КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КВЕРЦЕТИНА

ЖУМАЕВА

Гулрухсор Алиёровна

к.м.н, доцент университета Аль-Фраганус, Узбекистан.

E-mail: gulrukhsoraliyorovna@gmail.com

https://orcid.org/0000-0001-8631-7890

Кверцетин является перспективным агентом для терапии заболеваний во многих других областях медицины, таких как неврология, психиатрия, сомнология, онкология. В экспериментах на животных были показаны анксиолитические и антидепрессантные свойства кверцетина, причем последние были сравнимы по силе с действием флуоксетина и имипрамина(34,35). Кверцетин положительно влияет на цикл сна благодаря активации ГАМК-рецепторов. В онкологии в течение последних лет кверцетину уделяется отдельное внимание как средству химиопрофилактики при некоторых видах заболеваний (рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы). Уже относительно низкие дозы кверцетина ведут к специфическому ингибированию пролиферации опухолевых клеток при данных видах патологий, прерывая клеточный цикл в фазе G1 . Значительное количество существующих исследований как на животных, так и у людей (преклиническая фаза) показывает, что кверцетин является перспективным химиотерапевтическим агентом в комбинации с некоторыми другими химопрепаратами. Учитывая практическое отсутствие побочных эффектов (дозы до 1гдень не оказывают существенного влияние на печеночную и почечную функцию, уровни электролитов и гемостаз), хорошую переносимость и эффективность, кверцетин имеет хорошие перспективы в лечении многих заболеваний, в исследованиях по которым он продемонстрировал существенную эффективность.

Кверцетин и его препараты (корвитин, липофлавон) занимают важное место среди кардиопротекторов (Ковалев В.Б. и соавт., 1999; Пархоменко О.М., Кожухов С.М., 2000; Чекман І.С., Завалько І.В., 2008). Препараты кверцетина являются относительно безвредными соединениями (Мохорт М.А. і співавт., 2008). Лечебное действие кверцетина определяет антиоксидантное влияние (Huk J. et al., 1998). При ишемической болезни миокарда повышенное образование супероксидных ионов кислорода и других реакционноактивных веществ приводит к нарушению функции кальциевого насоса в саркоплазматическом ретикулуме.

Недостаточность кровообращения ведет к угнетению защитных антиоксидантных систем клетки, уменьшению активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и др. Поэтому кверцетин, обладающий свойствами скавенджера свободных радикалов и угнетающий процессы пероксидации, защищает миокард, липидный бислой его клеточных мембран от повреждения при ишемии (Ватутін М.Т. та співавт., 2005).

Следует отметить, что кверцетин угнетает процессы не только неферментного, но и ферментного перекисного окисления липидов. Кроме того, препарат защищает от окисления кислоту аскорбиновую и адреналин, продукты окисления которых способны дополнительно активировать перекисное окисление липидов.

Параллельно кверцетин активизирует ферменты антиоксидантной защиты (каталаза, супероксиддисмутаза и др.). Антиоксидантными свойствами обладает и ряд его метаболитов. По антиоксидантной активности кверцетин превосходит альфатокоферол и ретинол (Knekt P., Kumpalain S., 2002; Ferrari R., 2006). В экспериментах на мышах при моделировании гипертрофии левого желудочка коарктацией брюшной аорты препарат предупреждал ремоделирование миокарда. На модели острого инфаркта у крыс внутривенное введение его водорастворимой формы (корвитина)

способствовало понижению частоты экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии и фибрилляции желудочков, при воспроизведении острого инфаркта у собак кверцетин предупреждал возникновение повреждений миокарда (Ватутін М.П. та співавт., 2005).

Для проявления антиоксидантных свойств у кверцетина имеются 3 центра. Центр 1 обладает наиболее выраженной антиоксидантной активностью за счет наличия двух дипольных гидроксильных групп, которые легко окисляются активным кислородом, свободными радикалами, то есть являются западней оксидантов. Два других центра - 2 и 3 - антиоксидантное действие реализуют за счет комплексообразования с двух и трехвалентными металлами, которые входят в состав каталитических центров окислительновосстановительных ферментов (Fe^{3+}, Cu^{2+}), и азотосодержащими эко4эндотоксинами. По комплексообразующим и азотосодержащим свойствам кверцетин значительно превышает рутозид, гиперозид, что связано с замещением водорода в активных центрах 2 и 3 на сахарный компонент (Максютина Н.П., 1993 а, б). У кверцетина выявлена способность оказывать защитный эффект на систему транспорта кальция, что улучшает сократительную способность миокарда.

