

ТЕРМОДИНАМИКА СОЛЬВАТАЦИИ КВЕРЦЕТИНА В РАСТВОРИТЕЛЕ ВОДА-ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД

Н.Н. Куранова, Д.Н. Кабилов, О.В. Кашина, Фам Тхи Лан, Т.Р. Усачева

Наталья Николаевна Куранова, Джовидон Нурмахмадович Кабилов, Ольга Викторовна Кашина, Татьяна Рудольфовна Усачева *

Кафедра общей химической технологии, Ивановский государственный химико-технологический университет, просп. Шереметевский, 10, Иваново, Российская Федерация, 153000
E-mail: kax504@yandex.ru, kabirov93.93@mail.ru, kashina_olga@mail.ru, oxt@isuct.ru*

Фам Тхи Лан

Институт тропических технологий, Вьетнамская академия наук и технологий, Ханой, Вьетнам
E-mail: ptlan@itt.vast.vn

Коэффициенты распределения кверцетина (QCT) в водно-диметилсульфоксидных растворителях с содержанием диметилсульфоксида от 0,0 до 0,5 мол. д. определены методом межфазного распределения вещества между двумя несмешивающимися фазами: водного или водно-диметилсульфоксидного раствора и n-гексана при 298,2 К. Значения коэффициентов распределения меньше единицы, что свидетельствует о лучшей сольватации кверцетина в воде и водно-диметилсульфоксидном растворителе, чем в гексане. Изменение значений коэффициентов распределения кверцетина не коррелировано с плавным увеличением содержания диметилсульфоксида (DMSO) в растворителе. С использованием полученных значений коэффициентов распределения рассчитаны изменения энергии Гиббса пересольватации кверцетина в водно-диметилсульфоксидных растворителях. Зависимость энергии Гиббса пересольватации QCT от состава растворителя имеет экстремальный вид с минимумом в области концентраций DMSO, соответствующей 0,3 мол. д. Проведен сравнительный анализ влияния водно-диметилсульфоксидного растворителя на изменение энергии Гиббса пересольватации кверцетина, никотинамида и никотиновой кислоты. В случае как никотинамида, так и никотиновой кислоты наблюдается экстремальное изменение энергии Гиббса пересольватации частиц с максимумом в области с низким содержанием неводного компонента $X_{DMSO} \approx 0,1$ мол.д. Основной вклад в ослабление сольватации никотинамида и никотиновой кислоты вносит энтальпийная составляющая, а с ростом концентрации диметилсульфоксида наблюдается увеличение вклада энтропии в изменение энергии Гиббса переноса. Экстремальное изменение энергии Гиббса переноса кверцетина от состава растворителя позволяет предположить, что минимум на зависимости $\Delta_r G^{\circ}(QCT) = F(\chi_{DMSO})$ также является следствием смены преобладающего фактора в изменении сольватного состояния кверцетина.

Ключевые слова: кверцетин, коэффициент распределения, водно-диметилсульфоксидный растворитель, энергия Гиббса переноса, сольватация

THERMODYNAMICS OF QUERCETIN SOLVATION IN WATER-DIMETHYLSULFOXIDE SOLVENT

N.N. Kuranova, D.N. Kabirov, O.V. Kashina, Pham Thi Lan, T.R. Usacheva

Natalia N. Kuranova, Dzhovidon N. Kabirov, Olga V. Kashina, Tatyana R. Usacheva *

Department of General Chemical Technology, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetievskiy ave., 10, Ivanovo, Russia, 153000
E-mail: kax504@yandex.ru, kabirov93.93@mail.ru, kashina_olga@mail.ru, oxt@isuct.ru*

Pham Thi Lan

Institute of Tropical Technology, Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, Vietnam
E-mail: ptlan@itt.vast.vn

