

А. П. Левицкий¹, д.б.н., профессор, зам. директора по научной работе

О. А. Макаренко², д.б.н., заведующая кафедры

А. В. Майкова², к.б.н., доцент

Т. В. Гладкий², к.б.н., доцент

¹ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН»

ул. Ришельевская, 11, Одесса, 65026, Украина, e-mail: flavan.ua@gmail.com

²Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, кафедра физиологии человека и животных, ул. Дворянская 2, Одесса, 65082, Украина

МУКОЗО-АДГЕЗИВНЫЕ ГЕЛИ С КВЕРЦЕТИНОМ – ЭФФЕКТИВНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

В экспериментальной работе на крысах с метаболическим синдромом исследована лечебно-профилактическая эффективность кверцетин-содержащих препаратов в форме мукозо-адгезивных гелей. Кверцетин в сочетании с другими биологически активными компонентами при регулярном нанесении на слизистую оболочку полости рта на фоне метаболического синдрома предотвращал повышение «печеночных» маркеров, а также триглицеридов и холестерина в сыворотке крови и печени крыс.

Ключевые слова: кверцетин; мукозо-адгезивные оральные гели; эксперимент; метаболический синдром; печень; обмен липидов.

В лаборатории биохимии Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН совместно с другими учреждениями разработана технология получения мукозо-адгезивных гелей, содержащих биологически активные вещества. Мукозо-адгезивные (от лат. «mucosa» – слизистая) гели используют для нанесения на поверхность слизистых оболочек полости рта. Такая лекарственная форма имеет ряд преимуществ перед растворами и полосканиями. Во-первых, в составе геля действующее вещество пролонгировано находится на поверхности слизистой оболочки. Во-вторых, применение геля дает возможность повысить концентрацию активного ингредиента и осуществить локальный терапевтический эффект без воздействия на другие ткани и органы, что существенно снижает вероятность побочных эффектов использованного лекарственного средства. И, в-третьих, местная терапия с применением муко-адгезивных гелей позволяет значительно снизить расход дорогостоящих фарм-препаратов [8, 12].

Приведены результаты исследования эффективности трех муко-адгезивных гелей, содержащих в качестве основного активного компонента биофлавоноид кверцетин. В состав геля «Квертулин» помимо кверцетина введен инулин, в «Квертгиал» – гиалуроновая кислота и в «Квертулидон» – имудон. Гели

выпускают по ТУ У 20.4-13903778-032:2012 и разрешены Минздравом Украины для применения в клинике: «Квертулин» (РЦ У 20.4–13903778–032/1:2012; висновок № 05.03.02-07/5025 від 05.02.2013); «Квертгиал» (РЦ У 20.4–13903778–032/5:2014; висновок № 05.03.02-07/43416 від 03.07.2014); «Квертулидон» (РЦ У 20.4–13903778–032/8:2015; висновок № 05.03.02-07/15522 від 10.04.15) [8].

Биофлавоноид кверцетин обладает широким спектром биологического действия: антиоксидантным, мембрано-, ангио-, остео-, гепатопротекторным и др. [11]. Кверцетин является также ингибитором ферментов, принимающих участие в развитии воспаления (гиалуронидазы, фосфолипазы A_2 , липоксигеназы, протеинкиназы С и др.) По своему антиоксидантному действию кверцетин не имеет себе равных не только среди биофлавоноидов, но и значительно превосходит такие известные антиоксиданты как токоферол и аскорбиновая кислота [6, 16].

Другой компонент полисахарид инулин состоит из остатков фруктозы, которые связаны между собой β -фруктозидной связью, которая не расщепляется пищеварительными ферментами организма, благодаря чему инулин проходит путь от ротовой полости до толстой кишки практически неизменным. Под влиянием β -фруктозидаз бифидумбактерий и лактобацилл толстой кишки инулин расщепляется с образованием фруктозы, которой используют эти бактерии для своего роста и размножения [5].

