

# Перспективы применения кверцетина: современный взгляд на проблему

## Кверцетин как представитель группы биофлавоноидов

Кверцетин классифицируется как флавонол – представитель одного из 6 классов *флавоноидов*. Согласно номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК), формула кверцетина записывается как 3,3',4',5,7-пентагидроксифлаванон (ОН-группы в позициях 3,5,7,3',4'). Эта формула показывает, что кверцетин представляет собой агликон без углеводной группы, что и обуславливает многие его химические и фармацевтические свойства. Гликозид кверцетина формируется путем присоединения к нему сахара – глюкозы, рамнозы или рутинозы, – который замещает в его структуре одну из гидроксильных групп, обычно в позиции 3, и последующего формирования гликозидной связи. Последняя, соответственно, влияет на растворимость, абсорбцию и другие эффекты кверцетина *in vivo* [3]. Эмпирическая закономерность состоит в том, что присутствие углеводной молекулы в структуре гликозида кверцетина способствует его лучшей растворимости в воде по сравнению с агликоном кверцетина [1]. Хотя термином «кверцетин» обычно обозначается только агликон, в медицинских исследованиях данный термин часто применяется и для определения гликозидной формы кверцетина.

## Пищевые источники кверцетина

Флавонолы кверцетина (прежде всего гликозиды), наиболее распространенные представители флавоноидов, присутствуют в достаточно большом количестве продуктов (ягоды, яблоки, виноград, лук [в том числе шалот], чай, томаты, орехи, злаковые), а также в семенах, цветах и листьях садовых и лекарственных растений. Значительная часть кверцетина, потребляемого с пищей, это гликозиды; агликоны представлены в рационе в значительно меньшем объеме. Однако на содержание кверцетина в продуктах значительно влияют условия их культивирования (почвенные и климатические условия, органическое выращивание и др.) [3].

## Биодоступность и фармакокинетика

В крупном обзоре исследований по кверцетину S. Scholz and G. Williamson (2007) пришли к выводу, что факторы, наиболее влияющие на биодоступность и абсорбцию кверцетина – это структура простого или сложного углевода (сахара), присоединенного к нему, и его растворимость, которая также может изменяться в зависимости от включения в рацион спиртов и жира [12]. Многие исследования на животных также пока-

зали, что на биодоступность кверцетина влияют некоторые диетические факторы. Уже известно, что гликозиды кверцетина обладают более высокой биодоступностью в сочетании с некоторыми поли- и моносахаридами. Так, доказано, что кверцетин лучше всего усваивается в сочетании с пектином и нерастворимыми олигосахаридами, возможно, из-за изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, что способствует его лучшей усвояемости [2, 4]. Кроме того, диета с высоким содержанием простых сахаров (большое количество ягод, овощей и фруктов в рационе) в течение 6 недель способствует увеличению уровней кверцетина в плазме в два раза, а диета с их низким содержанием приводит к снижению его уровня в плазме на 30% [5]. Другие контролируемые исследования по комбинации кверцетина с простыми сахарами (здоровые добровольцы, продолжительность 2 месяца) продемонстрировали рост уровня кверцетина в плазме на 32-51% [6].

Диета с добавлением минимального количества жира или лецитина также улучшает усвояемость кверцетина, а выведение его из организма замедляется при включении в состав диеты значительного количества жиров [7]. Обычно в исследованиях измеряется уровень кверцетина в плазме, однако следует учитывать, что существенные объемы кверцетина находятся в эритроцитарных «депо», попадая в плазму при центрифугировании [3].