The distribution coefficients of quercetin (QCT) in water-dimethylsulfoxide solvents with a content of dimethylsulfoxide from 0.0 to 0.5 mol. fr. were determined by the method of interfacial distribution of the substance between two immiscible phases: aqueous or water-dimethylsulfoxide solution and n-hexane at 298.2 K. The distribution coefficients are less than one, which indicates a better solvation of quercetin in water and a water-dimethylsulfoxide solvent than in hexane. Changes in the distribution coefficients of quercetin are not correlated with a gradual increase in the content of dimethylsulfoxide (DMSO) in the solvent. Using the obtained values of the distribution coefficients, we calculated the changes in the Gibbs energy of re-solvation of quercetin in water-dimethylsulfoxide solvents. The dependence of the Gibbs energy of QCT re-solvation on the solvent composition has an extreme form with a minimum in the range of DMSO concentrations corresponding to 0.3 mol. fr. A comparative analysis of the effect of a water-dimethylsulfoxide solvent on the change in Gibbs energy of re-solvation of quercetin, nicotinamide and nicotinic acid was carried out. In the case of both nicotinamide and nicotinic acid, an extreme change is observed in the Gibbs energy of re-solvation of particles with a maximum in the region with a low content of non-aqueous component $X_{DMSO} \approx 0.1$ mol. fr. The main contribution to the weakening of the solvation of nicotinamide and nicotinic acid is due to the enthalpy component, and with increasing concentration of dimethylsulfoxide there is an increase in the contribution of entropy to the change in the Gibbs energy transfer. An extreme change in the Gibbs energy transfer of quercetin suggests that the minimum on the dependence $\Delta_{tr}G^{\circ}(QCT) = F(\chi_{DMSO})$ is also a consequence of a change in the prevailing thermodynamic factor in the solvate state of quercetin.

Key words: quercetin, distribution coefficient, water-dimethylsulfoxide solvent, Gibbs transfer energy, solvation

Для цитирования:

Куранова Н.Н., Кабилов Д.Н., Кашина О.В., Фам Тхи Лан, Усачева Т.Р. Термодинамика сольватации кверцетина в растворителе вода-диметилсульфоксид. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2020. Т. 63. Вып. 10. С. 23–29

For citation:

Kuranova N.N., Kabirov D.N., Kashina O.V., Pham Thi Lan, Usacheva T.R. Thermodynamics of quercetin solvation in water-dimethylsulfoxide solvent. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]. 2020. V. 63. N 10. P. 23–29

ВВЕДЕНИЕ

Одним из классов гидрофобных биомолекул природного происхождения являются флавоноиды – полифенольные гидрофобные соединения, обладающие разнообразными фармакологическими эффектами и встречающиеся повсеместно в продуктах растительного происхождения [1, 2]. В настоящее время известно и описано более 4000 флавоноидов. Среди них одним из самых распространенных является кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоон, QCT, структурная формула представлена на рис. 1), который проявляет противовоспалительное, антиоксидантное, противомикробное и противоопухолевое действие [3-7].

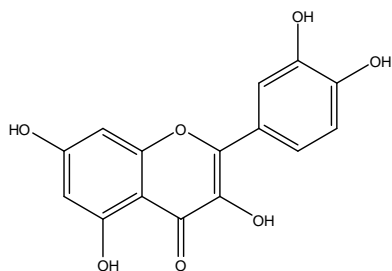


Рис. 1. Структурная формула кверцетина
Fig. 1. The structural formula of quercetin

Важнейшим из доклинических испытаний новых лекарственных веществ является изучение их фармакокинетических свойств. После того как лекарственное средство попадает в системный кровоток, оно распределяется в тканях организма. Распределение обычно происходит неравномерно из-за различий в интенсивности кровоснабжения, связывания с тканями, местного pH и проницаемости клеточных мембран. Количественную оценку транспорта биологически активных веществ через биологические мембраны, а также растворимости, токсичности, абсорбции, дает коэффициент распределения. Способность гидрофобных биомолекул транспортироваться через липидные мембраны пропорциональна найденным *in vitro* значениям коэффициентов распределения этих веществ. Поэтому коэффициенты распределения позволяют прогнозировать возможность проникновения фармпрепаратов через биологические мембраны.

В литературе приводятся значения коэффициентов распределения фенола и некоторых полифенолов между органическими растворите-

лями и водой, а также между органическими растворителями и смесью октанол – вода (табл. 1). Коэффициенты распределения гидрофобных молекул различаются в пределах двух порядков, и выявить какую-либо закономерность в их измене-

нии в зависимости от природы растворителя на данный момент не представляется возможным. Для кверцетина известны только коэффициенты распределения между *n*-гексаном и смесью октанол – вода [8].