Гиалуроновая кислота входит в состав межклеточных биополимеров (коллагены, сульфатированные полисахариды и др. функционально активные белки) и считается своеобразным межклеточным «цементом», поскольку обеспечивает прочность тканей, их устойчивость к механическим воздействиям, способность препятствовать транслокации бактерий и подвижных соматических клеток [2]. Снижение уровня гиалуроновой кислоты в тканях является предпосылкой развития воспаления, что обусловлено проникновением микробов и провоспалительных факторов.

Имудон – поливалентный антигенный комплекс, смесь лизатов бактерий, которые наиболее часто вызывают воспалительные процессы в полости рта и глотки (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия), используют в качестве иммуностимулирующего средства [14].

Кверцетинсодержащие гели были испытаны в экспериментах на моделях стоматологических патологий и проявляли высокий лечебно-профилактический противовоспалительный и антидисбиотический эффекты. Кроме того, недельные аппликации геля «Квертгиал» практически полностью восстанавливали сниженный в десне при гингивите уровень гиалуроновой кислоты [8].

Учитывая, что через слизистую оболочку полости рта, на которую наносятся кверцетинсодержащие гели, проходит интенсивное поступление биологически активных компонентов гелей в общий кровоток, закономерным являлось исследование их влияния на некоторые показатели печени в условиях моделирования патологии.

В последнее время появились данные, свидетельствующие о тесной патогенетической связи ожирения с дисбиотическими явлениями в организме [9, 10]. Развитие дисбиоза в свою очередь в значительной степени обусловлено наличием в организме иммунодефицита [3]. Такая комбинация патологических нарушений получила название «метаболический синдром». Поэтому сделаны попытки воздействовать на состояние организма при метаболическом синдроме с помощью мукозо-адгезивных гелей антидисбиотического и иммуностимулирующего действия.

Цель работы – исследование эффективности орального применения кварцетинсодержащих гелей на показатели функционального состояния печени и жирового обмена крыс на фоне экспериментального метаболического синдрома.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 35 белых крысах линии Вистар (самцы, 4 месяца, средняя масса 250 г), распределенных на 5 равных групп: 1-ая – интактная; 2-ая – метаболический синдром: дисбиоз + иммунодефицит + высокожировой рацион; 3-ья – метаболический синдром + гель «Квертулин»; 4-ая – метаболический синдром + гель «Квертулидон»; 5-ая – метаболический синдром + гель «Квертгиал». Дисбиоз вызывали ежедневным добавлением линкомицина (60 мг/кг) в питьевую воду в течение первых 5 дней [10], иммунодефицит – путем внутрибрюшинного введения цитостатика циклофосфана (25 мг/кг) через день [7]. Высокожировой рацион получали введением в комбикорм 15 % нерафинированного подсолнечного масла. Мукозо-адгезивные гели наносили на слизистую оболочку полости рта крыс ежедневно утром по 0,5 мл/крысу с первого дня опыта за 1 час до кормления.

Продолжительность эксперимента составила 35 дней. Животных выводили из эксперимента на 36-й день под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг). Все манипуляции с животными проводили согласно Европейской конвенции о защите животных, используемых в эксперименте с научной целью.

В сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы и активность щелочной фосфатазы, содержание триглицеридов, общего холестерина и билирубина [4]. В гомогенатах печени (50 мг/мл 0,05 М трис-HCl буфера pH 7,5) определяли содержание триглицеридов [4]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При моделировании метаболического синдрома с помощью трех патологических факторов в печени крыс 2-ой группы достоверно возрастало содержание триглицеридов (рис. 1). Профилактическое регулярное нанесение мукозо-адгезивных гелей с кварцетином привело к существенному снижению уровня

жира в печени, причем в наибольшей степени (до нормы) – под влиянием геля «Квертулин».

