

ОГЛЯДИ

УДК 615.2:615.03-617.089.002

**А. П. Левицкий, д. биол. н.,
К. В. Скидан, к. мед. н., М. И. Скидан**

ГУ "Институт стоматологии АМН Украины"
ГУ "Харьковский национальный медицинский университет"

**ПРИМЕНЕНИЕ КВЕРЦЕТИНА
В СТОМАТОЛОГИИ**

А. П. Левицкий, К. В. Скидан, М. И. Скидан

ДУ «Институт стоматології АМН України»
ДУ «Харківський національний медичний університет»

**ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ
В СТОМАТОЛОГІЇ**

A. P. Levitskij, K. V. Skidan, M. I. Skidan

SE "the Institute of Dentistry of the AMS of Ukraine"
SE Kharkiv National Medical University

THE USE OF "QUERCITIN" IN DENTISTRY

Кверцетин представляет собой органическое соединение из класса флаваноидов, образуемое и накапливающееся исключительно в растительных организмах [1-4]. Самыми богатыми источниками кверцетина, в том числе и его гликозидной формы рутина, являются такие растения, как софора, мята, яблоки [5-6].

Как и все флаваноиды (биофлаваноиды) кверцетин обладает свойствами витамина Р (витамин проницаемости): он способен укреплять стенку сосудов, снижать проницаемость сосудов, предотвращать развитие локальных кровоизлияний [7].

Однако спектр биологического действия биофлаваноидов далеко выходит за рамки ангиопротекции. Обладая антиоксидантными свойствами, способностью подавлять активность узловых ферментов, регулирующих развитие воспаления, а также влияя на большое число других физиологических реакций, биофлаваноиды вполне могут претендовать на роль уникальных биорегуляторов – алиментарных "гормонов" [8, 9].

Как известно, в основе строения молекулы биофлаваноидов лежит трицикл флавана, состоящий из 3 колец, из которых одно (кольцо С) – кислородсодержащий гетероцикл [2, 10] (рис. 1). Производные флавана насчитывают более 5 тысяч соединений [5], однако наибольший интерес вызывают соединения, у которых основу молекулы составляет флаворин (рис. 2).

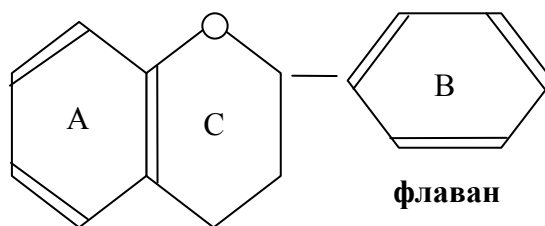


Рис. 1. Флаван.

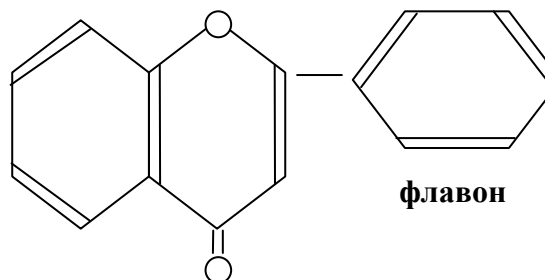


Рис. 2. Флаворин.

К представителям флавонов относится, пожалуй, самый распространенный биофлаваноид кверцетин, присутствующий в растениях главным образом в виде гликозида рутина (рис. 3-4) [11].

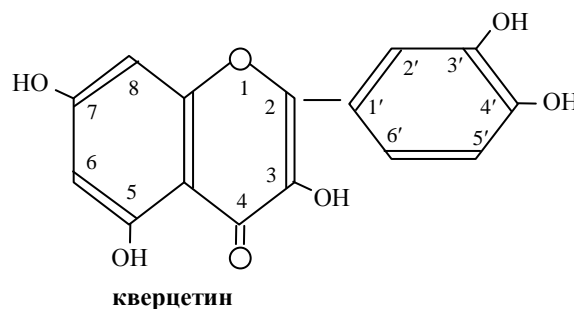


Рис. 3. Кверцетин (5,7,3',4'-тетраоксифлаворин-3-ол, C₁₅H₁₀O₇).

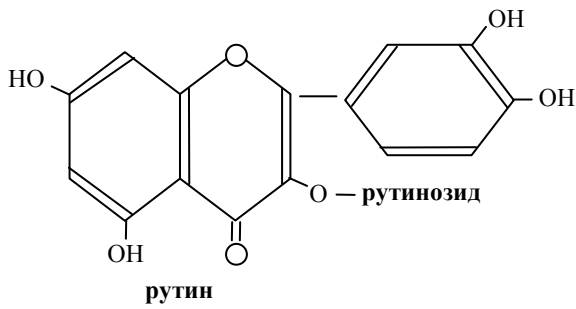


Рис. 4. Рутин (кверцетин-3-рутинозид, $C_{27}H_{30}O_{16}$).