## Клинические показания к применению кверцетина

Доказано, что кверцетин имеет много позитивных свойств, часть из которых подтверждена серьезными клиническими исследованиями. Исследования на животных показали, что антиоксидантные свойства кверцетина обеспечивают защиту мозга, сердца и других тканей от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, токсинов и других факторов, ведущих к оксидативному стрессу [3]. Однако большинство исследователей сосредоточены исключительно на антиоксидантном потенциале данного флавоноида, в то время как другим перспективам применения препарата уделяется мало внимания. Помимо известных антиоксидантных свойств, кверцетин является мощным лекарственным средством, действие которого эффективно при различных клинических показаниях. Кверцетин продемонстрировал свою эффективность в ряде областей медицины, таких как аллергология и иммунология, эндокринология, гастроэнтерология, урология. Перспективно также его применение в психиатрии и онкологии.

### Аллергология

Угнетение выброса гистамина тучными клетками и базофилами *in vitro* позволило предположить наличие у кверцетина антиаллергического действия. Исследования на животных подтвердили наличие такого потенциала при аллергических заболеваниях дыхательных путей. Так, исследования на морских свинках показали, что кверцетин при пероральном приеме или в виде ингаляций обладает противоастматической активностью [8, 9]. В моделях аллергического воспаления верхних дыхательных путей и астмы у мышей кверцетин продемонстрировал существенную антиаллергическую активность, снижая количество нейтрофилов и эозинофилов, уменьшая объем инфильтрата в легких и тормозя развитие астматических реакций [10]. Как *in vitro*, так и *in vivo* исследования на животных показали, что кверцетин способен препятствовать развитию анафилактических реакций. F. Shishenborg et al. (2010) показали, что терапия кверцетином в дозе 50 мг/кг массы тела у мышей подавляет IgE-опосредованный иммунный ответ и полностью предотвращает развитие аллергических реакций на арахис, а у морских свинок препятствует развитию анафилактической реакции в виде судорог кишечника [10]. Исследований по применению кверцетина в терапии астмы у людей нет, однако данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии обратной связи между частотой развития астмы и применением кверцетина [3]. Кроме того, имеются не менее интересные данные плацебо-контролируемых исследований с участием пациентов, посвященных влиянию кверцетина на симптомы сезонного аллергического конъюнктивита. В группе принимающих кверцетин в дозе 100–200 мг в день за 4 недели до начала сезона цветения и далее в течение 8 недель наблюдалось существенное уменьшение выраженности глазных симптомов по сравнению с группой плацебо [11]. В пилотном исследовании было продемонстрировано, что кверцетин может снижать гиперемию кожных покровов, вызванную приемом ниацина. Возможно, данный эффект объясняется способностью кверцетина ингибировать выброс простагландина D<sub>2</sub> тучными клетками, индуцированный приемом ниацина [3]. Способность ингибировать синтез простагландинов открывает перспективы для дальнейших исследований по применению кверцетина в терапии различных аллергических заболеваний.

### Эндокринология

Белок альдозоредуктаза, являющийся катализатором конверсии глюкозы в сорбитол, играет огромную роль в развитии диабетической катаракты. В исследованиях *in vitro* было показано, что кверцетин ингибирует накопление как альдозоредуктазы, так и полиолов в хрусталике у диабетических мышей [13]. Кроме того, кверцетин в моделях у мышей продемонстрировал способность к существенному снижению уровня глюкозы натощак, улучшению показателей глюкозотолерантного теста, функции β-клеток и снижению симптомов диабетической нейропатии у мышей при применении в течение 30 дней [3, 13]. Существует

всего лишь одно исследование с участием пациентов по применению кверцетина при диабете как 1, так и 2-го типа, направленное на оценку его эффективности при *диабетической нейропатии*. Группу участников составили 34 мужчины и женщины с данным заболеванием, страдающие диабетической нейропатией. В течение 4 недель они применяли мазь, содержащую кверцетин, вместе с аскорбилпальмитатом и витамином D<sub>3</sub> наружно 3 раза в день на обе стопы. По результатам исследования было отмечено существенное снижение выраженности таких симптомов, как боли в суставах, раздражение на коже пальцев и ощущение онемения в конечностях. Кроме того, все участники отметили улучшение качества жизни в течение курса терапии [14]. Топическое применение кверцетина при диабетической стопе может оказаться очень многообещающим.

