

# Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза

Н.Л. Шимановский, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, А.И. Матюшин, д.м.н., профессор, В.С. Роговский, Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Кверцетин – природный флавоноид, обладающий выраженной антиоксидантной активностью. Флавоноиды, или биофлавоноиды, являются одним из классов растительных полифенолов, обнаруживающих широкий спектр биологического действия и придающих окраску растениям. Показано, что кверцетин и его производные помимо прямого антиоксидантного влияния обладают способностью оказывать антиатеросклеротическое действие.

➔ Согласно результатам многочисленных исследований диета, насыщенная полифенолами, в том числе кверцетином, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического поражения головного мозга, являющихся на сегодняшний день наиболее распространенными патологиями в развитых странах. Одним из основных механизмов реализации данного протекторного эффекта кверцетином и его производными является их антиатеросклеротическое действие, которое активно изучается в настоящее время. В данном обзоре подробно рассматриваются механизмы антиатеросклеротического действия кверцетина и его производных, а также применение данных препаратов для терапии атеросклероза.

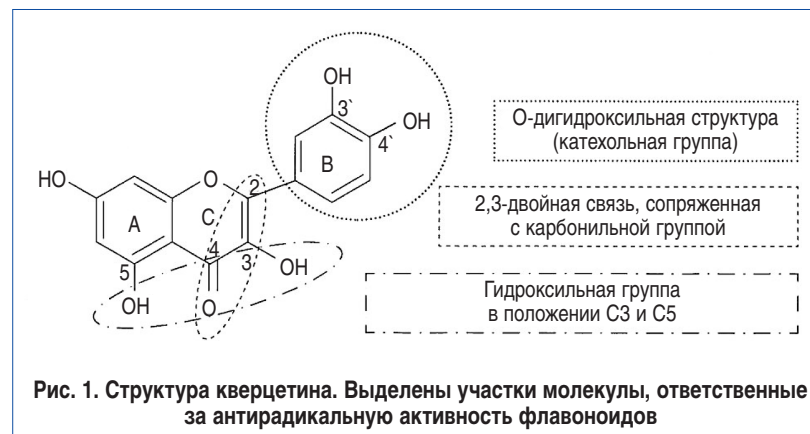
## Химическая структура кверцетина и его производных

Кверцетин и его производные, как и другие флавоноиды, представляют собой полифенольные соединения, основным структурным элементом

которых являются два ароматические кольца А и В, соединенные трехуглеродным мостиком, образующим пирановый или пироновый (при наличии двойных связей) цикл. Данные соединения обладают антирадикальной активностью в отношении супероксидного радикала ( $O_2^{\cdot-}$ ), гидроксильного радикала (ОН) и липидного радикала (LOO), выступая в роли донаторов электронов или атома водорода. Гидроксильная группа фенола, ответственная за антирадикальную активность, диссоциирует

в свою анионную форму в зависимости от pH среды. Таким образом, антирадикальная активность кверцетина и его производных возрастает с увеличением pH среды.

По результатам экспериментальных исследований, в водных системах выявлены наиболее важные для антирадикальной активности структурные элементы молекул флавоноидов: две ОН-группы в положениях С3 и С4; двойная связь между 2-м и 3-м атомами углерода, желательна совместно с карбонильной группой



в положении С4, необходимой для делокализации неспаренного электрона от В-кольца; ОН-группы в положениях С3 и С5 совместно с карбонильной группой (рис. 1).

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

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.

#### 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. 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, возможны его дегликозилирование и последующее всасывание путем диффузии, с другой — есть данные о связывании гликозида кверцетина с переносчиком

глюкозы, что облегчает его транспорт через мембрану эпителиоцитов кишечника.

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 таковым на фоне диеты, содержащей только 3% жиров. 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.

После всасывания в тонком кишечнике кверцетин через поральную систему транспортируется в печень, где происходит первая фаза метаболизма. Во время второй фазы флавоноиды подвергаются глюкуроноидной и сульфатной конъюгации с образованием глюкуроноидов 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-глюкуроноид. В плазме кверцетин устойчиво связывается с альбумином.

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

#### Антиатеросклеротическое действие кверцетина

В настоящее время считается, что в основе развития атеросклероза лежит окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и захват окисленных ЛПНП макрофагами с образованием пенистых клеток. В связи с тем, что многие флавоноиды обладают антиоксидантной активностью, предполагается, что они могут ингибировать процессы окисления ЛПНП. 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. 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 протекторным фактором в отношении атеросклероза. Данные результаты предполагают, что метаболиты кверцетина не оказывают антиоксидантное действие в плазме, а селективно аккумулируются в определенной мишени в области сосудистой стенки.

