

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

спеціалізація 226.01 Фармація

на тему:

Обґрунтування доцільності використання флавоноїду кверцетину у медичній та фармацевтичній практиці

Виконала:

здобувач вищої освіти V курсу,
2 групи, медико-фармацевтичного
факультету, спеціальність
226 «Фармація, промислова фармація»,
спеціалізація 226.01 «Фармація»,
денна форма здобуття вищої освіти
Лілія ОСТАФІЙЧУК

Керівник:

доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної ботаніки та
фармакогнозії,
кандидат фармацевтичних наук,
ГОРОШКО Олександра Мар'янівна

Рецензенти:

- асистент кафедри фармації
САДОГУРСЬКА Катерина
Володимирівна;
- асистент кафедри фармацевтичної
ботаніки та фармакогнозії
- КОСТИШИН Лілія Володимирівна

До захисту допущено

протокол № 10 від 04.02.2026

засідання кафедри фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії

Завідувач кафедри _____ професор Олександр ЗАХАРЧУК

Чернівці – 2026

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1. Класифікація флавоноїдів	6
1.2. Місце кверцетину серед поліфенольних сполук	9
1.3. Біодоступність кверцетину	12
1.4. Основні фармакологічні ефекти кверцетину	13
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1. Об'єкт дослідження	21
2.2. Методи маркетингового аналізу фітозасобів та БАД	21
2.3. Характеристика піддослідних тварин, моделей гострої ниркової недостатності та методик експерименту	22
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ	24
3.1. Дослідження асортименту лікарських засобів кверцетину, що представлені на фармацевтичному ринку України	24
3.2. Вивчення антиоксидантних властивостей кверцетину у вигляді ліпосомальних препаратів у різних формах, за умов експериментальної гострої ниркової недостатності.	30
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	37
Загальні висновки	40
Практичні рекомендації	41
Список використаних джерел	42
Додаток	43

ВСТУП

Актуальність теми.

Незважаючи на розвиток технологій та суспільства, швидкий економічний розвиток перед охороною здоров'я поставлено багато викликів, які пов'язані із зростанням хронічних захворювань, серцево-судинних, метаболічних, нефрологічних та запальних станів, які суттєво погіршують якість життя та призводять до високого рівня інвалідності населення, що створює соціально-медичну проблему. Фармацевтична індустрія також стрімко розвивається, як у асортиментному напрямку, так і в удосконаленні та безпеці лікарських засобів. Однак, використанням та створенням синтетичних препаратів ці проблеми вирішити не вдається. У таких умовах виникає потреба у безпечних лікарських засобах які підтримують протективні механізми організму та можуть бути використані як самостійно так і в складі комплексної терапії. Такими засобами є фітопрепарати створені на основі лікарської рослинної сировини.

Дані препарати мають ряд переваг. Природні компоненти легко засвоюються організмом, не викликаючи різких змін у метаболізмі, комплексний вміст дає змогу чинити одночасно кілька дій (протизапальну, антиоксидантну та протимікробну дії, мобілізуючи імунну систему), безпечність у використанні дає підставу використовувати їх для лікування хронічних захворювань (шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, дихальних шляхів, натуральне походження забезпечує екологічність, а можливість широкий асортимент лікарських форм та можливість приготувати в домашніх умовах робить їх доступними.

Однією з перспективних груп біологічно активних речовин є флавоноїди, серед яких особливу увагу привертає кверцетин. Кверцетин широко розповсюджений у лікарській рослинній сировині та рослинних екстрактах, має мультиаспектну біологічну активність (антиоксидантна, протизапальна,

ангіопротекторна, кардіо- та нефропротекторна, імуномодельюча, антиалергічна та інші). Сучасні наукові дослідження підкреслюють важливість використання кверцетину при оксидативному стресі та запальних процесах, які є одними з основних механізмів патогенезу багатьох хронічних захворювань.

Низька природа біодоступності кверцетину на даний час обмежує розширенню фармакологічного використання, однак це стимулює у вивченні та розвитку нових фармацевтичних форм та технологій доставки, які можуть покращити терапевтичний ефект кверцетину.

Незважаючи на значну кількість експериментальних даних по використанню кверцетину, питання оптимального застосування у клінічній практиці фітопрепаратів та лікарських засобах залишається недостатньо вивченим.

В умовах зростаючої уваги до препаратів натуральних та безпечних засобів актуальність роботи полягає в потребі обґрунтування наукових, фармакологічних, технологічних аспектів використання кверцетину, а також практичних можливостей використання у вигляді лікарських засобів, фітопрепаратів і дієтичних добавок.

Таким чином, дослідження є актуальним для фармацевтичної науки і практики, оскільки сприяє підвищенню ефективності, безпеки та обґрунтованості застосування кверцетину як біологічно активного компонента в комплексному лікуванні та профілактиці широкого кола захворювань.

Мета дослідження – науково обґрунтувати доцільність використання флавоноїду кверцетину у медичній та фармацевтичній практиці шляхом аналізу його біодоступності, хімічних властивостей, біологічної активності, фармакологічних ефектів, природних джерел та сучасних напрямів застосування у складі лікарських засобів, фітопрепаратів і дієтичних добавок та напрямки удосконалення лікарських форм кверцетину.

Для досягнення поставленої мети були створені наступні **завдання**:

1. Проаналізувати сучасні літературні джерела щодо класифікації флавоноїдів і місця кверцетину серед поліфенольних сполук.

2. Охарактеризувати хімічну структуру, фізико-хімічні властивості та біодоступність кверцетину.
3. Дослідити природні джерела кверцетину у лікарській рослинній сировині.
4. Узагальнити основні фармакологічні ефекти кверцетину та механізми їх реалізації.
5. Проаналізувати застосування кверцетину у медичній та фармацевтичній практиці (лікарські засоби, фітопрепарати, дієтичні добавки).
6. Обґрунтувати перспективи удосконалення лікарських форм кверцетину для створення та вдосконалення фітопрепаратів і комбінованих лікарських засобів нефропротекторного характеру.

Об'єкт дослідження: флавоноїд кверцетин та кверцетиновмісні лікарські засоби, фітопрепарати і лікарська рослинна сировина.

Предмет дослідження: біологічно активні речовини, фармакологічні властивості кверцетину, механізми його біологічної дії, природні джерела та особливості застосування у медичній і фармацевтичній практиці.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Початком вивчення флавоноїдів рахують 1814 рік, коли Шевроле виділив із кори дуба кристалічну речовину кверцитрин, а у 1854 році Ріганд встановив глікозидну природу цієї речовини. Проте вивчення флавоноїдів у медичній практиці та зацікавленість до цієї сполуки можна вважати 1936 роком, в якому угорський біохімік Сент-Дерді виділив із лимонної цедри речовину, яку назвав Р-вітаміном, в медичній практиці використовується для зміцнення стінки судини.

Імпульсом для вивчення флавоноїдів стало спостереження за жителями середземноморських країн. Незважаючи на то, що жителі вживали багато жирної і смаженої їжі, захворюваність та смертність від серцево-судинної системи була дуже низькою. Вважалося, що причиною цього є вживання великої кількості вина багатим флавоноїдами. За літературними даними вважалося, що тривалість життя людини залежить від кількості флавоноїдів вжитих протягом доби з їжею в кількості 1-2 г у день. Та зацікавленість до цієї групи поліфенольних сполук, в тому числі – кверцетину, залишається актуальною і у сучасній фармацевтичній та медичній сфері.

1.1. Класифікація флавоноїдів

Поліфенольні сполуки - велика група природних біологічно активних речовин рослинного походження, які містять фенольну гідроксильну групу. Вони беруть участь у захисті рослин від окисного стресу та забезпечують широкий спектр фармакологічної ефективності. До поліфенольних речовин відносяться: фенольні кислоти, кумарини, лігнани та флавоноїди.

Флавоноїди одна із найбільш різноманітних і поширених груп фенольних сполук. На сьогодні відомо більше як 8000 флавоноїдів, які широко розповсюджені в рослинному світі і проявляють широку фармакологічну властивість. Флавоноїди є типовими вторинними метаболітами вищих рослин,

тоді як у мікроорганізмів і комах вони трапляються значно рідше. Водночас описано наявність і різноманіття флавоноїдів у представників мікро- та макроводоростей, включно з ціанобактеріями, а у метеликів флавоноїди можуть виступати пігментами крил або накопичуватися шляхом секвестрації з кормових рослин. [1,2,3]. За хімічною структурою флавоноїди - це похідні 2-фенілхромен-4-ону (Рис 1.1). Класифікація ґрунтується на ступені окиснення і заміщенні гетероциклічного кільця С, а також на наявності подвійних зв'язків і кількістю та положенням гідроксильних груп, типом і положенням заміщень [4,5].

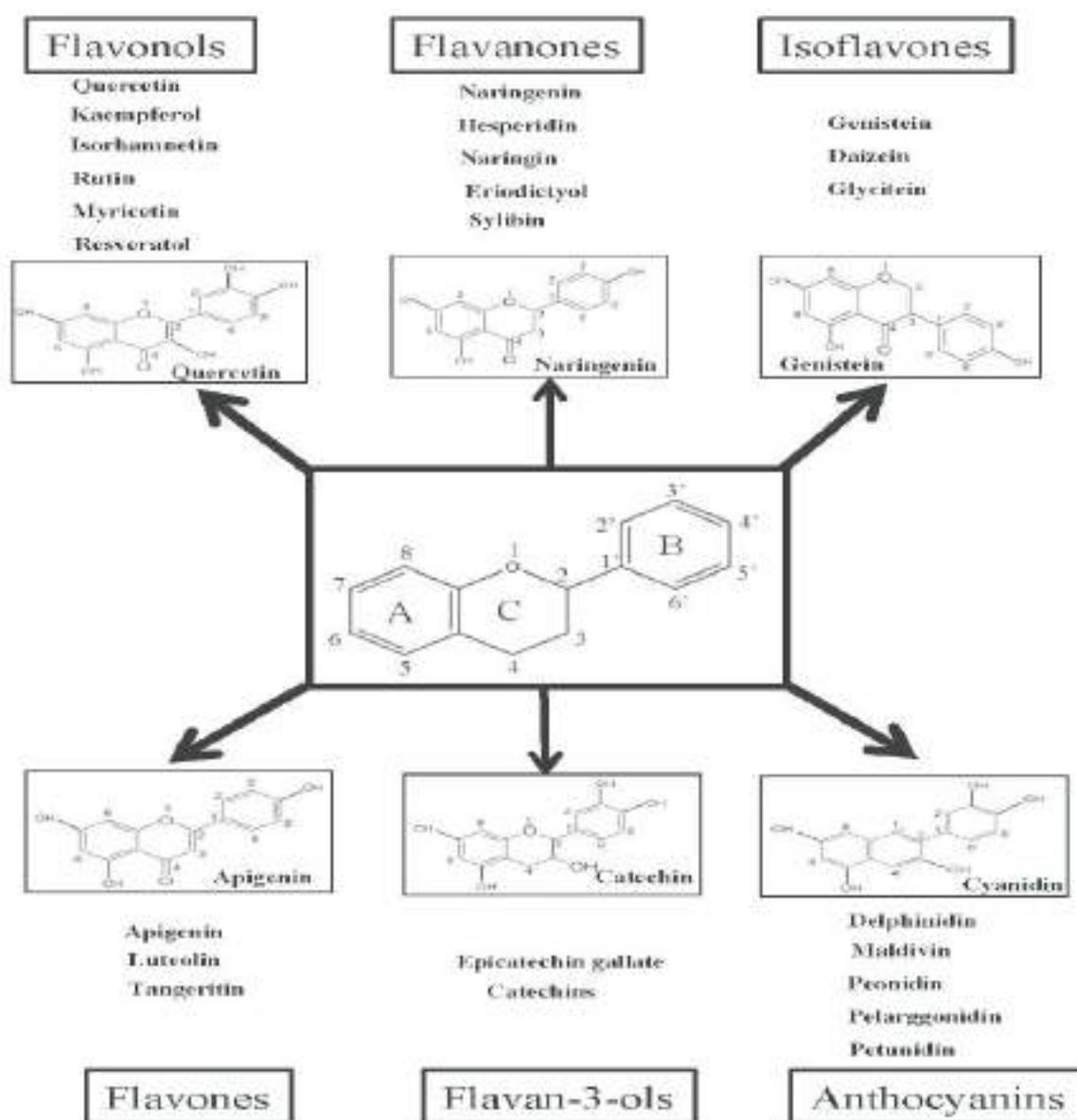


Рис.1.1. Загальна структура молекули флавоноїдів та її підкласів (адаптовано на основі літературних даних)

Основною характеристикою флавоноїдів є наявність у структурі молекули двох ароматичних циклів, основою є бензольне кільце та різними варіаціями прикріплених до основи набору замісників, серед яких можуть бути гідроксильна група, залишки цукрів та органічних кислот. Власне така подібність будови вказує на біогенетичну спорідненість рослинних флавоноїдів та структурно-біохімічні подібності.

