

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КВЕРЦЕТИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В. С. РОГОВСКИЙ, проф. А. И. МАТЮШИН, чл.-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ

*Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва,  
Российская Федерация*

**Представлены данные по антиатеросклеротической активности кверцетина, его фармакокинетики и механизмам действия, одним из которых является подавление окисления липопротеинов низкой плотности. Описано клиническое применение препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза.**

*Ключевые слова: кверцетин, дигидрокверцетин, таксифолин, антиоксиданты, макрофаги, атеросклероз.*

Кверцетин — природный флавоноид, обладающий выраженной антиоксидантной активностью. Флавоноиды, или же биофлавоноиды, являются одним из классов растительных полифенолов, обладающих широким спектром биологического действия и придающих окраску растениям [1]. Показано, что кверцетин и его производные помимо прямого антиоксидантного действия обладают способностью оказывать антиатеросклеротическое действие. Согласно результатам многочисленных исследований диета, насыщенная полифенолами, в том числе кверцетином, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемических поражений головного мозга, являющихся на сегодняшний день наиболее распространенными патологиями в развитых странах. Одним из основных механизмов реализации данного протективного эффекта кверцетином и его производными является их антиатеросклеротическое действие, которое активно изучается в настоящее время. В данном обзоре мы подробно рассматриваем механизмы антиатеросклеротического действия кверцетина и его производных, а также применение данных препаратов для терапии атеросклероза.

**Химическая структура кверцетина и его производных.** Кверцетин и его производные, как и другие флавоноиды, представляют собой полифенольные соединения, основным структурным элементом которых являются два ароматических кольца А и В, соединенных трехуглеродным мостиком, образующим пирановый или пироновый (при наличии двойных связей) цикл [1]. Данные соединения обладают антирадикальной активностью в отношении супероксидного радикала ( $O_2^-$ ), гидроксильного радикала (ОН) и липидного пероксид радикала (LOO), выступая в роли донаторов электронов или атома водорода [2]. Гидроксильная группа фенола, ответственная за антирадикальную активность, диссоциирует в свою анионную форму в зависимости от рН среды. Таким образом, антирадикальная активность кверцетинов возрастает с увеличением рН среды.

По результатам экспериментальных исследований в водных системах выявлены наиболее важные для антирадикальной активности структурные элементы молекул флавоноидов: 1) две ОН-группы в положениях С3' и С4', 2) двойная связь между 2-ым и 3-им атомами углерода, желательна совместно с карбонильной группой в положении С4, необходимой для делокализации неспаренного электрона от В-кольца, 3) ОН-группы в положениях С3 и С5 совместно с карбонильной группой (рис. 1) [3].

Наряду с кверцетином в настоящее время широко используется и дигидрокверцетин (таксифолин), отличающийся отсутствием двойной связи между 2-м и 3-м атомами углерода.

В последнее время синтезированы новые производные кверцетина, в частности, связанные с соляной кислотой, также обладающие значительной антиоксидантной активностью, например соединение КН-8 (3,3',4',5,7-пента-О-никотиноилгидрохлорид-2,3-дигидрокверцетин). Возможно, наличие солянокислого остатка вызывает еще большее смещение электронной плотности в свою сторону, где она становится доступна для передачи свободным радикалам [4].

**Фармакокинетика кверцетина и его производных.** Фармакокинетика и метаболизм флавоноидов интенсивно изучались на протяжении последних 15 лет. Флавоноиды, в том числе кверцетин, содержатся в растениях в основном в виде гликозидов, а не аглюконов. Всасывание гликозидов происходит в тонком кишечнике. При пероральном введении различные флавоноиды характеризуются различной степенью всасывания (от 0 до 60%). Период полувыведения для флавоноидов составляет от 2 до 28 ч [5]. Показано, что в случае кверцетина именно гликозидная форма характеризуется наибольшей степенью всасывания из тонкого кишечника. Всасывание кверцетина может происходить двумя разными путями. С одной стороны, возможно его дегликозилирование и последующее всасывание путем диффузии [6]. С другой стороны, есть данные о связывании