Очень интересные результаты продемонстрировали исследования по применению кверцетина для лечения *метаболического синдрома* (МС), с детальным анализом воздействия данного агента на каждый из компонентов МС. Несколько эпидемиологических исследований с участием пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) показали обратную ассоциацию между приемом кверцетина и частотой развития ИБС [15, 16]. Результаты крупнейшего из них, Zutphen Elderly Study, свидетельствуют, что риск смертности от ИБС существенно снижается по мере увеличения содержания кверцетина в рационе. Финские ученые показали в крупном когортном исследовании, что низкое содержание флавоноидов в рационе увеличивает риск ИБС, а увеличение их содержания в рационе, напротив, обратно коррелирует с риском ее развития [16, 17]. В огромном количестве исследований на животных кверцетин неизменно ассоциировался с антигипертензивными эффектами, которые были дозозависимыми [3]. Кверцетин обладает антигипертензивным эффектом у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), но данный эффект отсутствует у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД). В последнее время появились данные о том, что при МС и ожирении эффект кверцетина зависит от фенотипа апополипротеина Е у пациентов. У пациентов с лишним весом и другими признаками МС курс терапии кверцетином в дозе 150 мг/сутки в течение 6 недель снижал систолическое АД на 2,6 мм рт. ст. у всех членов группы, на 2,9 мм рт. ст. — у пациентов с АГ и на 3,7 мм рт. ст. — в подгруппе более молодых пациентов (возраст от 25 до 50 лет). По данным других исследований [3], такая же доза кверцетина в течение 6 недель снижала систолическое АД на 3,4 мм рт. ст. в группе с генотипом epsilon3/epsilon3 (apoE3); в то же время в группе пациентов с аллелем epsilon4 (apoE4) эффекта снижения АД не отмечалось. Но при этом в данной группе прием кверцетина достоверно ассоциировался с увеличением соотношения липопротеинов высокой и низкой плотности, в то время как в группе apoE3 такого влияния на липидный профиль отмечено не было. Кроме этого, антигипертензивный эффект кверцетина у пациентов с МС может объясняться его влиянием на функцию

эндотелия, поскольку одной дозы кверцетина (200 мг) достаточно для снижения концентрации эндотелина-1 в плазме [3].

### Гастроэнтерология

Исследования у животных продемонстрировали защитный эффект кверцетина в отношении этанол-индуцированного окислительного стресса, а также при экспериментальном рефлюкс-эзофагите [19]. В исследованиях *in vitro* кверцетин продемонстрировал слабое действие в отношении *Helicobacter pylori*. Терапия кверцетином в дозе 200 мг/кг массы тела в день у морских свинок с инфекцией *H. pylori* в течение 15 дней снизила уровень обсемененности этим микроорганизмом в слизистой ЖКТ и уровень воспалительного ответа [20].

### Урология

Несколько исследователей сообщают о том, что кверцетин может использоваться в терапии некоторых воспалительных заболеваний малого таза. В ходе одного из них 30 мужчин с *хроническим простатитом* (хроническим синдромом тазовой боли категорий IIIa и IIIb) были рандомизированы в две группы, в одной из которых получали кверцетин в дозе 500 мг 2 раза в день, а во второй – плацебо в той же дозе (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование). У пациентов, принимающих кверцетин, наблюдалось существенное улучшение симптомов [3]. В другом открытом (без плацебо-контроля) исследовании 17 человек в течение месяца получали добавку, содержащую кверцетин, бромелайн и папаин. У 82% из них наблюдалось улучшение симптоматики (в баллах) на 25% [21]. Что касается механизма действия кверцетина, то при синдроме хронической тазовой боли были предприняты попытки изучения генетических полиморфизмов, которые могут обуславливать его эффективность. Было обнаружено, что определенные полиморфизмы, изменяющие экспрессию генов цитокина, влияют на степень улучшения симптоматики. У всех пациентов, не отвечающих на терапию кверцетином, генотип ассоциируется с низкой продукцией фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  либо интерлейкина (IL)-10 [22].