В залежності від наявності чи відсутності карбонільної групи подвійного зв'язку чи кількості позицій гідроксильних груп флавоноїди поділяються на підкласи подані у таблиці 1.

Таблиця 1

КЛАСИФІКАЦІЯ ФЛАВОНОЇДІВ З ВМІСТОМ ОСНОВНИХ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН

Підкласи	Основні БАР	Дія
Флаволи	апигенін, лютеолін, хмизин, байкалеїн	протизапальна, спазмолітична дія
Флавоноли	кверцетин, кемпферол, мірицетин	виражена антиоксидантна та капіляротекторна дія
Флаванони	нарингенін, гесперетин, еріодиктіол	антиоксидантна, жовчогінна дія
Флаван-3-оли (катехіни)	катехін, епігалокатехін	антиоксидантна, кардіотекторна дія
Антоціанідини	ціанідин, дельфінідин	антиоксидантна, капіляростабілізуюча дія
Ізофлаволи	геністеїн, даїдзеїн	фітоестрогенна активність
Халкони та аврони	проміжні біосинтетичні форми флавоноїдів.	

У рослинах, як правило, флавоноїди перебувають у формі глікозидів, де флавоноїдна частина – аглікон, зв'язана з залишками цукру. Глікозилування підвищує водорозчинність і стабільність сполук, тоді як аглікони зазвичай проявляють вищу біологічну активність. Фармакологічні властивості флавоноїдів пов'язані з особливостями їх структури, зокрема наявністю

катехольної групи в кільці В (3',4'-дигідроксифрагмент), які мають можливість хелатуванню іонів перехідних металів (Fe^{2+} , Cu^{2+}), що гальмує реакції перекисного окиснення ліпідів; поєднанням подвійного зв'язку $C_2=C_3$ з 4-оксо-групою дає можливість ефективно взаємодіяти з ферментними системами (COX, LOX), в результаті чого посилюється протизапальна дія через пригнічення синтезу протизапальних медіаторів.; наявність $-OH$ у положенні С-3 підвищує здатність молекули до утворення водневих зв'язків з біомолекулами, посилює антиоксидантний потенціал у поєднанні з катехольною структурою кільця В (характерною для флавонолів) [6,7,8].

1.2. Місце кверцетину серед поліфенольних сполук

Кверцетин (Quercetinum, синоніми – Flavin, Melatin Quercetol, Quertine, Guphoretin) – [3,4,7,3',4'],-пентаоксифлавоон 2-(3,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідрокси-4Н-1-бензопіран-4-он дигідрат) - це природних флавоноїд, який належить до класу полі фенолів (рис 1.2.). Гідроксильна група фенола, яка відповідає за антирадикальну активність дисоціює в залежності від рН середовища та зростає з підвищенням рН. Це досить поширена у рослинному світі сполука, яка відома своїми біологічними активностями, серед яких найбільше виділяють антиоксидантні та протизапальні властивості [9].

Структурною особливістю кверцетину є наявність подвійного зв'язку $C_2=C_3$, гідроксильної групи в положенні C_3 і катехольної структури кільця В ($-OH$ у положеннях 3' та 4'). Саме така будова забезпечує високу здатність до зв'язування вільних радикалів, хілатування іонів, перехідних металів і стабілізацію клітинних мембран.

Зазвичай кверцетин - це жовтий кристалічний порошок, або жовті гранули із зеленуватим чи коричневим відтінком. Смак кверцетину гіркий. Кверцетин практично нерозчинний у воді, розчинний у спиртах та ліпідах, добре розчинний у лужних середовищах за рахунок іонізації фенольних груп. Полярність кверцетину є досить висока, яка обумовлена наявністю кількох $-OH$ груп.

Кверцетин нестабільний у лужному середовищі та при дії світла, схильний до окислення за наявності кисню та іонів металів, здатний утворювати хелатні комплекси сполуки з іонами Fe^{2+} , Cu^{2+} , Al^{3+} , що широко використовуються в аналітичній практиці. Саме ця властивість лежить в основі кількісного визначення кверцетину та суми флавоноїдів у лікарській рослинній сировині.

Молекулярна формула кверцетину $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5$ а хімічна назва 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоон

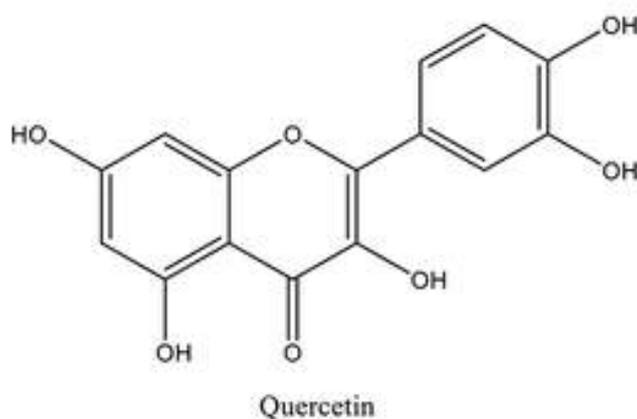


Рис.1.2. Структурна формула кверцетину ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$). Джерело: відкриті інтернет-ресурси (адаптовано автором).

Кверцетин дуже поширений у рослинному світі, місяця в багатьох овочах, фруктах. Він трапляється у вищих рослинах і є характерним компонентом листків, квіток, плодів. Кверцетин виявлений у представників багатьох родин Asteraceae (Айстрові), Rosaceae (Розові), Fabaceae (Бобові), Polygonaceae (Гречкові), Ericaceae (Вересові), Caprifoliaceae (Жимолостеві.), Betulaceae (Березові) (табл. 2).

Найвищі концентрації кверцетину переважно трапляється у листках де відіграють роль фотозахисної і антиоксидантної функції. У квітках впливають на пігментацію, залучення запилювачів; у плодах захищають від ультрафіолетового випромінювання, також кверцетин є у корі та наземних частинах. У коренях вміст кверцетину зазвичай нижчі, але може бути як у вигляді глікозидів та їх похідних [10].

ПОШИРЕННЯ КВЕРЦЕТИНУ У РОСЛИНАХ

Рослина	Родина	Частина рослини	Форма кверцетину	Вміст кверцетину
<i>Taraxacum officinale</i>	Asteraceae	Листя	ізокверцитрин, гіперозид	0,2–0,6 % (сума флавоноїдів)
<i>Taraxacum officinale</i>	Asteraceae	Квітки	кверцетин-3-О-глікозиди	сліди – 0,2 %
<i>Fagopyrum esculentum</i>	Polygonaceae	Трава	рутин (кверцетин-3-О-рутинозид)	1,5–3,0 %
<i>Sophora japonica</i>	Fabaceae	Бутони	рутин	10–20 %
<i>Crataegus monogyna</i>	Rosaceae	Листя + квітки	гіперозид, рутин	0,5–1,2 %
<i>Betula pendula</i>	Betulaceae	Листя	гіперозид	0,3–0,8 %
<i>Sambucus nigra</i>	Adoxaceae	Квітки	ізокверцитрин, рутин	0,4–0,9 %
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Ericaceae	Листя	кверцетин-глікозиди	0,3–0,7 %
<i>Allium cepa</i>	Amaryllidaceae	Луски цибулини	кверцетин (аглікон)	20–60 мг/100
<i>Hypericum perforatum</i>	Hypericaceae	трава	гіперозид, ізокверцитрин	0,3–1,0 %
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgoaceae	листя	флавонольні глікозиди кверцетину, кемпферолу, ізорамнетин у	0,5–1,5 %
<i>Anethum graveolens</i>	Apiaceae	Трава, листя	кверцетин, кемпферол, ізорамнетин	0,3–1,0 % (сума флавоноїдів)
<i>Coriandrum sativum</i>	Apiaceae	Трава	кверцетин, кемпферол, апигенін	0,2–0,8 %
<i>Foeniculum vulgare</i>	Apiaceae	Трава	кверцетин, кемпферол	0,4–1,2 %
<i>Camellia sinensis</i>	Theaceae	Листя	кверцетин, кемпферол, мирицетин + катехіни	2–5 % (загальні флавоноїди)

Кверцетин в рослинній сировині рідко трапляється у вільному стані, найпоширені його глікозиди:

- рутин (кверцетин-3-О-рутинозид),
- гіперозид (кверцетин-3-О-галактозид),

- ізокверцитрин (кверцетин-3-О-глюкозид),
- кверцитрин (кверцетин-3-О-рамнозид).

Кверцетин у рослині виконує захисну функцію, оскільки бере участь у реакціях на стрес (посуха, вплив патогенних речовин).

Також кверцетин міститься в яблука, ягодах серед яких: чорниця, ожина, журавлина, малина, вишня, виноград; сливах, броколі, капусті, перці, помідорах, спаржі, шпинаті [11].

1.3. Біодоступність кверцетину

Незважаючи на те, що кверцетин є один із найбільш поширених флавоноїдів у раціоні людини, оскільки присутній у значних кількостях в фруктах, очах, чаї, вині, використання його є дещо обмеженим. Клінічний потенціал кверцетину значною мірою обмежується його біодоступністю, яка зумовлена сукупністю фізичних, хімічних і біофармацевтичних факторів. Біодоступність кверцетину вважається обмеженою за рахунок низької розчинності у воді, високою молекулярною масою, інтенсивним метаболізмом у кишечнику та печінці.

Флавоноїди, в тому числі кверцетин, в рослинах знаходяться у вигляді глікозидів, які мають вищу біодоступність, ніж аглікон, всмоктування їх проходить в тонкому кишківнику. Низька водорозчинність кверцетину-аглікону є основним лімітуючим фактором його всмоктування у шлунково-кишковому тракті.

Вважається що всмоктування кверцетину відбувається двома шляхами один із них - це шлях дифузії, другий шлях пов'язаний з властивістю кверцетину-глікозида зв'язуватися із глюкозою, що полегшує його перенос через мембрану кишківника.

При пероральному введенні флавоноїдів проходить різна степінь всмоктування, яка становить від 0 до 60%, а період напіввиведення складає від 2 до 28 годин.

При внутрішньовенному введенні період напіврозпаду складає від 2,4 до 0,7 годин. Після всмоктування в тонкому кишківнику кверцетин потрапляє в

печінку де проходить перша фаза метаболізму (глюкуронідація, сульфатація, метилювання). Під час другої фаза метаболізму кверцетин піддається глюкостероїдній та сульфатній кон'югації з послідуєчим О-метилюванням [12,13]. У системному кровотоці кверцетин циркулює переважно у вигляді кон'югованих метаболітів, які також проявляють біологічну активність [14].