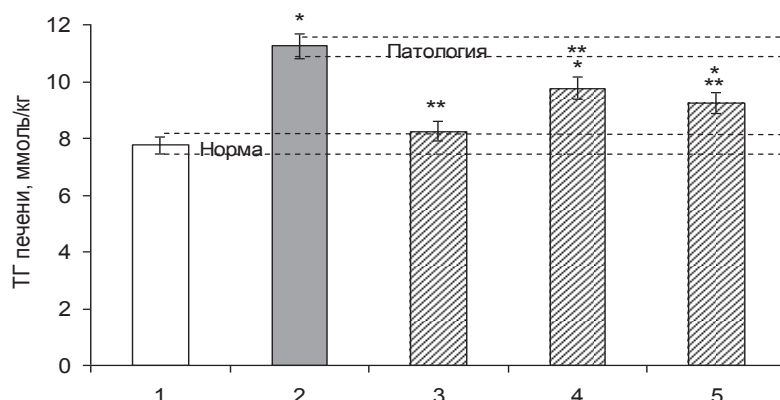


Рис. 1 – Содержание триглицеридов в печени крыс, получавших аппликации квертулинсодержащими гелями, на фоне метаболического синдрома

Примечание: 1 – интактная группа, 2 – патология – метаболический синдром (МС), 3 – МС + квертулин, 4 – МС + квертулидон, 5 – МС + квертгил; * – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 1, ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 2.

В сыворотке крови крыс на фоне моделируемой патологии достоверно возросло содержание триглицеридов и холестерина (рис. 2, 3). Под влиянием использованных препаратов уровень триглицеридов несколько снизился (однако, во всех случаях $p > 0,05$), тогда как содержание холестерина достоверно уменьшилось во всех опытных группах практически до нормы.

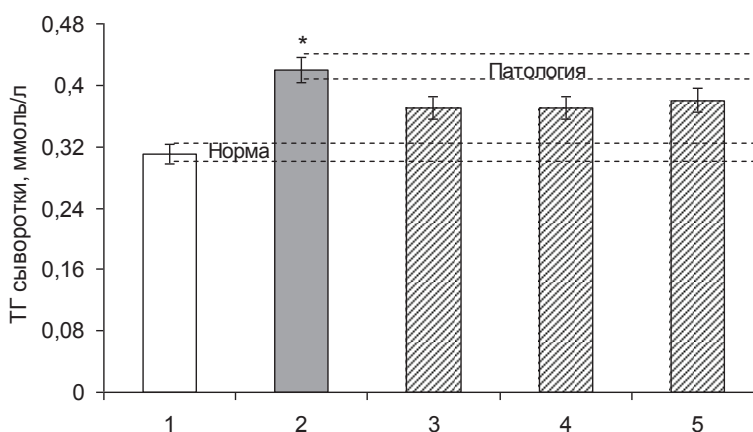


Рис. 2 – Содержание триглицеридов в сыворотке крови крыс, получавших аппликации квертулинсодержащими гелями, на фоне метаболического синдрома (1-5 – см. рис. 1)

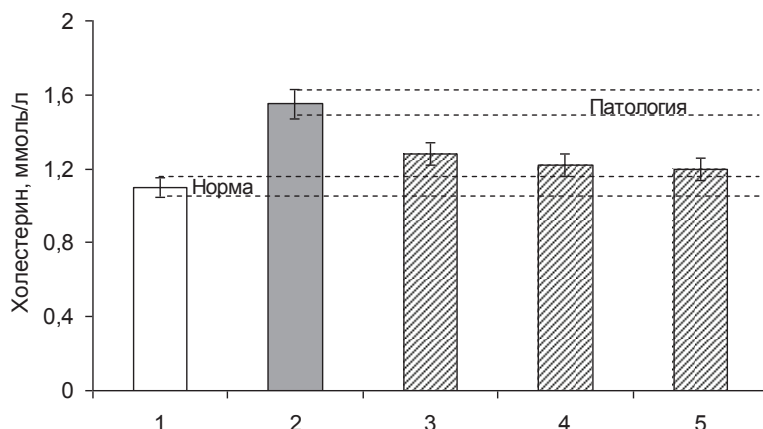


Рис. 3. Содержание холестерина в сыворотке крови крыс, получавших аппликации квертулинсодержащими гелями, на фоне метаболического синдрома (1-5 – см. рис. 1)

