Bidhan Chandra Koner, Kavitha S, Nandakumar DN, Padma Priya P, Kalyan Goswami. Potentiation of humoral immune response and activation of NF-kappaB pathway in lymphocytes in experimentally induced hyperthyroid rats. Cell Immunol. 2005 Nov;238(1):5-60. doi: 10.1016/j.cellimm.2006.01.002
- Yoon JH, Baek SJ. Molecular targets of dietary polyphenols with antiinflammatory properties. Yonsei Med J. 2005 Oct;46(5):585-96. doi: 10.3349/ymj.2005.46.5.585
- Andriantsitohaina R, Auger C, Chataigneau T, Étienne-Selloum N, Li H, Martínez MC, et al. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols. Br J Nutr. 2012 Nov;108(9):1532-49. doi: 10.1017/S0007114512003406
- Zalesskiy VN, Velikaya NV, Omel'chuk ST. Antiinflammatory delivery in prophylaxis and treatment noninfectious (including tumoral) diseases of the person. Molecular protective mechanisms of bioactive components

- of a nutrition: monografia. Vinnitsa, Ukraine: Nova Kniga; 2014. 736 p. (In Russ.)
24. Calabriso N, Scoditti E, Massaro M, Pellegrino M, Storelli C, Ingrosso I, et al. Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression. *Eur J Nutr*. 2016 Mar;55(2):477-489. doi: 10.1007/s00394-015-0865-6
 25. Yang T, Wang L, Zhu M, Zhang L, Yan L. Properties and molecular mechanisms of resveratrol: a review. *Pharmazie*. 2015 Aug;70(8):501-6.
 26. Mamchur VY, Markhon' NO. Farmakologichna kharakteristika resveratrolu. *Farmakologija Likar Toksikologija*. 2012;(4):3-9. (In Ukr.)
 27. Takaoka M. Resveratrol, a new phenolic compound from *Veratrum grandiflorum*. *J Chem Soc Japan*. 1939;60:1090-100.
 28. Ramprasath VR, Jones PJ. Anti-atherogenic effects of resveratrol. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul;64(7):660-8. doi: 10.1038/ejcn.2010.77
 29. Poulsen MM, Fjeldborg K, Ornstrup MJ, Kjær TN, Nøhr MK, Pedersen SB. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jun;1852(6):1124-36. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.12.024
 30. Ren Z, Wang L, Cui J, Huo Z, Xue J, Cui H, et al. Resveratrol inhibits NF- κ B signaling through suppression of p65 and I κ B kinase activities. *Pharmazie*. 2013 Aug;68(8):689-94.
 31. Voytenko GN, Shalamay AS, Luk'yanchuk VD, Stepanenko VV, Mamchur VI, Maslova NF, i dr. Farmakoterapevtichesky properties of drugs of Quercetinum. *Farmakologija Likar Toksikologija*. 2011;(5):55-7. (In Russ.)
 32. Moybenko AA, red. Bioflavonoids as organoprotection: quercetin, corvitin, quartin. Kiev, Ukraine: Naukova dumka; 2012. 274 p. (In Russ.)
 33. Miles SL, McFarland M, Niles RM. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human disease. *Nutr Rev*. 2014 Nov;72(11):720-34. doi: 10.1111/nure.12152
 34. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016 Mar;8(3):167. doi: 10.3390/nu8030167
 35. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro FJ, Avilés-Plaza F, Parra S, et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res*. 2012 May;56(5):810-21. doi: 10.1002/mnfr.201100673
 36. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999 Feb;99(6):779-85.
 37. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Aug;55(8):1129-41. doi: 10.1002/mnfr.201100143
 38. Militaru C, Donoiu I, Craciun A, Scorei ID, Bulearca AM, Scorei RI. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition*. 2013 Jan;29(1):178-83. doi: 10.1016/j.nut.2012.07.006
 39. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013 Feb;27(1):37-48. doi: 10.1007/s10557-012-6427-8
 40. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro FJ, Avilés-Plaza F, Parra S, et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res*. 2012 May;56(5):810-21. doi: 10.1002/mnfr.201100673
 41. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2012 Aug;110(3):356-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.030
 42. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, Dávalos A, Gil-Zamorano J, González M, et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Res*. 2013 Jun;72:69-82. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.011
 43. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar;51(10):997-1002. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.044
 44. Zordoky BN, Robertson IM, Dyck JR2. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jun;1852(6):1155-77. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.10.016
 45. Wang B, Sun J, Li X, Zhou Q, Bai J, Shi Y, et al. Resveratrol prevents suppression of regulatory T-cell production, oxidative stress, and inflammation of mice prone or resistant to high-fat diet-induced obesity. *Nutr Res*. 2013 Nov;33(11):971-81. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.016
 46. Ungvari Z, Sonntag WE, de Cabo R, Baur JA, Csiszar A. Mitochondrial protection by resveratrol. *Exerc Sport Sci Rev*. 2011 Jul;39(3):128-32. doi: 10.1097/JES.0b013e3182141f80
 47. Agarwal B, Campen MJ, Channell MM, Wherry SJ, Varamini B, Davis JG, et al. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: Clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium. *Int J Cardiol*. 2013 Jun;166(1):246-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.027
 48. de Oliveira MR, Nabavi SM, Braidyn N, Setzer WN, Ahmed T, Nabavi SF. Quercetin and the mitochondria: A mechanistic view. *Biotechnol Adv*. 2016 Sep-Oct;34(5):532-549. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.12.014.
 49. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*. 1993 Oct;342(8878):1007-11.