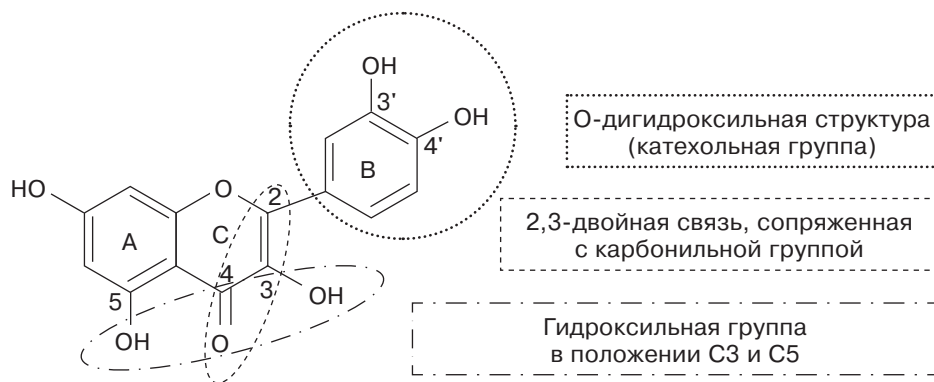


Рис. 1. Структура кверцетина. Выделены участки молекулы, ответственные за антирадикальную активность флавоноидов [13]

гликозида кверцетина с переносчиком глюкозы, что облегчает его перенос через мембрану эпителиоцитов кишечника [7].

Всасывание кверцетина во многом зависит и от типа сопровождающей диеты. Всасывание как аглюкона, так и гликозида кверцетина существенно повышается при диете, содержащей 17% жиров, по сравнению с диетой, содержащей только 3% жиров [8].

Данные по параметрам фармакокинетики кверцетина при пероральном и внутривенном введении во многом противоречивы. Так, период полураспада кверцетина при внутривенном введении составляет 2,4 и 0,7 ч. Объем распределения в стационарном состоянии при внутривенном введении составляет 92 и 6,2 л [9].

После всасывания в тонком кишечнике кверцетин через поральную систему транспортируется в печень, где происходит первая фаза метаболизма [10]. Во время второй фазы метаболизма флавоноиды подвергаются глюкуронидной и сульфатной конъюгации с образованием глюкуронидов и эфиров серной кислоты, а в ряде случаев и О-метилированию. Кверцетин и его метаболиты распространяются по различным тканям организма. Показано, что основным плазменным метаболитом кверцетина является кверцетин-3-глюкуронид (К-3-Г). В плазме кверцетин устойчиво связывается с альбумином [10].

Многочисленные исследования указывают на то, что бромелаин, протеолитический фермент, содержащийся в ананасе и других тропических растениях, усиливает абсорбцию кверцетина. Эффекты бромелаина во многом сходны эффектам кверцетина. Так, бромелаин, также как и кверцетин, обладает антигистаминным и противовоспалительным эффектами. Указанные факты обуславливают существенный синергизм в действии кверцетина и бромелаина, нашедший свое клиническое применение [10].

**Антиатеросклеротическое действие кверцетина.** В настоящее время считается, что в основе развития атеросклероза лежит окисление

липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и захват окисленных ЛНП макрофагами с образованием пенных клеток [11]. В связи с тем, что многие флавоноиды обладают антиоксидантной активностью, предполагается, что они могут ингибировать процессы окисления ЛНП. Исследования *in vitro* подтверждают, что кверцетин является эффективным антиоксидантом в отношении окисления липидов. Однако в плазме метаболиты кверцетина обнаруживаются в низких концентрациях, недостаточных для проявления значительного антиоксидантного действия [12, 13]. В связи с этим маловероятно, что введение антиоксидантов способно увеличить общую антиоксидантную активность плазмы. Как было отмечено выше, в плазме кверцетин и его метаболиты в основном связаны с альбумином. Согласно результатам исследований потребление пищи, богатой кверцетином, не приводит к увеличению антиоксидантной активности альбуминовой фракции плазмы. В то же время известно, что диета, богатая кверцетином, является протективным фактором в отношении атеросклероза. Данные результаты предполагают, что метаболиты кверцетина не оказывают своего антиоксидантного действия в плазме, а селективно аккумулируются в определенной мишени в области сосудистой стенки [14].

В исследованиях *in vivo* было показано, что у кроликов, получавших диету, богатую холестерином, метаболиты кверцетина накапливаются в тканях аорты, где они препятствуют образованию окисленных продуктов холестерина [15]. Кверцетин-3-глюкуронид, активный плазменный метаболит кверцетина, транспортируется в эндотелиальные клетки, где ингибирует эндотелий-зависимое окисление ЛНП (рис. 2) [16]. Также обнаружено, что данный метаболит кверцетина селективно аккумулируется в атеросклеротических бляшках. Согласно результатам последних исследований основной мишенью для кверцетина-3-глюкуронида являются пенные клетки, образующиеся из макрофагов вследствие интенсивного захвата эфиров холестерина. Данная гипотеза

подтверждается тем фактом, что меченые антитела к кверцетину-3-глюкурониду в значительной степени накапливаются в пенистых клетках, а также в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, избирательно в области атеросклеротического поражения сосудистой стенки [13, 16]. В макрофагах метаболиты кверцетина подвергаются деглюкуронированию с образованием аглюконов, обладающих более выраженной антиоксидантной активностью. Предполагается, что данный процесс деглюкуронирования опосредован бета-глюкуронидазой и катехол-О-метилтрансферазной активностью [16].