Определение в сыворотке крови крыс уровня билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (рис. 4) показало существенное возрастание их уровня при моделировании метаболического синдрома, что свидетельствует о развитии гепатита. Под влиянием оральных аппликаций мукозо-адгезивных гелей «Квертулин» и «Квертулидон» содержание билирубина и активность АЛТ достоверно снизились (почти до нормы), а активность ЩФ в сыворотке крови крыс после этих препаратов лишь проявила тенденцию к снижению. Применение геля «Квертгиал» с гиалуроновой кислотой снизило до нормы только активность АЛТ и совершенно не оказало влияния на такие повышенные показатели при метаболическом синдроме как уровень билирубина и активность ЩФ.

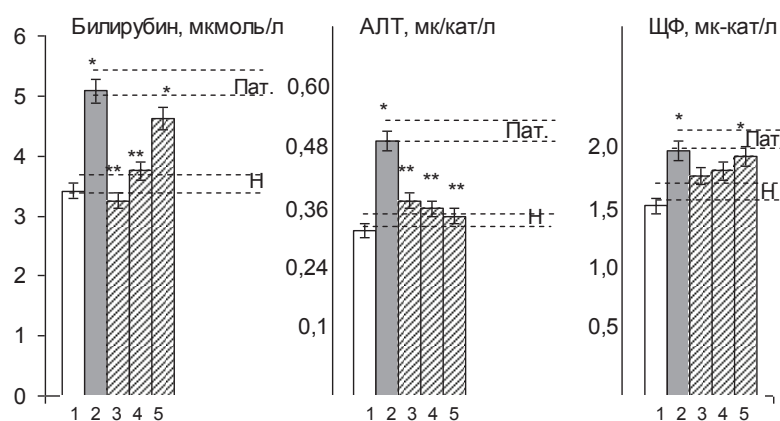


Рис. 4. «Печеночные» маркеры в сыворотке крови крыс, получавших аппликации квертулинсодержащими гелями на фоне метаболического синдрома (1-5 – см. рис. 1)

Таким образом, потребление крысами высокожирового рациона в сочетании с моделированием дисбиоза и иммунодефицита вызывает гипертриглицеридемию и гиперхолестеринемию с одновременным повышением в сыворотке крови «печеночных» маркеров. Местное регулярное нанесение мукозо-адгезивных кверцетинсодержащих гелей, с некоторым преимуществом «Квертулина» (кверцетин + инулин), оказывает четко выраженное лечебно-профилактическое действие, предотвращая установленные метаболические нарушения.

Ранее было показано гепатопротекторное действие «Квертулина» в порошке при пероральном использовании на фоне экспериментальной патологии печени и в клинике у больных с холециститами и циррозом печени [6, 9]. Проведенные исследования не только подтвердили данные других авторов о профилактических свойствах кверцетина в отношении гепатопатий и метаболического синдрома [15], но и доказали, что локальное (оральное) применение кверцетина в сочетании с другими биологически активными компонентами может эффективно предотвращать развитие этих распространенных патологий. Можно полагать, что мукозо-адгезивные гели, в частности, содержащие кверцетин, займут достойное место в арсенале средств, применяемых для профилактики и лечения гепатита и метаболического синдрома.

Выводы

1. Моделирование метаболического синдрома приводит к развитию гиперлипидемии и неалкогольного стеатогепатита.
2. Профилактическое применение мукозо-адгезивных оральных гелей с кверцетином, инулином, имудоном и гиалуроновой кислотой оказывает гепатопротекторное и гиполлипидемическое действие.
3. Дополнительное введение в состав кверцетинсодержащих гелей имудона и гиалуроновой кислоты не повышает гепатопротекторные и гиполлипидемические свойства квертулина.