Таблица 1

Коэффициенты распределения производных фенола между органическими растворителями и водой, и между органическими растворителями и смесью октанол-вода при температуре 298 К

Table 1. Distribution coefficients of phenol derivatives between organic solvents and water, and between organic solvents and an octanol-water mixture at a temperature of 298 K

	Кверцетин [8]	Рутин [9]	Фенол [10]	Резорцин [10]	Пирока-техин [10]	Гидрохи-нон ¹ [10]	Кумарин [10]	Галловая кислота [10]
<i>n</i> -гексан	3,9		0,2					
Октанол-1			31,3	5,60	5,70	4,10		
Циклогексан			0,22				3,02	
Бутилацетат		23,3	48,5		10,5	4,70		
Этилацетат	0,73	23,3						
Диэтиловый эфир	0,89		17		7,24	2,02		0,50
Хлороформ	1,97		1,50	0,40	0,60	0,30		

Сложность фармацевтического использования кверцетина связана с его малой стабильностью и растворимостью в воде благодаря гидрофобным свойствам. К решению этих проблем можно отнести добавление неводного соразстворителя, снижающего вероятность окислительной деструкции кверцетина [11]. Применение смешанных водно-органических растворителей, неводный компонент которых сам обладает биологической активностью, позволяет получить фармкомпозиции с новыми термодинамическими свойствами, что связано с изменением сольватного состояния фармакологически активного вещества.

Диметилсульфоксид обладает анальгетическим и противовоспалительным действием и также способен усиливать проникновение через биологические мембраны ряда лекарственных веществ, увеличивая тем самым их биодоступность [12-14]. В связи с этим, в настоящей работе определены коэффициенты распределения кверцетина в растворителе вода-диметилсульфоксид ($\chi_{\text{DMSO}} = 0,0-0,5$ мол. д.) при $T = 298,2$ К.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коэффициенты распределения кверцетина в водно-диметилсульфоксидном растворителе определены методом межфазного распределения вещества между двумя несмешивающимися фазами: водного или водно-диметилсульфоксидного раствора и *n*-гексана. Применимость данного метода была подтверждена в работах, посвященных исследованиям влияния растворителя на изменения в сольватном состоянии эфира 18-краун-6

(18К6) в бинарных растворителях вода – этанол [15], вода – диметилсульфоксид [16] и метанол – диметилформамид [17], а также лигандов аминного и амидного типов в смесях неводных [18] и водно-органических растворителей [19-20].

В ходе эксперимента в колбу с пришлифованными крышками помещали равные аликвоты водно-органического раствора кверцетина и гексана. Содержимое колбы перемешивалось с помощью магнитной мешалки в течение 8 ч при постоянной температуре ($298,2 \pm 0,1$ К). После отстаивания (15 ч) отбирали пробу нижнего слоя гетерогенной системы (кверцетин + растворитель $\text{H}_2\text{O} - \text{DMSO}$), в котором спектрофотометрически определяли равновесную концентрацию кверцетина в водно-диметилсульфоксидном слое ($[\text{QCT}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}}$). Для этой цели строили калибровочные графики зависимости оптической плотности водно-диметилсульфоксидного раствора кверцетина от его концентрации (рис. 2). Для каждого состава растворителя графики зависимостей были аппроксимированы линейно методом наименьших квадратов. Аппроксимационные уравнения были использованы для расчета $[\text{QCT}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}}$. Все измерения проводились на двухлучевом УФ-спектрофотометре SPECORD M400 при длине волны 334,5 нм в кюветах толщиной 1 и 10 мм при концентрации кверцетина от 0,000028 до 0,00014 моль/л в интервале оптических плотностей 0,15-2,00. Пример абсорбционной кривой водно-диметилсульфоксидного раствора кверцетина приведен на рис. 3.

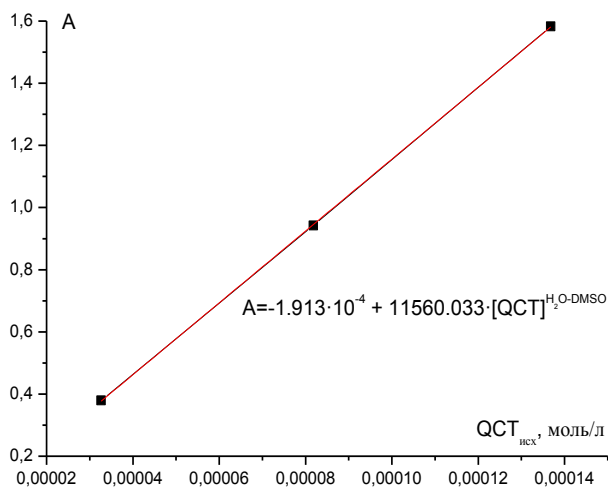


Рис. 2. Калибровочный график для определения $[QCT]^{H_2O-DMSO}$ ($\lambda = 334,5$ нм; $QCT_{исх}$ от 0,000028 моль/л до 0,00014 моль/л, $T = 298,2$ К, $pH = 6,86$)

