УДК 616-092.4:615.32:615.276
DOI: 10.14739/2310-1237.2020.1.203844

Review

Патофізіологічне обґрунтування ефективності застосування кверцетину в терапії коронавірусної хвороби (COVID-19)

І. А. Зупанець*[A,E,F], С. К. Шебеко[C,E], Н. П. Безугла[B,D], І. А. Отрішко[B,C]

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Зважаючи на відсутність ефективної та безпечної терапії хворих на COVID-19, пошук нових методів лікування – найбільш актуальна тема в медицині та фармації. Висока летальність (7,1 %) внаслідок розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, який зумовлений цитокіновим штормом, диктують необхідність розробки нових підходів до впливу на різноманітні патогенетичні ланки захворювання в комплексній терапії таких хворих.

В огляді узагальнили результати експериментальних і клінічних досліджень щодо вивчення фармакологічних властивостей кверцетину (механізмів дії, фармакологічних ефектів) і лікарських препаратів, що його містять, – Квертину та Корвітину (пероральна та парентеральна лікарські форми), які наявні на фармацевтичному ринку України.

Результати численних досліджень свідчать, що кверцетин має (серед інших) високу протизапальну активність, противірусну, мембраностабілізувальну, імуномодулювальну й антиоксидантну дії. Механізми реалізації цих фармакологічних ефектів добре вивчені та зумовлюють можливість застосування кверцетину як патогенетичної терапії (вплив на різні ланки патогенезу) у хворих на коронавірусну інфекцію. Це диктує необхідність здійснення відповідних клінічних випробувань цих препаратів для профілактики інфікування та лікування коронавірусної інфекції. Результати клінічних випробувань можуть стати інноваційною стратегією в лікуванні хворих на COVID-19.

Ключові слова:
Квертин, Корвітин, кверцетин, цитокіновий шторм.

Патологія. 2020. Т. 17, № 1(48). С. 93-101

***E-mail:**
clinpharm@nuph.edu.ua

Pathophysiological substantiation of the effectiveness of quercetine use in coronavirus disease (COVID-19) therapy

I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, N. P. Bezugla, I. A. Otrishko

In the absence of effective and safety therapy for COVID-19 patients, today the search for new methods of treatment is the most actual topic in medicine and pharmacy. High mortality (7.1 %) due to the development of acute respiratory distress-syndrome, which is caused by cytokine storm, dictate the need to develop a new approaches to the influence on a various pathogenetic links of the disease in the complex therapy of such patients.

This review summarizes the data of experimental and clinical studies of the pharmacological properties of quercetin (mechanisms of action, pharmacological effects) and quercetin-containing drugs Quertin and Corvitin (oral and parenteral dosage forms), which are presented on the pharmaceutical market of Ukraine.

The results of numerous studies indicate that quercetin has (among others) high anti-inflammatory, antiviral, membrane-stabilizing, immunomodulating and antioxidant effects. The mechanisms for the realization of these pharmacological effects are well studied and make it possible to use quercetin as a pathogenetic therapy (effect on the various pathogenesis links) in patients with coronavirus infection. This dictates the need for the conducting of appropriate clinical trials of these drugs for the prevention and treatment of coronary infection. Clinical trials results may be an innovative strategy in the treatment of COVID-19 patients.

Key words:
Quertin, Corvitin, quercetin, cytokine storm.

Pathologia 2020; 17 (1), 93-101

Патофизиологические обоснование эффективности применения кверцетина в терапии коронавирусной болезни (COVID-19)

И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, Н. П. Безуглая, И. А. Отришко

При отсутствии эффективной и безопасной терапии больных с COVID-19 поиск новых методов лечения – наиболее актуальная тема в медицине и фармации. Высокая летальность (7,1 %) вследствие развития острого респираторного дистресс-синдрома, который обусловлен цитокиновым штормом, диктуют необходимость разработки новых подходов к влиянию на различные патогенетические звенья заболевания в комплексной терапии таких больных.

В обзоре обобщены данные экспериментальных и клинических исследований по изучению фармакологических свойств кверцетина (механизмов действия, фармакологических эффектов) и кверцетинсодержащих лекарственных препаратов Квертин и Корвитин (пероральная и парентеральная лекарственные формы), которые представлены на фармацевтическом рынке Украины.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что кверцетин обладает (среди прочих) высокой противовоспалительной активностью, противовирусным, мембраностабилизирующим, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Механизмы реализации этих фармакологических эффектов хорошо изучены и обусловливают

Ключевые слова:
Квертин, Корвитин, кверцетин, цитокиновый шторм.

Патология. 2020. Т. 17, № 1(48). С. 93-101

возможность применения кверцетина в качестве патогенетической терапии (влияние на различные звенья патогенеза) у больных коронавирусной инфекцией. Это диктует необходимость проведения соответствующих клинических испытаний этих препаратов для профилактики инфицирования и для лечения коронавирусной инфекции. Результаты клинических испытаний могут стать инновационной стратегией в лечении больных COVID-19.

Нині найважливішою медико-соціальною проблемою в усьому світі стала пандемія коронавірусної інфекції (COVID-19) – наслідки для суспільства, системи охорони здоров'я та для світової економіки непередбачувані та катастрофічні. За офіційною статистикою, станом на 30.04.2020 р. смертельні випадки COVID-19 становлять 7,1 %, а з-поміж тих, хто нині хворіють, 54 599 пацієнтів перебувають у критичному стані. У зв'язку з COVID-19 ВООЗ оголосила надзвичайну ситуацію в галузі суспільної охорони здоров'я.

Коронавірусна хвороба асоціюється з вираженим запальним процесом, зокрема цитокіновим штормом [1–3].

Останнім часом усе більше уваги вчені приділяють ролі імунозапальних механізмів у патогенезі COVID-19, особливо під час вивчення механізмів розвитку ускладнень цієї патології, найнебезпечнішим серед яких є гострий респіраторний дистрес-синдром [2], який розвивається у 15–33 % хворих. Вважають, що однією з головних ланок його патогенезу є каскад цитокінових реакцій (гіперцитокінемія – IL1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-17, IFNγ, G-CSF, MCP1, TNFα тощо) [2-4], який умовно називають «цитокіновим штормом», виникає в організмі хворого внаслідок надлишкової активності нейрофілів та їхньої здатності утворювати позаклітинні нейтрофільні пастки (NETs) [5]. У зв'язку з цим виникає логічне питання щодо ролі ейкозаноїдів у патогенезі COVID-19, що відіграють роль медіаторів запальної реакції та нерозривно пов'язані з сигнальними каскадами, що реалізуються завдяки цитокінам та іншим сигнальним молекулам. Припускають, що ейкозаноїди, особливо простагландин E_2, виконують одну з провідних функцій у розвитку імунозапальних і запально-деструктивних процесів при COVID-19 [6].

Отже, перспективним нині є кверцетин як біологічно активна речовина природного походження, що здатна чинити неспецифічний багатогранний комплексний вплив на запально-деструктивні процеси в організмі, пригнічуючи активність вільних радикалів, ейкозаноїдів, цитокінів та інших речовин, які беруть участь у розвитку прозапальних сигнальних каскадів [7–9].

Найвідомішим фармакологічним ефектом кверцетину є антиоксидантний, який реалізується через здатність поглинати супероксидні радикали, синглетний кисень, інгібувати утворення ліпідних пероксидних радикалів [10] завдяки особливостям хімічної будови його молекули [11]. Але все більше уваги кверцетин привертає як протизапальний засіб з альтернативним механізмом дії. Незважаючи на те, що він здатний пригнічувати біотрансформацію арахідонової кислоти за обома відомими механізмами – циклооксигеназним і ліпооксигеназним [12,13], переважний інгібувальний вплив кверцетин, безумовно, чинить саме на 5-ліпооксигеназу та синтез лейкотриєнів [14].

Експериментально виявлено: кверцетин може безпосередньо пригнічувати основні медіатори запалення, перешкоджаючи секреції гістаміну й активності алоантиген-специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, інтерлейкіну IL-8 і фактора некрозу пухлини (TNF-α) [15]. Високу антигістамінну активність кверцетину підтверджено клінічно [16]. Кверцетин може взаємодіяти з системою поліфосфоїнозитидів, що мобілізують кальцій, та іншими елементами цього сигнального каскаду. Це модулює безліч внутрішньоклітинних реакцій, включаючи утворення та секрецію медіаторів запалення, процеси згортання крові, скорочення гладкої мускулатури, деякі імунні реакції тощо [17]. У доклінічних дослідженнях in vitro кверцетин показав суттєве зниження рівня маркерів запалення, як-от NO-синтаза, ЦОГ-2 та С-реактивний протеїн у культурі клітин гепатоцитів людини [18]. Протизапальні властивості кверцетину підтверджено також на моделях ад'ювантного артриту у гризунів [19,20].