Кверцетин представляет собой твердое кристаллическое вещество желтого цвета, без запаха и вкуса, нерастворимый в холодной воде, маслах и жирорастворителях. Кверцетин хорошо растворяется в горячей воде и водно-спиртовых растворах [4, 11].

Кверцетин обладает сильно выраженными антиоксидантными и цитопротекторными свойствами [11-14]. В работе Потапович и Костюк [13] изучалась антиоксидантная активность кверцетина и его гликозида рутина при различных способах инициирования свободнорадикальных процессов в микросомальных мембранах печени крыс. Для оценки антиоксидантной активности авторы использовали показатель CI_{50} , численно равный концентрации антиоксиданта, при которой происходит 50 %-ное ингибирование изучаемых процессов. Соответствующие данные представлены в табл. Как видно из этих данных, кверцетин достаточно близок по уровню антиоксидантной активности к стандарту – эпигаллокатехингаллату, как по степени ингибирования перекисного окисления липидов (ПОЛ), так и по величине цитопротекторного действия. Кверцетин значительно превосходит по этим показателям не только рутин, но и дигидрокверцетин.

Таблица

Антиоксидантные свойства (CI_{50} , мкм) и эффективность цитопротекторного действия (ЭЦД) кверцетина и других препаратов [13]

Препарат	Ингибирование ПОЛ		ЭЦД, усл. ед.
	НАДФН ₂ -зависимый ПОЛ	ССl ₄ -зависимый ПОЛ	
Кверцетин	4,5	6,0	0,26
Рутин	19,0	160,0	0,036
Дигидрокверцетин	38,0	110,0	0,067
Эпигаллокатехингаллат	2,0	2,5	1,0

Из числа испытанных *in vitro* биофлаваноидов (кверцетин, морин, силибин, гесперидин, на-

рингин) наиболее эффективным антиоксидантом оказался кверцетин [15].

Кверцетин эффективно подавляет активность циклооксигеназы и липоксигеназы, ответственных за образование эйкозаноидов [16]. Кверцетин и другие флавоноиды, содержащие гидроксильные группы в положениях C₅ и C₇ и двойную связь между C₂ и C₃, обладают способностью ингибировать ксантиноксидазу – главный фермент образования супероксидного анион-радикала ($O_2^{\bullet-}$) [17, 18]. Более того, кверцетин лучше других флавоноидов захватывает и обезвреживает супероксиданион-радикал.

Кверцетин оказался более эффективным, чем другие соединения, ингибитором окислительного фермента тирозингидроксилазы (КФ 1.14.18.1) [19].

Кверцетин защищает ДНК от повреждающего действия перекиси водорода и других активных форм кислорода (АФК) [20].

Антиокислительная способность гликозида кверцетина-рутина усиливается в присутствии аскорбиновой кислоты и α -токоферола [21].

Кверцетин защищает клеточные мембраны от разрушительного действия свободных радикалов и АФК [22-24].

Кверцетин в опытах *in vitro* подавлял протеолитическую активность протеасом из кардиомиоцитов, что в значительной степени определяет его кардиопротекторную активность [25].

Получены данные о защитном действии кверцетина и ряда других флавоноидов в отношении ключевого фермента углеводного обмена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [26].

Кверцетин, дигидрокверцетин и другие флавоноиды защищают клетки печени от апоптоза, по-видимому, за счет своей антиоксидантной активности [27].

Все вышеизложенное явилось основанием для изучения кверцетина в качестве потенциального фармакологического средства для широкого применения в медицине [28-30].

В арсенале врачей имеется несколько фармацевтических препаратов кверцетина:

- *кверцетин-таблетки*, содержащие по 0,02 г чистого вещества;
- *кверцетин-гранулы*, представляющие собой смесь кверцетина и яблочного пектина (40 мг кверцетина в 1 г пектина). Выпускается Борщоговским химфармзаводом в пакетиках по 2 г [31];
- *витапектин* – смесь кверцетина, аскорбиновой кислоты и пектина (это БАД к пище, разрешенная к применению МЗУ) [32];
- *корвитин* – является комплексом кверцетина с поливинилпирролидоном. Представляет

собой порошок желтоватого цвета со слабым специфическим запахом, растворимый в воде. Выпускается Борщаговским химфармзаводом в стерильном виде во флаконах по 0,5 г (вводить можно внутривенно или местно в виде примочек на физиологическом растворе) [33];

- *липофлавон* – липосомальная форма кверцетина; выпускается предприятием "Биолек" (Харьков) [34-37].