Определенную пользу приносит применение кверцетина и в терапии *интерстициального цистита*. 22 пациента (5 мужчин и 17 женщин) с интерстициальным циститом получали кверцетин в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 4 недель в открытом исследовании. У всех пациентов наблюдалось существенное улучшение состояния и снижение симптоматики [23]. Еще 37 пациенток с интерстициальным циститом получали комбинированную терапию (хондроитина сульфат, натрия гиалуронат, кверцетин) в течение 6 месяцев, и в течение этого времени у всех больных отмечалось существенное облегчение состояния [24]. Исследования кверцетина при лечении заболеваний малого таза продолжаются, и, возможно, в недалеком будущем продемонстрируют его пользу и в терапии других урологических патологий.

### Ревматология

Хотя результаты нескольких исследований и не продемонстрировали пользы кверцетина в лечении ревматоидного артрита, неожиданным выводом оказалось то, что в комбинации с другими агентами он достоверно снижает выраженность симптомов *остеоартроза*. Пациенты с остеоартрозом [46] и ревматоидным артритом [22] получали гликозид кверцетина, сульфат глюкозамина и сульфат хондроитина в течение 6 месяцев. Никаких полезных эффектов кверцетина в группе ревматоидного артрита отмечено не было. Однако в группе пациентов с остеоартрозом отмечалось существенное улучшение качества жизни, восстановление функциональности (ходьба, подъем и спуск по лестнице) и достоверное изменение свойств синовиальной жидкости [25]. Перспективы применения кверцетина в терапии остеоартроза требуют дальнейшего изучения [25].

### Иммунология

В исследованиях *in vitro* кверцетин продемонстрировал эффективность в отношении широкого круга вирусов, в частности, вируса иммунодефицита человека и других ретровирусов (воздействие на обратную транскриптазу), вируса герпеса 1 типа, вируса полиомиелита 1 типа, вируса парагриппа 3 типа, респираторно-синцитиального вируса и вируса гепатита С [26]. Кроме того, в тех же исследованиях *in vitro* была отмечена антибактериальная активность кверцетина в отношении таких микроорганизмов, как *H. pylori*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Actinomyces viscosus* и *A. naeslundii wvl 45* (ассоциирован с периодонтитом и его прогрессированием), *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* [27-29].

В исследованиях на мышах кверцетин снижал титры бактериальной обсемененности, защищал от энцефаломиокардита и менингококковой инфекции, а также снижал чувствительность к инфекциям дыхательных путей, возбудителем которых являлся вирус гриппа [30, 31]. В других исследованиях у животных кверцетин продемонстрировал иммуномодулирующее действие и противовоспалительные свойства – снижая выраженность симптомов аллергического энцефаломиелита путем блокирования сигнальных путей IL-12 и дифференциации Т-хелперов 1-го типа, а также симптомов аутоиммунного миокардита за счет выработки провоспалительных (TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов [31, 32].

Имеются исследования, свидетельствующие, что длительное применение кверцетина приводит к значительному улучшению функционирования иммунной системы у людей. У здоровых добровольцев в возрасте 40 лет и старше долгосрочное применение кверцетина в дозе 1 г в день привело к существенному снижению дней пропуска работы по болезни и выраженности симптомов заболеваний верхних дыхательных путей [33]. Интересно, что применение кверцетина в низких дозах (100 мг/день), как показало другое исследование, не привело к существенному повышению иммунитета у здоровых добровольцев (спортсменов), однако существенно снизило частоту заболеваемости

ОРВИ (1 из 20 добровольцев по сравнению с 9 из 20 в группе плацебо) в течение 2 недель после прекращения ими тренировок [37]. Механизмы влияния кверцетина на иммунную функцию и иммунный статус организма требуют дальнейших исследований.