Дуже багато експериментальних досліджень присвячені вивченню впливу кверцетину на прозапальну експресію цитокінів, що включають, передусім, IL-1β, TNF-α та IL-6. У дослідженні [21] доведено: кверцетин за умов фебрильних судом на тлі пренатального стресу в щурів зменшував рівень прозапальних цитокінів (IL-6, IL1β, TNF-α) та збільшував рівень протизапальних (саме IL-10) цитокінів, а отже показав нейропротекторну активність (протизапальну, протисудомну, протистресову).

В іншому дослідженні [22] автори визначили високий потенціал флавоноїдів, зокрема кверцетину, під час лікування хронічних запальних і незапальних захворювань. Доведено, що флавоноїди зменшують експресію IL-6, IL-8, IL1β, TNF-α як основних прозапальних і добре вивчених цитокінів.

Проаналізувавши результати дослідження [23], з'ясували: кверцетин істотно інгібує продукцію TNF-α залежно від дози. Отримані результати є доказом протизапальних ефектів кверцетину, що опосередковуються інгібуванням прозапального цитокіну TNF-α за допомогою модуляції NF-κβ1 та Iκβ.

Отже, кверцетин можна вважати перспективним під час лікування алергічної патології, хронічних запальних (у тому числі автоімунних) і незапальних (хвороба Альцгеймера) захворювань.

Одним з особливих ефектів кверцетину є його захисна дія на ендотелій судин, що має важливе значення при COVID-19, оскільки при цій патології неминуче розвивається ендотеліальна дисфункція [24]. У багатьох експериментальних дослідженнях доведено, що кверцетин може відновлювати порушення функції судинного ендотелію шляхом посилення активності ендотеліальної NO-синтази, підвищення вмісту простагландину F_2 та NO у крові [25,26] внаслідок впливу на NO-гуанілілциклазний каскад, гіперполяризаційний фактор ендотелію й зниження вмісту ендотеліну-1 [27], через зниження ушкоджувального впливу з боку ангіотензину II й пов'язаної з цим продукції супероксидних радикалів [28], а також завдяки відновленню балансу

в системі NO, NO-синтаз і супероксиду [29]. Важливо також, що кверцетин захищає ендотеліальні клітини від апоптозу [27].

У низці досліджень показано, що кверцетин може діяти як артеріальний вазодилятатор, зокрема у коронарних артеріях, підвищуючи рівень цАМФ в ендотеліальних клітинах та інгібуючи агрегацію тромбоцитів [30–32]. До того ж, його антиагрегантний ефект, можливо, зумовлений інгібуванням утворення тромбоксану A_2 у тромбоцитах і паралельно блокадою відповідних рецепторів. Зниження синтезу тромбоксану викликане, ймовірно, пригніченням активності циклооксигенази [33–35].

Флавоноїди вже давно викликали науковий інтерес як противірусні засоби – у низці досліджень вони показали інгібувальний вплив на протеази різних типів коронавірусів. У деяких експериментах доведено інгібувальний вплив флавоноїдів, включаючи кверцетин, щодо 3С-подібної протеази (3CLpro) та папаїноподібної протеази (PLpro), які беруть участь у процесі протеолізу, а отже, є важливими для інфікування та репродукції SARS-CoV-2 [36–46].

В in vitro дослідженнях кверцетину визначили його ефективність (інгібуванням зворотної транскриптази) щодо багатьох вірусів, зокрема вірусу імунодефіциту людини й інших ретровірусів, вірусу герпесу I типу, вірусу поліомієліту I типу, вірусу парагрипу III типу, респіраторно-синцитіального вірусу та вірусу гепатиту С. Так, результати доклінічних досліджень Wong et al. (2017) на приматах свідчать про ефективність застосування кверцетину у випадку інфікування вірусом Зіка [47]. У дослідженні Yao et al. (2018) виявили активність кверцетину щодо ентеровірусу-71 [48].

Експериментальні дослідження показали також противірусний потенціал кверцетину проти SARS-CoV-2 [35,49]. З'ясували, що кверцетин інгібує трипсиноподібні серинові протеїнази в мікромолярних концентраціях шляхом зв'язування двома сусідніми фенольними гідроксильними групами з амінокислотними залишками каталітичного центру протеази, зокрема з каталітично важливим залишком глутамінової кислоти, що є характерною ознакою протеаз більшості вірусів.

Враховуючи належність SARS-CoV-2 до родини коронавірусів, що викликають різноманітні захворювання дихальної системи, активність кверцетину протестована щодо інших вірусів цієї родини. Так, дослідження Yi et al. (2004) показало, що кверцетин блокує надходження у клітину іншого коронавірусу, що зумовлює гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ) [36]. Дослідження Nguyen et al. (2012) також підтвердило противірусну активність кверцетину [40].

Отже, численними експериментальними дослідженнями доведена противірусна активність кверцетину, його позитивний вплив на різноманітні патогенетичні ланки різних патологічних станів, зокрема в патогенезі інфекційного процесу. Крім того, кверцетин має так звану органопротекторну активність.

Щодо актуальності пошуку нових методів профілактики та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому при COVID-19, викликає інтерес захисний вплив кверцетину щодо дихальної системи й, особливо, легеневої тканини. У дослідженні Kumar et al. (2005) виявлено, що кверцетин відновлював концентрацію багатьох антиоксидантів (каталаза, глутатіондисмутаза, супероксиддисмутаза) в легенях лабораторних гризунів, які були заражені вірусом грипу А [50].

Застосування кверцетину в комплексі зі стандартною схемою лікування пневмонії істотно поліпшувало результати лікування дітей, знижуючи показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації, а також підвищення активності антиоксидантної системи [51]. Включення кверцетину до складу комплексної терапії дало можливість знизити тривалість основних клінічних проявів пневмонії в дітей, зокрема ознак дихальної недостатності [52]. Доцільність застосування кверцетину показана також у пацієнтів із загостренням бронхіальної астми на тлі посиленої базисної та противірусної терапії [53].

У пошуку науково обґрунтованих методів лікування сьогодення диктує необхідність здійснення клінічних випробувань (КВ) щодо вивчення ефективності та безпеки не тільки лікарських засобів (ЛЗ) етіотропної (саме противірусних ЛЗ), профілактичної (розробка вакцини) терапії, але й патогенетичної (впливу на ЦШ тощо) терапії. Нині в пошуках надійних методів лікування та профілактики COVID-19 здійснюють понад 20 клінічних випробувань у різних кранах (США, Бразилія, КНР, Велика Британія тощо).

Інтерес до кверцетину як засобу профілактики та лікування COVID-19 при чималій гостроті цієї проблеми вже знайшов відгук у багатьох фахівців.

Зокрема, доктор P. Marik рекомендує оновлений (від 15 квітня 2020 р.) протокол терапії для пацієнтів із COVID-19 «Critical Care COVID-19 Management Protocol» (evmc.edu/covidcare) [54]. Так, для зниження важкості захворювання в особливо вразливих осіб (віком понад 60 років), а також для пацієнтів із легкою симптоматикою для профілактики та лікування запропоновано застосовувати комбінацію кверцетину та вітаміну С по 250–500 мг двічі на день. Одночасне застосування кверцетину з вітаміном С викликає науково-практичний інтерес. Поєднання цих засобів може сприяти посиленню антивірусної дії кверцетину. Підставою для такого припущення є дослідження про те, що комбінація 500 мг кверцетину та 250 мг вітаміну С знижувала пошкодження клітин, а також зменшувала вміст маркерів запалення [55].

Застосування кверцетину в лікуванні хворих на COVID-19 планується також у дослідженні канадських учених Chrétien і Mbikay (2020), які мають великий досвід досліджень впливу кверцетину на процеси лікування гострих респіраторних інфекцій на тваринних моделях. За протоколом, який розробили, планується застосовувати дієтичну добавку кверцетину в дозі 500 мг протягом усього періоду лікування за участю 1000 хворих [56]. Важливим аспектом є те, що, оскільки FDA затвердив кверцетин як безпечну для споживання людиною речовину, стає не актуальним доказ безпеки в умовах експерименту. Отже, кверцетин є доступним для лікування. Передбачається, що застосування кверцетину в лікуванні COVID-19 матиме вагомі фармакоекономічні переваги, оскільки вартість

такого лікування складатиме 2 долари на добу на одного пацієнта.