Наибольшее количество работ опубликовано по применению кверцетина в кардиологии, в частности, при кардиомиопатиях и при инфаркте миокарда [38-44].

Наиболее значительный вклад в разработку проблемы применения кверцетина для профилактики и лечения сердечнососудистой патологии сделали украинские ученые [11, 38, 39, 42]. В результате 20-летних исследований им удалось создать, запустить в производство и внедрить в клиническую практику для лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) водорастворимый препарат кверцетина – корвитин [33]. Основанием для использования корвитина в качестве лечебного средства при ОИМ явились данные биохимических исследований ингибирующего действия кверцетина и некоторых других биофлавоноидов на ряд ферментов, определяющих развитие патологических процессов в сердечной мышце: протеинкиназа, фосфолипаз, липоксигеназа, ксантиноксидазы, протеаз, РНК- и ДНК-полимераз и некоторых других [16-18, 45-47]. Экспериментальные исследования, проведенные на крысах и собаках, у которых моделировали ОИМ, показали, что введение корвитина значительно уменьшает размеры зоны некроза, улучшает гемодинамические показатели как в первые дни инфаркта, так и в отдаленный период [38, 39]. Положительные результаты применения кверцетина были получены и в клинике [33, 41].

Определенный опыт накоплен по применению кверцетина в онкологии [31, 48], в качестве нейропротекторного средства [21, 35, 49-53], при остеопении и остеоартрозе [54-57], при острой язве желудка [58, 59], при различных интоксикациях [60-63], при атеросклерозе [37, 47, 64], при почечной недостаточности [65, 66].

В последнее десятилетие особое внимание исследователей привлекла возможность использования кверцетина для лечения гепатобилиарных заболеваний [67-75]. В основе исследований гепатопротекторных свойств кверцетина лежат данные об его мощных антиоксидантных и противовоспалительных свойствах, обнаруженные в опытах как *in vitro*, так и *in vivo*. Из большого числа изученных биофлавоноидов (27 соединений), только 13 обладали цитопротекторной активностью при гепатозе, вызванном

введением CCl_4 , а из этих 13 наиболее эффективным оказался кверцетин [71]. Кверцетин подавлял образование в печени свободных радикалов оксида азота, концентрация которых многократно возрастала после введения CCl_4 [73].

При экспериментальном холестазах у крыс с развитием вторичного билиарного цирроза печени в сыворотке крови значительно возрастала активность трансаминаз и щелочной фосфатазы, а в ткани печени резко возрастала концентрация перекисей липидов и одновременно снижались существенно уровни глутатиона и цитхрома P450. Предварительное введение кверцетина в дозе 30 или 50 мг/кг оказывало гепатопротекторный эффект [67].

К сожалению, кверцетин очень плохо проникает через клеточные мембраны [27], поэтому значительно более эффективны его липосомальные формы (препарат "Липофлавон") [36]. Из липосомальных форм наиболее высокая лечебно-профилактическая активность в отношении фиброза печени была обнаружена у галактозилированных липосом, содержащих кверцетин [76].

Несмотря на столь широкое применение кверцетина в различных отраслях медицины, в стоматологии его применение весьма ограничено. В работе Россахановой [77] показаны остеотропные свойства кверцетина и обосновано его применение в качестве лечебно-профилактического средства при генерализованном пародонтите.

Изучение профилактического действия препарата кверцетина (кверцетин-гранулы) в дозе 100 мг/кг (фактически 4 мг чистого кверцетина) при экспериментальном генерализованном пародонтите, который вызывали содержанием в течение трех месяцев белых крыс линии Вистар на "мягкой" диете [78], показало, что при моделировании данной патологии наблюдается существенное увеличение уровня МДА и активности эластазы в десне, возрастает также и активность фосфатаз. При генерализованном пародонтите значительно возрастает степень атрофии альвеолярного отростка (с $27,8 \pm 0,6\%$ до $35,7 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$). Введение *per os* препарата кверцетина достоверно снижало степень атрофии альвеолярного отростка, активность эластазы и кислой фосфатазы в ткани десны, что свидетельствует о высокой лечебно-профилактической эффективности кверцетина [79].