Fig. 2. Calibration graph to determine $[QCT]^{H_2O-DMSO}$ ($\lambda = 334.5$ nm $QCT_{исх}$ from 0.000028 mol/l to 0.00014 mol/l $T = 298.2$ K, $pH = 6.86$)

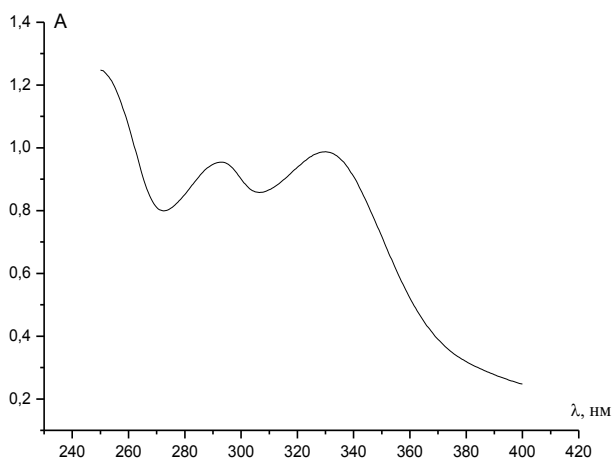


Рис. 3. Экспериментальная кривая УФ спектра поглощения кверцетина ($QCT_{исх} = 0,0001293$ моль/л) в водно-диметилсульфоксидном растворе ($\chi_{DMSO} = 0,1$ мол. д.) при температуре 298,2 К и $pH = 6,86$ (фосфатный буфер)

Fig. 3. Experimental curve of the UV absorption spectrum of quercetin ($QCT_{исх} = 0.0001293$ mol/l) in a water-dimethyl sulfoxide solution ($\chi_{DMSO} = 0.1$ ppm) at a temperature of 298.2 K and $pH = 6.86$ (phosphate buffer)

Равновесную концентрацию QCT в слое гексана ($[QCT]^{Hex}$) определяли по формуле (1), принимая, что объем реакционной среды в ходе эксперимента оставался постоянным:

$$[QCT]^{Hex} = QCT_{исх} - [QCT]^{H_2O-DMSO}, \quad (1)$$

где $[QCT]^{Hex}$ – равновесная концентрация кверцетина в слое гексана, моль/л, $QCT_{исх}$ – исходная концентрация кверцетина в водно-диметилсульфоксидном слое до образования гетерогенной смеси, моль/л, $[QCT]^{H_2O-DMSO}$ – равновесная концентрация кверцетина в водно-диметилсульфоксидном слое гетерогенной системы, моль/л.

Для расчета энергии Гиббса переноса веществ из одного растворителя в другой используются значения коэффициентов распределения изучаемых соединений между двумя несмешивающимися растворителями.

Коэффициенты распределения кверцетина между несмешивающимися фазами и изменение энергии Гиббса кверцетина при его переносе из воды в водно-диметилсульфоксидные растворы ($\Delta_{tr}G^0(QCT)$) рассчитывали по уравнениям:

$$K_1 = [QCT]^{Hex} / [QCT]^{H_2O}, \quad (2)$$

$$K_2 = [QCT]^{Hex} / [QCT]^{H_2O-DMSO}, \quad (3)$$

$$\Delta_{tr}G^0(QCT)^{H_2O-DMSO} = RT \ln([QCT]^{H_2O} / [QCT]^{H_2O-DMSO}) = RT \ln K_2 / K_1, \quad (4)$$

где K_1 и K_2 – коэффициент распределения QCT в системах гексан – вода и гексан – водно-диметилсульфоксидный растворитель, соответственно, $[QCT]^{H_2O}$ – равновесная концентрация кверцетина в водном слое гетерогенной системы, моль/л. Погрешности определялись как стандартное среднее квадратическое отклонение для 3 параллельных опытов. Полученные значения энергии Гиббса переноса кверцетина принимались за стандартные, что обусловлено низкими концентрационными условиями и отсутствием концентрационных зависимостей коэффициентов распределения кверцетина в условиях эксперимента.