1.4. Основні фармакологічні ефекти кверцетину

Кверцетин широко використовується в клінічній практиці і має великий спектр біологічно активних властивостей, а саме проявляє антиоксидантну, антиалергічну, протизапальну, імуномодельючу, кардіопротекторну, нейропротекторну, нефропротекторну, вазопротекторну, противиразкову, противірусну, гепатопротекторну дії, та інші.

На даний час на фармацевтичному ринку кверцетин у чистому вигляді випускається у гранулах (Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод), а також в комбінації з іншими лікарськими засобами. Гранули кверцетину рекомендують використовувати при лікуванні гіпо- та авітамінозів, порушеннях проникності судин (променева хвороба, септичний ендокардит, ревматизм, гломерулонефрит, гіпертонічна хвороба, арахноїдит, алергія різного генезу, кір, скарлатина, висипний тиф та інші), цукровому діабеті [15].

Антиоксидантна дія проявляється за рахунок нейтралізації вільних радикалів та захисту ліпідного шару біомембран від пошкодження, а також активації ферментів власного антиоксидантного захисту організму. У експериментальних досліджень показано, що кверцетин знижує рівень ліпопероксидації (малонового діальдегіду), водночас підвищуючи активність супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, що призводить до стабілізації клітинних мембран і зменшення ушкодження паренхіматозних органів при токсичних і метаболічних ураженнях [16]. Встановлено, що мембранна проникність субстанції кверцетину залежить не тільки від його концентрації, а й від кількості мономерних молекул, що перебувають у рівновазі з асоціатами флавоноїду. В антиоксидантному ефекті кверцетину

важливу роль відіграє також хелатування іонів перехідних металів, що обмежує розвиток реакцій Фентона та вторинного оксидативного стресу. Встановлено, що кверцетин пригнічує активність NADPH-оксидази — основного джерела супероксид-аніону в судинній стінці, та водночас підвищує активність ендотеліальної NO-синтази, збільшуючи біодоступність оксиду азоту. Разом з тим кверцетин інактивує аденозитезаміназу. Вазодилітаторна дія при вживанні кверцетину пояснюється впливом на утворення ендотеліоцитами оксиду азоту, який є власним потужним вазолаксуючим чинником [17, 18, 19]. Кверцетин зменшує проникність тучних клітин і попереджає викид вазоактивних амінів, за рахунок чого запобігає індукованню радіацією пероксидного окиснення мембранних ліпідів, тим самим переривається важливий ланцюжок променевого ураження. Кверцетин також проявляє антиоксидантні властивості відносно мембран клітинних елементів судин, упорядковує ліпіди в біомембранах, збільшує їх текучість, що приводить до зменшення ламкості та проникності судин. запобігає утворенню і викиду вазоактивних речовин (гістамін), пригнічує фермент гістидиндекарбоксилазу [20].

Поєднання антиоксидантного і мембрано-стабілізуючого ефекту кверцетину сприяє стабільності капілярної стінки, тому кверцетин розглядається як один із засіб для профілактики атеросклерозу. Кверцетин зменшує оксидативне ушкодження ендотелію, нормалізує мікроциркуляцію та проявляє виражений капіляропротекторний ефект.

Ендотелій протекторні та антиоксидантні властивості кверцетину лежать в основі його кардіопротекторної дії [21,22,23]. Позитивним ефектом є обмеження зони некрозу міокарда. Встановлена також антиаритмічна, антиішемічна та тромботична дія. У моделях артеріальної гіпертензії та метаболічних порушень показано, що кверцетин знижує артеріальний тиск і запобігає розвитку структурних змін міокарда, асоційованих з оксидативним стресом [19, 21]. Окремі експериментальні роботи також демонструють здатність кверцетину зменшувати ішемічно-реперфузійне ушкодження серця, пригнічувати апоптоз кардіоміоцитів та стабілізувати клітинні мембрани, що

розглядається як важливий компонент його кардіопротекторного потенціалу [24].

Лікарські форми вітчизняного виробництва в основному спрямовані на кардіопротектну дію, використання кверцетину (корвітину) [25] в цьому напрямку сприяє покращенню функцій ендотелію через модуляцію метаболіту оксиду азоту. зменшення продукту ПОЛ та зниження утворення високотоксичного пероксиметриту, за рахунок чого обмежується пошкодження тканин серця [26].

Корвітин поліпшує клінічний перебіг інфаркту міокарда, зменшуючи вираженість аритмічного синдрому. Аритмічна дія корвітину зумовлена мембранопротекторною дією, поліпшенням внутрішньосерцевої гемодинаміки, зменшенням міокардіального стресу за рахунок впливу на синтез біологічно активних регуляторних речовин (NO, лейкотрієнів). Також корвітин впливає на гостру лівошлуночкову недостатність та зменшує рецидування больового синдрому, завдяки чому знижується частота використання наркотичних анальгетиків

Кверцетин, як основні діюча речовина, захищає кардіоміоцити від ішемічного пошкодження знижує артеріальний тиск та агрегацію тромбоцитів що доведено на використанні водорозчинної форми кверцетину корвітину і підтверджується його кардіопротекторний потенціал [21,22]

Нефропротекторний ефект кверцетину є продовженням його антиоксидантної та ендотелійпротекторної дії, та проявляється за рахунок впливу на показники структурно-функціонального стану нирок та нормалізації видільної функції нирок і азотистого обміну. Завдяки антиоксидантам властивостям кверцетин захищає нейрони від пошкодження, впливаючи на ключові ланки ушкодження нирок: оксидативний стрес, запалення, фіброз, апоптоз та мікроциркуляцію. Ефект кверцетину пов'язаний із гасінням вільних радикалів завдяки фенольним гідроксильним групам зниженню перекисного окиснення ліпідів. що проявляється у зменшенні малонового дельдегіду у тканинах нирку активації шляху Nrf2/ARE, зменшення протизапальних

простагландинів і покращення біодоступності NO, стабілізацією клубочкової фільтрації (ШКФ). Доведено, що кверцетин зменшує оксидативний стрес у нирковій тканині, знижує рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів та запальних маркерів, а також зберігає морфофункціональну цілісність нефронів [18].

Особливо важливим є те, що в умовах метаболічних і діабет-асоційованих уражень нирок кверцетин проявляє здатність гальмувати запально-фібротичні процеси та покращувати мікроциркуляцію, що обґрунтовує його перспективність у профілактиці прогресування хронічної хвороби нирок [27].

Згідно літературним даним кверцетин демонструє виражену протизапальну властивість, механізм якої полягає у інгібуванні ключових ферментів запального каскаду, зменшуючи частинки з простагландинів та лейкотриєнів. Арахідонова кислота під впливом 5-ліпоксигеназ утворює лейкотриєни (основна біологічна функція яких полягає в індукції хемотаксису і хемокінезу поліморфноядерних лейкоцитів), які здатні підвищувати проникності судин та індукувати запальні процеси. Тому способом гальмування запального процесу є вплив на метаболічні процеси та ефекти лейкотриєнів. Кверцетин здатний блокувати фосфоліпазу A₂, пригнічувати ліпоксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти тим самим гальмувати синтез лейкотриєнів.

Кверцетин зупиняє окиснювальне фосфорилування та попереджує вивільнення гістаміну, індуковане іонофором Ca⁺⁺-A-23187, дія якого реалізується за рахунок зниження активності АТФ-аз (Na⁺/K⁺ і Ca⁺⁺), що призводить до припинення переходу іонів кальцію всередину клітин і запобігає виділенню гістаміну. В малих концентрації кверцетин зупиняє вивільнення гістаміну, індуковане антигеном, запобігає активації IgE-рецепторів іонами кальцію.

Кверцетин пригнічує активність медіаторів запалення демонструючи антидексудативний та антигістамінний ефект також стабілізує мембрани тучних клітин та базофілів зменшуючи виділення гістаміну [28,29]

Для флавоноїдів є характерною є властивість зменшувати негативний вплив на організм людини за рахунок блокування транспортних систем, що переносять в організмі токсичні речовини, радіонукліди, власне тому кверцетин утворює комплекси з солями важких металів (свинець, стронцій, кадмій), що сприяє виведенню цих ксенобіотиків з організму, також впливає на процеси ремоделювання кісткової тканини. Препарати, які містять дану субстанцію є ефективними для лікування токсичних гепатитів.

Кверцетин також проявляє хондропротекторний ефект завдяки зменшенню кількості глікозаміногліканів у крові.

Флавоноїди регулюють функціональний стан стінок капілярів, чинять ангіопротекторну дію, зменшуючи їх проникність, поліпшують мікроциркуляцію в органах.

Кверцетину притаманні властивості імуномодулятора. Імуномодулююча дія полягає не в неспецифічному стимулюванні імунітету, а в його нормалізації та балансуванні — через вплив на вроджену й адаптивну імунну відповідь, цитокінову регуляцію та оксидативно-запальні сигнальні шляхи, за рахунок збільшення фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів, стимуляції клітин кілерів, антиоксидантну імунорегуляцію, зниження вірус-індуковану активацію NF-κB, тобто підтримка імунної відповіді без надмірної стимуляції. Кверцетину властиво попереджувати імуносупресію, викликану ультрафіолетовим випромінюванням [30,31]. Підтверджена імуномодулююча дія кверцетину в педіатрії при гострому респіраторному захворюванні дітей з лікувально-профілактичною дією, а також позитивна дія при вірусних інфекціях, зокрема COVID-19 [32].

Гепатопротекторна дія характеризується зменшення оксидативного ушкодження гепатоцитів та проявляється за рахунок репаративних властивостей та загоєнню ран, тому кверцетин часто використовується для

запобігання ерозивно-виразкового ураження верхніх відділів травного тракту, що може бути спричинений використанням нестероїдних протизапальних засобів.

Доведена здатність кверцетину пригнічувати поліферацію ракових клітин та проявляти антигіогенні ефекти [33], також доведено протипухлинний ефект кверцетину що виявляється у затримці розвитку первинного пухлинного вузла та зменшення метастатичного ураження тканин.

Окрім цього кверцетин чинить протидіабетичну дію через гальмування всмоктування глюкози в кишечнику та покращення утилізації глюкози в периферичних тканинах. Крім того, кверцетин пригнічує активність ксантиноксидази, що блокує надмірне утворення сечової кислоти, тому може проявляти урикодепресорну дію [34,35].

Кверцетин характеризується широким спектром фармакологічних ефектів, серед яких провідними є антиоксидантний, протизапальний, імуностимулюючий, що лежать в основі ангіо-, кардіо- та нефропротекторної дії. Однак застосування пероральних форм кверцетину не може розглядатися як оптимальне, оскільки реально обмежується низькою біодоступністю, високою біодергадацією його субстанції. Незважаючи на малу біодоступність кверцетину інтерес до використання його лікарських формах не зменшується, що обґрунтовується доцільністю розробки нових лікарських форм і фітопрепаратів із покращеними фармакокемічними властивостями. Одним із напрямків фармацевтичних підходів, щодо підвищення біодоступності є створення різних форм кверцетину, в тому числі ліпосомальних, створення комплексів з фосфоліпідами, комбінування кверцетину з аскорбіновою кислотою та застосування мікро та нано-носіїв.

Одним із напрямків підвищення біодоступності є використання ліпосом (Liposomes), які здатні інкапсулювати гідрофільні предмети у водному ядрі, включати ліпофільні речовини у ліпідний біошар, забезпечуючи захист діючої речовини від деградації (рис 1.3.). Використання проліків (Prodrug)- неактивної або слабоактивної форми препарату з приєднаною промостою, яка підвищує

розчинність або проникність, вивільняє активну молекулу безпосередньо в організм. Наступний вид підвищення біодоступності лікарської форми є використання комплексу антитіло-лікарський засіб (Antibody–drug), кон'югати антитіл з лікарською речовиною забезпечують таргетну доставку до клітин мішеней, зменшуючи систему токсичність. На даний час така ситема широко використовуються в онкології та імунотерапії.