Уводячи кверцетин у протоколи медикаментозного забезпечення при COVID-19, слід брати до уваги, що при доволі глибокому вивчені антивірусної дії (рино- та ентеровіруси, вірус гепатиту С, віруси грипу, віруси Зіка та Менго) [57–65], він характеризується безперечно високим потенціалом антиоксидантної, антигіпоксичної, протизапальної, імуномодулювальної, кардіо-, нефро- та гепатопротекторної активності [66–67].

Протягом багатьох десятиріч в Україні здійснювали дослідження з розроблення та фармакологічного вивчення лікарських препаратів, що містять кверцетин у різних лікарських формах (внутрішнє й парентеральне застосування). Нині на вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстровані 2 лікарські препарати виробництва ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ»: Квертин (таблетки жувальні по 40 мг) і Корвітин (ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 0,5 г), – застосування яких у протоколах лікування COVID-19 при сучасному стані цієї проблеми в Україні може мати статус питання національної безпеки.

Препарат Квертин у формі жувальних таблеток має суттєві переваги над іншими відомими у світі кверцетин-вмісними препаратами та дієтичними добавками за показниками фармакокінетики. Завдяки застосуванню особливого складу допоміжних речовин, що містить модифікатор розчинності пектин, вдалося суттєво поліпшити показники біодоступності кверцетину. Протягом експериментального дослідження фармакокінетики Квертину показано збільшення біодоступності кверцетину вдесятеро порівняно з нативною субстанцією [68].

Зважаючи на ускладнення з боку серцево-судинної системи, спричинені впливом як самого коронавірусу, так і препаратів, які застосовують під час лікування COVID-19 [1–3], актуальними є дані про кардіопротекторний вплив Квертину, що отримані в низці доклінічних досліджень.

У комплексному дослідженні ефективності Квертину для запобігання гіпертрофії та ремоделювання міокарда різного ґенезу в щурів встановлено, що застосування препарату поліпшувало гемодинамічні параметри, зменшувало виразність фібротичних змін у міокарді; це свідчить про його кардіопротекторну дію [69]. Експериментальна терапія Квертином при ізопротеренол-індукованому ушкодженні міокарда сприяла зменшенню масового коефіцієнта серця тварин і суттєво запобігала розвитку як дифузних інтерстиціальних, так і осередкових фібротичних процесів у міокарді. На моделі доксорубіцинової кардіоміопатії встановили, що Квертин стабілізує функціональні показники міокарда та чинить виразний антиоксидантний ефект, про що свідчило підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту та зниження продуктів ліпопероксидації [70].

Враховуючи побічні ефекти, що мають місце під час хіміотерапії COVID-19, пов'язані з застосуванням хлорохіну, антивірусних препаратів фавіпіравіру та ремдесивіру, які проявляють доволі сильну гепатотоксичність, застосування Квертину є доцільним, зважаючи на його гепатопротекторну дію. Це також підтверджено під час експерименту [71].

До факторів ризику при захворюванні на COVID-19 належить також цукровий діабет і патології нирок. У дослідженні впливу Квертину на метаболічний синдром у щурів, індукований високофруктозною дієтою, встановлено: під його впливом відбувається гальмування розвитку інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів [72]. Нефропротекторна дія Квертину підтверджена в експериментальних дослідженнях за умов розвитку уражень нирок різної етіології, де він мав позитивний вплив на показники структурно-функціонального стану нирок, сприяв нормалізації видільної функції нирок та азотистого обміну й чинив антиоксидантну дію [73–75].

Останні дані вказують також на нейротоксичний вплив SARS-CoV-2, який проявляється як гострий респіраторний дистрес-синдрома внаслідок токсичного пошкодження стовбура мозку, що призводить до розладу кардіореспіраторного центру [1]. Церебропротекторний вплив препаратів кверцетину доведено на моделі підгострої нелетальної ішемії мозку в щурів, який визначили за нормалізацією рухово-дослідницької активності, підвищенням фізичної витривалості та зменшенням інтенсивності вільно-радикального окиснення у структурах мозкових тканин [76].

Препарат Квертин також має протизапальні властивості. В дослідженні на мишах на моделі гострого асептичного запалення, що викликане різними флогогенами, Квертин показав антиексудативний ефект різного ступеня вираженості залежно від використаної моделі та механізмів запальної реакції, що зумовлюють її розвиток [77].

В експериментальних і клінічних дослідженнях доведено високу безпеку Квертину. Він показав відсутність побічних ефектів і хорошу переносність у здорових добровольців [67]. Показник $ЛД_{50}$ при внутрішньошлунковому введенні препарату в мишей перевищував 5000 мг/кг, у щурів – 10000 мг/кг, що дало можливість класифікувати Квертин як практично нетоксичну речовину [77].

Для Корвітину, який є ліофілізованим порошком для ін'єкцій, притаманні всі фармакологічні ефекти Квертину, але при більшому рівні ефективності, що зумовлено стовідсотковою біодоступністю на тлі хорошої переносності в пацієнтів [67,68]. Фармакокінетичні властивості Корвітину ретельно вивчили у клінічних дослідженнях. Доведено, що цей препарат за умов внутрішньовенного застосування дає можливість швидко створити надвисокі концентрації кверцетину та його біоактивного метаболіту ізорамнетину в крові, які утримуються протягом достатньо тривалого часу для такого шляху введення, оскільки $T_{1/2}$ становить близько 7 год [78]. Завдяки цим унікальним особливостям Корвітин має чималі можливості для застосування у разі необхідності терапії хворих у важкому та критичному стані.

Фармакокінетичні параметри Квертину вивчили під час клінічного випробування за участю здорових добровольців із різними режимами дозування. З'ясували концентрації кверцетину та ізорамнетину при прийманні різних доз, що стало підґрунтям для розроблення рекомендацій щодо режиму дозування.

Багаторічні клінічні дослідження Корвітину в лікуванні гострого інфаркту міокарда дали змогу визначити доцільні умови його ефективного клінічного застосування, наблизитися до розуміння механізмів фармакологічної дії та розробити стратегічні підходи до лікування основного захворювання та патологічних станів, близьких за етіопатогенезом [79,80].

Кардіопротекторна дія Корвітину проявляється багатьма позитивними ефектами. З-поміж них особливо значущими є обмеження зони некрозу міокарда, запобігання його реперфузійного ушкодження, антиаритмічна, антиішемічна, антитромботична дія, які встановлені під час лікування гострого коронарного синдрому, гострого інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності [79–81].

За інструкцією до медичного застосування, показаннями до застосування Корвітину є гостре порушення коронарного кровообігу, інфаркт міокарда, серцева недостатність, порушення церебральної гемодинаміки. Крім того, Корвітин є перспективним засобом для оптимізації медикаментозної терапії патології нирок, що підтверджено в низці експериментальних досліджень, в яких доведено нефропротекторну й гіпоазотемічну дію препарату при гострій та хронічній нирковій недостатності, а також хронічному гломерулонефриті [73–75]. Як і Квертин, за токсикологічними характеристиками Корвітин є препаратом, який майже не токсичний для організму людини, оскільки експериментально визначений показник $ЛД_{50}$ перевищує 5000 мг/кг при внутрішньоочеревинному введенні в щурів [82].

Це зумовлює доцільність застосування Корвітину у хворих на COVID-19 для лікування ускладнень з боку серцево-судинної, центральної нервової та інших систем та органів, що набуває особливої актуальності у хворих груп ризику, похилого віку, які характеризуються поліморбідністю та коморбідністю.

Висновки

1. Лікарські препарати, що містять кверцетин, із великим досвідом застосування у клінічній практиці та добре вивченим профілем безпеки – Квертин і Корвітин – є перспективними засобами для профілактики інфікування та лікування (у складі комбінованої терапії) хворих на COVID-19.

2. Доцільним є здійснення в Україні клінічних випробувань із застосуванням Квертину та Корвітину для обґрунтування застосування Квертину для профілактики інфікування коронавірусом та лікування легких форм коронавірусної хвороби в пацієнтів, які не належить до груп ризику, та медичного персоналу, а Корвітину – у лікуванні COVID-19 середнього та тяжкого ступенів.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Подяка
Автори відзначають великий внесок у розробку кверцитину видатного вченого, академіка НАН України О. О. Мойбенка.