Следует отметить, что первое применение кверцетина в стоматологии было осуществлено проф. Г.Н. Вишняк еще в 1996-1997 гг. [80]. Для лечения пародонтитов и стоматитов автор использовала кверцетин-гранулы, кверцетин в виде 20%-ного геля и даже растворы кверцетина. Для общего лечения стоматологических заболеваний

автор рекомендовала использовать внутрь по 1 г кверцетина 3-4 раза в день. Если учесть, что 1 г кверцетина в гранулах содержит 40 мг чистого кверцетина, то это значит, что больные принимали в день по 120-160 мг кверцетина. Для местного лечения пародонтитов и стоматитов автор использовала аппликации и инстилляции препаратами кверцетина. Автор считает, что лучшей формой местного применения гранул кверцетина является его растворение в 50 мл горячей воды с последующим диспергированием с 50 мл растительного масла и использованием полученной эмульсии для аппликаций на десну и слизистую.

В работе проф. А.В. Борисенко [81] было изучено влияние кверцетина на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови из десны пациентов. Кверцетин (препарат "Кверцетин-гранулы") использовали в виде геля (с добавлением фурацилина, метродиназола и этония), который накладывали на десну и в пародонтальные карманы. Авторы установили, что уже после 2-3 сеансов лечения у больных с хроническим течением генерализованного пародонтита уменьшались отек, гиперемия, кровоточивость десен, ликвидировалось чувство тяжести и зуда в деснах. Благоприятные клинические результаты подтверждались лабораторными и клинико-функциональными методами исследования. Повышалась резистентность сосудов пародонта, улучшались показатели эмиграции лейкоцитов в полости рта и адсорбции микробов эпителиоцитами. В пародонтальных карманах уменьшалось количество микроорганизмов, и изменялся их видовой состав, приближаясь к нормобиозу.

В крови из десны больных генерализованным пародонтитом отмечается увеличение показателей ПОЛ: концентрации малонового диальдегида, диеновых конъюгатов. После лечения все эти показатели существенно снижались. Эти же авторы исследовали влияние комплексного лечения с кверцетином на содержание в десневой крови арахидоновой кислоты, которая является продуктом действия фосфолипазы А₂ и субстратом для образования эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов). Повышенное при генерализованном пародонтите содержание арахидоновой кислоты, лейкотриенов LTC₄ и тромбоксанов значительно снижалось после проведенного лечения.

В челюстно-лицевой хирургии кверцетин нашел применение при лечении альвеолитов челюстей [82]. Авторы разработали рецептуру кверцетиновой турунды, содержащей кверцетин-гранулы (30%), анестезин, этоний, а также спирт и глицерин. Указанная турунда была использована для лечения 34 больных с разными формами альвеолитов. В результате средний срок лечения

сократился на 3-4 суток, сократилось число рецидивов и осложнений.

Вишняк Г.Н. рекомендовала для общего воздействия при заболеваниях пародонта и хронических стоматитах пищевую добавку, содержащую кверцетин, витамин С и пектин – препарат "Витапектин", которую следует применять по 1 чайной ложке в 1/3 стакана теплой воды, сока, чая или с пищей в течение 3-4 недель двумя курсами в течение года [79].

Таким образом, кверцетин, в силу многоплановости своего биологического действия, безвредности и доступности, может занять достойное место в арсенале лечебно-профилактических средств при стоматологических заболеваниях, особенно таких, которые сочетаются с общесоматическими системными заболеваниями.

В то же время остается еще много нерешенных задач в использовании кверцетина: не определены оптимальные эффективные дозы и формы препарата, не раскрыты полностью механизмы его лечебно-профилактического действия при местном и общем применении, не исследованы возможности его сочетанного применения с другими лечебно-профилактическими средствами.

Все эти проблемы еще ждут своего решения.

Список литературы

1. Sealbert A., Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols // J. Nutr. – 2000. – V. 130. – S. 2073-2085.
2. Hollman P.C.H., Arts J.C.W., Flavonols, flavones and flavanols – nature, occurrence and dietary burden // J. Sci. Food and Agr. [МФИШ]. . 2000. – V. 80, № 7. – P. 1081-1093.
3. Miller N.J., Ruiz-Larrea M.B. Flavonoids and other plant phenols in the diet: their significance as antioxidants // J. Nutr. and Environ. Med. – 2002. – V. 12, № 1. – P. 39-51.
4. Anderson O.M., Markham K.R. Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications. – Taylor and Francis CRC Press., 2005. – 1256 p.
5. Тутельян В. А., Батулин А.К., Мартинчик Э.А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность // Вопросы питания. – 2004. – Т. 73, № 6. – С. 43-48.
6. Лобанова А.А., Будаева В.В., Сакович Г.В. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья // Химия растительного сырья. – 2004. – № 1. – С. 47-52.
7. Левицкий А. Биофлавоноиды как модуляторы экстрагенной и остеогенной активности // Вісник фармакології та фармації. – 2004. – № 2. – С. 2-4.
8. Левицкий А.П., Воскресенский О.Н., Носичук С.В. Роль полифенолов пищи в формировании местной неспецифической резистентности ротовой полости // Вісник стоматології. – 2005. – № 3. – С. 2-8.

