

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ**БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ****ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ СМЕСИ,
ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ ЯСЕНЯ ОБЫКНОВЕННОГО (FRAXINUS EXCELSIOR),
НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ НА КОЛИЧЕСТВО ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ****Азизова Асмаг Низами кызы**

*канд. хим. наук, доцент, ведущий научный сотр. Институт катализа и неорганической химии
им. акад. М. Нагиева Национальной АН Азербайджана,
Az1143, Баку 143, пр. Г. Джавида, 113
E-mail: iradam@rambler.ru*

Касумов Шмид Гусейн оглы

*канд. хим. наук, доцент, ведущий научный сотр., НИЦ, Азербайджанский Медицинский Университет,
Az1143, Баку 143, пр. Г. Джавида, 113*

Гасанов Худаяр Исмаил оглы

*д-р хим. наук, профессор, НИЦ, Азербайджанский Медицинский Университет,
Az1143, Баку 143, пр. Г. Джавида, 113*

Таиров Ильгар Агакиши оглы

*канд. мед. наук, кафедра фармакологии и НИЦ Азербайджанского Медицинского Университета,
Азербайджан, г. Баку,
E-mail: iradam@rambler.ru*

Ганиев Муса Мехти оглы

*д-р мед. наук, кафедра фармакологии и НИЦ Азербайджанского Медицинского Университета,
Азербайджан, г. Баку,
E-mail: iradam@rambler.ru*

Асметов Вели Ядулла оглы

*д-р мед. наук, кафедра фармакологии и НИЦ Азербайджанского Медицинского Университета,
Азербайджан, г. Баку,
E-mail: iradam@rambler.ru*

Шадлинский Эльшан Азер оглы

*канд. мед. наук, кафедра фармакологии и НИЦ Азербайджанского Медицинского Университета,
Азербайджан, г. Баку,
E-mail: iradam@rambler.ru*

DETERMINATION OF AN EFFECTIVE DOSAGE OF THE BIOLOGICALLY ACTIVE MIXTURE OBTAINED FROM *FRAXINUS EXCELSIOR*, ON THE BACKGROUND OF ACTION ON THE NUMBER OF LIPID PEROXIDATION PRODUCTS

Asmat Azizova

PhD, leading research fellow, Institute of Catalysis and Inorganic Chemistry named after M. Nagiyev of the National Academy of sciences of Azerbaijan, Azerbaijan, Baku

Shmid Gasimov

PhD, leading research fellow, Scientific Research Center of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku

Khudayar Hasanov

Doctor of chemistry, Professor Scientific-Research Center of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku

Ilgar Tairov

PhD, Department of Pharmacology and Scientific Research Center of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku

Musa Ganyiev

Doctor of med. Department of Pharmacology and Scientific Research Center of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku

Veli Asmetov

Doctor of med. Department of Pharmacology and Scientific Research Center of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku

Elshan Shadlinski

PhD, Department of Pharmacology and Scientific Research Center of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku

АННОТАЦИЯ

Изучены новые представители антиоксидантов природного происхождения с минимальными побочными эффектами. В результате проведенных многолетних исследований доказано, что растительные антиоксиданты обладают выраженным противоопухолевым действием, снижают риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы и предотвращают возникновение ишемий в сердце и головном мозге. Причиной особого интереса является богатый флаваноидами ясень обыкновенный (*Fraxinus excelsior*), произрастающий в Азербайджане. В результате проведенных исследований установили, что из-за наличия флаваноидов, полученная из ясеня обыкновенного биологически активная смесь, вводимая инъекционно внутрибрюшинно белым крысам в дозах 50-500 мг/кг приводила к снижению продуктов перекисного окисления липидов (ДК, ЛП, МДА) даже на фоне применения первых доз в гомогенате структур головного мозга (гипоталамус, стриатум, лобная кора) у умерщвленных декапитацией животных. Лучший антиоксидантный эффект биологически активная смесь, полученная из ясеня обыкновенного, оказывает в дозе 300 мг/кг.