Статья поступила в редакцию 05.09.2017

Список использованной литературы

1. Бондаренко В. М. Кишечная микрофлора, ожирение и диабет 2 типа / В. М. Бондаренко, В. В. Малеев, В. Г. Лихоед // Журн. микробиол., эпидем. и иммунол. – 2014. – № 3. – С. 42–49.
2. Бычков С. М. Биологическая роль гиалуроновой кислоты (обзор) / С. М. Бычков, С. А. Кузьмина // Вопросы мед. химии. – 1986. – Т. 32, № 1. – С. 19–32.
3. Воеводин Д. А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс / Д. А. Воеводин, Г. Н. Розанова, М. А. Стенина // Журн. микробиол., эпидем. и иммунол. – 2005. – № 2. – С. 88–92.
4. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
5. Левицкий А. П. Инулин – пища для бактерий, лекарство для людей / А. П. Левицкий – Одесса: КП «Одеська міська друкарня». – 2002. – 63 с.
6. Левицкий А. П. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.

7. Левицький А. П. Пародонтопротекторное действие квертулина при экспериментальном иммунодефиците / А. П. Левицький, Т. В. Томилина, И. И. Соколова // Вісник стоматології. – 2013. – № 2. – С. 2–6.
8. Левицький А. П. Применение мукальных гелей в стоматологии. Методические рекомендации / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2012. – 20 с.
9. Левицький А. П., Биофлавоноидные гепатопротекторы / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко, С. А. Демьяненко. – Одесса: КП ОГТ, 2014. – 86 с.
10. Левицький А. П. Деклараційний патент на корисну модель № 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / А. П. Левицький, І. О. Селіванська, Ю. В. Цісельський [та ін.] – № u 200711609; заявл. 22.10.2007; опубл. 25.03.2008. Бюл. № 6.
11. Смірнов О. Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції / О. Смірнов, О. Косик // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2011. – Вип. 56. – С. 3–71.
12. Харенко Е. А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // Хим.-фарм. журн. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21–29.
13. Шварц В. Я. Инфекция как фактор патогенеза ожирения / В. Я. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 2. – С. 94–100.
14. Шумский А. В. «Имудон» в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта / А. В. Шумский // Стоматология. – 2000. – Т. 79, № 6. – С. 53–54.
15. Kim O. Y. Influence of quercetin-rich onion peel extracts on adipokine expression in the visceral adipose tissue of rats / O. Y. Kim, S. M. Lee, H. Do, [et al.] // Phytother. Res. – 2012. – Vol. 26. – P. 432–437.
16. Makarenko O. Biochemical mechanisms of therapeutic and prophylactic effects of bioflavonoids / O. Makarenko, A. Levitsky // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2016. – Vol. 4, N 8. – P. 451–456.

¹А. П. Левицький, ²О. А. Макаренко, ²Г. В. Майкова, ²Т. В. Гладкий,

¹Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»

вул. Рішельєвська, 11, Одеса, 65026, Україна, e-mail: flavan.ua@gmail.com

²Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, кафедра фізіології
людини та тварини,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна

МУКОЗО-АДГЕЗИВНІ ГЕЛІ З КВЕРЦЕТИНОМ – ЕФЕКТИВНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Вступ. Мукозо-адгезивні гелі наносять на слизові оболонки. Переваги:

- 1) діюча речовина пролонговано знаходиться на поверхні слизової оболонки;
- 2) можливо підвищити концентрацію активного інгредієнта і здійснити локальний терапевтичний ефект із зменшенням ймовірності побічних ефектів;
- 3) знижується витрата фармпрепаратів.

Мета. Дослідження ефективності орального застосування кверцетинвмісних гелів на показники функціонального стану печінки і жирового обміну шурів на тлі експериментального метаболічного синдрому.