### Перспективы применения кверцетина

Кверцетин является также перспективным препаратом для применения в неврологии, психиатрии, сомнологии, онкологии. В экспериментах на животных были показаны анксиолитические и антидепрессивные свойства кверцетина, причем последние были сравнимы по силе с действием флуоксетина и имипрамина [34, 35]. Кверцетин положительно влияет на цикл сна благодаря активации рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты [36]. В онкологии в течение последних лет кверцетину уделяется отдельное внимание как средству химиопрофилактики при некоторых видах рака (молочной железы, печени, яичников, поджелудочной железы). Кверцетин даже в относительно низких дозах приводит к прерыванию клеточного цикла в фазе  $G_1$  и таким образом к специфическому ингибированию пролиферации клеток карциномы молочной железы [38]. Значительное количество исследований, проведенных как на животных, так и с участием пациентов (преклиническая фаза), показывают, что кверцетин является перспективным химиотерапевтическим агентом для комбинированной с некоторыми другими химиопрепаратами терапии [3]. Учитывая практическое отсутствие побочных эффектов (дозы до 1 г/день не оказывают существенного влияния на печеночную и почечную функции, уровни электролитов и гемостаз), хорошую переносимость и существенную эффективность, можно предположить, что кверцетин имеет хорошие перспективы в лечении многих заболеваний.

### Литература

- Ross J.A., Kasum C.M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr.* 2002; 22: 19-34.
- Tamura M., Nakagawa H., Tshuda T., et al. Effect of pectin enhancement on plasma quercetin and fecal flora in rutin-supplemented mice. *J Food Sci.* 2007; 72: S648-S651.
- Gregory S., Kelly N.D. Quercetin. *AMR* 2011; 16: 2: 172-94.
- Matsukawa N., Matsumoto M., Shinoki A., et al. Nondigestible saccharides suppress the bacterial degradation of quercetin aglycone in the large intestine and enhance the bioavailability of quercetin glucoside in rats. *J Agric Food Chem.* 2009; 57: 9462-9468.
- Erlund I., Freese R., Marniemi J., et al. Bioavailability of quercetin from berries and the diet. *Nutr Cancer.* 2006; 54: 13-17.
- Erlund I., Marniemi J., Hakala P., et al. Consumption of black currants, lingonberries and bilberries increases serum quercetin concentrations. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 37-42.
- Azuma K., Ippoushi K., Ito H., et al. Enhancing effect of lipids and emulsifiers on the accumulation of quercetin metabolites in blood plasma after the short-term ingestion of onion by rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2003; 67: 2548-2555.
- Joskova M., Franova S., Sadlonova V. Acute bronchodilator effect of quercetin in experimental allergic asthma. *Bratisl Lek Listy.* 2011; 112: 9-12.
- Rogero A.P., Kanashiro A., Fontanari C., et al. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma. *Inflamm Res.* 2007; 56: 402-408.
- Shishebor F., Behroo L., Ghafouriyani Broujerdnia M., et al. Quercetin effectively quells peanut-induced anaphylactic reactions in the peanut sensitized rats. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010; 9: 27-34.