ABSTRACT

That is why one of the areas that attracted the attention of pharmacists is to obtain and comprehensive study of the new representatives of antioxidants of natural origin with minimal side effects. As a result of years of research, it is proved that the herbal antioxidants have a pronounced anti-tumor effect, reduce the risk of diseases of the cardiovascular system and prevent the occurrence of ischemia in the heart and brain. The cause of particular interest is the rich flavonoids European ash (*Fraxinus excelsior*), which grows in Azerbaijan. As a result of studies found that due to the presence of flavonoids obtained from European ash biologically active mixture is administered by injection intraperitoneally to white rats at doses of 50 mg/kg to 500 mg/kg resulted in a decrease of lipid peroxidation products (CD, LP, MDA) even on the background of the first dose in the homogenate of brain structures (hypothalamus, striatum, frontal cortex) of the animals sacrificed by decapitation. The best antioxidant effect of the biologically active mixture is obtained from European ash, is in a dose of 300 mg/kg.

Ключевые слова: диеновые конъюгаты, липидные гидропероксиды, малоновые диальдегиды, флавоноиды, гипоталамус, полосатое тело, лобная кора.

Keywords: dien conjugates, lipid hydroperoxids, malon dialdehyds, flavonoids, hypothalamus, corpus striatum, frontal cortex

В настоящее время продолжительное воздействие агрессивных факторов на организм человека и стимуляция ими процессов свободно радикального окисления, приводит к увеличению количества продуктов перекисного окисления липидов во всем организме, особенно в структурах головного мозга [13;14;17]. Продукты перекисного окисления липидов неизбежно приводят к преждевременным повреждениям и смерти клеток. Предотвращение этих повреждений происходит путем активирования антиоксидантных систем организма [1;4;13]. Именно поэтому одним из направлений, которое привлекло внимание фармакологов, это получение и всестороннее изучение новых представителей антиоксидантов природного происхождения, оказывающих минимальные побочные эффекты. Учитывая, что основу этих растительных антиоксидантов составляют флавоноиды и изофлавоноиды, их тщательное исследование и обеспечение практической медицины лекарственными препаратами с минимальными побочными эффектами, является одной из важнейших задач ученых медиков. Эти вещества наряду с очень высокой биологической активностью, обладают очень слабыми токсическими эффектами [11, 15, 16, 19]. В результате проведенных многолетних исследований доказано, что растительные антиоксиданты обладают выраженным противоопухолевым действием,

снижают риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы и предотвращают возникновение ишемий в сердце и головном мозге [17, 18].

Причиной особого интереса к ясеню обыкновенному (*Fraxinus excelsior*), который растет также в Азербайджане, является его принадлежность указанному классу растений, богатому флавоноидами. Наличие антиоксидантного действия биологически активной смеси, полученной из этого растения, является актуальным для получения и практического применения нового, экономически выгодного антиоксидантного лекарственного средства с минимальными побочными эффектами. Для выявления воздействия антиоксиданта в первую очередь нужно установить влияние биологически активного вещества на количество продуктов перекисного окисления липидов [2;5;6-10].

Продукты перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, липидные гидропероксиды, малоновые диальдегиды) являются конечными продуктами свободного радикального окисления и способствуют накоплению высокоактивных кислородных радикалов в организме и особенно в головном мозге, окислению ненасыщенных жирных кислот в мембранах клеток с повреждением нуклеиновых кислот и белков, что, в конечном итоге, приводит к повреждению клеточных мембран и поражению клеток. В результате нарушаются, иногда полностью, функции органов [1;4;5;13].

Таблица 1.

Определение эффективной дозы биологически активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного, на фоне действия на количество продуктов перекисного окисления липидов. $M \pm m$ $n=10$ нмол/л