Методи. Дослідження проведені на самцях шурів лінії Вістар, яким моделювали метаболічний синдром за допомогою добавки до комбікорму 15% нерафінованої соняшникової олії, лінкоміцину (60 мг/кг) з питною водою протягом перших 5 днів, внутрішньочеревного введення циклофосфану (25 мг/кг) через день. Щодня на слизову оболонку рота наносили по 0,5 мл мукозо-адгезивних гелів з кверцетином і інуліном, з кверцетином і імудоном або з кверцетином і гіалуроновою кислотою. Тривалість – 35 днів. У гомогенатах печінки визначали вміст тригліцеридів, у сироватці крові – активність

аланінамінотрансамінази і лужної фосфатази, вміст тригліцеридів, загального холестерину і білірубину.

Результати. Моделювання у щурів метаболічного синдрому викликало підвищення тригліцеридів, холестерину і «печінкових» маркерів. Профілактика шляхом нанесення мукозо-адгезивних гелів, з деякою перевагою «Квертуліна» (кверцетин + інулін), надавала виражену лікувально-профілактичну дію, яка запобігала метаболічним порушенням.

Висновок. Локальне (оральне) застосування кверцетинвмісних гелів може ефективно запобігати порушенням жирового обміну і функціонального стану печінки. Пропонується впроваджувати лікарську форму «мукозо-адгезивні гелі» з введенням різних препаратів у медичну практику для профілактики і лікування найбільш поширених захворювань.

Ключові слова: кверцетин; мукозо-адгезивні оральні гелі; експеримент; метаболічний синдром; печінка; обмін ліпідів.

A. P. Levitsky¹, O. A. Makarenko², H. V. Maikova², T. V. Gladkii²

¹State institution "Institute of Stomatology and maxillo-facial surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine",

11, Rishelievskaya str, Odesa, 65026, Ukraine, e-mail: flavan.ua@gmail.com

²Odesa Mechnykov National University, Department of Human and Animal Physiology,

2, Dvorianska str., 65082, Ukraine, e-mail: flavan.ua@gmail.com

MUCOSA-ADHESIVE GELS WITH QUERCETIN – EFFECTIVE MEDICINAL FORM FOR CORRECTION OF METABOLIC DISTURBANCES

Introduction Mucosa-adhesive gels are applied to mucous membranes. Advantages: 1) presence of the active substance on the mucosal surface is prolonged; 2) it is possible to increase the concentration of active ingredient and implement local therapeutic effect with reduced probability of side effects; 3) the consumption of pharmaceuticals is reduced.

Purpose To study the effectiveness of oral injection of quercetin-containing gels on the parameters of the functional state of the liver and fat metabolism in rats against the background of the experimental metabolic syndrome.

Methods. Studies were carried out on male Wistar rats, with metabolic syndrome simulated by means of addition to mixed fodder of 15% unrefined sunflower oil, lincomycin (60 mg/kg) in drinking water for the first 5 days of intraperitoneal administration of cyclophosphane (25 mg/kg) a day later. Every day, 0.5 ml of mucosal gels with quercetin and inulin, with quercetin and imidone or with quercetin and hyaluronic acid were applied onto the mucous membrane of the mouth. Duration constituted 35 days. The content of triglycerides was determined in the liver homogenates, in the serum – the activity of alanine aminotransferase and alkaline phosphatase, the content of triglycerides, total cholesterol and bilirubin.

Results Modeling of metabolic syndrome in rats caused an increase in triglycerides, cholesterol, and "liver" markers. Prophylaxis by daily application of mucosal quercetin-containing gels, with some advantage of "Quertulin" (quercetin +

inulin), had a expressed therapeutic and prophylactic effect, preventing metabolic disturbances.

Conclusion Local (oral) application of quercetin-containing gels can effectively prevent disorders of fat metabolism and liver function. It is proposed to introduce a dosage form “mucosa-adhesive gels” with the introduction of various drugs into medical practice for prevention and treatment of the most common diseases.