В исследованиях *in vivo* на модели линии макрофагов мышей RAW 264 было показано, что кверцетин-3-глюкуронид дозозависимо снижает экспрессию мРНК рецепторов SR-A и CD36, ответственных за связывание окисленных ЛНП. Стоит отметить, что К-3-Г блокирует как базальную экспрессию данных рецепторов, так и индуцированную повышенным содержанием ЛНП [16].

Таким образом, в настоящее время считается, что основным механизмом антиатеросклеротического действия кверцетина и его производных является ингибирование окисления ЛНП в атеросклеротических бляшках и избирательное накопление активных метаболитов кверцетина в пе-

нистых клетках. Помимо прямого ингибирования окисления ЛНП за счет своей антирадикальной активности, кверцетин и его производные также обладают способностью блокировать синтез медиаторов воспаления и ингибировать окислительные ферменты, в частности, миелопероксидазу, ответственные за образование свободных радикалов и, следовательно, опосредующих окисление ЛНП [17].

**Клиническое применение кверцетина и его производных.** Известно, что атеросклеротическое поражение сосудов является одним из важнейших элементов патогенеза тромбозов артерий сердца и головного мозга. Таким образом, антиатеросклеротическое действие кверцетина и его производных открывает широкие перспективы для применения данных препаратов в терапии сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний.

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном клиническом исследовании с участием 93 добровольцев с метаболическим синдромом было показано, что пероральный прием кверцетина в дозе 150 мг/день значительно уменьшает уровень окисленных ЛНП плазмы крови и содержание фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ). Данная дозировка была подобрана с целью 15-кратного превышения среднего суточного потребления кверцетина с пищей среди населения Баварии. Также стоит отметить, что кверцетин в данной дозе показал антигипотензивный эффект у пациентов с вариантом гена аполиipoproteина E apoE3. Известно, что аполиipoprotein E обладает высоким сродством к холестерину и играет ведущую роль в рецепторном захвате ЛНП. Большинство людей имеет вариант гена apoE3, у меньшей части встречается apoE4, другие варианты этого гена распространены в значительно меньшей степени. В отличие от антигипертензивного действия, эффект уменьшения окисленных ЛНП плазмы крови при приеме кверцетина имеет место как у пациентов с генотипом apoE3, так и apoE4 [18].

В другом плацебо-контролируемом исследовании с участием 21 добровольца было показано, что кверцетин в дозе 30 мг/день и экстракт красного вина в дозе 1 г/день (эквивалент 375 мл красного вина), принимаемые перорально, ингибируют окисление ЛНП, что подтверждает антиатеросклеротическое действие красного вина и кверцетина — его основного антиоксидантного компонента. В этом же исследовании сообщается, что прием кверцетина и экстракта красного вина не оказывают влияния на содержание плазменных антиоксидантов — витамина С, Е, ретинола и каротиноидов [19].

(a) Эндотелиальные клетки



(b) Макрофаги

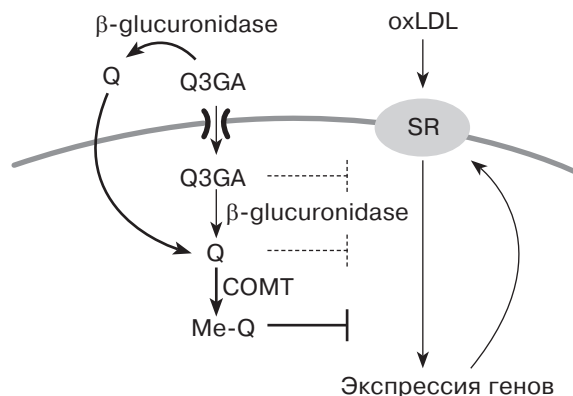


Рис. 2. Предполагаемые механизмы действия кверцетина-3-глюкуронида в сосудистых клетках [16]: Q3GA — кверцетин-3-глюкуронид; Q — кверцетин; oxLDL — окисленные липопротеины низкой плотности; COMT — катехол-О-метилтрансфераза; Me-Q — метилированный кверцетин; SR — рецепторы SR-A и CD36, ответственные за связывание окисленных ЛНП; мф — макрофаги

