



УДК 591.471.3.004.64:611.018.4"45"

**ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ КВЕРЦЕТИНА НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЕНТИНСЕКРЕТИРУЮЩИХ СТРУКТУР РЕЗЦА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ НАНЕСЕНИИ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ**

**THE EFFECT OF QUERCETIN ADMINISTRATION ON THE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF DENTIN-SECRETING STRUCTURES OF MANDIBULAR INCISOR IN WHITE RATS OF DIFFERENT AGES BY APPLYING THE DEFECT IN THE TIBIA**

**В.И. Лузин<sup>1</sup>, А.М. Пилавов<sup>1</sup>, В.Н. Морозов<sup>2</sup>, Е.Н. Морозова<sup>2</sup>  
V.I. Luzin<sup>1</sup>, A.M. Pilavov<sup>1</sup>, V.N. Morozov<sup>2</sup>, E.N. Morozova<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет», Луганская народная республика, 91045, г. Луганск, кв. 50-лет Оборона Луганска, 1г

<sup>2)</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

<sup>1)</sup> State institution «Lugansk State Medical University», People's Republic of Lugansk, Lugansk, 50-let Oborony Luganska quarter, 1g

<sup>2)</sup> Belgorod State National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: vlad\_luzin@i.ua, morozov\_v@bsu.du.ru, morozova\_en@bsu.edu.ru

**Аннотация.** Целью исследования явилось изучить морфо-функциональное состояние дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти у белых крыс разного возраста в условиях нанесения дефекта в большеберцовых костях, а также экспериментально обосновать возможности коррекции возникающих изменений биофлавоноидом кверцетином. Эксперимент был проведен на 216 белых крысах трех возрастных групп - неполовозрелых, половозрелых и периода выраженных старческих изменений. Животные были распределены на три группы: 1-ю группу составили интактные животные; 2-ю группу – крысы, которым стоматологическим бором наносили дефект в большеберцовых костях; животным 3-й группы внутрижелудочно вводили кверцетин в дозировке аналогичной 3 г для человека. Сроки эксперимента составили 7, 15, 30 и 90 дней. Гистологическое исследование зубочелюстных сегментов нижней челюсти проводили по стандартной методике с последующей гистоморфометрией дентинсекретирующих структур резца. Результаты исследования показали, что нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождается угнетением морфо-функциональной активности дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти, которое у неполовозрелых и половозрелых животных достигает максимума к 30 дню эксперимента, а в дальнейшем постепенно сглаживаются, а в период выраженных старческих изменений - прогрессирует в ходе всего периода наблюдения. Внутрижелудочное введение крысам кверцетина на фоне нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на морфо-функциональное состояние дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти, преимущественно, в поздние сроки эксперимента (30, 90 суток), а наибольшие по амплитуде отклонения регистрируются в период выраженных старческих изменений.

**Resume.** The aim of the research was to study the morphological and functional state of dentin-secreting structures of mandibular incisor in white rats of different ages when applying defect in the tibia, as well as to prove experimentally the possibility of correction of identified changes by bioflavonoid quercetin. The study was carry out on 216 white rats of three age groups - immature, mature and elderly. Animals were divided into three groups: Group 1 - intact animals; Group 2 - the rats were applied defect in the tibia using a drill. The animals of Group 3 were intragastrically injected quercetin at a dose similar to 3 g for a man. The rats were taken out of the experiment on 7, 15, 30 and 90 day. Histological examination of the dentoalveolar segments were performed by standard methods followed by histomorphometry of dentin-secreting structures. The results showed that the application of a defect in the tibia accompanied by inhibition of the morpho-functional activity of dentin-secreting structures of mandibular incisors, which in immature and mature animals reaches a maximum on 30 day of the experiment, and later gradually smoothed out, and in elderly rats - progresses during the observation period. Intragastric administration of quercetin against this background is accompanied by smoothing of the negative influence of the experimental conditions on the morphological and functional state of dentin-secreting structures of mandibular incisors, mainly in the later stages of the experiment (30, 90 days), and the highest amplitude of deviations are observed in elderly rats.

*Ключевые слова:* крыса, большеберцовая кость, дефект, кверцетин, нижняя челюсть, дентинсекретирующие структуры резца.