Среда	Показатель	Группы исследований						
		Интакт (0,9% NaCl) (n=10)	Ясень обыкновенный 50 мг/кг (n=10)	Ясень обыкновенный 100 мг/кг (n=10)	Ясень обыкновенный 200 мг/кг (n=10)	Ясень обыкновенный 300 мг/кг (n=10)	Ясень обыкновенный 400 мг/кг (n=10)	Ясень обыкновенный 500 мг/кг (n=10)
Гипогаламус	ДК	1,46±0,013 (1,4-1,54)	1,50±0,005 (1,48-1,52) *	1,43±0,005 (1,4-1,46)	1,30±0,003 (1,28-1,31) **	1,30±0,008 (1,26-1,34) **	1,30±0,005 (1,28-1,32) **	1,31±0,005 (1,28-1,33) **
	ЛП	1,67±0,033 (1,57-1,93)	1,51±0,004 (1,49-1,53) **	1,50±0,007 (1,46-1,53) **	1,51±0,005 (1,48-1,52) **	1,40±0,006 (1,37-1,44) **	1,39±0,008 (1,34-1,42) **	1,40±0,008 (1,36-1,44) **
	МДА	1,35±0,017 (1,3-1,48)	1,31 ±0,005 (1,29-1,34)	1,29±0,005 (1,26-1,31) **	1,24±0,031 (1,19-1,51) **	1,18±0,005 (1,16-1,21) **	1,16±0,009 (1,11-1,19) **	1,13±0,007 (1,1-1,16) **
Стриатум	ДК	1,24±0,008 (1,2-1,28)	1,22±0,006 (1,19-1,25)	1,18±0,006 (1,15-1,21) **	1,15±0,003 (1,14-1,17) **	1,10±0,008 (1,06-1,14) **	1,12±0,006 (1,08-1,14) **	1,11±0,006 (1,08-1,14) **
	ЛП	1,25±0,006 (1,23-1,28)	1,20±0,004 (1,18-1,22) **	1,16±0,006 (1,14-1,19) **	1,11±0,003 (1,09-1,12) **	1,10±0,006 (1,07-1,12) **	1,13±0,004 (1,11-1,15) **	1,14±0,007 (1,1-1,18) **
	МДА	1,12±0,004 (1,1-1,14)	1,10±0,006 (1,07-1,12) *	1,02±0,006 (1-1,05) **	1,01±0,003 (1-1,02) **	0,99±0,007 (0,96-1,02) **	1,02±0,005 (1-1,04) **	1,04±0,007 (1-1,07) **

Лобная кора	ДК	1,85±0,008 (1,8-1,88)	1,80±0,004 (1,78-1,82) **	1,69±0,005 (1,67-1,72) **	1,61±0,004 (1,58-1,62) **	1,60±0,005 (1,57-1,62) **	1,62±0,005 (1,6-1,64) **	1,64±0,006 (1,6-1,66) **
	ЛП	3,19±0,007 (3,16-3,22)	3,15±0,007 (3,11-3,18) **	3,13±0,006 (3,1-3,16) **	3,01±0,004 (3-3,04) **	3,02±0,004 (3-3,04) **	3,03±0,006 (3-3,06) **	3,03±0,006 (3-3,06) **
	МДА	2,39±0,007 (2,36-2,42)	2,38±0,004 (2,36-2,4)	2,22±0,004 (2,2-2,24) **	2,28±0,005 (2,25-2,3) **	2,20±0,006 (2,17-2,24) **	2,20±0,005 (2,18-2,22) **	2,20±0,010 (2,16-2,26) **
Кровь	ДК	1,89±0,018 (1,8-1,95)	1,79±0,005 (1,76-1,81) **	1,74±0,004 (1,72-1,75) **	1,69±0,011 (1,62-1,74) **	1,64±0,004 (1,62-1,66) **	1,64±0,006 (1,6-1,67) **	1,65±0,009 (1,6-1,69) **
	ЛП	3,13±0,019 (3,02-3,21)	3,17±0,004 (3,15-3,19) *	3,02±0,006 (3-3,05) **	2,90±0,005 (2,87-2,92) **	2,90±0,007 (2,86-2,94) **	2,90±0,007 (2,87-2,94) **	2,91±0,006 (2,88-2,94) **
	МДА	2,31±0,030 (2,18-2,48)	2,13±0,005 (2,11-2,15) **	2,09±0,006 (2,07-2,13) **	2,09±0,006 (2,07-2,12) **	2,07±0,006 (2,04-2,1) **	2,04±0,004 (2,02-2,06) **	2,04±0,007 (2-2,08) **

Примечание: правильность разницы с показателями интактной группы: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Ввиду вышеуказанного, в результате проведенных с использованием самых современных технологий исследований, учеными фармацевтами нашей Республики была определена острая токсичность биологически активной смеси, полученной из произрастающего в Азербайджане ясеня обыкновенного (*Fraxinus excelsior*). Установлено, что при внутрибрюшном введении в дозе до 1000 мг/кг токсические эффекты и смерть не возникают.