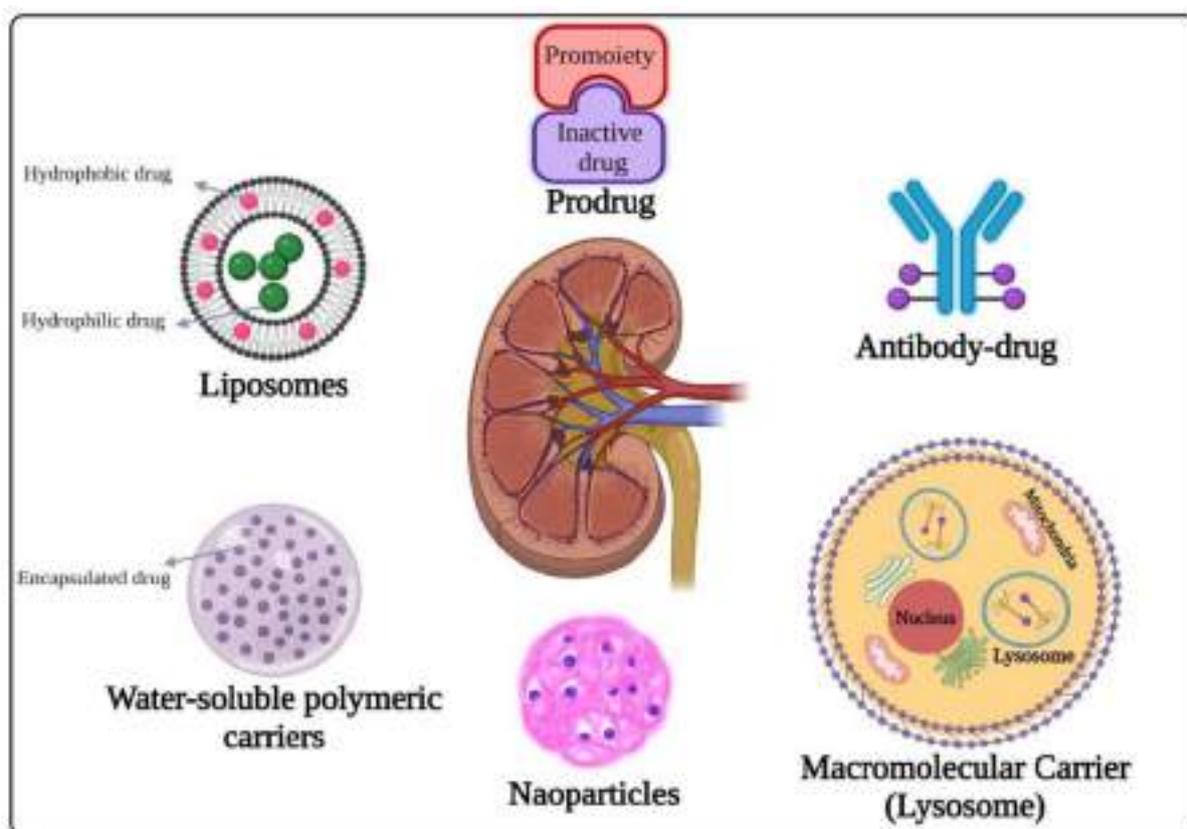


Рис 1.3. СХЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ДО НИРОК (Схематичне зображення, адаптовано на основі літературних даних з Zhou, Sun, & Zhang (2014))

Ще один шлях підвищення біодоступності є створення водорозчинних полімерних носіїв (Water-soluble polymeric carriers). Полімерні носії у яких лікарська речовина рівномірно розподілена або зв'язана мають покращену розчинність та лікарська речовина вивільняється поступово. Використання наночастинок (Nanoparticles), тобто систем доставки, також покращує проникнення через біологічні бар'єри, доставляючи органу та клітину специфічну доставку, а також наночастинки можуть модифікуватися для таргетування. Також використовують макромолекулярні носій (Macromolecular

carrier) лізосомальний шлях покращує поглинання носія клітиною, надають можливість накопичення в лізосомах, а також спонукають внутрішньоклітинному вивільненню препарату. Застосування таких систем дозволяє підвищити біодоступність, селективність та безпеку фармакотерапії зокрема при органоспецифічному ураженні, наприклад нирок [36].

РОЗДІЛ 2

2.1. Матеріали та методи маркетингового дослідження

2.1. Об'єкт дослідження

Об'єктом дослідження є фітозасоби: лікарські засоби, біологічно активні добавки (БАД), та лікарська рослинна сировина, яка вміщує кверцетин. Досліджені у роботі лікарські засоби є вітчизняними препаратами антиоксиданту рослинного походження кверцетину: Ліпофлавіон-кардіо, ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій у флаконах, серія 061117, вміст кверцетину 15,05 мг у флаконі (зберігається при температурі -10-20°C); Ліпофлюїд - емульсія для ін'єкцій у флаконі, серія 020318, вміст кверцетину 0,650 мг/мл, об'єм рідини в емульсії 20 мл (зберігається при температурі +2+8°C). (розробник Харківська фармацевтична фірма ЗАТ "Біолік").

2.2. Методи маркетингового аналізу фітозасобів та БАД

Аналіз асортименту лікарських засобів:

- пошук препаратів на основі кверцетину в:
 - Державному реєстрі лікарських засобів України;
 - класифікаційних та інформаційних довідниках;
 - офіційних сайтах виробників.
 - відбір препаратів, де кверцетин представлений як монокомпонентний фітозасіб та як компонент комбінованих фітозасобів.

Аналіз асортименту біологічно активних добавок

- використання відкритих реєстрів БАД, інформації з офіційних сайтів виробників, аптечних онлайн-каталогів;
- відбір БАД, до складу яких входить кверцетин.

Основними критеріями були склад, лікарська форма, країна-виробник та фірма-виробник. Інформацію було отримано з Державного реєстру, довідників, таких як «Компендіум», а також з електронних баз даних. Для обробки даних було використано логічний, системно-аналітичний та порівняльний підходи до аналізу.

2.3. Характеристика піддослідних тварин, моделей гострої ниркової недостатності та методик експерименту

Експериментальні дослідження проводились на нелінійних білих щурах масою 120 – 180 г. Впродовж одного місяця до початку та під час експерименту тварини утримувались у віварії за умов сталої температури (18 – 21°C), вологості повітря (50 – 55%) в окремих обмінних клітках з вільним доступом до питної води та їжі. Піддослідні тварини були поділені на такі групи: 1 – контроль, тваринам вводили внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій в об'ємі, що є еквівалентна кількості розчину препаратів кверцетину; 2 – створювали модельну патологію нирок і вводили внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій; 3 та 4 групи тварин, які після моделювання патології одержували Ліпофлавонокардіо та Ліпофлюїд; (об'єм введеної речовини не перевищував 0,5 мл).

Для дослідження препаратів використовували міоглобінуричну ГНН, яку спричиняли внутрішньом'язовим введенням щурам 50% водного розчину гліцеролу (у співвідношенні 1:1) у дозі 10 мл/кг, вводили у м'яз задньої лапки одноразово.

Препарати вводили внутрішньоочеревинно через 40 хв після моделювання ГНН. Дозу лікарських засобів вводили 10 мг/кг, в перерахунку на кверцетин. Вплив препаратів кверцетину вивчали в гострому експерименті після одноразового введення.

Вплив препаратів кверцетину на функцію нирок у тварин досліджували за умов водного навантаження організму, яке створювали шляхом внутрішньошлункового введення питної води кімнатної температури в об'ємі 5 % від маси тіла, після чого збирали сечу протягом 2 год. Тварин забивали шляхом декапітації, під легким ефірним наркозом, дотримуючись положень “Європейської конвенції” по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Забій тварин проводили на 24 год з моменту моделювання ГНН.

Вміст МДА (ТБКАП) визначали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою. Принцип методу полягає у здатності ТБК вступати в реакцію з

ліпопероксидами, амінокислотами, вуглеводами, проте основним продуктом цієї взаємодії є. При цьому концентрацію ТБКАП виражали в мкмоль/мг білка (у гомогенаті нирок) або мкмоль/л еритроцитів (при відповідному визначенні вмісту ТБКАП в еритроцитах тварин).

Активність ГП оцінювали спектрофотометрично. Принцип методу полягає у кількісному визначенні відновленого глутатіону (G-SH), який не використовується в процесі ферментативної реакції. Активність ферменту виражали в мкмоль G-SH/(хв × мг) білка.

Вміст SH-груп у гомогенатах тканин визначали методикою, яка полягає у взаємодії 5,5-дитіобіс-2-нітробензойної кислоти (реактив Елмана) з вільними HS-групами з утворенням тіонітрофенільного аніону, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп. Вміст SH-груп виражали в мкмоль/г гомогенату тканини.

Визначення вмісту ЦП за методом Ревіна базується на окисненні фенілєндіаміну за участю ЦП. За величиною оптичної густини утворених продуктів робили висновок про концентрацію ЦП, яку виражали в мг/л плазми крові.

Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм t Ст'юдента, у випадку виживаності – за кутовим перетворенням Фішера. Зміни вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$. Для статистичних розрахунків використовували комп'ютерні програми "Statgraf" та "Statistica 5,0".

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кверцетин застосовується у медичній та фармацевтичній практиці у вигляді зареєстрованих лікарських засобів, фітопрепаратів і дієтичних добавок. Його поліфункціональна фармакологічна дія, відносна безпека та природне походження обґрунтовують доцільність використання як у лікуванні, так і в профілактиці захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом і хронічним запаленням. Наявність зареєстрованих лікарських форм свідчить про клінічну значущість кверцетину як активної фармацевтичної інгредієнти.

3.1. Дослідження асортименту лікарських засобів кверцетину, що представлені на фармацевтичному ринку України

Препарати кверцетину на фармацевтичному ринку представлені як у формі лікарських засобів, так і дієтичних добавок. Лікарські засоби характеризуються нижчим дозуванням і регламентованими показаннями, тоді як дієтичні добавки мають значно вищі дози кверцетину та часто містять додаткові компоненти, такі як вітаміни (С, D₃, Е), мінерали (цинк) або ферменти (бромелайн), що позиціонуються як засоби для профілактики та підтримки імунної, серцево-судинної й антиоксидантної функцій. Водночас дієтичні добавки не підлягають вимогам доказової медицини в обсязі, обов'язковому для лікарських засобів, а їх ефективність і безпека здебільшого ґрунтуються на даних про біологічну активність окремих компонентів.

Таким чином, лікарські засоби кверцетину мають чітко визначені показання, стандартизований склад і контроль якості, тоді як дієтичні добавки характеризуються ширшим асортиментом, варіабельністю дозування та маркетинговою орієнтацією на профілактичне застосування.

За результатами проведеного аналізу встановили, що офіційно зареєстрованих лікарських засобів на ринку України є 5 лікарських форм, з яких за фармакологічним застосуванням визначено наступні напрямки дії:

кардіологія (ішемія, мікроциркуляція), ангіо- та капіляропротекція, антиоксидантна терапія, офтальмологія (Табл 3).

Таблиця 3.

ПЕРЕЛІК ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Назва	Виробник	Лікарська форма	Фармакологічне застосування
Корвітин	Борщагівський ХФЗ	ліофілізат для розчину для ін'єкцій	кардіопротектор, капіляростабілізуючий, антиоксидант
Ліпофлавіон® Кардіо	Біолік	ліофілізат для інфузій	кардіологія, ангіопротекція
Ліпофлавіон	Біолік	очні краплі	офтальмологія, антиоксидант
Квертин	БХФЗ (Україна)	таблетки жувальні	Капіляростабілізуючий засіб
Квертин	БХФЗ (Україна)	гранули	у кардіології, стоматології

Серед зазначених лікарських форм пероральні та парентеральні займають по 40%, офтальмологічні 20% (рис 3.4.)