Имеются данные о положительном влиянии дигидрокверцетина на микрогемодинамические показатели. В одной из работ оценивался эффект терапии биологической активной добавкой «Капилар» на микроциркуляцию у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. По результатам рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования обнаружено, что прием двух таблеток «Капилара» (20 мг дигидрокверцетина) по три раза в день в течение 2 мес увеличивает линейную скорость кровотока в микроциркуляторном русле. Отмечено, что данный эффект сохранялся у пациентов как минимум в течение 1 мес после окончания приема препарата. Также стоит отметить улучшение показателей жизни пациентов, страдающих хроническим облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. У пациентов, получавших комбинированную терапию дигидрокверцетином в течение 2 мес («Капилар» в таблетках + крем-бальзам «Капилар»), был обнаружен значительный рост дистанции безболевого ходьбы (более чем в два раза), причем тенденция к увеличению дистанции сохранялась и спустя месяц после отмены терапии [20].

Уже длительное время кверцетин и его производные применяются для лечения сосудистых заболеваний, в частности профилактики венозной недостаточности. Так, давно используется троксерутин, полусинтетическое производное рутина (рутин является гликозидным производным кверцетина). Это один из первых препаратов флебопротекторов, оказывающих выраженное местное противовоспалительное и противоотечное действие. Сообщается, что троксерутин, вводимый перорально в течение месяца в дозе 600 мг в день, показал свою эффективность в отношении ликвидации симптомов венозного застоя: болей, тяжести в нижних конечностях, ночных судорог в икроножных мышцах [21].

В рандомизированном мультицентровом двойном слепом клиническом исследовании была оценена эффективность совместного применения

троксерутина (150 мг) и карбазохрома (1,5 мг) в терапии геморроя. Препараты вводились внутримышечно дважды в день в течение недели. Совместное введение препаратов показало значительно более высокую эффективность в устранении субъективных и объективных симптомов, чем монотерапия карбазохромом [22].

Сообщается об успешном клиническом применении кверцетина для терапии атрофических язвенных заболеваний, в том числе язв ротовой полости, язвенного гастрита и колита. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 40 пациентов с атрофической язвой ротовой полости кверцетин показал большую эффективность, чем нестероидный противовоспалительный препарат бензодамина гидрохлорид [23].

Следует отметить, что в настоящее время имеется недостаточно данных о клиническом применении кверцетина и его производных, в частности, при терапии атеросклероза. Однако во многих работах сообщается, что регулярное потребление пищи, насыщенной флавоноидами, в том числе кверцетином, снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Также сообщается о наличии обратной корреляции между приемом кверцетина и концентрацией холестерина в плазме, что является протективным фактором в отношении сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [25].

Таким образом, имеющиеся данные о способности кверцетина и его производных оказывать антисклеротический эффект и улучшать микроциркуляцию указывают на необходимость более серьезного отношения к этому биофлавоноиду. Для повышения терапевтической пользы препаратов кверцетина необходимо улучшить фармацевтические технологии получения стабильных, хорошо всасываемых соединений кверцетина и в последующем разработать научно обоснованные схемы лечения липидных нарушений и сосудистой патологии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

## Литература

1. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенкови др.— М.: Слово, 2006.— 553 с.
2. Rice-Evans C. A., Miller N. J., Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids // *Free Radic. Biol. Med.*— 1996.— Vol. 20.— P. 933–956.
3. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies / W. Bors, W. Heller, C. Michel, M. Saran // Packer L., Glazer A. N. *Methods in Enzymology.*— San Diego: Academic Press.— 1990.— Vol. 186.— P. 343–355.
4. Антипролиферативная и антиоксидантная активность новых производных дигидрокверцетина / В. С. Роговский, А. И. Матюшин, Н. Л. Шимановский и др. // *Эксперим. и клин. фармакология.*— 2010.— Т. 73, № 9.— С. 39–42.
5. Otsuka H. Histochemical and functional characteristics of metachromatic cells in the nasal epithelium in allergic rhinitis. Studies of nasal scrapings and their dispersed cells // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1995.— Vol. 96.— P. 528–536.
6. Dietary flavonoid and isoflavonoid glucosides are hydrolyzed by the lactase site of lactase phlorizine hydrolase / A. J. Day, F. J. Cañada, J. C. Diaz et al. // *FEBS Lett.*— 2000.— Vol. 468.— P. 166–170.
7. Wolfram S., Blöck M., Ader P. Quercetin-3-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of the small intestine // *J. Nutr.*— 2000.— Vol. 132.— P. 630–635.