На втором этапе, на фоне исследования антиоксидантного действия биологически активной смеси была определена эффективная доза.

Материалы и методы исследований. Опыты проводились на 70 белых крысах двух полов весом 170–200 г, которые были выведены и находились на 14 дневном карантине в вивариуме Научно-исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета. Животных разделили на 7 групп, первая группа была контрольной, - остальные шесть групп были использованы для выявления эффективной дозы полученного из ясеня обыкновенного биологически активного вещества, путем увеличения его дозы и определения влияния на количество продуктов перекисного окисления липидов.

Для нейтрализации воздействия суточного ритма на ферментативную активность каждый день от 9⁰⁰ до 14⁰⁰ при комнатной температуре 22±1 °С в лаборатории через два часа после внутрибрюшного введения инъекции животных обезглавливали. После умерщвления и декапитации животных во льду вынимали мозг и отделяли гипоталамус, стриатум, лобную кору. Впоследствии отделенные структуры были размельчены в гомогенизаторе и при температуре 1 °С центрифугированы со скоростью 3000 оборот/мин. Для выделения среды добавили внутренний стандартный диоксибензиламин (ДОБА) 0,1Н HClO₄ 100 нг/мл. Полученный гомогенат был центрифугирован со скоростью 10000 оборот/мин в течение 10 минут. Полученный продукт был использован для выявления количества продуктов перекисного окисления липидов. При многих заболеваниях расстрой-

ства, происходящие в ферментативной системе организма, способствуют увеличению количества продуктов перекисного окисления липидов [5;12].

Для выявления количества продуктов перекисного окисления липидов в тканях животных, подсчитали первичные продукты – диеновые конъюгаты, затем отсроченные продукты – липидные гидропероксиды, и в конце - конечные продукты - количество малоновых диальдегидов [5;12]. В течение проведения исследований полученные цифры с учетом современных требований были статистически обработаны, полученные результаты групповых исследований были введены в вариационные ряды. Для каждой группы было выявлено средний математический предел (M), его стандартная ошибка (m), а также максимальный (max) и минимальный (min) предел рядов.

Все расчеты проводились в программе EXCEL и результаты представлены в таблице [3].

Полученные результаты и обсуждения. На первом этапе исследования после введения внутрибрюшной инъекции биологически активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного белым крысам начиная с дозы 50 мг/кг и выше, через два часа животные декапитировались. После измельчения в гомогенизаторе частей головного мозга - гипоталамуса, стриатума и лобной коры, сравнительно в тканях головного мозга и в крови было выявлено количество продуктов перекисного окисления липидов - диеновые конъюгаты (ДК), липидные пероксиды (ЛП) и малоновые диальдегиды (МДА). В гомогенате, подготовленном из гипоталамуса контрольной группы животных количество ДК было равно 1,46±0,013, ЛП 1,67±0,033, МДА 1,35±0,017; в гомогенате, подготовленном из стриатума количество ДК было равно 1,24±0,008, ЛП 1,25±0,006, МДА 1,12±0,004; в гомогенате, подготовленном из лобной коры количество ДК было равно 1,85±0,008, ЛП 3,19±0,007, МДА 2,39±0,007. В периферической крови количество ДК было равно 1,89±0,018, ЛП 3,13±0,019, МДА 2,31±0,030. После введения внутрибрюшной инъекции белым крысам 50 мг/кг биологи-

чески активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного, количество продуктов перекисного окисления липидов в головном мозге и в крови изменилась нижеследующим образом. В гомогенате, изготовленном из гипоталамуса количество ДК возросло на 2,5% по сравнению с показателями в контрольной группе животных, в то время как количество ЛП статистически q -точностью на 9,3 %, количество МДА статистически q – точностью на 2,7 % убавилось. В гомогенате, изготовленном из полосатого тела количество ДК убавилось статистически q -точностью на 1,5 %, в то время как количество ЛП убавилось на 4,2% $p < 0,001$, а МДА - на 1,7% $p < 0,05$. В гомогенате, изготовленном из лобной коры количество ДК убавилось статистически q -точностью на 2,8 %, количество ЛП убавилось на 1,3% $p < 0,001$, МДА убавилось на 0,1%. При анализе крови также наблюдалось изменение в количестве продуктов окисления липидов. Так как в то время как количество ДК в крови убавилось на 5,6%, количество МДА – на 7,6% $p < 0,001$, количество ЛП возросло на 1,5% $p < 0,05$.