Проведений аналіз свідчить, що лікарські форми 100 % вітчизняного виробника.

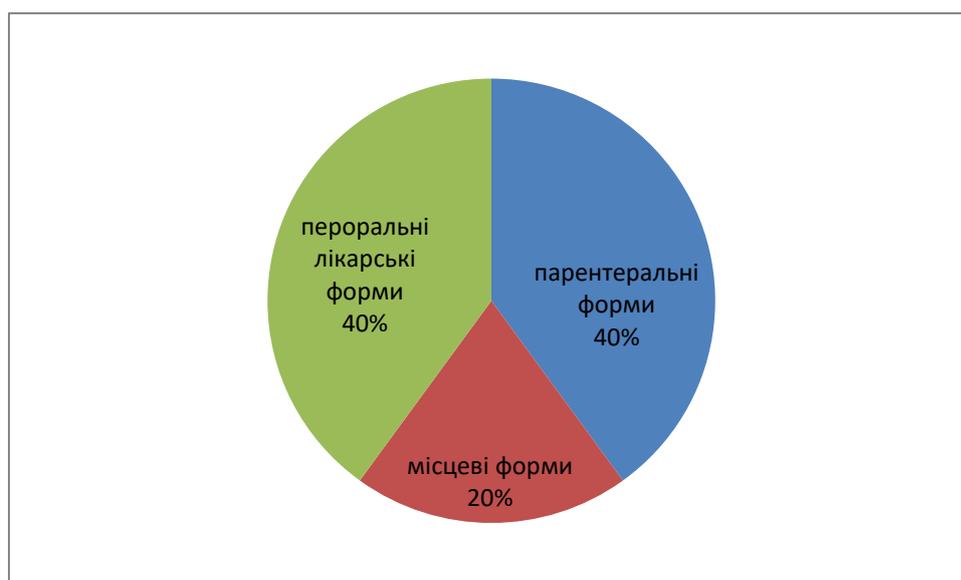


Рис 3.4. Розподіл лікарських засобів кверцетину за лікарськими формами:

Кверцетин широко представлений на ринку нутрицевтиків як у вигляді монопрепаратів, так і у складі комбінованих антиоксидантних комплексів (табл. 4).

Дієтичні добавки з кверцетином застосовуються переважно з метою антиоксидантної та імуномодулюючої дії, зменшення проявів хронічного запалення, профілактики серцево-судинних і метаболічних порушень. Комбіновані формули (з бромелайном, вітамінами та мінералами) орієнтовані на посилення протизапальної дії та біодоступності.

Таблиця 4

**ПЕРЕЛІК ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ (БАД / DIETARY SUPPLEMENTS)
КВЕРЦЕТИНУ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ
РИНКУ УКРАЇНИ.**

Назва	Виробник	Країна	Форма	Доза кверцетину	склад	Фармакологічне застосування
Bio-Quercetin	Life Extension	США	капсули	250 мг	моно	підвищена біодоступність (фітосомальна форма), антиоксидант
Quercetin 500 mg	Solaray	США	капсули	500 мг	моно	загальнотонізуюча, антиоксидантна дія
Quercetin + Bromelain	Doctor's Best	США	капсули	250–500 мг	комбінований	протизапальна, імуномодулююча дія
Quercetin	Pure Encapsulations	США	капсули	250–500 мг	моно	антиоксидант, гіпоалергенна формула
Super Quercetin	Bluebonnet	США	капсули	~500 мг	комбінований	іmunна підтримка
Quercetin 250 mg	Zein Pharma	Німеччина	капсули	250 мг	моно	природний поліфенол, антиоксидант
Quercetin Dihydrate	Puritan's Pride	США	капсули	650 мг	моно	іmunна підтримка, антиоксидант
Quercetin	НAYA Labs	Болгарія	таблетки	250–500 мг	моно	антиоксидантна дія, загальнозміцнювальний засіб
Quercetin Bioflavonoid	Jarrow Formulas	США	капсули	500 мг	моно	підтримка імунітету, антиоксидант,

						капіляропротектор
Quercetin with Bromelain	NOW Foods	США	капсули	400–800 мг	комбінований	протизапальна дія, підтримка при алергічних та запальних станах
Quercetin Complex	Solgar	США	капсули	~250 мг	комбінований	іммунна підтримка, антиоксидантний захист
Quercetin Complex	GoldenPharm	Україна	капсули	~250 мг	комбінований	загальнотонізуюча дія, антиоксидантна підтримка
Цинк D3 Кверцетин	Amrita Balance	Україна	таблетки	50–100 мг	комбінований	іммунна підтримка, антиоксидантний та адаптогенний ефект
Bibakord-Lipo	Bibakord-Lipo	Україна	розчин (ліпосомальний)	-	ліпосомальна форма	антиоксидантна підтримка

Провівши маркетинговий аналіз БАДів встановили, що на українському фармацевтичному ринку представлено 14 засобів. Дозування БАДів з вмістом кверцетину значно вищий за лікарські засоби, та становить в межах від мінімум — 250 мг, до максимум — 650 мг .

Розподіл за лікарською формою становить 100 % — пероральні тверді форми (капсули — домінують (≈ 70 %), таблетки — обмежено; рідкі/ліпосомальні — поодинокі).

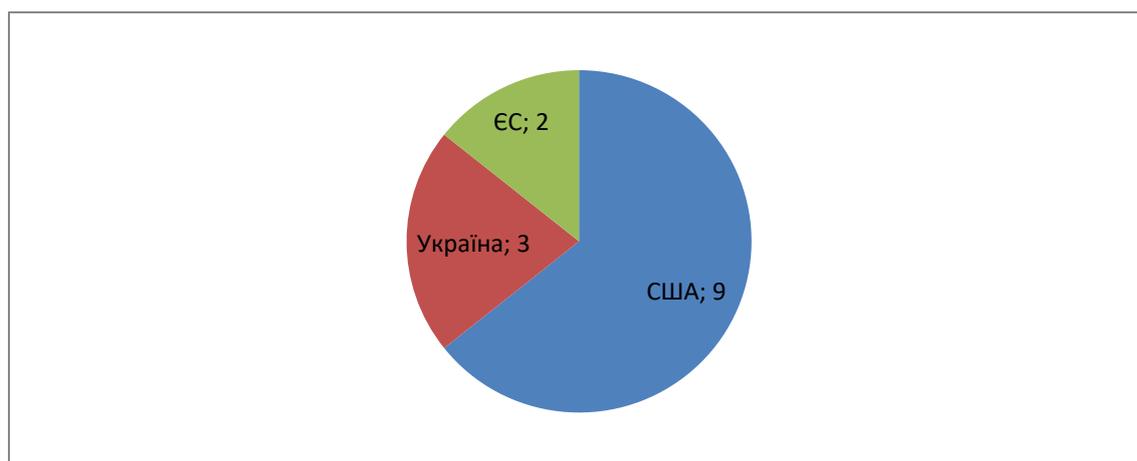


Рис 3.5. Сегмент розподілу ринку за виробником

Згідно аналізу за виробником, можна визначити, що домінуючу займає позицій США (70 %), формує локальну пропозицію товарів український

виробник (20 %), доповнюючий сегмент займають країни ЄС (Німеччина, Болгарія) (рис. 3.5.).

Аналіз асортименту показав, що найбільшу частку на ринку БАДів з кверцетином займають продукти, орієнтовані на антиоксидантну та імуномодулюючу дію, які сумарно становлять понад дві третини пропозицій. Значно меншою є частка засобів із вузькоспеціалізованим позиціонуванням, зокрема протизапальним ефектом або технологічно модифікованими формами з підвищеною біодоступністю, що свідчить про переважно профілактичну спрямованість БАД-сегмента ринку кверцетину.

Одною із особливостей використання кверцетину є використання високодозованої форми як залишається у структурі дієтичних добавок, але може використовуватись як самостійний лікарський засіб. Такі засоби займають проміжне положення між класичними нутрицетиками та лікарськими засобами. Найбільше вираженим було використання таких ліпосомальних лікарських форм у період пандемії COVID. Фармакологічне обґрунтування такого підходу базується на даних клінічних досліджень згідно з якими біологічно значущі ефекти кверцетину (антиоксидантна, протизапальна, і кардіоваскулярна дія) частіше зустрічаються при застосуванні їх у дозах від 500 до 1000 мг на добу. Кверцетин у дозах більше 650 мг на добу проявляє більш виражений фармакологічний ефект порівняно із низькими дозами, що зумовлено досягненням більшої концентрації його у плазмі крові та активацію додаткових молекулярних механізмів дії. Власне це дозволяє кверцетину переходити з профілактичного нутрицептичного ефекту до фармакологічного релевантної біологічної активності. У таких дозах кверцетин проявляє зменшення оксидантного стресу при хронічних запальних, серцево-судинних і метаболітичних захворюваннях за рахунок безпосередньої нейтралізації активних форм кисню (ROS); хелатуванні іонів перехідних металів (Fe^{2+} , Cu^{2+}), запобігаючи реакціям Фентона; індукуванні експресії ендогенних антиоксидантних ферментів (SOD, каталаза, глутатіонпероксидаза).

Підсилення протизапального ефекту, який є дозозалежним і недостатньо виражений при низьких дозах за рахунок активації транскрипційного фактора NF-κB; синтезу прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β, IL-6); активності циклооксигенази-2 (COX-2) та індукцибельної NO-синтази (iNOS).

У високих дозах кверцетин проявляє антиалергічну та протизапальну дію без седативної, на відміну від антигістамінних засобів, за рахунок стабілізації мембрани тучних клітин; пригніченні дегрануляції та вивільнення гістаміну; зменшенні IgE-опосередкованих реакцій. Також кверцетин впливає на регуляцію клітинного метаболізму протективний ефект при метаболічному синдромі інсулінорезистентність неалкогольні жировій хворобі печінки [37,38].

Кверцетин у високих дозах (≥ 650 мг) реалізує розширений спектр молекулярних механізмів, що обґрунтовує його використання не лише як профілактичного антиоксиданту, але як лікарського засобу, орієнтований на коротко- та середньострокові курси та на споживачів із підвищеним попитом на антиоксидантну та протизапальну підтримку, а також на осіб із кардіометаболічними факторами ризику. тому вимагає фармацевтичного та медичного контролю. У більшості випадків вони рекомендуються до курсового застосування та супроводжуються застереженнями щодо тривалості прийому, що зближує їх за логікою використання з лікарськими засобами [39]. Незважаючи на відсутність офіційно встановленої верхньої допустимої межі споживання (UL) для кверцетину та віднесення його до нетоксичних речовин, у наукових джерелах наголошується на необхідності обережності при тривалому застосуванні високих доз, зважаючи на можливі лікарські взаємодії (зокрема через інгібування ізоферментів CYP450) та вплив на фармакокінетику супутніх препаратів. [40].

Це узгоджується з даними оглядових робіт щодо механізмів кверцетину (антиоксидантні, протизапальні шляхи, вплив на судинну стінку). Окремий, швидко зростаючий сегмент формують технологічно-модифіковані форми (зокрема ліпосоми та інші системи доставки), оскільки для кверцетину

характерна низька пероральна біодоступність а підвищення абсорбції є ключовою маркетинговою перевагою таких продуктів [14].

У фітотерапії кверцетин зазвичай не декларується окремо, але є ключовою біологічно активною та маркерною сполукою у складі лікарської рослинної сировини кульбаби лікарської (*Taraxacum officinale*), глоду (*Crataegus spp.*), звіробою (*Hypericum perforatum*), гінкго дволопатевого (*Ginkgo biloba*). У фармакогностичній практиці кверцетин використовується як стандарт для кількісного визначення суми флавоноїдів (у перерахунку на кверцетин), що має важливе значення для стандартизації та контролю якості фітопрепаратів.