Надійшла до редакції / Received: 04.05.2020
Після доопрацювання / Revised: 06.05.2020
Прийнято до друку / Accepted: 07.05.2020

Відомості про авторів:
Зупанець І. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-1253-9217
Шебеко С. К., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9350-7588
Безугла Н. П., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6420-2547
Отрішко І. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9089-8576

Information about authors:
Zupanets I. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Shebeko S. K., PhD in Farmacy, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Bezugla N. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Otrishko I. A., PhD in Farmacy, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:
Зупанец И. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Шебеко С. К., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Безуглая Н. П., канд. мед. наук, доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Отришко И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Список літератури

[1] Behrens E. M., Koretzky, G. A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis & Rheumatology.* 2017. Vol. 69. Issue 6. P. 1135-1143. https://doi.org/10.1002/art.40071
[2] Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome / M. J. D. Griffiths et al. *BMJ Open Respiratory Research.* 2019. Vol. 6. Issue 1. P. e000420. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420
[3] Into the Eye of the Cytokine Storm / J. R. Tisoncik et al. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2012. Vol. 76. Issue 1. P. 16-32. https://doi.org/10.1128/mmbr.05015-11
[4] Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei, China / Z. Zhao et al. *MedRxiv.* 06 March 2020. https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029785
[5] Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B. J. Barnes et al. *Journal of Experimental Medicine.* 2020. Vol. 217. Issue 6. P. e20200652. https://doi.org/10.1084/jem.20200652
[6] Hypothesis: mPGES-1-Derived Prostaglandin E2, a So Far Missing Link in COVID-19 Pathophysiology? / J. Smeitink et al. *Preprints.* 2020. P. 2020040180. https://doi.org/10.20944/preprints202004.0180.v1
[7] Parasuraman S., Anand David A., Arulmoli, R. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Reviews.* 2016. Vol. 10. Issue 20. P. 84-89. https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044
[8] Rana A. C., Gulliya B. Chemistry and Pharmacology of Flavonoids- A Review. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research.* 2019. Vol. 53. Issue 1. P. 8-20. https://doi.org/10.5530/ijper.53.1.3

[9] Lakhanpal P., Rai D. K. Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*. 2007. Vol. 2. Issue 2. P. 20-35. https://doi.org/10.4314/ijmu.v2i2.39851

[10] M. Zhang et al. Antioxidant Properties of Quercetin. *Oxygen Transport to Tissue XXXII* / eds. J. LaManna, M. Puchowicz, K. Xu, D. Harrison, D. Bruley. Vol. 701. Boston, MA : Springer US, 2011. P. 283-289. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4_38

[11] Ozgen S., Kilinc O. K., Selamoğlu Z. Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review. *Turkish Journal of Agriculture – Food Science and Technology.* 2016. Vol. 4. Issue 12. P. 1134-1138. https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069

[12] Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling / X. Xiao et al. *PLOS ONE*. 2011. Vol. 6. Issue 8. P. e22934. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022934

[13] Quercetin May Suppress Rat Aberrant Crypt Foci Formation by Suppressing Inflammatory Mediators That Influence Proliferation and Apoptosis / C. A. Warren et al. *The Journal of Nutrition*. 2008. Vol. 139. Issue 1. P. 101-105. https://doi.org/10.3945/jn.108.096271

[14] Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцетин, корвитин, квертин : монография / Н. П. Максютина и др. Киев : Наукова думка, 2012. 274 с.

[15] Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response / J. Mlcek, T. Jurikova, S. Skrovankova, J. Sochor. *Molecules.* 2016. Vol. 21. Issue 5. P. 623. https://doi.org/10.3390/molecules21050623

[16] Quercetin Is More Effective than Cromolyn in Blocking Human Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans / Z. Weng et al. *PLOS ONE*. 2012. Vol. 7. Issue 3. P. e33805. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033805

[17] Dual Roles of Quercetin in Platelets: Phosphoinositide-3-Kinase and MAP Kinases Inhibition, and cAMP-Dependent Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Stimulation / W. J. Oh et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012. Vol. 2012. P. 485262. https://doi.org/10.1155/2012/485262

[18] The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells / V. García-Mediavilla et al. *European Journal of Pharmacology.* 2007. Vol. 557. Issue 2-3. P. 221-229. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.014

[19] Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat / T. Guardia, A. E. Rotelli, A. O. Juarez, L. E. Pelzer. *Il Farmaco.* 2001. Vol. 56. Issue 9. P. 683-687. https://doi.org/10.1016/s0014-827x(01)01111-9

[20] Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators / M. Mamani-Matsuda et al. *Biochemical Pharmacology.* 2006. Vol. 72. Issue 10. P. 1304-1310. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.08.001

[21] Mkhize N. V. P., Qulu L., Mabandla M. V. The Effect of Quercetin on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in a Prenatally Stressed Rat Model of Febrile Seizures. *Journal of Experimental Neuroscience.* 2017. Vol. 11. https://doi.org/10.1177/1179069517704668

[22] Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases / N. Leyva-López, E. Gutierrez-Grijalva, D. Ambriz-Perez, J. Heredia. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016. Vol. 17. Issue 6. P. 921. https://doi.org/10.3390/ijms17060921

[23] The Flavonoid Quercetin Inhibits Proinflammatory Cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) Gene Expression in Normal Peripheral Blood Mononuclear Cells via Modulation of the NF-κβ System / M. P. Nair et al. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2006. Vol. 13. Issue 3. P. 319-328. https://doi.org/10.1128/cvi.13.3.319-328.2006

[24] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *The Lancet.* 2020. Vol. 395. Issue 10234. P. 1417-1418. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

[25] Dietary quercetin attenuates oxidant-induced endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice fed a high-fat diet: A critical role for heme oxygenase-1 / Y. Shen et al. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013. Vol. 65. P. 908-915. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.185

[26] Effect of quercetin on metallothionein, nitric oxide synthases and cyclooxygenase-2 expression on experimental chronic cadmium nephrotoxicity in rats / A. I. Morales et al. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2006. Vol. 210. Issue 1-2. P. 128-135. https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.09.006

[27] Perez-Vizcaino F., Duarte J., Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: Effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radical Research.* 2006. Vol. 40. Issue 10. P. 1054-1065. https://doi.org/10.1080/10715760600823128

[28] Quercetin and Isorhamnetin Prevent Endothelial Dysfunction, Superoxide Production, and Overexpression of p47phox Induced by Angiotensin II in Rat Aorta / M. Sanchez et al. *The Journal of Nutrition*. 2007. Vol. 137. Issue 4. P. 910-915. https://doi.org/10.1093/jn/137.4.910

[29] The dietary flavonoid quercetin modulates endothelial nitric oxide:superoxide imbalance via expression changes in p47phox under hypertensive conditions in vitro / H. Jones et al. *Heart.* 2014. Vol. 100. Suppl. 4. P. A3-A4. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306916.9

[30] Flavonoids inhibit the platelet TxA_2 signalling pathway and antagonize TxA_2 receptors (TP) in platelets and smooth muscle cells / J. A.Guerrero et al. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2007. Vol. 64. Issue 2. P. 133-144. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02881.x

[31] Quercetin inhibits collagen-stimulated platelet activation through inhibition of multiple components of the glycoprotein VI signaling pathway / G. P. Hubbard et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2003. Vol. 1. Issue 5. P. 1079-1088. https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00212.x

[32] Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans / G. P. Hubbard, S. Wolffram, J. A. Lovegrove, J. M. Gibbins. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004. Vol. 2. Issue 12. P. 2138-2145. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.01067.x

[33] Mardla V., Kobzar G., Samel N. Potentiation of antiaggregating effect of prostaglandins by α-tocopherol and quercetin. *Platelets.* 2004. Vol. 15. Issue 5. P. 319-324. https://doi.org/10.1080/09537100410001710263

[34] Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor / J. A.Guerrero et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005. Vol. 3. Issue 2. P. 369-376. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.01099.x

[35] Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (M^{pro}) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints.* P. 2020030226. https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1

[36] Small Molecules Blocking the Entry of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus into Host Cells / L. Yi et al. *Journal of Virology.* 2004. Vol. 78. Issue 20. P. 11334-11339. https://doi.org/10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004

[37] Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids / S. Jo, S. Kim, D. H. Shin, M.-S. Kim. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2020. Vol. 35. Issue 1. P. 145-151. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690480

[38] A study on anti-SARS-CoV 3CL protein of flavonoids from litchi chinensis sonn core / S.-J.Gong et al. *Chinese Pharmacological Bulletin.* 2008. Vol. 24. P. 699-700.