9. **Levitsky A., Voskresensky O., Makarenko O.** Flavonoids as the promising neuroendocrine modulators // *Drugs of the Future*. – 2006. – V. 31, Suppl. A. – P. 186.
10. **Литвиненко В.И.** Природные флавоноиды. – Харьков, 1995. – 56 с.
11. **Максютіна Н.П.** Рослинний антиоксидант кверцетин і перспективи його використання в медицині // *Фармац. журн.* – 1993. – № 5. – С. 42-46.
12. **Шортанова Т.Х., Самойлик Н.И.** Антиоксидантное действие флавоноидов при острой гипоксии // *Проблемы мед. энзимол.: Тр. всерос. конф.* – М., 2002. – С. 231.
13. **Потапович А.И., Костюк В.А.** Сравнительное исследование антиоксидантных свойств и цитопротекторной активности флавоноидов // *Биохимия*. – 2003. – Т. 68, вып. 5. – С. 632-638.
14. **Макаренко О.А.** Антиоксидантна активність біофлавоноїдів цитрусових // *Медична хімія*. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 106-110.
15. **Замещенные аминифенолы и флавоноиды** – перспективные компоненты тест-систем общей антиоксидантной активности / Ю. А. Григоренко, Е. И. Карасева, Д. И. Метелица и соавт. // *Биомедицинская химия*. – 2007. – Т. 53, вып. 5. – С. 566-576.
16. **Kim H.P., Mani I., Ziboh V.A.** Effects of naturally-occurring flavonoids and bioflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs // *Prostagland., Leukotrienes and Essent. Fatty Acids*. – 1998. – V. 58, № 1. – P. 17-24.
17. **Flavonoids** as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers: Abstr. 9th Bicen. Meet. Int. Soc. Free Radic. Res. "Free radic. Res. 21st Century". – Sao Paulo, 7-11 Sept., 1998 / P.Cos, M. Calomme, I. Li at all. // *Rev. farm. e bioquim. Univ.* – Sao Paulo, 1998. – V. 34, Suppl. 1. – P. 206.
18. **Silva E.L., Tsushida T., Terao J.** Quercetin – monoglucosides inhibit 15 – lipoxygenase-induced LDL oxidation: Abstr. 9th Bicen. Meet. Int. Soc. Free Radic. Res. "Free radic. Res. 21st Century". – Sao Paulo, 7-11 Sept., 1998 // *Rev. farm. e bioquim. Univ.* – Sao Paulo, 1998. – V. 34, Suppl. 1. – P. 196.
19. **Кси Л.-П., Чен К.-К., Хуан Х., Ван Х.Ж., Жан Р.-К.** Ингибирующее влияние некоторых флавоноидов на активность грибной тирозиназы // *Биохимия*. – 2003. – Т. 68, вып. 4. – С. 598-602.
20. **Noroози M., Angerson W.J., Collins A., Lean M.E.J.** Protection from various flavonoids against oxygen-radical-generated DNA damage in the single-cell gel electrophoresis assay: Abstr. And Commun. Nutr., Soc. Sci. Meet. Ulster at Coleraine, 24-28 June, 1996 // *Proc. Nutr. Soc.* – 1997. – V. 56, № 1a. – P. 106A.
21. **Совместное** действие флавоноидов, аскорбата и α -токоферола на Fe^{2+} -индуцированное окисление фосфолипидных липосом / О. В. Васильева, О. Б. Любичский, Г. И. Клебанов, Ю. А. Владимиров // *Биол. мембраны*. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 42-49.
22. **Pawlikowska-Pawlega B., Gruszecki W.J., Misiak L.E. Gawron A.** The study of the quercetin action on human erythrocyte membranes // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – V. 66, № 4. – P. 605-612.
23. **Hou Lifen, Zhou Bo, Yang Li, Liu Zhog-Li.** Inhibition of free radical initiated peroxidation of human erythrocyte ghosts by flavanols and their glycosides // *Org. and Biomol. Chem.* – 2004. – V. 2, № 9. – P. 1419-1423.
24. **О механизме** взаимодействия некоторых флавоноидов с фосфатидилхолином клеточных мембран / Ю. Г. Афанасьева, Е. Р. Фахретдинова, Л. В. Спирихин, Р. С. Насибуллин // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2007. – Т. 41, № 7. – С. 12-14.
25. **Влияние** кверцетина на активность очищенных 20S, 26S протеасом и протеасомную активность в изолированных кардиомиоцитах / В. Е. Досенко, В. С. Нагибин, Л. В. Гумановская и соавт. // *Биомедицинская химия*. – 2006. – Т. 52, вып. 2. – С. 138-145.
26. **Карасева Е.И., Курченко В.П., Метелица Д.И.** Флавоноиды – эффективные протекторы глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы от инактивации ультразвуковой кавитацией // *Прикладная биохимия и микробиология*. – 2007. – Т. 43, № 2. – С. 158-168.
27. **Дигидрокверцетин** (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза / Ю. А. Владимиров, Е. В. Проскурнина, Е. М. Демин и соавт. // *Биохимия*. – 2009. – Т. 74, вып. 3. – С. 372-379.
28. **Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю.** Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина // *Український медичний альманах*. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 176-183.
29. **Вигівська О.А., Загородний М.І., Горчакова Н.О., Чекман І.С.** Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину // *Ліки*. – 2004. – № 1-2. – С. 8-12.
30. **Ватутін М.Т., Гончаренко Т.С., Склянна О.В., Закхама С.** Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання // *Ліки*. – 2005. – № 3-4. – С. 19-27.
31. **Максютіна Н.П., Сиваченко Т.П., Абизов Р.А.** Новый лікарський препарат "Гранули кверцетину" та його застосування в онкології // *Ліки*. – 1996. – № 4. – С. 75-80.
32. **Максютіна Н., Пилипчук Л.** Структурована система природних вітамінів-антиоксидантів – "Вітапектин" та його імуномодельючі властивості // *Ліки України*. – 2000. – № 10. – С. 31-33.
33. **Мойбенко А.** Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда // *Вісник фармакології та фармації*. – 2007. – № 5. – С. 38-47.
34. **Вплив** ліпіну на тлі застосування кверцетину на перекисне окислення ліпідів в крові та органах вагітних щурів-самиць при максимальному фізичному навантаженні / О. В. Стефанов, В. А. Туманов, Н. О. Горчакова та співав. // *Ліки*. – 2002. – № 3-4. – С. 70-72.
35. **Василенко Є.О., Ярош О.К.** Фармакокінетичний профіль ліпосомального кверцетину в мозковій тканині // *Ліки*. – 2006. – № 3-4. – С. 72-76.
36. **Шеремета Л.М.** Дослідження впливу ліпосомального кверцетину ("Ліпофлавоно") на окиснення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту при