*Keywords:* rat, tibia, defect, quercetin, lower jaw, dentin-secreting structures of incisor.

## Введение

В настоящее время специалистами, занимающимися проблемами репаративного остеогенеза, кроме процессов посттравматической регенерации большое внимание уделяется изучению эндокринных, иммунологических, клеточных механизмов развития системной реакции организма и основных направлений компенсаторно-приспособительных процессов, возникающих при переломе костей скелета [Brochner et al., 2009]. Данная реакция организма называется «синдромом перелома» и является причиной неблагоприятных морфо-функциональных изменений в костях, находящихся на отделении от области перелома [Лузин и др., 2008; Прочан, 2010].

Врачи травматологи-ортопеды, стоматологи заинтересованы в коррекции неблагоприятных проявлений «синдрома перелома», поскольку последние могут приводить к увеличению частоты переломов костей, заболеваний зубов, парадонта в отдаленном периоде после травмы. Это связано с тем, что данное состояние сопровождается остеопенией, дисбалансом химического состава, ультраструктуры биоминералов костей, снижением прочности [Лузин и др., 2009; Лубенец, 2011; Кривецкий, 2012]. В предыдущих исследованиях были проведены удачные попытки сглаживания неблагоприятных проявлений «синдрома перелома» в отношении костей скелета путем имплантации в область поврежденной кости гидроксилapatитных материалов, насыщенных разнообразными остеотропными элементами (медь, цинк, железо и др.), пероральном использовании препаратов кальция и т.д. [Верескун, 2012; Северина-Смирнова, 2012; Коротун и др., 2013; Стрий, 2014]. Одним из современных направлений для достижения данной цели является использование в качестве корректоров препаратов-биофлавоноидов, в частности одного из самых распространенных – кверцетина, обладающим полифункциональными свойствами, среди которых антиоксидантное, мембранопротекторное и противовоспалительное [Maalik et al., 2014]. Также, установлено наличие у данного препарата хондро- и остеотропных свойств [Глущенко, 2012; Derakhshanian et al., 2013].

## Цель

Цель исследования – изучить морфо-функциональное состояние дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти у белых крыс разного возраста путем проведения и интерпретации результатов их гистоморфометрии в условиях нанесения дефекта в большеберцовых костях, а также экспериментально обосновать возможности коррекции возникающих изменений растительным флавоноидом кверцетином.

## Материалы и методы исследования

Эксперимент был проведен на 216 беспородных белых крысах, распределенных на 3 возрастные группы: неполовозрелых (с исходной массой 40-45 г.), половозрелых (130-140 г.) и периода выраженных старческих изменений (300-315 г.). 1-ю группу составили интактные животные; 2-ю группу – крысы, которым под эфирным масочным наркозом стандартным стоматологическим бором диаметром 2 мм наносили сквозной дефект на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей с целью моделирования «синдрома перелома» [Лузин и др., 2005]. Поскольку передне-задний размер большеберцовой кости в этой области составляет не менее 3 мм, манипуляция не сопровождалась нарушением целостности костного органа и создавались условия для сохранения функциональной нагрузки. Животным 3-й группы внутривенно через зонд вводили кверцетин ежедневно в дозировке аналогичной 3 г для человека. Все манипуляции на животных выполняли в соответствии с правилами европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose, 1986]. По истечении сроков эксперимента (7, 15, 30 и 90 дней) животных декапитировали под эфирным наркозом, выделяли нижнюю челюсть без удаления надкостницы. Для гистологического исследования производили распил нижней челюсти во фронтальной плоскости на уровне третьего моляра. Выделенные зубо-челюстные сегменты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 8-10 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином [Саркисов и др., 1996]. Гистологическое исследование прово-



дили с помощью микроскопа Olympus CX-41, цифрового фотоаппарата Olympus SP 500UZ, персонального компьютера, оборудованного видеотюннером. Микрофотографии получали в режимах увеличения с использованием объективов Plan C N 4x /0.25 ∞/-/FN22 и Plan C N 10x /0.25 ∞/-/FN22 и приближением объектива Zoom 132. Морфометрическое исследование объектов осуществляли путем загрузки полученных цифровых изображений в лицензионную компьютерную программу «Morpholog» [Овчаренко и др., 2004]. На микропрепаратах зубочелюстного сегмента измеряли расстояние между двумя цементно-эмалевыми соединениями резца. Вычисляли среднюю ширину слоя одонтобластов, предентина и зрелого дентина после измерения их ширины в наиболее выступающих точках язычной, губной и боковых поверхностей дентина, а также его общую ширину (арифметическая сумма средней ширины слоя предентина и зрелого дентина). Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием прикладного пакета Statistica 5.11 for Windows.