[39] Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of Isatis indigotica root and plant-derived phenolic compounds / C.-W. Lin et al. *Antiviral Research.* 2005. Vol. 68. Issue 1. P. 36-42. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.07.002

[40] Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in Pichia pastoris / T. T. H. Nguyen et al. *Biotechnology Letters.* 2012. Vol. 34. Issue 5. P. 831-838. https://doi.org/10.1007/s10529-011-0845-8

[41] Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors / S. Jo et al. *Chemical Biology & Drug Design.* 2019. Vol. 94. Issue 6. P. 2023-2030. https://doi.org/10.1111/cbdd.13604

[42] Quercetin, Inflammation and Immunity / Y. Li et al. *Nutrients.* 2016. Vol. 8. Issue 3. P. 167. https://doi.org/10.3390/nu8030167

[43] Alrawaiq N. S., Abdullah A. A Review of Flavonoid Quercetin: Metabolism, Bioactivity and Antioxidant Properties. *International Journal of Pharm Tech Research.* 2014. Vol. 6. Issue 3. P. 933-941.

[44] Kumar R., Vijayalakshmi S., Nadanasabapathi S. Health Benefits of Quercetin. *Defence Life Science Journal.* 2017. Vol. 2. Issue 2. P. 142-151. https://doi.org/10.14429/dlsj.2.11359

[45] Quercetin: a flavonoid with the potential to treat asthma / L. R. Fortunato, C. de F. Alves, M. M. Teixeira, A. P. Rogerio. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2012. Vol. 48. Issue 4. P. 589-599. https://doi.org/10.1590/s1984-82502012000400002

[46] Bischoff S. C. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2008. Vol. 11. Issue 6. P. 733-740. https://doi.org/10.1097/mco.0b013e32831394b8

[47] Antiviral activity of quercetin-3-β-O-D-glucoside against Zika virus infection / G. Wong et al. *Virologica Sinica.* 2017. Vol. 32. Issue 6. P. 545-547. https://doi.org/10.1007/s12250-017-4057-9

[48] Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin / C. Yao et al. *Virology Journal.* 2018. Vol. 15. Issue 1. P. 116. https://doi.org/10.1186/s12985-018-1023-6

[49] Smith M., Smith J. C. *Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface*. ChemRxiv. Preprint. 2020. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402

[50] Effect of quercetin supplementation on lung antioxidants after experimental influenza virus infection / P. Kumar et al. *Experimental Lung Research.* 2005. Vol. 31. Issue 5. P. 449-459. https://doi.org/10.1080/019021490927088

[51] Чорномидз І. Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування кверцитину у комплексному лікуванні дітей із гострою позалікарняною пневмонією. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 1. С. 34-36.

[52] Федорців О. Є., Чорномидз І. Б., Бегош Н. Б. Клінічна ефективність використання кверцетину у комплексному лікуванні дітей, хворих

на позалікарняну пневмонію. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013. № 2. С. 7-9.
[53] Етіопатогенетичні аспекти лікування пацієнтів із вірус-індукованим загостренням бронхіальної астми / О. Я. Дзюблик та ін. *Астма та алергія*. 2013. № 2. С. 12-18.
[54] Marik P. EVMS critical care COVID-19 management protocol. EVMS Medical Group. 5 May 2020. URL : https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf
[55] The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress / G. Askari et al. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2012. Vol. 17. Issue 7. P. 637-641. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685779/
[56] Taylor-Vaisey N. A made-in-Canada solution to the coronavirus outbreak? The best hope for an antiviral drug may come from Michel Chrétien's Montreal lab. 24 February 2020. Macleans.ca. https://www.macleans.ca/news/canada/a-made-in-canada-solution-to-the-coronavirus-outbreak/
[57] Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo / S. Ganesan et al. *Antiviral Research.* 2012. Vol. 94. Issue 3. P. 258-271. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.03.005
[58] Lalani S., Poh C. L. Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71 (EV-A71). *Viruses.* 2020. Vol. 12. Issue 2. P. 184. https://doi.org/10.3390/v12020184
[59] Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin is mediated by inhibition of NS3 protease activity / L. Bachmetov et al. *Journal of Viral Hepatitis.* 2012. Vol. 19. Issue 2. P. e81-e88. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01507.x
[60] Lu N., Khachatoorian R., French S. W. Quercetin: bioflavonoids as part of interferon-free hepatitis C therapy? *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2012. Vol. 10. Issue 6. P. 619-621. https://doi.org/10.1586/eri.12.52
[61] Antiviral Activity of Baicalein and Quercetin against the Japanese Encephalitis Virus / J. Johari et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2012. Vol. 13. Issue 12. P. 16785-16795. https://doi.org/10.3390/ijms131216785
[62] Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry / W. Wu et al. *Viruses.* 2016. Vol. 8. Issue 1. Article 6. https://doi.org/10.3390/v8010006
[63] Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication / H. J. Choi, J. H. Song, K. S. Park, D. H. Kwon. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2009. Vol. 37. Issue 3-4. P. 329-333. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.03.002
[64] Veckenstedt A., Güttner J., Béládi I. Synergistic action of quercetin and murine alpha/beta interferon in the treatment of Mengo virus infection in mice. *Antiviral Research.* 1987. Vol. 7. Issue 3. P. 169-178. https://doi.org/10.1016/0166-3542(87)90005-2
[65] Flavonoids: promising natural compounds against viral infections / H. Zakaryan, E. Arabyan, A. Oo, K. Zandi. *Archives of Virology.* 2017. Vol. 162. Issue 9. P. 2539-2551. ttps://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y
[66] Kelly G. S. Quercetin. Monograph. *Alternative Medicine Review : A Journal of Clinical Therapeutic.* 2011. Vol. 16. Issue 2. P. 172-194.
[67] S. K. Shebeko et al. Chapter 27 – Effects of Quercetin and Its Combinations on Health. *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* / eds. R. R. Watson, V. R. Preedy, S. Zibadi. 2nd ed. London : Academic Press. 2018. P. 373-394. Academic Press. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813006-3.00027-1
[68] Експериментальне дослідження фармакокінетичних властивостей кверцетину при пероральному застосуванні з модифікаторами розчинності / В. Ф. Усенко, І. А. Зупанець, О. О. Тарасенко, С. К. Шебеко. *Медична і клінічна хімія.* 2012. Т. 14. № 1. С. 91-95.
[69] Спосіб попередження ремоделювання міокарда : пат. 60950 Україна / Мойбенко О. О., Кузьменко М. О., Павлюченко В. Б., Досенко В. Є., Тумановська Л. В. № u201103946 ; заявл. 01.04.11 ; опубл. 25.06.11, бюл. № 12. URL : https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=160680
[70] Використання нових лікарських форм кверцетину для профілактики доксорубіцинової кардіоміопатії в експерименті / В. Й. Мамчур та ін. *Медичні перспективи.* 2005. Т. 10. № 4. С. 4-8.
[71] Лук'янчук В. Д., Войтенко А. Г. Кінетика вільнорадикальних реакцій у щурів з медикаментозним гепатитом при застосуванні таблеток «Кверцетин». *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2008. № 1-3. С. 52-56.
[72] The effect of quercetin on oxidative stress markers and mitochondrial permeability transition in the heart of rats with type 2 diabetes / N. I. Gorbenko et al. *The Ukrainian Biochemical Journal.* 2019. Vol. 91. Issue 5. P. 46-54. https://doi.org/10.15407/ubj91.05.046
[73] Зупанець І. А., Шебеко С. К., Харченко Д. С. Дослідження впливу парентеральної форми кверцетину на перебіг гострої ниркової недостатності у щурів. *Медична хімія.* 2009. Т. 11. № 1. С. 98-102.
[74] Зупанець І. А., Шебеко С. К., Харченко Д. С. Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей парентеральної форми кверцетину в умовах розвитку хронічної ниркової недостатності. *Вісник фармації.* 2009. № 2. С. 75-78.
[75] Харченко Д. С., Зупанець І. А., Шебеко С. К. Дослідження впливу кверцетину при парентеральному введенні на біохімічні показники щурів із нирковою недостатністю на тлі хронічного гломерулонефриту. *Фармаком.* 2009. № 2. С. 117-121.
[76] Мамчур В. Й., Слєсарчук В. Ю. Захисна дія препаратів кверцетину за умов моделювання гострого іммобілізаційного стресу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2008. № 1-3. С. 38-43.
[77] Усенко В. Ф. Вплив препарату «Квертин» на альтеративне та проліферативне запалення в експерименті. *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15. № 3. С. 36-38.
[78] UPLC-MS/MS quantification of quercetin in plasma and urine following parenteral administration / I. A.Zupanets et al. *Clinical Phytoscience*. 2019. Vol. 5. Issue 1. P. 11. https://doi.org/10.1186/s40816-019-0107-1
[79] Пархоменко А. Н. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Український медичний часопис*. 2008. № 4. С. 15-19.
[80] Блокатор 5-липоксигеназы корвитин: влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов, А. А. Мойбенко, Т. И. Гавриленко. *Раціональна фармакотерапія*. 2008. № 2/1. С. 85-88.
[81] Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин® у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. *Український медичний часопис*. 2014. № 4. С. 71-76.
[82] Зупанець І. А., Шебеко С. К., Харченко Д. С. Дослідження гострої токсичності та середньоефективних доз кверцетину при парентеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2009. № 1. С. 28-33.