8. Lesser S., Cermak R., Wolffram S. Bioavailability of quercetin in pigs is influenced by the dietary fat content // J. Nutr.— 2004.— Vol. 134 (6).— P. 1508–1511.
9. Graefe E. U., Derendorf H., Veit M. Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.— 1999.— Vol. 37 (5).— P. 219–233.
10. Lakhanpal P., Deepak Kumar Rai. Quercetin: a versatile flavonoid // IJMU.— 2007.— Vol. 2, № 2.— P. 24–28.
11. Glass C. K., Witztum J. L. Atherosclerosis: the road ahead // Cell.— 2001.— Vol. 104.— P. 503–516.
12. Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women / J. H. Moon, R. Nakata, S. Oshima et al. // Am. J. Physiol.— 2000.— Vol. 279.— P. 461–467.
13. Terao J. Dietary Flavonoids as Antioxidants // Yoshikawa T. Food Factors for Health Promotion // Forum Nutr. Basel.— 2009.— Vol. 61.— P. 87–94.
14. Antioxidant capacity of albumin-bound quercetin metabolites after onion consumption in humans / K. Murota, A. Hotta, H. Ido et al. // J. Med. Invest.— 2007.— Vol. 54.— P. 370–374.
15. Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit / C. Kamada, E. L.da Silva, M. Ohnishi-Kameyama et al. // Free Radic. Res.— 2005.— Vol. 39.— P. 185–194.
16. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries / Y. Kawai, T. Nishikawa, T. Shiba et al. // J. Biol. Chem.— 2008.— Vol. 283.— P. 9424–9434.
17. Effect of quercetin conjugates on vascular permeability and expression of adhesion molecules / M. Mochizuki, K. Kajiya, J. Terao et al. // Biofactors.— 2004.— Vol. 22.— P. 201–204.
18. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype / S. Egert, C. Boesch-Saadatmandi, S. Wolffram et al. // J. Nutr.— 2010.— Vol. 140 (2).— P. 278–284.
19. Nonalcoholic red wine extract and quercetin inhibit LDL oxidation without affecting plasma antioxidant vitamin and carotenoid concentrations / M. Chopra, P. E. Fitzsimons, J. J. Strain et al. // Clin. Chem.— 2000.— Vol. 46 (8 Pt. 1).— P. 1162–1170.
20. Наставшева О. Комплексная терапия облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Врач.— 2008.— № 7.— С. 61–66.
21. Богачев В. Ю., Золотухин И. А. Возможности троксерутина при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей // CONSILIUM MEDICUM UKRAINA.— 2010.— № 3.— С. 28–31.
22. Squadrito F., Altavilla D., Ohiaro Bosso S. Double-blind, randomized clinical trial of troxerutin-carbazochrome in patients with hemorrhoids // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.— 2000.— Vol. 4 (1–2).— P. 21–24.
23. Hamdy A. A., Ibrahim M. A. Management of aphthous ulceration with topical quercetin: a randomized clinical trial // J. Contemp. Dent. Pract.— 2010.— Vol. 11 (4).— P. 128–132.
24. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study / M. G. Hertog, D. Kromhout, C. Aravanis et al. // Arch. Intern. Med.— 1995.— Vol. 155.— P. 381–386.
25. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration / Y. Arai, S. Watanabe, M. Kimira et al. // J. Nutr.— 2000.— Vol. 130.— P. 2243–2250.

## ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

В. С. РОГОВСЬКИЙ, О. І. МАТЮШИН, М. Л. ШИМАНОВСЬКИЙ

Представлено дані щодо антиатеросклеротичної активності кверцетину, його фармакокінетики та механізмів дії, одним з яких є пригнічення окислення ліпопротеїнів низької щільності. Описано клінічне застосування препаратів кверцетину для профілактики і лікування атеросклерозу.

*Ключові слова:* кверцетин, дигідрокверцетин, таксифолін, антиоксиданти, макрофаги, атеросклероз.

## THE PROSPECTS OF QUERCETINUM AND ITS DERIVATIVES ADMINISTRATION FOR PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS

V. S. ROGOVSKY, A. I. MATYUSHIN, N. L. SHIMANOVSKY

The data about Quercetin antiatherosclerotic activity, its pharmacokinetics and mechanisms of action, one of which is suppression of low-density lipoprotein oxidation, are presented. Clinical application of Quercetin and its derivatives in prevention and treatment of atherosclerosis is described.

*Key words:* Quercetin, dihydroquercetin, Taxifolin, antioxidants, macrophages, atherosclerosis.

Поступила 16.05.2011