експериментальному парацетамоловому гепатиті // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 88-92.

37. **Белік Г.В., Куценко Т.О., Столстов Ю.В., Прокопішак Н.І.** Перекисне окислення ліпідів у патогенезі атеросклерозу та можливості його корекції ліпофлавоном // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 57-61.

38. **Колчин Ю.Н., Максютіна Н.П., Баланда П.П.** Кардиопротекторное действие кверцетина при экспериментальной окклюзии и реперфузии коронарной артерии у собак // Фармакология и токсикология. – 1991. – № 6. – С. 20-23.

39. **Колчин Ю.Н., Мойбенко А.А., Максютіна Н.П.** Влияние растворимой формы кверцетина на протекание экспериментального инфаркта миокарда у крыс // Ліки. – 1995. – № 6. – С. 50-56.

40. **Блокада** синтеза белков теплового шока предотвращает формирование кардиопротекторного эффекта адаптации к физической нагрузке / М. Г. Пшеникова, П. А. Продиус, В. А. Салтыкова, И. Ю. Малышев // БЭБИМ. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 299-301.

41. **Пархоменко А., Кожухов С.** Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии // Ліки України. – 2000. – № 10 (39). – С. 48-51.

42. **Мойбенко А.А., Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н.** Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST (результаты проспективного рандомизированного открытого исследования) // Журнал АМН Украины. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 361-370.

43. **Особливості** дії ліпосомальної форми кверцетину при кардіоміопатії / Г. В. Белік, Г. С. Григорієва, С. М. Горбань, Л. В. Деримедвідь // Ліки. – 2004. – № 5-6. – С. 60-64.

44. **Белік Г.В.** Досвід використання кверцетину в кардіології // Клінічна фармація. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 4-7.

45. **Middleton E.Jr., Kandaswami C., Theoharides T.C.** The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer // Pharmacol. Rev. – 2000. – V. 52, № 4. – P. 673-751.