В исследованиях *in vivo* было показано, что у кроликов, получавших диету, богатую холестерином, метаболиты кверцетина накапливаются в тканях аорты, где препятствуют образованию окисленных продуктов холестерина. Кверцетин-3-глюкуроноид, активный плазменный метаболит кверцетина, транспортируется в эндотелиальные клетки, где

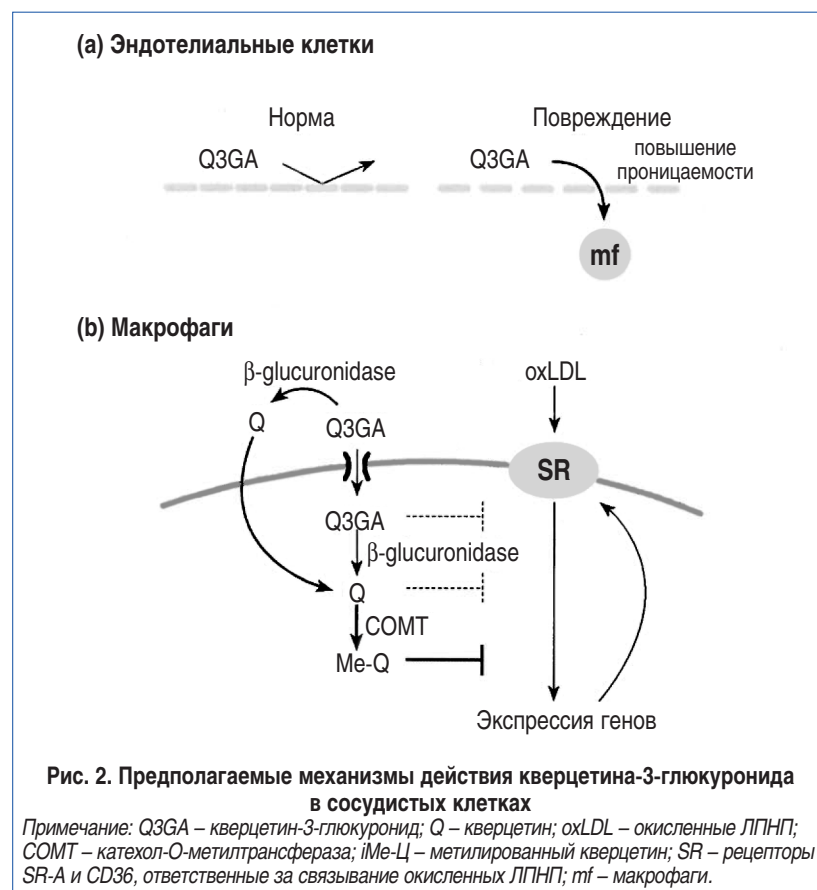
ингибирует эндотелийзависимое окисление ЛПНП (рис. 2).

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

Предполагается, что данный процесс деглюкуронирования опосредован бета-глюкуронидазной и катехол-О-метилтрансферазной активностью.

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 ЛПНП. Стоит отметить,

Помимо прямого ингибирования окисления ЛПНП 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 ЛПНП.



холестерина. Данная гипотеза подтверждается тем фактом, что меченые антитела к кверцетину-3-глюкурониду в значительной степени накапливаются в пенных клетках, а также в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, избирательно – в области атеросклеротического поражения сосудистой стенки. В макрофагах метаболиты кверцетина подвергаются деглюкуронированию с образованием аглюконов, обладающих более выраженной антиоксидантной активностью.

что кверцетин-3-глюкуронид блокирует как базальную экспрессию данных рецепторов, так и индуцированную повышенным содержанием ЛПНП.

Таким образом, в настоящее время считается, что основными механизмами антиатеросклеротического действия кверцетина и его производных являются ингибирование окисления ЛПНП в атеросклеротических бляшках и избирательное накопление активных метаболитов кверцетина в пенных клетках.

### 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 ЛПНП плазмы крови и содержание фактора некроза опухоли. 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 аполипопротеина E apoE3. Известно, что аполипопротеин E обладает высоким сродством к холестерину и играет ведущую роль в рецепторном захвате ЛПНП. Большинство людей имеют вариант гена apoE3, у меньшей части встречается apoE4, другие варианты этого гена распространены в значительно меньшей степени. В отличие

от антигипертензивного действия эффект уменьшения содержания окисленных ЛПНП в плазме крови при приеме кверцетина имеет место у пациентов с генотипами apoE3 и apoE4.

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 ЛПНП, 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 оказывает влияния на содержание плазменных антиоксидантов – витамина С, Е, ретинола и каротиноидов.

Имеются данные о положительном влиянии дигидрокверцетина на микрогемодинамические показатели. В одной из работ оценивался эффект терапии биологически активной добавкой, содержащей дигидрокверцетин, на микроциркуляцию у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. По результатам рандомизированного слепого плацебо контролируемого исследования обнаружено, что прием 2 таблеток пищевой добавки (20 мг дигидрокверцетина) 3 р/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 комплекса. Также стоит отметить улучшение показателей жизни пациентов, страдающих

хроническим облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. У пациентов, получавших комбинированную терапию дигидрокверцетином в течение 2 мес (в таблетках + крем-бальзам), было обнаружено значительное увеличение дистанции безболевого ходьбы (более чем в 2 раза), причем данная тенденция сохранялась и спустя месяц после отмены терапии.

В течение длительного времени кверцетин и его производные применяются для лечения сосудистых заболеваний, в частности для 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 1 мес в дозе 600 мг/день, продемонстрировал эффективность в отношении ликвидации симптомов венозного застоя: боли, тяжести в нижних конечностях, ночных судорог в икроножных мышцах.

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.

Сообщается об успешном клиническом применении кверцетина

в 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 бензидамина гидрохлорид.

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. Также сообщается о наличии обратной корреляции между приемом кверцетина и концентрацией холестерина в плазме, что является протекторным фактором в отношении сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний.

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 кверцетинов и в последующем разработать обоснованные схемы лечения липидных нарушений и сосудистой патологии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. ■

*Список литературы находится в редакции.*