Подготовка реагентов. Кверцетин производства фирмы «Sigma Aldrich» с содержанием QCT $\geq 99\%$ использовали без дополнительной очистки. Диметилсульфоксид («х. ч.») очищали перегонкой при пониженном давлении. Содержание воды в растворителе определяли по методу Карла Фишера и учитывали при приготовлении растворов. Гексан («х. ч.»), содержащий 0,01 масс. % воды, использовали без дополнительной очистки. Растворы готовили весовым способом с использованием фосфатного буфера в качестве водного соразтворителя с $pH = 6,86$. Взвешивание кверцетина осуществлялось с точностью до 0,00001 г на аналитических весах Shimadzu AUW220D.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрационные условия проведения экспериментов, коэффициенты распределения и изменения энергии Гиббса пересольватации кверцетина в системах Hex – H₂O и Hex – H₂O-DMSO приведены в табл. 2. Значения коэффициентов распределения меньше единицы, что свидетельствует о лучшей сольватации кверцетина в воде и водно-диметилсульфоксидном растворителе, чем в гексане. Коэффициент распределения между водой и гексаном больше, чем коэффициенты рас-

пределения между водно-диметилсульфоксидными растворителями и гексаном. Кверцетин обладает гидрофобными свойствами и имеет большее сродство к диметилсульфоксиду по сравнению с водой. Растворимость кверцетина в водном диметилсульфоксиде выше, чем в воде. При переходе от воды к водно-диметилсульфоксидному рас-

творителю наблюдается уменьшение коэффициента распределения кверцетина, что свидетельствует об усилении его сольватации. Однако, изменение значения K_2 не коррелировано с плавным увеличением содержания диметилсульфоксида в растворителе.

Таблица 2

Концентрационные условия проведения экспериментов, коэффициенты распределения и изменения энергии Гиббса пересольватации кверцетина в системах Hex-H₂O и Hex-H₂O-DMSO, T=298,2 К
Table 2. Concentration conditions of experiments, distribution coefficients and changes in Gibbs energy of quercetin re-solvation in Hex-H₂O and Hex-H₂O-DMSO systems, T = 298.2 K

X_{DMSO} , мол. д.	$[\text{QCT}]^{\text{H}_2\text{O-DMSO}} \cdot 10^5$, моль/л	$[\text{QCT}]^{\text{Hex}} \cdot 10^5$, моль/л	K_1	K_2	$\Delta_{\text{tr}}G^0$, кДж/моль
0,0	3,457	1,543	$0,30 \pm 0,10$	-	0
	3,884	1,116			
	3,836	1,164			
0,1	12,93	0,750	-	$0,06 \pm 0,03$	$-4,1 \pm 2,3$
	12,98	0,700			
	350,8	30,40			
0,3	7,819	0,127	-	$0,02 \pm 0,01$	$-6,4 \pm 2,9$
	7,809	0,137			
	7,974	0,241			
	8,012	0,203			
0,5	3,375	0,324	-	$0,09 \pm 0,02$	$-3,0 \pm 1,3$
	3,435	0,264			
	3,402	0,297			

Высокая погрешность рассчитанных коэффициентов распределения является недостатком этого метода, однако в настоящее время метод межфазного распределения является одним из наиболее доступных экспериментальных методов определения энергии Гиббса переноса молекул различных классов. Используемый в данном исследовании спектрофотометрический метод определения концентраций кверцетина позволил с максимальной точностью определить энергию Гиббса пересольватации кверцетина и проанализировать изменения в его сольватном состоянии при переносе из воды в водно-диметилсульфоксидный растворитель.

Литературные данные по изменению энергии Гиббса пересольватации полифенолов в водно-диметилсульфоксидных растворителях в настоящее время отсутствуют. В связи с этим проведен сравнительный анализ влияния водно-диметилсульфоксидного растворителя на изменение энергии Гиббса пересольватации кверцетина и на изменение энергии Гиббса пересольватации никотинамида [19] и никотиновой кислоты [20] (рис. 4). Структурные формулы никотинамида и никотиновой кислоты представлены на рис. 5.

Зависимость энергии Гиббса пересольватации QCT от состава растворителя имеет экстремальный вид с минимумом в области concentra-

ций DMSO, соответствующей 0,3 мол. д. (рис. 4). В случае как никотинамида, так и никотиновой кислоты ситуация обратная – наблюдается экстремальное изменение энергии Гиббса пересольватации частиц с максимумом в области с низким содержанием неводного компонента ($X_{\text{DMSO}} \approx 0,1$ мол. д.) [19, 20]. Основной вклад в ослабление сольватации никотиновой кислоты при начальных добавках DMSO к воде вносит энтропийная составляющая [21]. С ростом концентрации диметилсульфоксида наблюдается увеличение вклада энтропии в изменение энергии Гиббса переноса никотиновой кислоты. Можно предположить, что экстремальные изменения энергии Гиббса переноса кверцетина и никотинамида от состава растворителя также являются следствием смены преобладающего фактора в изменении сольватного состояния этих молекул.