References

[1] Behrens, E. M., & Koretzky, G. A. (2017). Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis & Rheumatology, 69*(6), 1135-1143. https://doi.org/10.1002/art.40071
[2] Griffiths, M. J. D., McAuley, D. F., Perkins, G. D., Barrett, N., Blackwood, B., Boyle, A., Chee, N., Connolly, B., Dark, P., Finney, S., Salam, A., Silversides, J., Tarmey, N., Wise, M. P., & Baudouin, S. V. (2019). Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respiratory Research, 6*(1), Article e000420. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420
[3] Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews, 76*(1), 16-32. https://doi.org/10.1128/mmbr.05015-11
[4] Zhao, Z., Xie, J., Yin, M., Yang, Y., He, H., Jin, T., Li, W., Zhu, X., Xu, J., Zhao, C., Li, L., Li, Y., Mengist, H. M., Zahid, A., Yao, Z., Ding, C., Qi, Y., Gao, Y., & Ma, X. (2020, March 06). Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei, China. *MedRxiv.* https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029785
[5] Barnes, B. J., Adrover, J. M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A., Cools-Lartigue, J., Crawford, J. M., Daßler-Plenker, J., Guerci, P., Huynh, C., Knight, J. S., Loda, M., Looney, M. R., McAllister, F., Rayes, R., Renaud, S., Rousseau, S., Salvatore, S., Schwartz, R. E., Spicer, J. D., … Egeblad, M. (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine, 217*(6), Article e20200652. https://doi.org/10.1084/jem.20200652
[6] Smeitink, J., Jiang, X., Pecheritsyna, S., Renkema, H., van Maanen, R., & Beyrath, J. (2020). Hypothesis: mPGES-1-Derived Prostaglandin E2, a So Far Missing Link in COVID-19 Pathophysiology? *Preprints,* Article 2020040180. https://doi.org/10.20944/preprints202004.0180.v1
[7] Parasuraman, S., Anand David, A., & Arulmoli, R. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Reviews, 10*(20), 84-89. https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044
[8] Rana, A. C., & Gulliya, B. (2019). Chemistry and Pharmacology of Flavonoids- A Review. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, 53*(1), 8-20. https://doi.org/10.5530/ijper.53.1.3
[9] Lakhanpal, P., & Rai, D. K. (2007). Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update, 2*(2), 20-35. https://doi.org/10.4314/ijmu.v2i2.39851
[10] Zhang, M., Swarts, S. G., Yin, L., Liu, C., Tian, Y., Cao, Y., Swarts, M., Yang, S., Zhang, S. B., Zhang, K., Ju, S., Olek, D. J., Schwartz, L., Keng, P. C., Howell, R., Zhang, L., & Okunieff, P. (2011). Antioxidant Properties of Quercetin. In J. LaManna, M. Puchowicz, K. Xu, D. Harrison, & D. Bruley (Eds.). *Oxygen Transport to Tissue XXXII* (Vol. 701, pp. 283-289). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4_38
[11] Ozgen, S., Kilinc, O. K., & Selamoğlu, Z. (2016). Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review. *Turkish Journal of Agriculture – Food Science and Technology, 4*(12), 1134-1138. https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069
[12] Xiao, X., Shi, D., Liu, L., Wang, J., Xie, X., Kang, T., & Deng, W. (2011). Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling. *PLOS ONE, 6*(8), Article e22934. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022934

[13] Warren, C. A., Paulhill, K. J., Davidson, L. A., Lupton, J. R., Taddeo, S. S., Hong, M. Y., Carroll, R. J., Chapkin, R. S., & Turner, N. D. (2008). Quercetin May Suppress Rat Aberrant Crypt Foci Formation by Suppressing Inflammatory Mediators That Influence Proliferation and Apoptosis. *The Journal of Nutrition, 139*(1), 101-105. https://doi.org/10.3945/jn.108.096271

[14] Maksyutina, N. P., Moibenko, A. A., Mokhort, N. A., Parkhomenko, A. N., Shalamai, A. S., Frantsuzova, S. B., Pilipchuk, L. B., Dosenko, V. E., Pashevin, D. A., Portnichenko, A. G., Nagibin, V. S., Pavlyuchenko, V. B., Kuz'menko, M. A., Kozhukhov, S. N., & Koval', E. A. (2012). Bioflavonoidy kak organoprotektory: kvertsetin, korvitin, kvertin [Bioflavonoids as organoprotectors: Quercetin, Corvitin, Quertin]. Naukova dumka. [in Russian].

[15] Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S., & Sochor, J. (2016). Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules, 21*(5), Article 623. https://doi.org/10.3390/molecules21050623

[16] Weng, Z., Zhang, B., Asadi, S., Sismanopoulos, N., Butcher, A., Fu, X., Katsarou-Katsari, A., Antoniou, C., & Theoharides, T. C. (2012). Quercetin Is More Effective than Cromolyn in Blocking Human Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans. *PLOS ONE*, *7*(3), Article e33805. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033805

[17] Oh, W. J., Endale, M., Park, S. -C., Cho, J. Y., & Rhee, M. H. (2012). Dual Roles of Quercetin in Platelets: Phosphoinositide-3-Kinase and MAP Kinases Inhibition, and cAMP-Dependent Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Stimulation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012*, Article 485262. https://doi.org/10.1155/2012/485262

[18] García-Mediavilla, V., Crespo, I., Collado, P. S., Esteller, A., Sánchez-Campos, S., Tuñón, M. J., & González-Gallego, J. (2007). The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *European Journal of Pharmacology, 557*(2-3), 221-229. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.014

[19] Guardia, T., Rotelli, A. E., Juarez, A. O., & Pelzer, L. E. (2001). Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Il Farmaco, 56*(9), 683-687. https://doi.org/10.1016/s0014-827x(01)01111-9

[20] Mamani-Matsuda, M., Kauss, T., Al-Kharrat, A., Rambert, J., Fawaz, F., Thiolat, D., Moynet, D., Coves, S., Malvy, D., & Mossalayi, M. D. (2006). Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators. *Biochemical Pharmacology, 72*(10), 1304-1310. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.08.001

[21] Mkhize, N. V. P., Qulu, L., & Mabandla, M. V. (2017). The Effect of Quercetin on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in a Prenatally Stressed Rat Model of Febrile Seizures. *Journal of Experimental Neuroscience, 11*. https://doi.org/10.1177/1179069517704668

[22] Leyva-López, N., Gutierrez-Grijalva, E., Ambriz-Perez, D., & Heredia, J. (2016). Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 17*(6), Article 921. https://doi.org/10.3390/ijms17060921

[23] Nair, M. P., Mahajan, S., Reynolds, J. L., Aalinkeel, R., Nair, H., Schwartz, S. A., & Kandaswami, C. (2006). The Flavonoid Quercetin Inhibits Proinflammatory Cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) Gene Expression in Normal Peripheral Blood Mononuclear Cells via Modulation of the NF-κβ System. *Clinical and Vaccine Immunology, 13*(3), 319-328. https://doi.org/10.1128/cvi.13.3.319-328.2006

[24] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet, 395*(10234), 1417-1418. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

[25] Shen, Y., Ward, N. C., Hodgson, J. M., Puddey, I. B., Wang, Y., Zhang, D., Maghzal, G. J., Stocker, R., & Croft, K. D. (2013). Dietary quercetin attenuates oxidant-induced endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice fed a high-fat diet: A critical role for heme oxygenase-1. *Free Radical Biology and Medicine, 65*, 908-915. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.185

[26] Morales, A. I., Vicente-Sánchez, C., Jerkic, M., Santiago, J. M., Sánchez-González, P. D., Pérez-Barriocanal, F., & López-Novoa, J. M. (2006). Effect of quercetin on metallothionein, nitric oxide synthases and cyclooxygenase-2 expression on experimental chronic cadmium nephrotoxicity in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology, 210*(1-2), 128-135. https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.09.006