Аналіз наукових оглядів, показує, що на міжнародному ринку кверцетин переважно представлений у сегменті дієтичних добавок/нутрицевтиків, тоді як лікарські форми трапляються істотно рідше. Основна фармакологічна активність представлених міжнародних досліджень концентрується навколо антиоксидантної/цитопротекторної, імунопідтримувальної та протизапальної/антиалергічної дії [38,39,40].

3.2. Вивчення антиоксидантних властивостей кверцетину у вигляді ліпосомальних препаратів у різних формах, за умов експериментальної гострої ниркової недостатності.

Ліпосомальні лікарські форми належать до сучасних систем доставки біологічно активних речовин, що забезпечують підвищення біодоступності, стабільності та терапевтичної ефективності діючих речовин. Одним із засобів є ліпосомальна форма кверцетину – ліпофлавонол. Кверцетин у ліпофлавонолі знаходиться у інкапсульованій у фосфоліпідній наноструктурі, тобто в ліпосомі. Ліпосоми на основі фосфоліпідів мають структурно-подібну будову до клітинних мембран, що забезпечує мембрано-стабілізуючий ефект, захист клітин від оксидативного ушкодження, зменшення запальної реакції на тканинному рівні. Також ліпосомальні форми знижують токсичність, підвищують безпечність використання лікарських форм за рахунок зменшення подразнювальної дії діючих речовин, зниження ризику місцевих та системних побічних реакцій, та дають можливість використання нижчих доз.

Пролонгований ефект забезпечується поступовим вивільненням діючих речовин, утриманням препарату в зоні запалення або ушкодження, що найбільш доцільно показано в офтальмологічній практиці.

Незважаючи на складну технологію виробництва і ліпосомальні форми мають фармакоекономічні переваги завдяки зниженню частоти ускладнень, скороченню термінів лікування та зменшенню потреб у додаткових лікарських засобах. Дані лікарські форми на фармацевтичному ринку розлітаються як інноваційні та високотехнологічні препарати, тому вивчення та удосконалення лікарських форм даного напрямку залишається актуальним.

На даний час в Україні кверцетин і ліпосомальній формі представлений у вигляді розчину (краплі) для зовнішнього застосування і розчину для ін'єкцій.

Науковцями Інституту фармакології та токсикології АМН України створена оригінальна ліпосомальна лікарська форма кверцетину «Ліпофлавіон-кардіо». Випускає Ліпофлавіон-кардіо Харківським ЗАТ «Біолік» як ліофілізований порошок для ін'єкцій по 0,565 г у флаконі та запропонований для комплексного лікування гострого інфаркту міокарда, нестабільної і стабільної стенокардії, при міокардитах, а також для попередження реперфузійних порушень при тромболітичній терапії [41].

Лікарський засіб Ліпофлавіон-кардіо проявляє андоксидантну, антигіпоксичну, протизапальну, антиаритмічну і кардіопротекторну дію. Терапевтичний ефект зумовлений комплексною дією компонентів препарат і проявляється у блокаді 5-ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти (кверцетин) та антигіпоксичної і антиоксидантної дії (лецитинових ліпосом).

Згідно представленої інструкції, препарат відновлює функціональну активність судинного ендотелію, прискорює синтез оксиду азоту, гальмує процеси перекисного окиснення ліпідів, підтримує активність антиоксидантних систем, знижує енергетичний метаболізм клітин, проявляє мембрану та ендотеліозахисну дію. Застосовується препарат при лікуванні гострої інфаркту міокарду, нестабільної стенокардії. запобігає підвищенню рівня

протизапального цитокіну ІІ-8 у сироватці крові, сприяє стабільності міокарду, зменшує кількість нападів стенокардії та їхню тяжкість, зменшує агрегацію тромбоцитів, знижує в'язкість та агрегацію еритроцитів. При поліхіміотерапії раку молочної залози антрациклінами – сприяє позитивній динаміці рівня кардіоспецифічних тропонінів, регресії екстрасистолічної аритмії та стабілізації вагосимпатичного балансу. Кумуляції препарату не відбувається. Також ліпофлавіон випускається у вигляді очних крапель (Ліпофлавіон-офта краплі оч., ліофіл. д/емульс. №1 у флак. з р-ком), що використовуються у комплексному лікуванні хворих на травматичний кератит [42], Після екстракції катаракти з імплантацією штучного кришталика, запальних захворювань рогівки [43] а також для нормалізації калібру мікросудин сітківки при діабетичній ретинопатії, основний механізм дії полягає у зменшенні мікрогеморагій та макулярного набряку, а також достовірному зниженню рівнів прозапальних цитокінів (ІІ-1 β , TNF- α), що забезпечує поліпшення функції судинного ендотелію та зорових функцій порівняно з традиційною терапією [44].

Ліпофлавіон-кардіо у вигляді ліофілізату для емульсій для ін'єкцій зберігається в морозильній камері при температурі від мінус 20 °С до мінус 10 °С. Така особливість зберігання не дає можливості широкого шляху до використання. Враховуючи вище сказане, наступним етапом експерименту стало вивчення нефропротекторних властивостей різних форм ліпофлавіону.

Науковцями розроблена нова лікарська форма у вигляді Ліпофлюїд - емульсія для ін'єкцій у флаконі, серія 020318, вміст кверцетину 0,650 мг/мл, об'єм рідини в емульсії 20 мл (зберігається при температурі +2+8°C).

Оскільки вплив Ліпофлавіону на функції нирок була доведена на базі БДМУ [45], то наступним етапом нашого дослідження стало порівняння впливу кверцетину і різних формах ліпофлавіону при експериментальній ГНН [46]. ГНН викликали внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцерину у дозі 10 мг/кг. Ліпофлавіон (Біолек, Харків) використовували у двох формах: ліофілізат для емульсії (з вмістом кверцетину 15 мг у флаконі) та ліпофлюїд, емульсія для ін'єкцій (з вмістом кверцетину 0,650 мг/мл), препарати вводили в перерахунок на кверцетин одноразово внутрішньоочеревинно через 40 хв після

введення гліцерину. Для оцінки функціонального стану нирок за умов індукованого діурезу збирали сечу протягом 2 год в обмінних клітках, після чого проводили забір крові та тканин шляхом декапітації щурів на 24 год експерименту.

Отримані нами результати свідчать, що при даній моделі ГНН виникають типові порушення функції нирок та активація процесів вільнорадикального окислення макромолекул у тканинах нирок із збільшенням концентрації МДА у 1,5 раза в порівнянні з інтактними тваринами (рис.3.6.). Одночасно знизилась активність ферментів глутатіонової системи із зменшенням вмісту SH-груп у 1,9 раза в плазмі та активності глутатіонпероксидази, що свідчить про розвиток вираженого оксидативного стресу. Застосування Ліпофлакон ліофілізату для приготування розчину для ін'єкцій (у порошкованій лікарській формі) та Ліпофлюїду - емульсії (у рідкій лікарській формі) сприяло достовірному зменшенню інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та відновленню тіолового антиоксидантного пулу (HS-груп). Найбільш виражений ефект спостерігався при застосуванні ліпосомальної розчинної форми препарату із зменшенням вмісту МДА у 1,04 раза в порівнянні з потолоію при використанні ліпофлакону у порошку та в 1,2 раза при використанні Ліпофлюїд - емульсія – розчину.

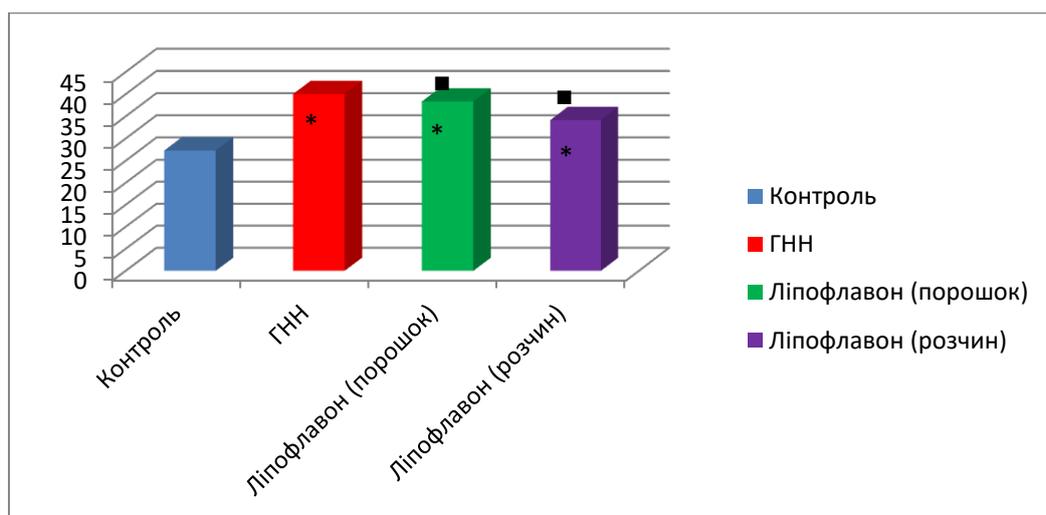


Рис. 3.6. Вміст МДА в еритроцитах крові (мкмоль/л)) у щурів з гліцероловою гострою нирковою недостатністю та його зміни після одноразового введення препаратів ліпофлакону. Статистично значущі зміни ($p \leq 0,05$)* – щодо даних контролю; ■ – щодо даних за умов гострої ниркової недостатності.

Вміст сульфгідрильних груп у лікованих тварин у порівнянні з нелікованими зріс на 24 год у 1,4 раза та у 1,6 при використанні препаратів (рис. 3.7.)

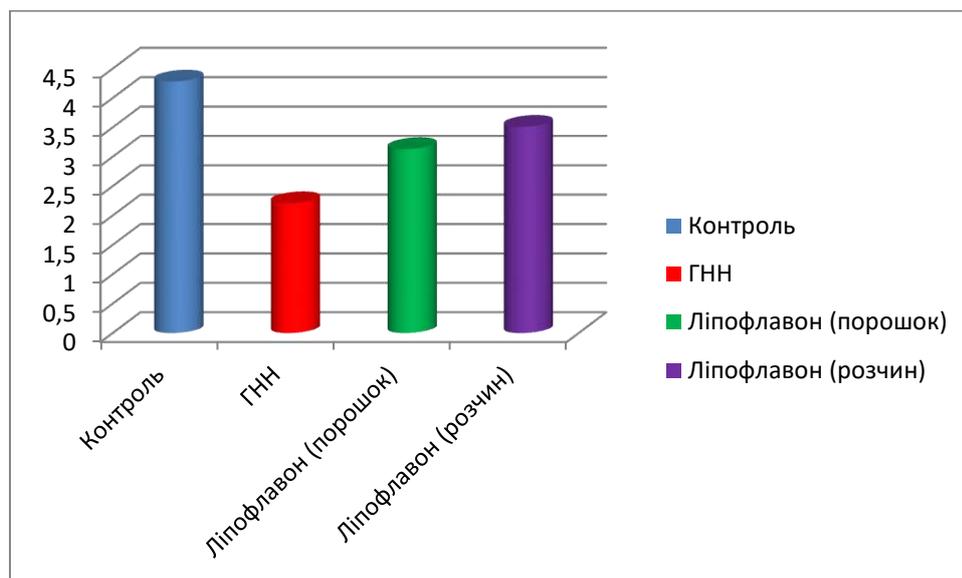


Рис. 3.7. Вміст HS-груп у тканинах нирок (µмоль/г) у щурів із гліцероловою гострою нирковою недостатністю та його зміни після введення препаратів ліпофлакону. Статистично значущі зміни ($p \leq 0,05$)* – щодо даних контролю; ■ – щодо даних за умов гострої ниркової недостатності.

Вміст ЦП у плазмі крові зменшувався на 24 год у 1,4 раза та у 1,3 в порівнянні з нелікованими тваринами (рис. 3.8.).