Полученные в данной работе результаты могут являться моделью для изучения транспорта биологически активных полифенолов через биологические мембраны в присутствии DMSO, некоторых аспектов развития окислительного стресса и возможной роли в этом процессе полифенольных соединений. Полученные данные также могут оказаться полезными при объяснении антиоксидантных свойств флавоноидов в уже существующих модельных системах.

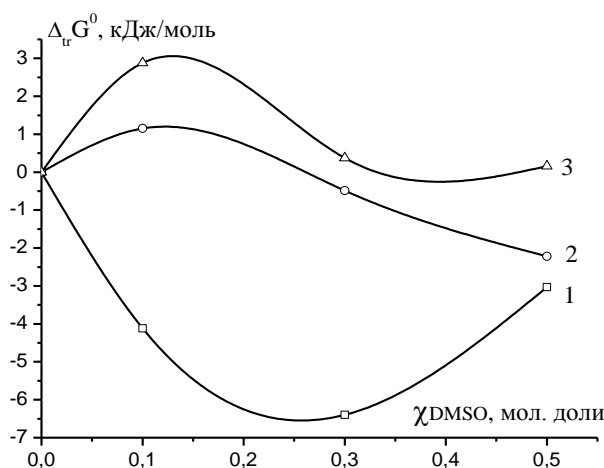


Рис. 4. Изменение энергии Гиббса при переносе кверцетина (1), никотинамида (2) [19], никотиновой кислоты (3) [20] из воды в ее смеси с диметилсульфоксидом при 298,2 К
Fig. 4. Change in Gibbs energy transfer of quercetin (1), nicotinamide (2) [19], nicotinic acid (3) [20] from water in its mixture with dimethyl sulfoxide at 298.2 K

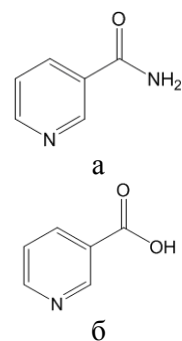


Рис. 5. Структурные формулы никотинамида (а) и никотиновой кислоты (б)
Fig. 5. Structural formulas of nicotinamide (a) and nicotinic acid (б)

Исследование проведено в Институте термодинамики и кинетики химических процессов Ивановского государственного химико-технологического университета в рамках государственного задания на выполнение НИР (тема № FZZW-2020-0009) и при финансовой поддержке РФФИ и ВАИТ (проект №19-53-54004) и ВАИТ (проект QTRU01.04/19-20).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronbook. 2013. 310 с.
2. Hollman P.C.H., Katan M.B. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Fd Chem. Toxic.* 1999. V. 37. P. 937-942. DOI: 10.1016/S0278-6915(99)00079-4.
3. Robaszekiewicz A., Balcerczyk A., Bartosz G. Antioxidative and prooxidative effects of quercetin on A549 cells. *Cell Biol. Int.* 2007. V. 31. P. 1245-1250. DOI: 10.1016/j.cellbi.2007.04.009.
4. Alvarez-Parrilla E., De La Rosa L.A., Torresrivras F. Complexation of apple antioxidants: chlorogenic acid, quercetin and rutin by β -cyclodextrin (β -CD). *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2005. V. 53. P. 121-129. DOI: 10.1007/s10847-005-1620-z.
5. Savic I.M., Nikolic V.D., Nikolic L.B. Investigation of properties and structural characterization of the quercetin inclusion complex with (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2015. V. 82. P. 383-394. DOI: 10.1007/s10847-015-0500-4.
6. D'Aria F., Serri C., Niccoli M. Host-guest inclusion complex of quercetin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017. P. 1-6. DOI: 10.1007/s10973-017-6135-5.
7. Liu M., Dong L., Chen A. Inclusion complexes of quercetin with three β -cyclodextrins derivatives at physiological pH: spectroscopic study and antioxidant activity. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2013. V. 115. P. 854-860. DOI: 10.1016/j.saa.2013.07.008.
8. Червяковский Е.М., Власова Т.М., Гилеп А.А. Хроматографический анализ и идентификация основных продуктов окисления кверцетина. *Тр. БГУ. Сер.: физиол., биол. и молекул. основы функц. биосистем.* 2006. Т. 1. № 1. С. 159-170.
9. Ерина О.В., Мокшина Н.Я., Селеменев В.Ф., Нечаева Л.С. Экстракционно-фотометрическое определение рутина в водных средах. *Вестн. ВГУ. Сер.: Химия. Биология. Фармация.* 2005. № 1. С. 26-28.