### Результаты и их обсуждение

Нанесение сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях белым крысам сопровождалось нарушением гистологического строения резца нижней челюсти, выраженность которого зависела от возраста животных.

У неполовозрелых животных 2-й группы средняя ширина слоя одонтобластов была меньше значений 1-й группы с 7 по 30 день наблюдения соответственно на 6.16%, 5.82% и 4.74%, а средняя ширина слоя предентина – на 6.86%, 7.62% и 5.06%. При этом средняя ширина слоя зрелого дентина была меньше значений 1-й группы на 15 и 30 день на 4.53% и 5.22%.

Наконец, расстояние между двумя цементно-эмалевыми соединениями резца было меньше аналогичных значений 1-й группы в ходе всего эксперимента соответственно на 2.83%, 3.31%, 4.40% и 2.35%. Из этого следует, что у неполовозрелых животных 2-й группы процессы роста резца нарушаются в большей степени, чем процессы дентиногенеза.

У половозрелых крыс средняя ширина слоя одонтобластов была меньше значений 1-й группы с 7 по 90 день эксперимента соответственно на 5.34%, 5.48%, 6.83% и 3.90%, а средняя ширина слоя предентина с 7 по 30 день – на 4.54%, 5.11% и 6.54%. Также, общая ширина всех слоев дентина была меньше значений 1-й группы с 15 по 90 день эксперимента соответственно на 2.69%, 3.94% и 4.33%, расстояние между двумя цементно-эмалевыми соединениями резца на 15 и 30 день – на 2.98% и 3.68%, средняя ширина слоя зрелого дентина на 90 день – на 4.63% соответственно.

В период выраженных старческих изменений средняя ширина слоя одонтобластов была меньше значений 1-й группы с 7 по 90 день эксперимента соответственно на 3.99%, 4.51%, 5.85% и 7.67%, а средняя ширина слоя предентина – на 4.81%, 5.51%, 7.30% и 7.94%. Также во все сроки эксперимента меньше контрольных были общая ширина всех слоев дентина и расстояние между двумя цементно-эмалевыми соединениями резца – соответственно на 2.50%, 3.77%, 5.47% и 5.84% и на 2.47%, 3.22%, 3.58% и 4.87%. При этом средняя ширина слоя зрелого дентина была меньше контрольной на 30 и 90 день эксперимента на 5.08% и 5.42%.

Таким образом, нанесение сквозного дефекта в проксимальных отделах диафиза большеберцовых костей у подопытных животных сопровождается угнетением морфо-функциональной активности дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти. У неполовозрелых и половозрелых белых крыс эти явления достигают максимума к 30 дню эксперимента, а в дальнейшем постепенно сглаживаются, в период выраженных старческих изменений угнетение морфо-функциональной активности дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти прогрессировало в ходе всего периода наблюдения.

Полученные результаты в данной экспериментальной группе в целом согласовываются с данными, полученными П.Э. Голубковым (2014) [Голубков, 2014]. Однако автор не исследовал данное направление в возрастном аспекте, выбрав для эксперимента лишь половозрелых животных, у которых было зарегистрировано сужение слоя одонтобластов, снижение скорости образования органического матрикса и замедление скорости его минерализации, наиболее выраженное с 30 по 90 сутки. Выявленные закономерности можно объяснить со стороны патофизиологических изменений в организме, возникающих после травмы.

Во-первых, афферентная импульсация от области повреждения достигает гипоталамуса и вызывает выброс им релизинг-гормонов, в частности кортикотропин-релизинг гормона, который усиливает секрецию аденогипофизом АКТГ и, как следствие этого, происходит повышение выработки кортизола корковым веществом надпочечников [Brochner et al., 2009]. Последний, как известно, является ингибитором активно пролиферирующих клеток, в частности которыми являются одонтобласты резца нижней челюсти.