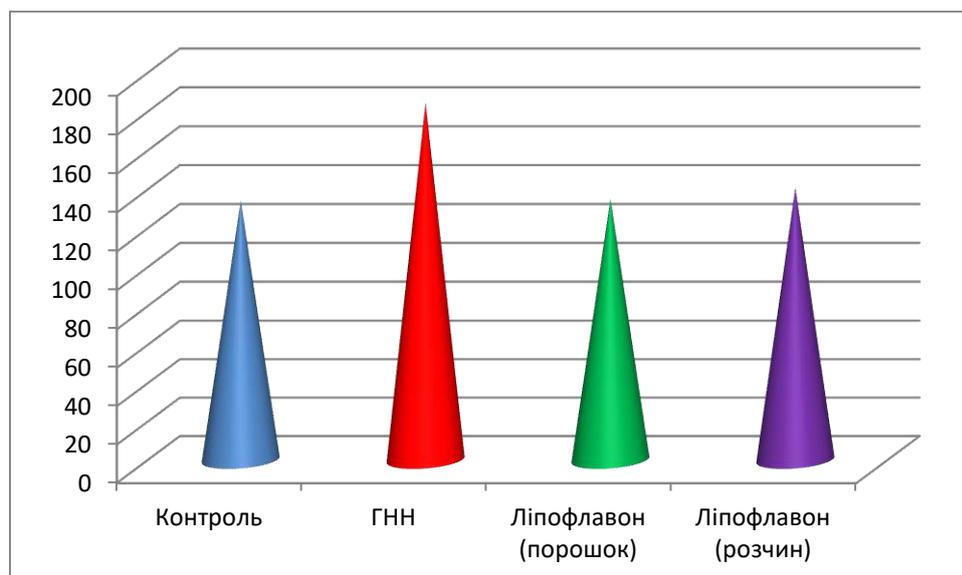


Рис. 3.8. Вміст церулоплазміну в плазмі крові (мг/л) у щурів з гліцероловою гострою нирковою недостатністю та його зміни після введення препаратів ліпофлакону. Статистично значущі зміни ($p \leq 0,05$)* – щодо даних контролю; ■ – щодо даних за умов гострої ниркової недостатності.

Патологічний стан супроводжувався значущим зниженням активності глутатіонпероксидази, що свідчить про недостатність ферментного антиоксидантного захисту (рис 3.9.). Застосування Ліпофлавонів достовірно підвищувало активність ферменту практично у 1,5 раза при використанні обох препаратів. Відмінності між порошковою та розчинною формами не досягали статистичної значущості, хоча спостерігалася тенденція до більш вираженого ефекту порошку.

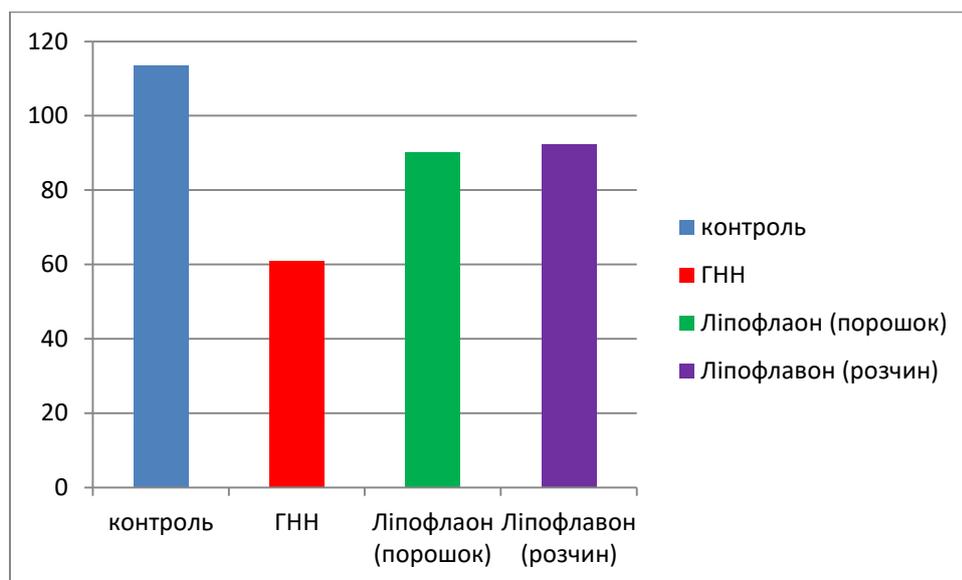


Рис. 3.9. Активність глутатіонпероксидази (μмоль/(хв × мг) білка) у щурів із гліцероловою гострою нирковою недостатністю та її зміни після одноразового введення препарату ліпофлавоноу. Статистично значущі зміни ($p \leq 0,05$)* – щодо даних контролю; ■ – щодо даних за умов гострої ниркової недостатності.

Таким чином, результати досліджень, отримані на тваринах з одноразовим введенням препаратів Ліпофлавоноу, свідчать про виражені нефропротекторні властивості ліпосомального кверцетину, яку можна пояснити у першу чергу за рахунок потужної антиоксидантної дії кверцетину, яка забезпечується за рахунок пригнічення утворення лейкотрієнів, усуваючи дію медіаторів запалення та попереджуючи виникнення тубулярного некрозу при ренальній формі ГНН.

Порівняльний аналіз лікарських форм Ліпофлавоноу показав, що Ліпофлюїд - емульсія (розчин) достовірно перевищує Ліпофлавоно-кардіо ліофілізат (порошкову форму) за здатністю знижувати рівень малонового

діальдегіду та відновлювати SH-групи, що свідчить про більш виражений вплив на процеси пероксидного окиснення ліпідів і тіолову ланку антиоксидантного захисту. Водночас між препаратами не виявлено статистично значущих відмінностей щодо впливу на рівень церулоплазміну та активність глутатіонпероксидази, що вказує на порівнянну протизапальну та ферментно-антиоксидантну ефективність обох форм. Більш виражений ефект ліпосомальної розчинної форми ліпофлавоу (Ліпофлюїд - емульсія) на 24-й годині експерименту зумовлений її вищою початковою біодоступністю та здатністю до швидкої мембранотропної доставки кверцетину безпосередньо до ушкоджених клітин ниркових каналців. У гострій фазі експериментальної патології ліпосомальна форма забезпечує раннє пригнічення перекисного окиснення ліпідів і швидке відновлення HS-груп, тоді як порошкова форма характеризується відтермінованим розвитком ефекту.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Огляд літературних джерел зазначив, що флавоноїди найбільш поширені група поліфенольних сполук рослинного походження, які за рахунок великого вмісту біологічно активних речовин характеризуються широким спектром фармакологічної дії. Одне із провідних місць серед них посідає флавоном - кверцетин. Кверцетин має виражену нефропротекторну, імуномодельюючу, антиоксидантну, кардіологічну дії.

Фармакологічна активність кверцетину реалізується через ряд механізмів основним з яких є гальмування процесів перекисного окиснення ліпідів, активізація антиоксидантних ферментів, стабілізація мембран, вплив на біодоступність оксиду азоту. Власне ці ефекти проявляють кардіопротекторну, нефропротекторну, імуномодулюючу та інші дії.

Проведений маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України показав, що кверцетин є зареєстрований як лікарський засіб у водорозчинній формі - корвітину та ліпосомальній формі – ліпофлавоноу. Також є окремі лікарські форми монопрепарату кверцетину у вигляді гранул. Дані лікарські форми повністю представлені вітчизняними виробником, мають чітко визначені показання, однак таких препаратів є обмежена кількість. Більше кверцетин на фармацевтичному ринку представлений у виді БАДів. БАДи представлені переважно імпоротною продукцією. різниця баді під лікарських засобів перш за все кудозуванні у біологічно активатах дозатину є значно вищою можливо за рахунок використання його у комплексному вигляді. Дієтичні добавки мають значно вищі дози кверцетину та часто містять додаткові компоненти. Позиціонуються як засоби для профілактики та підтримки імунної, серцево-судинної й антиоксидантної дії. Значно меншою є частка засобів із вузькоспеціалізованим позиціонуванням, зокрема протизапальним ефектом або технологічно модифікованими формами (з підвищеною біодоступністю), що свідчить про переважно профілактичну спрямованість БАД-сегмента ринку кверцетину.

Враховуючи фізико-хімічні властивості кверцетину слід зауважити, що застосування обмежується низькою водорозчинністю, а в результаті і малою біодоступністю та швидкою біотрансформацією. Глікозидні форми кверцетину, які найчастіше є у лікарській рослинній сировині, мають кращу абсорбцію однак вона не забезпечує широке використання. Згідно фармакопейних методів кверцетин виступає як маркерна сполука при стандартизації фітопрепаратів, які містять флавоноїди.

На фармацевтичному ринку на даний час кверцетин частіше використовується як кардіопротектор та при кардіологічних захворюваннях. Корвітин - водорозчинна форма кверцетину покращує клінічний перебіг інфаркту міокарда, зменшує вираженість антиритмічного синдрому, зменшує міокардіальний стрес, зменшує больовий синдром, артеріальний тиск та агрегацію тромбоцитів. Згідно літературних даних кверцетин у клінічній практиці використовується як антиоксидант та проявляє антиалергічну, протизапальну, імуномодельючу, кардіопротекторну, нейропротекторну, нефропротекторну, вазо протекторну, противиразкову, противірусну, гепатопротекторну та інші дії.

Одним із перспективних методів удосконалення кверцетину як лікарської форми є використання систем доставки. Такими сполуками можуть виступати ліпосоми, наночастинки. За рахунок фосфоліпідного комплексу ліпосом суттєво підвищується біодоступність та терапевтична ефективність.

Удосконалена форма кверцетину – Ліпофлавоно-кардіо, ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій. Ліпосоми за рахунок структурно-подібної будови до клінічних мембран забезпечують мембрану стабілізуючий ефект захист клітин від оксидантного ушкодження. запальної реакції тканин, захищають тканини від подразнювальної дії діючих речовин, знижують ризик місцевих та системних побічних реакцій та дають можливість використання малих доз і їхню пролонгацію. Ліпофлавоно-кардіо ліофілізований порошок для ін'єкцій запропонований для комплексного лікування гострого інфаркту міокарда, нестабільної і стабільної стенокардії, а також для попередження

реперфузійних порушень при тромболітичній терапії. Дана лікарська форма вимагає особливу температуру зберігання від -10 до -20°C. Тому запропонована нова лікарська форма Ліпофлюїд у вигляді емульсії для ін'єкцій, який зберігається при температурі +2+8°C. Експериментальні дослідження на моделі гострої ниркової недостатності підтвердили нефропротекторні властивості двох ліпосумальних форм кверцетину, що проявляється у зниженні рівня малонового альдегіду, відновленні антиоксидантного захисту і нормалізації вмісту церулоплазміну. Більш виражений ефект спостерігався при застосуванні Ліпофлюїду-емульсії, що можна пояснити її вищою початковою біодоступністю та мембранотропною доставкою кверцетину до ушкодження клітин нефрону.

Дані дослідження дають підставу до доцільності подальшого дослідження і впровадження інноваційних форм кверцетину клінічну практику

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Кверцетин належить до класу флавонолів і характеризується антиоксидантною, протизапальною, імуномодельюючою, кардіопротекторною, нефротекторною діями, що реалізується у більшій мірі через пригнічення оксидативного стресу

2. Кверцетин у чистому вигляді є нерозчинний у воді і має низьку біодоступність, що обґрунтовує доцільність використання системи доставки зокрема ліпосомальних форм.

3. Аналіз фармацевтичного ринку України обмежений кількістю зареєстрованих лікарських засобів кверцетину, домінуючим є дієтичні добавки, які мають високу дозу препарату і використовується переважно в профілактичних цілях.