50. Huxley RR, Neil HA. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Aug;57(8):904-8.
51. Wang ZM, Nie ZL, Zhou B, Lian XQ, Zhao H, Gao W, et al. Flavonols intake and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *Atherosclerosis.* 2012 May;222(1):270-3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.026
52. Wang ZM, Zhao D, Nie ZL, Zhao H, Zhou B, Gao W, et al. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutrition.* 2014 May;30(5):518-23. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.009
53. Parkhomenko AN, Kozhukhov SN. Efficiency of an intravenous form of a blocker 5 lipoxygenases of Quercetinum at patients with a myocardial infarction and a syndrome of an acute heart failure: possible connection with correction of a metabolism of nitrogen oxide. *Ukr Med Chasopis.* 2005;(2):45-51. (In Russ.)
54. Parkhomenko AN, Kozhukhov SN. Results of open randomized study on studying of an acceptability and efficiency of the drug Korvinitin at patients with a congestive heart failure and systolic dysfunction of a left ventricle. *Ukr Med Chasopis.* 2014;(4):71-6. (In Russ.)
55. Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, McKinley AJ, Puddey IB, Croft KD. Pure dietary flavonoids quercetin and epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;88(4):1018-25.
56. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep.* 2009 Jan-Feb;61(1):67-75.
57. Periasamy R, Kalal IG, Krishnaswamy R, Viswanadha V. Quercetin protects human peripheral blood mononuclear cells from OTA-induced oxidative stress, genotoxicity, and inflammation. *Environ Toxicol.* 2016 Jul;31(7):855-65. doi: 10.1002/tox.22096
58. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to quercetin and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1647), «cardiovascular system» (ID 1844), «mental state and performance» (ID 1845), and «liver, kidneys» (ID 1846) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2011 Apr;9(4):2067-82. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2067

Submitted 19.06.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Чекалина Н.И. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия;

Мануша Ю.И. – аспирант кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия.

Information about authors:

Chekalina N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine), Ukrainian Medical Stomatological Academy;

Manusha Y.I. – postgraduate of the Chair of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine), Ukrainian Medical Stomatological Academy.

Адрес для корреспонденции: Украина, 36000, г. Полтава, ул. Шевченко, 23, Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины). E-mail: chn.med.ua@gmail.com – Чекалина Наталья Игоревна.

Correspondence address: *Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str., Ukrainian Medical Stomatological Academy, Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine). E-mail: chn.med.ua@gmail.com – Natalya I. Chekalina.*