Водорастворимая форма кверцетина - корвитин - вошел в схемы лечения инфаркта миокарда благодаря способности ингибировать ряд ферментов и выступать в роли замедлителя метаболических процессов. Так, кверцетин ингибирует киназы (протеинкиназу С, протеинтирозинкиназу, серинтреонинпротеинкиназу и др.), фосфолипазы A_2 и С типов, Na^+K^+АТФазу, Ca^{2+}АТФазу, липоксигеназу, циклооксигеназу, фосфодиэстеразу, ксантиноксидазу, гиалуронидазу, эластазу, нитрооксидсинтазу, амилазу, РНК и ДНКполимеразу, обратную транскриптазу, лактатдегидрогеназу, альдегид и алкогольдегидрогеназу и др. Полагают, что кверцетин, а также его водорастворимая форма корвитин, конкурентно блокируют АТФ-связывающие сайты ферментов, в частности, протеинкиназ, ингибируя

фосфорилирование, подавляя трансмембранный транспорт ионов кальция, вызывая конформационные изменения белковой структуры ферментов (Мойбенко А., 2007).

В экспериментах на собаках при моделировании острой ишемии миокарда и введении корвитина установлено (Мойбенко О.О. та співавт., 2003), что корвитин уменьшает нарушение кардио и гемодинамики, а также содержание полиненасыщенных жирных кислот, тормозя активность катаболических ферментов, нарушающих структуру фосфолипидов мембран, оказывает стабилизирующее влияние на систему оксида азота.

Действие корвитина при ишемииреперфузии связано преимущественно с экспрессией и активностью эндотелиальной NOS, увеличением уровня NO в стенке артериальных сосудов при ишемии, угнетением экспрессии индуцибельной NOS (Вальчук І.В. та співавт., 2005; Olszanecki R. et al., 2002).

Кверцетин блокирует фермент 5липооксигеназу, тормозя синтез лейкотриенов, которые обладают коронароконстрикторной и проаритмической активностью. Угнетение активности гиалуронидазы, а также образования медиаторов воспаления лейкотриенов объясняет противовоспалительное действие кверцетина. Препарат также блокирует проведение и реализацию сигнала в кальциймобилизующей полифосфоинозитидной системе и является активатором аденилатного каскада (Ferraresi R., Triano L., 2005). С антиоксидантными свойствами связана антиишемическая, антигипоксантная, гиполипидемическая активность кверцетина, который снижает риск инфаркта миокарда (Foras L.D., 2005). Противоатеросклеротические свойства связаны с его способностью предупреждать активацию перекисного окисления липопротеинов низкой плотности

У больных с инфарктом миокарда с зубцом Q кверцетин в таблетках достоверно снижал частоту развития дисфункции левого желудочка. При введении кверцетина внутривенно отмечена эффективность в профилактике

развития ранней постинфарктной дилатации и дисфункции левого желудочка (Пархоменко А.Н. и соавт., 2006).

Клиническая эффективность корвитина связана с угнетением липооксигеназы, сопровождающейся стойким снижением лейкотриена С в крови, что уменьшает патологические последствия ишемии и реперфузии. Исследование размера зоны острого инфаркта миокарда по кривой впитывания МВизофермента креатинфосфокиназы из миокарда свидетельствует об уменьшении зоны некроза (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., 2004).

Кверцетин обладает вазопротекторным эффектом, угнетает сосудистые механизмы атерогенеза, защищает эндотелий (Wang Y., 1999).

Препарат устраняет ретракцию эндотелия и отек интимы, блокируя активированную липополисахаридами продукцию эндотелием адгезивных молекул.

Кверцетин блокирует активность протеинкиназы С, одного из компонентов полифосфоинозитидной системы внутриклеточной передачи сигнала, через которую реализуется его активирующее действие на эндотелий (Ogawa N., 1995). У кверцетина отмечено также эндотелийпротекторное влияние при повреждении его ангиотензином II (Sanchez M., 2004; PerezViscaino P., 2004).

Кроме того, у кверцетина выявлены антикоагулянтные свойства, которые также объясняют его кардиопротекторную активность. Препарат угнетает каталитическую активность тромбина, увеличивает время рекальцификации (Znukowa A.V., 1994).

Кверцетин блокирует фосфодиэстеразу эритроцитов, накапливает цАМФ, повышает стойкость эритроцитарных мембран к гипотоническому гемолизу, уменьшает интенсивность гликозилирования мембранных белков (Caristrom J., 2007).

Сосудорасширяющие свойства кверцетина обусловлены реализацией ряда механизмов - блокадой входящего тока кальция, ингибицией аденозиндезаминазы, что увеличивает уровень эндогенного аденозина в клетках эндотелия, а также повышением синтеза эндотелием оксида азота (Вальчук І.В. та співавт., 2005; Caristrom J., 2007). Водорастворимая форма кверцетина - корвитин - зарекомендовала себя в комплексной фармакотерапии инфаркта миокарда. Препарат улучшает кровоснабжение в сердечной мышце, уменьшает размеры некроза, предупреждает дилатацию левого желудочка сердца, частоту возникновения желудочковых аритмий, улучшает сократительную активность миокарда (Савченкова А.В., 1991; Максютіна Н.П., 1993). Кардиопротекторные эффекты выявлены и у липосомальной формы кверцетина (липофлавона), которая успешно защищает миокард и может быть рекомендована для профилактики сердечнососудистых заболеваний. Препарат проявляет выраженное антигипоксантное, антиоксидантное действие, восстанавливает нарушенную структуру клеточных мембран, сократительную активность, кровообращение (Барабой В.А., 2006; Бєлік Г.В., 2005; Мойбенко А.А., 2003, 2007, 2008).