Во-вторых, в результате локальной гипоксии и последующей реоксигенации тканей происходит выработка активных форм кислорода и развитие оксидативного стресса организма

[Fehrenbach et al., 2006]. Активные формы кислорода обладают высокой способностью к повреждению тканей и индуцируют процессы перекисного окисления липидов биомембран клеток.

В-третьих, результаты исследования А.С. Севериной-Смирновой (2012) показали, что в условиях «синдрома перелома» наблюдается дисбаланс химического состава дентина резца, начиная со второй недели с момента травмы. Она выявила снижение содержания органических и минеральных веществ в золе дентина резца и повышение ее влажности, уменьшение доли кальция, соотношения кальций/фосфор и увеличение доли гидрофильных элементов – натрия и калия [Северина-Смирнова, 2012]. Данную особенность она объясняет повышенным «запросом» формирующегося регенерата большеберцовой кости в минеральных веществах, который он удовлетворяет за счет других костей скелета, в частности нижней челюсти и ее резца.

Вероятно всего, вышеперечисленными факторами и можно объяснить выявленное в данном исследовании угнетение морфо-функциональной активности дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти в условиях нанесения дефекта в большеберцовых костях, а различные по выраженности и длительности изменения изучаемых показателей – не одинаковым исходным гормональным фоном у животных той или иной возрастной группы.

Внутрижелудочное введение подопытным животным с дефектами в большеберцовых костях кварцетина в дозировке 0.32 г/кг массы тела сглаживало негативное влияние условий эксперимента на изучаемые параметры. Выраженность эффекта зависела от возраста животных.

У неполовозрелых животных 3-й группы эксперимента средняя ширина слоя одонтобластов и слоя преддентина, а также расстояние между двумя цементно-эмалевыми соединениями резца были больше значений 2-й группы на 30 день эксперимента соответственно на 4.52%, 3.88% и 3.15%, а средняя ширина слоя зрелого дентина и общая ширина всех слоев дентина на 90 день – на 3.81% и 3.03%.

У половозрелых крыс средняя ширина слоя одонтобластов на 30 день эксперимента была больше значений 2-й группы на 4.03%, а средняя ширина слоя зрелого дентина и общая ширина всех слоев дентина на 90 день – на 5.61% и 4.98%.

Наконец, у животных периода выраженных старческих изменений средняя ширина слоя зрелого дентина и общая ширина слоев дентина были больше значений 2-й группы на 30 и 90 день эксперимента соответственно на 3.59% и 3.70% и на 3.58% и 4.03%. Средняя ширина слоев одонтобластов и преддентина, а также расстояние между двумя цементно-эмалевыми соединениями резца на 90 день были больше значений 2-й группы на 5.78%, 5.75% и 4.43%.

Таким образом, внутрижелудочное введение белым крысам кварцетина на фоне нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на морфо-функциональное состояние дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти. Это проявляется во всех возрастных группах в преобладании показателей гистоморфометрии резца нижней челюсти над аналогичными показателями 2-й группы эксперимента в период с 30 по 90 день после нанесения дефекта. Наибольшие по амплитуде отклонения регистрируются в период выраженных старческих изменений.

Выбор в данном исследовании в качестве средства фармакологической коррекции природного флавоноида кварцетина связано с установленными у него в экспериментальных и клинических исследованиях антиоксидантными, хондро- и остеотропными свойствами. Коррекцию угнетения морфо-функциональной активности дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти в условиях нанесения дефекта в большеберцовых костях при помощи кварцетина можно объяснить уменьшением проявлений оксидативного стресса организма. Это связано с наличием у данного препарата антиоксидантного действия, которое опосредуется через реактивацию сульфилгидрильных соединений, витамина С, глутатиона и токоферолов [Vieira et al., 2011; Флавоноид кварцетин – мощное оружие против комплекса болезней цивилизации, 2013]. Также кварцетин тормозит процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран, уменьшает повреждающее действие активных форм кислорода на генетический аппарат клеток и стабилизирует их мембраны [Seufi et al., 2009].