Key words: quercetin; mucosa-adhesive oral gels; experiment; metabolic syndrome; liver; lipid metabolism

References

1. Bondarenko V. M., Maleev V. V., Likhoed V. G. (2014) “Intestinal microflora, obesity and type 2 diabetes” [“Kishechnaya mikroflora, ozhirenie i diabet 2 tipa”], Zhurnal microbiology, epidemiology and immunology, No 3, pp. 42-49.
2. Byichkov S. M., Kuzmina S. A. (1986) “Biological rol of hyaluronic acid (review)” [“Biologicheskaya rol gialuronovoy kisloty (obzor)”], Voprosy meditsinskoy chimiy, No 32 (1), pp. 19-32.
3. Voevodin D. A., Rozanova G. N., Stenina M. A. (2005) “Dysbacteriosis and immunopathological process” [“Disbakterioz i immunopatologicheskiy protsess”] Zhurnal microbiology, epidemiology and immunology, No 2, pp. 88-92.
4. Goryachkovskiy A. M. (2005) Clinical chemistry in laboratory diagnosis [Klinicheskaya biohimiya v laboratornoy diagnostike], Odesa, Ekologiya, 616 p.
5. Levitskiy A. P. (2002) Inulin – food for bacteria, medicine for humans [Inulin – pishcha dlya lyudey, lekarstvo dlya bakteriy], Odesa, KP OGT, 63 p.
6. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. (2012) Quertulin – vitamin P, a prebiotic, gepatoprotector [Kvertulin – vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor], Odesa, KP OGT, 20 p.
7. Levitskiy A. P., Tomilina T. V., Sokolova I. I. (2013) “Parodontoprotective action of quertulin in experimental immunodeficiency” [Parodontoprotektoornoe deystvie kvertulina pri eksperimentalnom immunodefitsi], Visnyk stomatologiy, No 2, pp. 2-6.
8. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. (2012). The use of mucosal gels in dentistry [Primenenie mukazalnykh geley v stomatologii. Metodicheskie rekomendatsii], Odesa, KP OGT, 20 p.
9. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Levchenko E. M., Demyanenko S. A. (2014) Bioflavonoid hepatoprotectors [Bioflavonoidnyie gepatoprotektoryi], Odesa, KP OGT, 85 p.
10. Levitskiy A. P., Selivanskaya I. A., Tsiselskiy Yu. V. (2008) Way of modeling dysbiosis. Patent № 31012, zayavl. 22.10.2007; opubl. 25.03.2008, Ukraine. Byuleten 6.
11. Smirnov O., Kosik O. (2011) “Flavonoids rutin and quercetin. Biosynthesis, structure, functions” [“Flavonoidy rutyn i kvertsetyn. Biosintez, budova, funktsii”] Visnyk Lvivskogo universitetu. Biology series, No 56, pp. 3-71.
12. Kharenko E. A., Larionova N. I., Demina N. B. (2009) “Mucoadhesive drag forms (review)” [“Mukoadgezivnyie lekarstvennyie formy (obzor)”], Chem.-pharm. Zhurnal, No 43(4), pp. 21-29.
13. Shvarts V. Ya. (2014) “The infection as a factor in the pathogenesis of obesity”. [“Infektsiya kak faktor patogeneza ozhireniya”], Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya, No 2, pp. 94-100.
14. Shumskiy A. V. (2000) “«Imudon» in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the oral mucosa” [“«Imudon» v lechenii infektsionno-vospalitelnykh zabolevaniy slizistoy obolochki polosti rta”], Stomatologiya, No 79 (6), pp. 53-54.
15. Kim O. Y., Lee S. M., Do H., Moon J., Lee K. H., Cha Y. J., Shin M. J. (2012) Influence of quercetin-rich onion peel extracts on adipokine expression in the visceral adipose tissue of rats, Phytother. Res, No 26, pp. 432-437.
16. Makarenko O., Levitskiy A. (2016) Biochemical mechanisms of therapeutic and prophylactic effects of bioflavonoids. Journal of Pharmacy and Pharmacology, No 4 (8), pp. 451-456.