46. **Yochimoto T., Furukewe M., Yomamoto S.** Flavonoids: potent inhibitors of arachidonates-lipoxygenase // Biochem. Biophysiol. Res. Communic. – 1983. – V. 116, № 2. – P. 612.

47. **Вплив** корвітину на базальний та стимульований ацетилхоліном синтез оксиду азоту в аорті щурів / О. В. Кислова, А. Л. Сапаций, І. Г. Купновицька, О. О. Мойбенко // Ліки. – 2006. – № 3-4. – С. 38-40.

48. **Lamson D.W., Brignall M.S.** Antioxidants and cancer, part 3: quercetin // Altern. Med. – 2000. – V. 5. – P. 196-208.

49. **Слесарчук В.Ю., Мамчур В.Й.** Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 4. – С. 3-6.

50. **Мамчур В.Й., Слесарчук В.Ю.** Захисна дія препаратів кверцетину за умов моделювання гострого

імобілізаційного стресу // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1-3. – С. 38-43.

51. **Слесарчук В.Ю.** Энерготропный эффект препаратов кверцетину при остром нарушении мозкового кровотока в эксперименте // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 6 (104). – С. 24-26.

52. **Зміни** когнітивних реакцій та пам'яті при дії антиоксиданту кверцетину в ліпосомальній формі / А. О. Васильєва, К. В. Тарапон, С. В. Кириченко, О. К. Ярош // Ліки. – 2006. – № 3-4. – С. 46-50.

53. **Нейропротекторний** ефект кверцетину при експериментальній ішемії мозку / Т. М. Коваленко, І. О. Осадченко, О. М. Цупиков та співав. // Фармакологічний журнал. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 21-27.

54. **Horcajada-Molteni M.N., Crespy V., Coxam V.** et al. Rutin inhibits ovariectomy-induced osteopenia in rats // J. Bone Miner. Res. – 2000. – V. 15. – P. 2251-2258.

55. **Загородний М.І.** Вплив кверцетину на НПЗП-настропатії, викликані диклофенаком натрію у хворих на остеоартроз // Ліки. – 2003. – № 3-7. – С. 135-138.

56. **Свінціцький А.С., Магомедов О.М., Загородний М.І.** Вплив кверцетину на показники обміну хрящової тканини при остеоартрозі // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 140-143.

57. **Минеральная** плотность костной ткани и способность спленоцитов к экспрессии генов провоспалительных цитокинов у мышей при старении, стрептозотоциновом диабете и лечении кверцетином / Ю. Е. Рущкевич, И. Н. Пишель, Т. А. Дубилей и соавт. // Проблемы старения и долголетия. – 2006. – Т. 15, № 4. – С. 320-331.

58. **Шеремета Л.М.** Дослідження профілактичної противиразкової активності ліпосомального кверцетину при гострій виразці шлунка в експерименті // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 76-80.

59. **Шеремета Л.М.** Вплив ліпосомального кверцетину (ліпофлавонолу) на інтегральні та морфологічні показники за умов експериментальної "аспіриновій" виразки шлунка // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1-3. – С. 44-47.

60. **Калиман П.А., Самохин А.А., Самозхина Л.М.** Влияние кверцетина на некоторые показатели системы протеиназа-ингибитор протеиназа у крыс при введении им хлорида кобальта // Украинский биохимический журнал. – 2001. – Т. 73, № 6. – С. 127-130.

61. **Meng D.-S., Wang S.-C.** Влияние кверцетина на метаболизм простагландина E₂ в слизистой оболочке кишечника крыс после ожога // Acta acad. med. nil. tertial. – 2002. – V. 24, № 10. – P. 1202-1204.

62. **НО-залежні** механізми взаємодії лімфоцитів і ендотеліоцитів білих щурів при їх інкубації in vitro за умов хронічної гіперімуннокомплексемії та коригуючий вплив корвітину на ці процеси / О. В. Садляк, В. В. Чоп'як, Л. А. Любінець, М. О. Качмарська // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – № 1 (36). – С. 7-11.

63. **La Grande L., Ding Z., Houston M., Klerin E.** Normalizing effects of bioflavonoids on EtOH-induced indices of lipid peroxidation in rat neonates and dams // Pharm. Biol. – 2003. – V. 41, № 3. – P. 188-193.