Антиоксидантное действие кварцетина доказано в работе Т.О. Ebenezer et al. (2014). В мелфалан-индуцированной гепато- и нефротоксичности у крыс применение кварцетина вызывало достоверное увеличение уровня супероксиддисмутазы и каталазы в печени (антиоксиданты ферментативной природы), уровня аскорбиновой кислоты и глутатиона (антиоксиданты не ферментативной природы) и уменьшение уровня малонового диальдегида, как основного маркера оксидативного стресса организма [Ebenezer et al., 2014].

Также, K. Jong-Gil et al. (2013) в своем исследовании сравнивал одонтогенную эффективность трех флавоноидов – кварцетина, генистеина и байкалина. Среди всех флавоноидов кварцетин в большей степени в культуре одонтобластов человека повышал секрецию щелочной фосфатазы, экспрессию сиалопротейна дентина, матричной РНК и минерализацию. Увеличение активности одонтобластов в отношении выработки щелочной фосфатазы, в отличие от таковой остеобластами опосредуется не через ингибитор рецептора эстрогена ICI 182,780 (steroidal estrogen antagonist), а через ингибитор ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) [Jong-Gil et al., 2013]. Данные свойства кварцетина также объясняют более быстрое восстановление изучаемых показателей к таковым в контрольной группе, чем в группе без его применения.



## Выводы

1. Нанесение сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях с сохранением функциональной нагрузки на конечности сопровождается угнетением морфо-функциональной активности дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти, выраженность и продолжительность которого зависит от возраста подопытных животных.

2. Внутривенное введение биофлавоноида кверцетина в дозировке 0.32 г/кг массы тела на фоне нанесения дефекта в большеберцовых костях сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на морфо-функциональную активность дентинсекретирующих структур резца нижней челюсти. Данная тенденция достоверно прослеживается в поздние сроки эксперимента (30, 90 сутки), в наибольшей степени у животных периода выраженных старческих изменений.

## Список литературы References

Верескун Р.В. 2012. Гистологическое строение диафизов плечевых костей при имплантации в большеберцовые кости гидроксилатапата, насыщенного железом. Вісник проблем біології і медицини, 3 (2): 156-159.

Vereskun R.V. 2012. Gistologicheskoe stroenie diafizov plechevyyh kostej pri implantacii v bol'shebercovye kosti gidroksilapatita, насыshhenного zhelezom. [Histological structure of humeral diaphyses when implanted in the tibia of hydroxyapatite, saturated with iron] Visnik problem biologii i medicini, 3 (2): 156-159. (In Russian)

Глушченко Р.Н. 2012. Влияние нанесения метадиафизарного дефекта в большеберцовой кости на строение ее проксимального эпифизарного хряща у крыс разного возраста. Український морфологічний альманах, 10 (4): 148-151.

Glushhenko R.N. 2012. Vliyanie naneseniya metadiafizarnogo defekta v bol'shebercovoj kosti na stroenie ee proksimal'nogo jepifizarnogo hrjashha u krysv raznogo vozrasta. [Effect of applying defect in the tibia on the structure of its proximal epiphyseal cartilage in rats of different ages] Ukraïns'kij morfologichnij al'manah, 10 (4): 148-151. (In Russian)

Голубков П.Э. 2014. Влияние имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилатапата легированного медью в различных концентрациях на гистологическое строение дентина резца нижней челюсти крыс. Вісник проблем біології і медицини, 1 (2): 115-118.

Golubkov P.Je. 2014. Vliyanie implantacii v bol'shebercovuju kost' biogenного gidroksilapatita legirovannogo med'ju v razlichnyh koncentracijah na gistologicheskoe stroenie dentina rezca nizhnej cheljusti krysv. [Influence of implantation in tibial bone biogenic hydroxyapatite impregnated by copper in different concentrations on histological structure of rat's mandible incisor] Visnik problem biologii i medicini, 1 (2): 115-118. (In Russian)

Коротун В.А., Лузин В.И. 2013. Рост костей скелета при имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапата, насыщенного цинком. Український морфологічний альманах, 11 (4): 53-55.