[27] Perez-Vizcaino, F., Duarte, J., & Andriantsitohaina, R. (2006). Endothelial function and cardiovascular disease: Effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radical Research, 40*(10), 1054-1065. https://doi.org/10.1080/10715760600823128

[28] Sanchez, M., Lodi, F., Vera, R., Villar, I. C., Cogolludo, A., Jimenez, R., Moreno, L., Romero, M., Tamargo, J., Perez-Vizcaino, F., & Duarte, J. (2007). Quercetin and Isorhamnetin Prevent Endothelial Dysfunction, Superoxide Production, and Overexpression of p47phox Induced by Angiotensin II in Rat Aorta. *The Journal of Nutrition, 137*(4), 910-915. https://doi.org/10.1093/jn/137.4.910

[29] Jones, H., Gordon, A., Magwenzi, S., Naseem, K., Atkin, S., & Courts, F. (2014). The dietary flavonoid quercetin modulates endothelial nitric oxide:superoxide imbalance via expression changes in p47phox under hypertensive conditions in vitro. *Heart, 100*(Suppl. 4), Article A3-A4. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306916.9

[30] Guerrero, J. A., Navarro-Nuñez, L., Lozano, M. L., Martínez, C., Vicente, V., Gibbins, J. M., & Rivera, J. (2007). Flavonoids inhibit the platelet TxA_2 signalling pathway and antagonize TxA_2 receptors (TP) in platelets and smooth muscle cells. *British Journal of Clinical Pharmacology, 64*(2), 133-144. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02881.x

[31] Hubbard, G. P., Stevens, J. M., Cicmil, M., Sage, T., Jordan, P. A., Williams, C. M., Lovegrove, J. A., & Gibbins, J. M. (2003). Quercetin inhibits collagen-stimulated platelet activation through inhibition of multiple components of the glycoprotein VI signaling pathway. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1*(5), 1079-1088. https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00212.x

[32] Hubbard, G. P., Wolffram, S., Lovegrove, J. A., & Gibbins, J. M. (2004). Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2*(12), 2138-2145. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.01067.x

[33] Mardla, V., Kobzar, G., & Samel, N. (2004). Potentiation of antiaggregating effect of prostaglandins by α-tocopherol and quercetin. *Platelets, 15*(5), 319-324. https://doi.org/10.1080/09537100410001710263

[34] Guerrero, J. A., Lozano, M. L., Castillo, J., Benavente-García, O., Vicente, V., & Rivera, J. (2005). Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3*(2), 369-376. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.01099.x

[35] Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (M^{pro}) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints,* Article 2020030226. https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1

[36] Yi, L., Li, Z., Yuan, K., Qu, X., Chen, J., Wang, G., Zhang, H., Luo, H., Zhu, L., Jiang, P., Chen, L., Shen, Y., Luo, M., Zuo, G., Hu, J., Duan, D., Nie, Y., Shi, X., Wang, W., … Xu, X. (2004). Small Molecules Blocking the Entry of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus into Host Cells. *Journal of Virology, 78*(20), 11334-11339. https://doi.org/10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004

[37] Jo, S., Kim, S., Shin, D. H., & Kim, M. -S. (2020). Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 35*(1), 145-151. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690480

[38] Gong, S. -J., Su, X. -J., Yu, H. -P., Li, J., Qin, Y. -J., Xu, Q., & Luo, W. -S. (2008). A study on anti-SARS-CoV 3CL protein of flavonoids from litchi chinensis sonn core. *Chinese Pharmacological Bulletin, 24*, 699-700.

[39] Lin, C. -W., Tsai, F. -J., Tsai, C. -H., Lai, C. -C., Wan, L., Ho, T. -Y., Hsieh, C. -C., & Chao, P. -D. L. (2005). Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of Isatis indigotica root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Research, 68*(1), 36-42. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.07.002

[40] Nguyen, T. T. H., Woo, H. -J., Kang, H. -K., Nguyen, V. D., Kim, Y. -M., Kim, D. -W., Ahn, S. -A., Xia, Y., & Kim, D. (2012). Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in Pichia pastoris. *Biotechnology Letters, 34*(5), 831-838. https://doi.org/10.1007/s10529-011-0845-8

[41] Jo, S., Kim, H., Kim, S., Shin, D. H., & Kim, M. (2019). Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Chemical Biology & Drug Design, 94*(6), 2023-2030. https://doi.org/10.1111/cbdd.13604

[42] Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M., Wang, S., Liu, H., & Yin, Y. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients, 8*(3), Article 167. https://doi.org/10.3390/nu8030167

[43] Alrawaiq, N. S., & Abdullah, A. (2014). A Review of Flavonoid Quercetin: Metabolism, Bioactivity and Antioxidant Properties. *International Journal of Pharm Tech Research, 6*(3), 933-941.

[44] Kumar, R., Vijayalakshmi, S., & Nadanasabapathi, S. (2017). Health Benefits of Quercetin. *Defence Life Science Journal, 2*(2), 142-151. https://doi.org/10.14429/dlsj.2.11359

[45] Fortunato, L. R., Alves, C. de F., Teixeira, M. M., & Rogerio, A. P. (2012). Quercetin: a flavonoid with the potential to treat asthma. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 48*(4), 589-599. https://doi.org/10.1590/s1984-82502012000400002

[46] Bischoff, S. C. (2008). Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 11*(6), 733-740. https://doi.org/10.1097/mco.0b013e32831394b8

[47] Wong, G., He, S., Siragam, V., Bi, Y., Mbikay, M., Chretien, M., & Qiu, X. (2017). Antiviral activity of quercetin-3-β-O-D-glucoside against Zika virus infection. *Virologica Sinica, 32*(6), 545-547. https://doi.org/10.1007/s12250-017-4057-9

[48] Yao, C., Xi, C., Hu, K., Gao, W., Cai, X., Qin, J., Lv, S., Du, C., & Wei, Y. (2018). Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin. *Virology Journal, 15*(1), Article 116. https://doi.org/10.1186/s12985-018-1023-6

[49] Smith, M., & Smith, J. C. (2020). *Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface*. ChemRxiv. Preprint. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402

[50] Kumar, P., Khanna, M., Srivastava, V., Tyagi, Y. K., Raj, H. G., & Ravi, K. (2005). Effect of quercetin supplementation on lung antioxidants after experimental influenza virus infection. *Experimental Lung Research, 31*(5), 449-459. https://doi.org/10.1080/019021490927088

[51] Chornomydz, I. B. (2011). Kliniko-patohenetychne obgruntuvannia zastosuvannia kvertsytynu u kompleksnomu likuvanni ditei iz hostroiu pozalikarnianoiu pnevmoniieiu [Clinical and nosotropic ground of application of quercetin in complex treatment of children with acute extrahospital pneumonia]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, (1), 34-36. [in Ukrainian].

[52] Fedortsiv, O. Ye., Chornomydz, I. B., & Behosh, N. B. (2013). Klinichna efektyvnist vykorystannia kvertsetynu u kompleksnomu likuvanni ditei, khvorykh na pozalikarnianu pnevmoniiu [Clinical efficiency quercetin in complex treatment of children with community-acquired pneumonia]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*, (2), 7-9. [in Ukrainian].

[53] Dziublyk, O. Ya., Stezhka, V. A., Nedlinska, N. M., Iachnyk, V. A., Kapitan, G. B., Mukhin, A. A., & Chechel, L. V. (2013). Etiopatohenetychni aspekty likuvannia patsiientiv iz virus-indukovanym zahostrenniam bronkhialnoi astmy [Etiopathogenic aspects of treatment virus-induced acute asthma]. *Astma ta alerhiia*, (2), 12-18. [in Ukrainian].