4. Експериментально доведено, що ліпосомальні форми кверцетину проявляють нефропротекторні властивості за умов гострої ниркової недостатності та відновлюють показники антиоксидантного стресу. Ліпофлюїду-емульсії перевищує Ліпофлавіон-кардіо, ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій, за швидкістю та вираженістю антиоксидантного ефекту при експериментальній патології, що пов'язано з її більшою біодоступністю

5. Отримані результати ліпосомальних форм кверцетину як ефективного нефропротектора та антиоксиданта обґрунтовують доцільність подальших досліджень і впровадження інноваційних форм кверцетину у клінічній практиці.

Практичне значення:

Отримані результати можуть бути використані:

1. у нефрологічній практиці кверцетин може бути рекомендований як допоміжний нефропротекторний засіб при гострих і хронічних ураженнях нирок, зокрема в умовах оксидативного стресу з метою зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів і підтримки антиоксидантної системи.

2. у фармацевтичній практиці доцільним є подальший розвиток лікарських форм кверцетину з підвищеною біодоступністю (ліпосомальні, наноструктуровані, комбіновані з аскорбіною кислотою або фосфоліпідами).

3. результати експериментальних досліджень можуть бути використані при обґрунтуванні створення нових нефро- та кардіопротекторних фітозасобів на основі кверцетину та лікарської рослинної сировини, що його містить.

- у навчальному процесі закладів вищої фармацевтичної освіти, при вивченні дисципліни фармакогнозія, менеджмент та маркетинг у фармації, технології ліків, фітотерапії та організації та економіки фармації.

- як інформаційно-аналітична база для подальших наукових досліджень у галузі фітотерапії, кардіо- та нефрології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Okoye C. O., Jiang H., Wu Y., Li X., Gao L., Wang Y., Jiang J. Bacterial biosynthesis of flavonoids: Overview, current biotechnology applications, challenges, and prospects. *Journal of Cellular Physiology*. 2024. Vol. 239, № 10. e31006. DOI: 10.1002/jcp.31006.
2. Ferdous U. T., Balia Yusof Z. N. Insight into Potential Anticancer Activity of Algal Flavonoids: Current Status and Challenges. *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 22. Art. 6844. DOI: 10.3390/molecules26226844.
3. Burghardt F., Proksch P., Fiedler K. Flavonoid sequestration by the common blue butterfly *Polyommatus icarus*: Quantitative intraspecific variation in relation to larval hostplant, sex and body size. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2001. Vol. 29, № 9. P. 875–889. DOI: 10.1016/S0305-1978(01)00036-9.
4. Harborne J. B., Williams C. A. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*. 2000. Vol. 55, № 6. P. 481–504. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)00235-1.
5. Panche A. N., Diwan A. D., Chandra S. R. Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*. 2016. Vol. 5. e47. DOI: 10.1017/jns.2016.41.
6. Kumar S., Pandey A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*. 2013. Art. ID 162750. Режим доступу: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3891543/>.
7. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells. *Pharmacological Reviews*. 2000. Vol. 52, № 4. P. 673–751.
8. Zhong J. Q., Li B., Jia Q., Li Y. M., Zhu W. L., Chen K. X. Advances in the structure–activity relationship study of natural flavonoids and its derivatives. *Yao Xue Xue Bao*. 2011. Vol. 46, № 6. P. 622–630.
9. Boo H. J. та ін. Quercetin: molecular insights into its biological roles. *Biomolecules*. 2025. Vol. 15, № 3. Art. 313. DOI: 10.3390/biom15030313.

10. Crozier A., Jaganath I. B., Clifford M. N. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Natural Product Reports*. 2009. Vol. 26, № 8. P. 1001–1043. DOI: 10.1039/B802662A.
11. Кисличенко В. С., Журавель І. О., Марчишин С. М. *Фармакогнозія* : підручник. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. 544 с.
12. Liu L., Zhang Y., Chen X., Wang J., Zhao Y. Improving quercetin bioavailability: A systematic review of human studies. *Food Chemistry*. 2025. Vol. 437. Art. 137978. DOI: 10.1016/j.foodchem.2024.137978.
13. Frentz O. D., Vlase L., Popa D. S. Quercetin as a bioactive flavonoid: Bioavailability, metabolism, and therapeutic potential. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 22. Art. 12091. DOI: 10.3390/ijms252212091.
14. Lakhanpal P., Rai D. K. Quercetin: A versatile flavonoid. *International Journal of Medical Update*. 2007. Vol. 2, № 2. P. 24–28.
15. Вигівська О. А., Загородний М. І., Горчакова Н. О. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину. *Ліки*. 2004. № 1–2. С. 8–12.
16. Prabu S. M., Muthumani M., Shagirtha K. Quercetin attenuates oxidative stress and dyslipidemia in cadmium-intoxicated rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013.
17. Duarte J. та ін. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology*. 2001.
18. Sánchez M. та ін. Quercetin downregulates NADPH oxidase and prevents endothelial dysfunction. *Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 24, № 1. P. 75–84. DOI: 10.1097/01.hjh.0000198029.22472.d9.
19. Yamamoto Y., Oue E. Antihypertensive effect of quercetin. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2006. Vol. 70, № 4. P. 933–939.
20. Martinez J. A. та ін. Effects of quercetin on bleomycin-induced lung injury. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008. Vol. 34, № 7. P. 445–452.
21. Jin H. B., Yang Y. B., Song Y. L., Zhang Y. C., Li Y. R. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats // *Molecular*

- Biology Reports. – 2012. – Vol. 39, № 12. – P. 11005–11009. – DOI: 10.1007/s11033-012-2002-4.
22. Bartekova M., Čarnicka S., Pancza D., Ondrejčáková M., Breier A., Ravingerova T. Acute treatment with polyphenol quercetin improves postischemic recovery of isolated perfused rat hearts after global ischemia // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2010. – Vol. 88, № 5. – P. 465–471. – DOI: 10.1139/Y10-025.
23. Ahmed L. A., Salem H. A., Attia A. S., El-Sayed M. E. Enhancement of amlodipine cardioprotection by quercetin in ischaemia/reperfusion injury in rats // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2009. – Vol. 61, № 9. – P. 1233–1241. – DOI: 10.1211/jpp.61.09.0014.
24. Bartekova M., Radosinska J., Pancza D., Jelemensky M., Ferenczyova K., Lochmannova J., Ravingerová T. Cardioprotective effects of quercetin against ischemia–reperfusion injury in isolated rat hearts // *Physiological Research*. – 2016. – Vol. 65(Suppl. 1). – P. S101–S106. – PMID: 27643931.
25. Корвітин - інструкція, показання, склад, спосіб застосування. URL: <https://tabletki.ua/uk/Корвитин/>
26. Рябушко Р. М., Рябушко М. М., Костенко В. О. Вплив водорозчинної форми кверцетину на метаболізм оксиду азоту в серці щурів після хірургічної травми на тлі експериментального посттравматичного стресового розладу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2024. Т. 18, № 4. С. 273–279. URL: <https://doi.org/10.33250/18.04.273>
27. **Eid H. M., Haddad P. S.** The antidiabetic potential of quercetin and related polyphenols. *Phytotherapy Research*, 2017.
28. Chirumbolo S. The Role of Quercetin, Flavonols and Flavones in Modulating Inflammatory Cell Function. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*. 2010. Vol. 9, no. 4. P. 263–285. URL: <https://doi.org/10.2174/187152810793358741>
29. Суворова З. С. Протизапальна активність ліпосомальної форми кверцетину. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2024. Т. 18, № 3. С. 185–190. URL: <https://doi.org/10.33250/18.03.185>

30. **Eid, H. M., & Haddad, P. S. (2017).**The antidiabetic potential of quercetin: Underlying mechanisms. *Current Medicinal Chemistry*, 24(4), 355–364.
<https://doi.org/10.2174/0929867323666160909125232>
31. **Mohos, V., Fliszár-Nyúl, E., Ungvári, O., Kuffa, K., Needs, P. W., Kroon, P. A., & Jeney, A. (2019).**Biological effects of quercetin and its metabolites: Focus on bioavailability and molecular targets. *Nutrients*, 11(4), 763.
<https://doi.org/10.3390/nu11040763>)
32. Di Pierro F., Khan A., Iqtadar S., Mumtaz S. U., Chaudhry M. N. A., Bertuccioli A., Derosa G., Maffioli P., Togni S., Riva A., Allegrini P., Recchia M., Zerbinati N. Quercetin as a possible complementary agent for early-stage COVID-19: concluding results of a randomized clinical trial // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 13:1096853. – DOI: 10.3389/fphar.2022.1096853.
33. Quercetin and Cancer Chemoprevention / L. Gibellini et al. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011. Vol. 2011. P. 1–15.
URL: <https://doi.org/10.1093/ecam/nej053>
34. Zhang C., Wang R., Zhang G., Gong D. Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2018. – Vol. 112. – P. 405–412. – DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.01.190.
35. Mondal A., Maity T. K., Bishayee A. Analgesic and anti-inflammatory activities of quercetin-3-methoxy-4'-glucosyl-7-glucoside isolated from Indian medicinal plant *Melothria heterophylla* // *Medicines (Basel)*. – 2019. – Vol. 6, № 2. – P. 59. – DOI: 10.3390/medicines6020059
36. Zhou, P., Sun, X., & Zhang, Z. (2014). Kidney-targeted drug delivery systems. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(1), 37–42.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.12.005>).
37. **Serban M. C., Sahebkar A., Zanchetti A. et al.** Effects of quercetin on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – e002713. – DOI: 10.1161/JAHA.115.002713.

38. **Salehi B., Machin L., Monzote L. et al.** Therapeutic potential of quercetin: new insights and perspectives for human health // *ACS Omega*. – 2020. – Vol. 5, № 20. – P. 11849–11872. – DOI: 10.1021/acsomega.0c01818.**Riva A., Ronchi M., Petrangolini G. et al.** Improved oral absorption of quercetin from quercetin phytosome®, a new delivery system based on food grade lecithin // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. – 2019. – URL: <https://link.springer.com>)
39. **Wang G., Wang J., Fan X. et al.** Pharmacological activity of quercetin: an updated review // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2022. – Article ID 3997190. – DOI: 10.1155/2022/3997190
40. Yang D., Wang T., Long M., Li P. Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. — 2020. — Article ID 8825387. — DOI: 10.1155/2020/8825387.
41. **Ліпофлавіон.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (реєстраційне посвідчення UA/3581/01/01) [Електронний ресурс]. – Київ : МОЗ України, 2020. – Режим доступу: <https://apteka911.ua/ua/drugs/k83314>).
42. Ліпофлавіон-ОФТА. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу [Електронний ресурс]. – Київ : МОЗ України, 2020. – Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=26480>
43. Рафалюк С. Я., Гайдамака Т. Б. Застосування ліпосомального кверцетину у комплексному лікуванні запальних захворювань рогівки // *Офтальмологічний журнал*. – Київ, 2012. – № 4. – С. 45–49
44. Ярошева Н. А., співавт. Клінічна ефективність кверцетину в комплексному лікуванні діабетичної ретинопатії // *Український медичний часопис*. – 2014. – № 5 (103). – С. 72–76.
45. Нейропротекторні властивості препаратів кверцетину за умов експериментальної нефропатії : дис. канд. мед. наук : 14.03.04 – патологічна фізіологія / О. М. Горошко ; Буковинський державний медичний університет. – Чернівці, 2009. – с.224

46. Горошко О.М., Захарчук О. І., Сахацька І. М., Остафійчук Л. П. Перспективи використання флавоноїдів кверцетину у медичній та фармацевтичній практиці // Innovation and development in world science. Proceedings of the 3rd International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Zurich, Switzerland. 2025. Pp. 112-116. URL: <https://sci-conf.com.ua/iii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-innovation-and-development-in-world-science-29-31-12-2025-tsyurikh-shvejtsariya-arhiv/>.