Korotun V.A., Luzin V.I. 2013. Rost kostej skeleta pri implantacii v bol'shebercovuju kost' gidroksilapatita, насыshhenного cinkom. [Skeletal bones growth when implanted in the tibia of hydroxyapatite, saturated with zinc] Ukraïns'kij morfologichnij al'manah, 11 (4): 53-55. (In Russian)

Кривецкий В.В. 2012. Прочность плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапатного материала ОК-015, легированного марганцем. Український морфологічний альманах, 10 (3): 169-172.

Kriveckij V.V. 2012. Prochnost' plechevoj kosti pri implantacii v bol'shebercovuju kost' gidroksilapatitnogo materiala ОК-015, legirovannogo margancem. [Humerus strength at implantation in a tibial bone hydroxyapatite material ОК-015, alloyed by manganese] Ukraïns'kij morfologichnij al'manah, 10 (3): 169-172. (In Russian)

Лубенец А.А. 2011. Микроэлементный состав плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапатного материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях. Український морфологічний альманах, 9 (1): 66-69.

Lubenes A.A. 2011. Mikrojelementnyj sostav plechevoj kosti pri implantacii v bol'shebercovuju kost' gidroksilapatitnogo materiala ОК-015, насыshhenного margancem v razlichnyh koncentracijah. [The microelement composition of the humerus when implanted in the tibia hydroxyapatite material ОК-015 saturated with manganese at various concentrations] Ukraïns'kij morfologichnij al'manah, 9 (1): 66-69. (In Russian)

Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. 2005. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. Український медичний альманах, 8 (2): 162.

Luzin V.I., Ivchenko D.V., Pankrat'ev A.A. 2005. Metodika modelirovanija kostnogo defekta u laboratornyh zhivotnyh. [Method of modeling bone defect in laboratory animals] Ukraïns'kij medichnij al'manah, 8 (2): 162. (In Russian)

Лузин В.И., Лубенец А.А., Стрий В.В., Верескун Р.В., Рудой Б.С. 2009. Ультраструктура минерального компонента тазовой кости при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилатапата. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаява, 10 (3): 93-97.

Luzin V.I., Lubenes A.A., Strij V.V., Vereskun R.V., Rudoj B.S. 2009. Ul'trastruktura mineral'nogo komponenta tazovoj kosti pri implantacii v bol'shebercovuju kost' biogenного gidroksilapatita. [Ultrastructure of mineral component of the hip bone when implanted in the tibia of biogenic hydroxyapatite] Ukraïns'kij zhurnal ekstremal'noi medicini im. G.O. Mozhaeva, 10 (3): 93-97. (In Russian)

Лузин В.И., Прохан В.Н. 2008. Рост и формирование костей скелета белых крыс при нанесении дырчатого дефекта большеберцовых костей на различных этапах постнатального онтогенеза. Український морфологічний альманах, 6 (4): 69-74.

Luzin V.I., Prochan V.N. 2008. Rost i formoobrazovanie kostej skeleta belyh krysv pri nanesenii dyrchatogo defekta bol'shebercovyyh kostej na razlichnyh jetapah postnatal'nogo ontogeneza. [Growth and formation of bones in white rats at drawing of perforated defect tibial bones at various stages of postnatal onthogenesis] Ukraïns'kij morfologichnij al'manah, 6 (4): 69-74. (In Russian)