- Kawai M., Hirano T., Arimitsu J., et al. Effect of enzymatically modified isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 149: 359-368.
- Scholz S., Williamson G. Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols in vivo. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007; 77: 224-235.
- Anjaneyulu M., Chopra K., Kaur I. Antidepressant activity of quercetin, a bioflavonoid, in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Med Food.* 2003; 6: 391-395.
- Valensia P., Devehath C.L., Richards J.L., et al. A multicenter, double-blind, safety study of QR-333 for the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a preliminary report. *J Diabetes Complications.* 2005; 19: 247-253.
- Knekt P., Jarvinen R., Reunanen A., Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ.* 1996; 312: 478-481.
- Hubbard G.P., Wolfram S., Lovegrove J.A., Gibbins J.M. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 2138-2145.
- Chaudry P.S., Cabera J., Juliani H.R., Varma S.D. Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac, and indomethacin. *Biochem Pharmacol.* 1983; 32: 1995-1998.
- Egert S., Boesch-Saadatmandi C., Wolfram S., et al. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J Nutr.* 2010; 140: 278-284.
- Shin J.E., Kim J.M., Bae E.A., et al. In vitro inhibitory effect of flavonoids on growth, infection and vacuolation of *Helicobacter pylori*. *Planta Med.* 2005; 71: 197-201.
- Gonzalez-Segovia R., Quintanar J.L., Salinas E., et al. Effect of the flavonoid quercetin on inflammation and lipid peroxidation induced by *Helicobacter pylori* in gastric mucosa of guinea pig. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 441-447.
- Shoskes D.A., Zeitlin S.I., Shahed A., Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology.* 1999; 54: 960-963.
- Shoskes D.A., Albakri Q., Thomas K., Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J Urol.* 2002; 168: 331-335.
- Katske F., Shoskes D.A., Sender M., et al. Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. *Tech. Urol.* 2001; 7: 44-46.
- Theoharides T.C., Sant G.R. A pilot open label study of Cystoprotek in interstitial cystitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005; 18: 183-188.
- Mamani-Matsuda M., Kauss T., Al-Kharrat A., et al. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators. *Biochem Pharmacol.* 2006; 72: 1304-1310.
- Kaul T.N., Middleton E. Jr, Ogra P.L. Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *J Med Virol.* 1985; 15: 71-79.
- Gonzalez O., Fontanes V., Raychaudhuri S., et al. The heat shock protein inhibitor Quercetin attenuates hepatitis C virus production. *Hepatology.* 2009; 50: 1756-1764.
- Geoghegan F., Wong R.W., Rabie A.B. Inhibitory effect of quercetin on periodontal pathogens in vitro. *Phytother Res.* 2010; 24: 817-820.
- Li M., Xu Z. Quercetin in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial activity. *Arch Pharm Res.* 2008; 31: 640-644.
- Veckenstedt A., Pusztai R. Mechanism of antiviral action of quercetin against cardiovirus infection in mice. *Antiviral Res.* 1981; 1: 249-261.
- Guttner J., Veckenstedt A., Heinecke H., Pusztai R. Effect of quercetin on the course of Mengo virus infection in immunodeficient and normal mice. A histologic study. *Acta Virol.* 1982; 26: 148-155.
- Veckenstedt A., Guttner J., Beladi I. Synergistic action of quercetin and murine alpha/beta interferon in the treatment of Mengo virus infection in mice. *Antiviral Res.* 1987; 7: 169-178.
- Nieman D.C., Henson D.A., Gross S.J., et al. Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39: 1561-1569.
- Bhutada P., Mundhada Y., Bansod K., et al. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety- and depression-like effect in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010; 34: 955-960.
- Singh A., Naidu P.S., Kulkarni S.K. Quercetin potentiates L-Dopa reversal of drug-induced catalepsy in rats: possible COMT/MAO inhibition. *Pharmacology.* 2003; 68: 81-88.
- Kambe D., Kotani M., Yoshimoto M., et al. Effects of quercetin on the sleep-wake cycle in rats: involvement of gamma-aminobutyric acid receptor type A in regulation of rapid eye movement sleep. *Brain Res.* 2010; 1330: 83-88.
- Cureton K.J., Tomporowski P.D., Singhal A., et al. Dietary quercetin supplementation is not ergogenic in untrained men. *J Appl Physiol.* 2009; 107: 1095-1104.
- Jeong J., An J., Kwon Y.T., Rhee J.G., Lee Y.J. Effects of low-dose quercetin: cancer-specific inhibition of cell cycle progression. *J Cell Biochem.* 2009; 106 (1): 73-82.

Ⓐ