После введения внутрибрюшной инъекции белым крысам биологически активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного в дозе 100 мг/кг в структурах головного мозга и в крови декапитированных животных количество продуктов перекисного окисления липидов особенно убавилась, что доказало высокую перспективу продолжения проводимых исследований. Так как, после введения внутрибрюшной инъекции белым крысам 100 мг/кг биологически активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного в гомогенате, изготовленном из гипоталамуса количество ДК убавилось статистически q - точностью на 2,0 % по сравнению с показателями в контрольной группе животных, количество ЛП убавилось статистически точно на 9,8 %, количество МДА также убавилось на 4,7% $p < 0,01$. В гомогенате, изготовленном из стриатума, количество ДК убавилось со статистической точностью на 4,5%, количество ЛП - на 7,0%, количество МДА - на 8,7%. В гомогенате, изготовленном из лобной коры количество ДК, убавилось со статистической точностью на 8,4%, количество ЛП - на 1,9%, количество МДА - на 7,1%. Уменьшение количества продуктов перекисного окисления липидов также наблюдается в образце крови.

Использование биологически активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного, в дозе 200 мг/кг привело к еще большему уменьшению со статистической точностью количества продуктов перекисного окисления липидов (ДК, ЛП, МДА) как в гомогенатах изготовленных из гипоталамуса, полосатого тела и лобной коры, и в дозе 100 мг/кг также и в периферической крови.

Внутрибрюшная инъекция биологически активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного, в дозе 300 мг/кг привело к значительному уменьшению количества продуктов перекисного окисления липидов в структурах головного мозга. Так в гомогенате, изготовленном из гипоталамуса по сравнению с показателями в контрольной группе животных количество ДК убавилось на 11,2%, количество ЛП на 15,8

%, количество МДА на 12,4% $p < 0,001$. Также в гомогенате, изготовленном из полосатого тела количество ДК убавилось на 11,2%, количество ЛП на 12,2%, количество МДА на 11,2% $p < 0,001$. В гомогенате, изготовленном из лобной коры количество ДК убавилось на 13,6%, количество ЛП на 5,4%, количество МДА на 7,7% со статистической точностью. Идентичное уменьшение наблюдалось и в пробе крови.

Введение биологически активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного, в дозе 400 мг/кг с уменьшением количества продуктов перекисного окисления липидов и оказало также антиоксидантный эффект, предотвращающий повреждение и смерть клеток. Так биологически активная смесь в дозе 400 мг/кг уменьшила в гомогенате, изготовленной из гипоталамуса количество ДК на 11,1% по сравнению с показателями в контрольной группе животных, количество ЛП - на 16,8%, количество МДА - на 14,4% $p < 0,001$. Идентичное уменьшение наблюдается и в гомогенатах, изготовленных из полосатого тела и лобной коры. В гомогенате, изготовленном из полосатого тела количество ДК со статистической точностью убавилось на 9,5%, количество ЛП - на 9,8%, количество МДА - на 8,7%. В гомогенате, изготовленном из лобной коры количество ДК убавилось 12,4%, количество ЛП 4,9%, количество МДА 7,9% $p < 0,001$. При исследовании крови было выявлено, что количество ДК убавилось на 13,4%, количество ЛП – на 7,2%, количество МДА – на 11,6% $p < 0,001$.