64. **Корекція** ендотеліальної дисфункції, викликані впливом γ -опромінення, за допомогою розчинного та ліпосомального кверцетину / О. В. Кислова, А. Л. Сапаций, І. Г. Купновицька, О. О. Мойбенко // Фізіологічний журнал. – 2007. – Т. 53, № 3. – С. 78-81.
65. **Горошко О.М., Заморський І.І.** Лікувальна ефективність одноразового введення ліпосомального препарату кверцетину "Ліпофлавіон" при експериментальній гострій нирковій недостатності // Вісник фармації. – 2008. – № 1 (53). – С. 67-71.
66. **Зупанець І.А., Шебеко С.К., Харченко Д.С.** Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей парентеральної форми кверцетину в умовах розвитку хронічної ниркової недостатності // Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 75-78.
67. **Protective effect quercetin on liver of biliary-obstructed rats:** Abstr. 9th Bicen. Meet. Int. Soc. Free Radic. Res. "Free radic. Res. 21st Century". – Sao Paulo, 7-11 Sept., 1998 / Peres W., Matos S.M.H., Collado P.S., at all. // Rev. farm. e bioquim. Univ. – Sao Paulo, 1998. – V. 34, Suppl. 1. – P. 196.
68. **Nakamura Y., Ishimitsu S., Tonogai I.** Effects of quercetin and rutin on serum and hepatic lipid concentrations, fenol storied excretion and serum antioxidant properties // J. Health Sci. – 2000. – V. 46, № 4. – P. 229-240.
69. **Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid / Theriaut A., Wang Qi., Van Inderstine S.C.** at all. // J. Lipid Res. – 2000. – V. 41, № 12. – P. 1969-1979.
70. **Action of quercetin in glycogen catabolism in the rat liver / Gasparin F.R.S., Salqueiro-Pagadigorria C.L., Brach L.** at all. // Xenobiotica. – 2003. – V. 33, № 6. – P. 587-602.
71. **Вивчення** гепатопротекторної активності флавонів, флавонолів і флаванонів на моделі гострого ураження печінки тетрахлоретаном / С. В. Місюрова, І. А. Зупанець, І. О. Журавель, В. М. Ковальов, В. П. Хіля // Вісник фармації. – 2004. – № 3. – С. 66-71.
72. **Висоцький І.Ю.** Роль ендогенних ейкозаноїдів у патогенезі токсичної гепатопатії і фармакотерапія деякими лікарськими засобами // Ліки. – 2004. – № 3-4. – С. 74-81.
73. **Тимошин А.А., Доркина Е.Г., Паукова Е.О., Ванін А.Ф.** Кверцетин и гесперидин подавляют образование радикалов оксида азота в печени и сердце крыс в условиях острого гепатоза // Биофизика. – 2005. – Т. 50, № 6. – С. 1145-1149.
74. **Сергеева Е.О.** Влияние флавоноидов на механизмы развития окислительного стресса при токсических поражениях печени: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2007. – 24 с.
75. **Додонов Н.С.** Влияние флавоноидов на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных систем при токсическом поражении печени: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Самара, 2007. – 23 с.
76. **Hepatoprotective activity of liposomal flavonoid against argentite-induced liver fibrosos / Mandal A.K., Das S., Basu M.K., Chakrabarti R.N., Das N.** // J. of Pharm. Exp. Therapeutics. – 2007. – V. 320, № 3. – P. 994-1001.
77. **Розсоханова Л.М.** Лікувально-профілактична ефективність препарату ЕКСО при експериментальному пародонтиті: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Одесса, 2005. – 19 с.
78. **Сукманский О. И., Макаренко О. А.** Экспериментальная модель генерализованного пародонтита // Вісник стоматології. – 2006. - №2. – С. 2-3.
79. **Скидан М.И., Скидан К.В., Россаханова Л.Н.** Профилактическое действие кверцетина-гранул при экспериментальном генерализованном пародонтите // Тези ювілейної міжнар. Конф. "Стоматологія – вчора, сьогодні і завтра, перспективні напрямки розвитку", 5-6 лют. – Івано-Франківськ, 2009. – С. 59.
80. **Вишняк Г.Н., Максютин Н.П.** Кверцетин и новые лечебно-профилактические средства в лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта // Вісник стоматології. – 1997. – № 4. – С. 540-5542.
81. **Влияние** применения кверцетина в комплексом лечении генерализованного пародонтита на показатели перекисного окисления липидов / А. В. Борисенко, А. Л. Чеснокова, Л. Ф. Осинская, А. Б. Гладчук, О. В. Задорина // Проблемы медицины. – 1999. – № 7-8. – С. 54-56.
82. **Маланчук В.А., Бричкин В.И.** Применение биофлавоноидов в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Современная стоматология. – 2004. – № 4. – С. 90-91.

Поступила 28.12.09.