REFERENCES

1. Tarakhovskii S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: Biochemistry, Biophysics, Medicine. Pushchino: Synchronbook. 2013. 310 p. (in Russian).
2. Hollman P.C.H., Katan M.B. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Fd Chem. Toxic.* 1999. V. 37. P. 937-942. DOI: 10.1016/S0278-6915(99)00079-4.
3. Robaszekiewicz A., Balcerczyk A., Bartosz G. Antioxidative and prooxidative effects of quercetin on A549 cells. *Cell Biol. Int.* 2007. V. 31. P. 1245-1250. DOI: 10.1016/j.cellbi.2007.04.009.
4. Alvarez-Parrilla E., De La Rosa L.A., Torresrivras F. Complexation of apple antioxidants: chlorogenic acid, quercetin and rutin by β -cyclodextrin (β -CD). *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2005. V. 53. P. 121-129. DOI: 10.1007/s10847-005-1620-z.
5. Savic I.M., Nikolic V.D., Nikolic L.B. Investigation of properties and structural characterization of the quercetin inclusion complex with (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2015. V. 82. P. 383-394. DOI: 10.1007/s10847-015-0500-4.
6. D'Aria F., Serri C., Niccoli M. Host-guest inclusion complex of quercetin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017. P. 1-6. DOI: 10.1007/s10973-017-6135-5.
7. Liu M., Dong L., Chen A. Inclusion complexes of quercetin with three β -cyclodextrins derivatives at physiological pH: spectroscopic study and antioxidant activity. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2013. V. 115. P. 854-860. DOI: 10.1016/j.saa.2013.07.008.
8. Chervyakovskij E.M., Vlasova T.M., Gilep A.A. Chromatographic analysis and identification of the main products of quercetin oxidation. *Tr. BGU. Ser.: Fiziolog., Biology. Molekul. Osnovy Funkts. Biosistem.* 2006. V. 1. N 1. P. 159-170 (in Russian).
9. Erina O.V., Mokshina N.YA., Selemenev V.F., Nechaeva L.S. Extraction-photometric determination of rutin in aqueous media. *Vestn. VGU. Ser.: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya.* 2005. N 1. P. 26-28. (in Russian).