Внутрибрюшинное введение биологически активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного, в дозе 500 мг/кг со статистической достоверностью уменьшило количество продуктов перекисного окисления липидов как в структурах головного мозга, так и в крови. Так со статистической точностью в гомогенате, изготовленном из гипоталамуса количество ДК убавилось на 10,7%, количество ЛП – на 15,7%, количество МДА – на 16,2%; в гомогенате, изготовленном из полосатого тела количество ДК убавилось на 10,3%, количество ЛП – на 8,6%, количество МДА - на 7,4%; в гомогенате, изготовленном из лобной коры количество ДК убавилось на 11,5%, количество ЛП – на 5%, количество МДА – на 7,6%; в крови количество ДК убавилось на 12,7%, количество ЛП - на 6,9%, количество МДА - на 11,6%

В результате проведенных исследований путем внутрибрюшинной инъекции белым крысам биологически активной смеси, полученной из ясеня обыкновенного в дозах от 50 мг/кг до 500 мг/кг, с последующим умерщвлением через 2 часа, декапитацией животных, отделением и гомогенизацией из структур мозга гипоталамуса, полосатого тела и лобной коры, определением количества продуктов перекисного окисления липидов – ДК, ЛП, МДА, было установлено, что самая эффективная антиоксидантная доза – это 300 мг/кг. Результаты проведенных исследований приведены в таблице. Принимая во внимание вышесказанное, в следующих этапах исследований будем применять биологически активную смесь, полученную из ясеня обыкновенного на экспериментальных животных в дозе 300 мг/кг.

Выводы:

1. В результате проведенных исследований, установлено, что богатая флаваноидами биологически активная смесь, полученная из ясеня обыкновенного, при инъекционном внутривенном введении белым крысам в дозах 50-500 мг/кг, сразу приводила к снижению продуктов перекисного окисления

липидов (ДК, ЛП, МДА) в гомогенатах структур головного мозга (гипоталамус, стриатум, лобная кора) и крови животных.

2. Лучший антиоксидантный эффект биологически активная смесь, полученная из ясеня обыкновенного, оказывает в дозе 300 мг/кг.

Список литературы

1. Александрова А. Е. // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2005. - Т.68(5). - С.72-78.
2. Алиев Н.Н. Лекарственные растения Азербайджана и фитотерапия. Баку. 1998. - 344 с.
3. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз. 1963. - 152 с.
4. Березов Т.Т., Маклецова М.Г., Сяткин С.П., Рихирева Г.Т., Куликова О.И., Коновалова Е.В., Федорова Т.Н. // Журнал неврология и психиатрия им. С.С.Корсакова. -2013. - №7. - С. 65-70.
5. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина. 1974. - 141 с.
6. Демиров И.А. Материалы по изучению и использованию лекарственных растений Азербайджана. Дисс. ... докт. Фарм.наук. Баку. 1970. - 310 с.
7. Демиров И.А., Исламова Н.А., Керимов Ю.Б., Махмудов Р.Б. Лекарственные растений Азербайджана. Баку. 1988. - 261 с.
8. Демиров И.А., Манафов А.Б., Исламова Н.А. Фармокорпорация. Баку. 1984. - 415 с.
9. Исаев Дж.И. Лекарственные растений флоры Азербайджана и их применение в производстве фитопрепаратов, Дисс. ... докт.фарм.наук. Баку. 2008). - 370 с.
10. Керимов Ю.Б. Фитохимические исследования некоторые лекарственные растений Азербайджана с целью использование их в медицине и пищевой промышленности, Дисс. ... докт.фарм.наук. Баку. 1988. - 320 с.
11. Мартинчик Э.А. Оценка уровня потребления флавоноидов отдельными группами населения Российской Федерации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2007. - 131 с.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина. 2005. - 832 с.
13. Уткина Е.А. Зависимость антиоксидантной активности флавоноидов от физико-химических характеристик в различных системах: Автореф. дисс. ... канд.мед. наук. 2005. - 114 с.
14. Duthie G., Crozier A. // Curr Opin Lipidol. - 2000. -V.11. - P. 43-47.
15. Freedman J.E., Parker C.L., Li L. et al. // Circulation. -2001. - V.103. - P. 2792-279.
16. Havsteen B.H. // Pharmac Ther. - 2002. -V. 96. -N 2-3. - P. 67-202.
17. Kinoshita T., Lepp Z., Chuman H. // J. Med. Inv. - 2005. - V.52. - Suppl: 291:2.
18. Nijveldt R.J., Van Nood E., van Hoorn D.E.C. et al. // Am J Clin Nutr. - 2001. - V.74. - P. 418-425.