- Овчаренко В.В., Маврич В.В. 2004. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Morpholog». Свідотство про реєстрацію авторського права на твір № 9604.
- Ovcharenko V.V., Mavrlich V.V. 2004. Komp'juterna programa dlja morfometričnih doslidzen' «Morpholog». Svidotstvo pro reestraciju avtors'kogo prava na tvir № 9604. (In Ukrainian)
- Прочан В.Н. 2010. Функциональное состояние проксимального эпифизарного хряща плечевой кости у белых крыс различного возраста при нанесении дырчатого дефекта большеберцовой кости. Український морфологічний альманах, 8 (3): 117-121.
- Prochan V.N. 2010. Funkcional'noe sostojanie proksimal'nogo jepifizarnogo hrjashha plechevoj kosti u belyh krysv razlichnogo vozrasta pri nanesenii dyrchatogo defekta bol'shebercovoj kosti. [Functional state of the proximal epiphyseal cartilage of the humerus in white rats of different ages by applying perforated defect in the tibia] Ukraїns'kij morfologičnij al'manah, 8 (3): 117-121. (In Russian)
- Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. 1996. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов. М., Медицина, 544.
- Sarkisov D.S., Perov Ju.L. 1996. Mikroskopicheskaja tehnika: Rukovodstvo dlja vrachej i laborantov. M., Medicina, 544. (In Russian)
- Северина-Смирнова А.С. 2012. Особенности химического состава нижней челюсти белых крыс при пероральном применении препаратов кальция и имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилатапата. Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 7 (3): 52-56.
- Severina-Smirnova A.S. 2012. Osobennosti himicheskogo sostava nizhnej cheljusti belyh krysv pri peroral'nom primenenii preparatov kal'cija i implantacii v bol'shebercovuju kost' biogennoho gidroksilapatita. [Features of the chemical composition of the lower jaw in white rats with oral calcium and implantation in the tibia of biogenic hydroxyapatite] Ukraїns'kij zhurnal kliničnoї ta laboratornoї medicini, 7 (3): 52-56. (In Russian)
- Стрий В.В. 2014. Влияние имплантации в большеберцовую кость материала ОК-015, насыщенного медью, на гистологическое строение проксимального эпифизарного хряща плечевой кости крыс. Український морфологічний альманах, 12 (3): 60-64.
- Strij V.V. 2014. Vlijanie implantacii v bol'shebercovuju kost' materiala OK-015, nasyshhennogo med'ju, na gistologičeskoe stroenie proksimal'nogo jepifizarnogo hrjashha plechevoj kosti krysv. [Influence of implantation at a tibial bone biogenic hydroxyapatite OC-015 saturated with copper in various concentrations on histological structure of the humeral epiphyseal cartilage] Ukraїns'kij morfologičnij al'manah, 12 (3): 60-64. (In Russian)
- Флавоноид кверцетин – мощное оружие против комплекса болезней цивилизации. Medical Nature, 1 (13).
- Flavonoid kvercetin – moshhnoe oruzhie protiv kompleksa boleznej civilizacii. [Flavonoid Quercetin - a powerful weapon against complex of the civilization diseases] Medical Nature, 1 (13). (In Russian)
- Brochner A.C., Toft P. 2009. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 17 (43): 1-10.
- Derakhshanian H., Ghadbeigi S., Rezaian M., Bahremand A., Javanbakht M.H., Golpaie A., Hosseinzadeh P., Tajik N., Dehpour A.R. 2013. Quercetin improves bone strength in experimental biliary cirrhosis. Hepatology Research, 43 (4): 394-400.
- Ebenezer T.O., Ayokanmi O., Olaniyi S.O., Oluwatobi A.A. 2009. Protective Effect of Quercetin on Melphalan-Induced Oxidative Stress and Impaired Renal and Hepatic Functions in Rat. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 28 (80): 1-8.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986, Strasbourg.
- Fehrenbach E., Schneider M.E. 2006. Trauma-Induced systemic inflammatory response versus Exercise-Induced Immunomodulatory effects. Sports Med., 36 (5): 373-384.
- Jong-Gil K., Kyung M.S., Hee C.P., Tingting Z., Ji H.K., Hyeong-Cheol Y. 2013. Stimulating effects of quercetin and phenamil on differentiation of human dental pulp cells. European Journal of Oral Sciences, 121 (6): 559-565.
- Maalik A., Khan F.A., Mumtaz A., Mehmood A., Azhar S., Atif M., Karim S., Altaf Y., Tariq I. 2014. Pharmacological Applications of Quercetin and its Derivatives: A Short Review. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 13 (9): 1561-1566.
- Seufi A.M., Ibrahim S.S., Elmaghraby T.K., Hafez E.E. 2009. Preventive effect of the flavonoid, quercetin, on hepatic cancer in rats via oxidant/antioxidant activity: molecular and histological evidences. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 28 (1): 80.
- Vieira E.K., Bona S., Di Naso F.C., Porawski M., Tieppo J., Marroni P.N. 2011. Quercetin Treatment Ameliorates Systemic Oxidative Stress in Cirrhotic Rats. Gastroenterology, 2011: 1-6.