10. **Коренман Я.И.** Коэффициенты распределения органических соединений. Воронеж: Изд-во ВГУ. 1992. 336 с.
11. **Lucas-Abellan C., Fortea I., Gabaldon J. A.** Encapsulation of quercetin and myricetin in cyclodextrins at acidic pH. *J. Agric. Food Chem.* 2008. V. 56. P. 255-259. DOI: 10.1021/jf0720640.
12. **Kukushkin Yu.N.** The contribution of studies on dimethyl sulfoxide complexes to theoretical coordination chemistry. *Russ. J. Coord. Chem.* 1997. V. 23. N 3. P. 149-159.
13. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. М.: Новая Волна. 2002. 540 с.
14. **Мельникова Н.Б., Соловьева О.Н., Кочетков Е.Н.** Биомиметические подходы к исследованию свойств лекарственных веществ. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 10. С. 4-29. DOI: 10.6060/ivkkt.20196210.5917.
15. **Усачева Т.Р., Кузьмина И.А., Джумашева М.О.** Термодинамика сольватации эфира 18-краун-6 в бинарной смеси вода-этанол. *Изв. вузов. Хим. и хим. технология.* 2010. Т. 53. Вып. 12. С. 51-54.
16. **Усачева Т.Р., Кузьмина И.А., Шарнин В.А.** Влияние сольватации на образование комплексов Ag⁺ с эфиром 18-краун-6 в водно-диметилсульфоксидных растворителях. *Журн. физич. химии.* 2011. Т. 85. № 6. С. 1043-1046. DOI: 10.1134/S0036024411060331
17. **Голиков А.Н., Кузьмина И.А., Шарнин В.А.** Термохимия сольватации эфира 18-краун-6 в смесях бинарных растворителей метанол-диметилформамид. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2007. Т. 50. Вып. 12. С. 18-21.
18. **Мошорин Г.В., Репкин Г.И., Шарнин В.А.** Энергии Гиббса переноса 2,2'-дипиридила и пиридина из метанола в смешанные растворители метанол-диметилформамид. *Журн. физич. химии.* 2010. Т. 84. № 4. С. 618-620. DOI: 10.1134/S0036024410040035.
19. **Граждан К.В., Гамов Г.А., Душина С.В.** Комплексообразование железа(III) с никотинамидом в водных растворах диметилсульфоксида. *Коорд. химия.* 2009. Т. 35. № 12. С. 925-928. DOI: 10.1134/S1070328409120094.
20. **Граждан К. В., Гамов Г.А., Душина С.В.** Коэффициенты межфазного распределения и энергии Гиббса переноса никотиновой кислоты из воды в водные растворы этанола и диметилсульфоксида. *Журн. физич. химии.* 2012. Т. 86. № 11. С. 1802-1805. DOI: 10.1134/S0036024412110131.
21. **Чеснокова Н.А.** Кислотно-основные равновесия в водно-диметилсульфоксидных растворах никотиновой кислоты. Тез. докл. Всеросс. школы-конф. «Фундамент. науки – специалисту нового века». Иваново: ИГХТУ. 2017. С. 92.
10. **Korenman Ya.I.** Coefficients of distribution of organic compounds. Voronezh: Izd-vo VGU. 1992. 336 p. (in Russian).
11. **Lucas-Abellan C., Fortea I., Gabaldon J. A.** Encapsulation of quercetin and myricetin in cyclodextrins at acidic pH. *J. Agric. Food Chem.* 2008. V. 56. P. 255-259. DOI: 10.1021/jf0720640.
12. **Kukushkin Yu.N.** The contribution of studies on dimethyl sulfoxide complexes to theoretical coordination chemistry. *Russ. J. Coord. Chem.* 1997. V. 23. N 3. P. 149-159.
13. **Mashkovskij M.D.** Medicinal products. M.: Novaya Volna. 2002. 540 p. (in Russian).
14. **Melnikova N.B., Solovyova O.N., Kochetkov E.N.** Biomimetic approaches to study of properties of medicinal substances. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 10. P. 4-29 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20196210.5917.
15. **Usacheva T.R., Kuz'mina I.A., Dzhumasheva M.O.** Thermodynamics of 18-crown-6 ether solvation in a binary water-ethanol mixture. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2010. V. 53. N 12. P. 51-54 (in Russian).
16. **Usacheva T.R., Kuz'mina I.A., Sharnin V.A.** The influence of solvation on the formation of Ag⁺ complexes with 18-crown-6 ether in water-dimethyl sulfoxide solvents. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2011. V. 85. N 6. P. 952-954. DOI: 10.1134/S0036024411060331
17. **Golikov A.N., Kuz'mina I.A., Sharnin V.A.** Thermochemistry of 18-crown-6 ether solvation in mixtures of binary solvents methanol-dimethylformamide. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2007. V. 50. N 12. P. 18-21 (in Russian).
18. **Moshorin G.V., Repkin G.I., Sharnin V.A.** The Gibbs energies of transfer of 2,2'-dipyridyl and pyridine from methanol into methanol-dimethylformamide mixed solvents. *Russ. J. Phys. Chem.* 2010. V. 84. N 4. P. 538-540. DOI: 10.1134/S0036024410040035.
19. **Grazhdan K.V., Gamov G.A., Dushina S.V.** Complexation between iron(III) and nicotinamide in aqueous dimethyl sulfoxide. *Russ. J. Coord. Chemistry.* 2009. V. 35. N 12. P. 912-915. DOI: 10.1134/S1070328409120094.
20. **Grazhdan K.V., Gamov G.A., Dushina S.V.** Coefficients of interphase distribution and Gibbs energy of the transfer of nicotinic acid from water into aqueous solutions of ethanol and dimethylsulfoxide. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2012. V. 86. N 11. P. 1679-1681. DOI: 10.1134/S0036024412110131.
21. **Chesnokova N.A.** Acid-base equilibria in water-dimethylsulfoxide solutions of nicotinic acid. Тез. докл. Vseross. shkoly-konf. «Fundament. nauki – specialistu novogo veka». Ivanovo: IGKhTU. 2017. P. 92 (in Russian).

Поступила в редакцию 08.07.2020
Принята к опубликованию 24.08.2020

Received 08.07.2020
Accepted 24.08.2020