[54] Marik, P. (2020, May 5). *EVMS critical care COVID-19 management protocol*. EVMS Medical Group. https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf

[55] Askari, G., Ghiasvand, R., Feizi, A., Ghanadian, S. M., & Karimian, J. (2012). The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress. *Journal of Research in Medical Sciences, 17*(7), 637-641. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685779/

[56] Taylor-Vaisey, N. (2020, February 24). *A made-in-Canada solution to the coronavirus outbreak? The best hope for an antiviral drug may come from Michel Chrétien's Montreal lab*. Macleans.ca. https://www.macleans.ca/news/canada/a-made-in-canada-solution-to-the-coronavirus-outbreak/

[57] Ganesan, S., Faris, A. N., Comstock, A. T., Wang, Q., Nanua, S., Hershenson, M. B., & Sajjan, U. S. (2012). Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. *Antiviral Research, 94*(3), 258-271. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.03.005

[58] Lalani, S., & Poh, C. L. (2020). Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71 (EV-A71). *Viruses, 12*(2), Article 184. https://doi.org/10.3390/v12020184

[59] Bachmetov, L., Gal-Tanamy, M., Shapira, A., Vorobeychik, M., Giterman-Galam, T., Sathiyamoorthy, P., Golan-Goldhirsh, A., Benhar, I., Tur-Kaspa, R., & Zemel, R. (2012). Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin is mediated by inhibition of NS3 protease activity. *Journal of Viral Hepatitis, 19*(2), Article e81-e88. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01507.x

[60] Lu, N., Khachatoorian, R., & French, S. W. (2012). Quercetin: bioflavonoids as part of interferon-free hepatitis C therapy? *Expert Review of Anti-Infective Therapy, 10*(6), 619-621. https://doi.org/10.1586/eri.12.52

[61] Johari, J., Kianmehr, A., Mustafa, M., Abubakar, S., & Zandi, K. (2012). Antiviral Activity of Baicalein and Quercetin against the Japanese Encephalitis Virus. *International Journal of Molecular Sciences, 13*(12), 16785-16795. https://doi.org/10.3390/ijms131216785

[62] Wu, W., Li, R., Li, X., He, J., Jiang, S., Liu, S., & Yang, J. (2016). Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses, 8*(1), Article 6. https://doi.org/10.3390/v8010006

[63] Choi, H. J., Song, J. H., Park, K. S., & Kwon, D. H. (2009). Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication. *European Journal of Pharmaceutical Sciences, 37*(3-4), 329-333. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.03.002

[64] Veckenstedt, A., Güttner, J., & Béládi, I. (1987). Synergistic action of quercetin and murine alpha/beta interferon in the treatment of Mengo virus infection in mice. *Antiviral Research, 7*(3), 169-178. https://doi.org/10.1016/0166-3542(87)90005-2

[65] Zakaryan, H., Arabyan, E., Oo, A., & Zandi, K. (2017). Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Archives of Virology, 162*(9), 2539-2551. https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y

[66] Kelly, G. S. (2011). Quercetin. Monograph. *Alternative Medicine Review : A Journal of Clinical Therapeutic, 16*(2), 172-194.

[67] Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Popov, O. S., Tarasenko, O. O., & Shalamay, A. S. (2018). Chapter 27 – Effects of Quercetin and Its Combinations on Health. In R. R. Watson, V. R. Preedy, & S. Zibadi (Eds.), *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* (2nd ed., pp. 373-394). Academic Press. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813006-3.00027-1

[68] Usenko, V. F., Zupanets, I. A., Tarasenko, O. O., & Shebeko, S. K. (2012). Eksperymentalne doslidzhennia farmakokinetychnykh vlastyvostei kvertsetynu pry peroralnomu zastosuvanni z modyfikatoramy rozchynnosti [Experimental study of pharmacokinetic properties of quercetin at oral application with modifiers of solubility]. *Medychna i klinichna khimiia, 14*(1), 91-95. [in Ukrainian].

[69] Moibenko, O. O., Kuzmenko, M. O., Pavliuchenko, V. B., Dosenko, V. Ye., & Tumanovska, L. V. (2011). *Sposib poperedzhennia remodeliuvannia miokarda [Method for preventing remodeling of myocardium]*. Ukraine Patent UA 60950. https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=160680 [in Ukrainian].

[70] Mamchur, V. Y., Shalamai, A S., Starchenko, M. H., Kravchenko, K. O., & Chernov, Ye. O. (2005). Vykorystannia novykh likarskykh form kvertsetynu dlia profilaktyky doksorubitsynovoi kardiomiopatii v eksperymenti [The use of new dosage forms of Quercetin to prevent doxorubicin cardiomyopathy in the experiment]. *Medychni perspektyvy, 10*(4), 4-8. [in Ukrainian].

[71] Lukjanchuk, V. D., & Voitenko, A. G. (2008). Kinetyka vilnoradykalnykh reaktsii u shchuriv z medykamentoznym hepatytom pry zastosuvanni tabletok «Kvertsetyn» [Kinetics of free radical reactions in rats with medical hepatitis in usage of «Quercetine» tablets]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (1-3), 52-56. [in Ukrainian].

[72] Gorbenko, N. I., Borikov, O. Yu., Ivanova, O. V., Taran, E. V., Litvinova, T. S., Kiprych, T. V., & Shalamai, A. S. (2019). The effect of quercetin on oxidative stress markers and mitochondrial permeability transition in the heart of rats with type 2 diabetes. *The Ukrainian Biochemical Journal, 91*(5), 46-54. https://doi.org/10.15407/ubj91.05.046

[73] Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., & Kharchenko, D. S. (2009). Doslidzhennia vplyvu parenteralnoi formy kvertsetynu na perebih hostroi nyrkovoi nedostatnosti u shchuriv [Study of the influence of quercetin parenteral form on clinical course of acute kidney failure in rats]. *Medychna khimiia, 1*(11), 98-102. [in Ukrainian].

[74] Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., & Kharchenko, D. S. (2009). Eksperymentalne vyvchennia farmakolohichnykh vlastyvostei parenteralnoi formy kvertsetynu v umovakh rozvytku khronichnoi nyrkovoi nedostatnosti [The experimental study of pharmacological properties of the quercetin parenteral form in conditions of development of the chronic renal insufficiency]. *Visnyk farmatsii*, (2), 75-78. [in Ukrainian].

[75] Kharchenko, D. S., Zupanets, I. A., & Shebeko, S. K. (2009). Doslidzhennia vplyvu kvertsetynu pry parenteralnomu vvedenni na biokhimichni pokaznyky shchuriv iz nyrkovoiu nedostatnistiu na tli khronichnoho hlomerulonefrytu [Study of an impact of quercetin at parenteral introduction on biochemical indices of rats with renal insufficiency against the background of chronic glomerulonephritis]. *Farmakom*, (2), 117-121. [in Ukrainian].

[76] Mamchur, V., & Slesarchuk, V. (2008). Zakhysna diia preparativ kvertsetynu za umov modeliuvannia hostroho immobilizatsiinoho stresu [Protective action of Quercetin's preparations in the conditions of design of sharp immobilization stress]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (1-3), 38-43. [in Ukrainian].

[77] Usenko, V. F. Vplyv preparatu «Kvertyn» na alteratyvne ta proliferatyvne zapalennia v eksperymenti [The effect of the drug «Quertin» on alternative and proliferative inflammation in the experiment]. *Klinichna farmatsiia, 15*(3), 36-38. [in Ukrainian].

[78] Zupanets, I. A., Pidpruzhnykov, Y. V., Sabko, V. E., Bezugla, N. P., & Shebeko, S. K. (2019). UPLC-MS/MS quantification of quercetin in plasma and urine following parenteral administration. *Clinical Phytoscience, 5*(1), Article 11. https://doi.org/10.1186/s40816-019-0107-1

[79] Parkhomenko, A. N. (2008). Metabolicheskaya terapiya, ili kardioprotektsiya pri ishemicheskoi bolezni serdtsa: itogi i perspektivy [Metabolic therapy or cardioprotection in coronary heart disease: results and prospects]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (4), 15-19. [in Russian].

[80] Parkhomenko, A. N., Kozhukhov, S. N., Moibenko, A. A., & Gavrilenko, T. I. (2008). Blokator 5-lipoksigenazyi korvitin: vliyanie na markeryi vospaleniya i endotelialnoy disfunktsii u bolnyih s ostryim infarktom miokarda [Corvitin 5-lipoxygenase blocker: effect on inflammatory markers and endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction]. *Ratsionalna farmakoterapiia*, (2/1), 85-88. [in Russian].

[81] Parkhomenko, A. N., & Kozhukhov, S. N. (2014). Rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya po izucheniyu perenosimosti i effektivnosti preparata Korvitin® u patsientov s zastoinoi serdechnoi nedostatochnost'yu i sistolicheskoi disfunktsiei levogo zheludochka [The results of an open randomized study to investigate the tolerability and efficacy of Corvitin® in patients with congestive heart failure and left ventricular systolic dysfunction]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (4), 71-76. [in Russian].

[82] Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., & Kharchenko, D. S. (2009). Doslidzhennia hostroi toksychnosti ta serednoefektyvnykh doz kvertsetynu pry parenteralnomu vvedenni v umovakh rozvytku nyrkovoi nedostatnosti u shchuriv [Study of the acute toxicity and mean effective doses of intraperitoneal form of quercetin under conditions of the development of kidney failure in rats]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (1), 28-33. [in Ukrainian].