Кардиопротекторное действие кверцетина у женщин в периоде климакса потенциируется благодаря его способности нормализовать уровни лютеинизирующего и тиреотропного гормонов, что ведет к понижению риска развития сердечнососудистых нарушений у женщин в постменопаузе (Тутельян В.А. и соавт., 2003).

Параллельно с кардиопротекцией доказано, что препарат оказывает нейропротекторное влияние в эксперименте и клинике (Коваленко Т.М. и соавт., 2006; Торошенко О.М. и соавт., 2006).

Кверцетин, его водорастворимая форма (корвитин) и липосомная (липофлавон) являются ценными препаратами для кардиологической клиники, так как обладают широким спектром фармакологической активности. Его противовоспалительная активность прогнозирует назначение

при заболеваниях печени, легких, поджелудочной железы, околоушной железы, артрите (Hill M.F.; 1991; Христич Т.М., 2006; Швец М.І., Мазур Л.П., 2006; Шеремета Л.М., 2006; Jackson J.K., 2006).

Кверцетин восстанавливает антиоксидантный статус, нормализует липидный обмен при сахарном диабете обоих видов (Швец М.І., Мазур Л.П., 2006).

Препарат повышает противоопухолевый эффект цитостатиков (Aggarwal B., 2004; Фильченков А.А., 2006; Chang Y.K. et al., 2006; Devipriya S., 2006, Yang J.H., 2006), обладает радиопротекторной активностью, которая более выражена в липосомальной форме (Стефанов О.В. та співавт., 2006; Стефанов О.В., Шеремета Л.М., 2007).

Применение кверцетина у животных, отравленных эпоксидными смолами, оказывает антитоксическое действие: тормозит перекисное окисление липидов, повышает уровень цАМФ, цГМФ в печени, модифицирует обмен арахидоновой кислоты, в гепатоцитах уменьшает явления зернистой гиалиновокапельной и жировой дистрофии (Висоцький І.Ю., 2007). Кверцетин уменьшает токсичность противотуберкулезных средств - изониазида и рифампицина (Чекман И.С. и соавт., 2007, 2008).

В экспериментах на мышах и крысах доказано защитное действие на функции печени кверцетина в таблетках и корвитина при интоксикации изониазидом и рифампицином, показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Кверцетин восстанавливает функцию и метаболизм мозговой ткани на фоне острой сосудистой катастрофы мозга (Кравченко К. та співавт., 2007). Препарат уменьшает токсичность доксорубицина (Вигівська О.А. та співавт., 2004) и предупреждает интенсификацию процессов перекисного окисления липидов при коронароспазме и доксирубициновой кардиомиопатии у крыс (Чекман І.С. та співавт., 2006). Кверцетин в таблетках и его водорастворимая форма - корвитин при доксорубициновой кардиомиопатии у крыс угнетают перекисное окисление липидов в тканях

мозга и миокарде, повышают активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы). Понижение сердечной фракции ЛДГ также свидетельствует о защитном эффекте кверцетина (Мамчур В.Й. та співавт., 2005). Препарат может блокировать системы клеточной пролиферации, такие как фосфоинозитол3 киназа (Hyunchu L. et al., 2007).

Приведенные литературные данные доказывают эффективность кверцетина в клинической практике. Вместе с тем наибольший кардиопротекторный эффект отмечен у водорастворимой формы корвитина. Раннее применение корвитина у больных острым инфарктом миокарда способствует снижению степени активации противовоспалительных процессов, а также содержания в крови маркера эндотелиальной дисфункции (фактора Виллебранта), что ассоциируется с ограничением размера некроза, профилактикой патологического ремоделирования левого желудочка и представляется важным аспектом терапии (Пархоменко А.Н. и соавт., 2008).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brixius K., Bundkirchen A., Bolck B. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvediolol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium// Brit. J. Pharmacol. – 2001. – V. 133. – P. 1330-1338.
2. Jalolova V. Z. et al. Hypomagnemia, Hypopotassemia And Their Correction With Tincturae Morus //Новый день в медицине. – 2020. – №. 4. – С. 511-513.
3. Khamidova Z. N. rakhmatova MR, Shajanova NS. The frequency of hypertensive nephropathy and its course in women of fertile age with arterial hypertension //Bull Council Young Sci Spec Chelyabinsk Reg. – 2016. – Т. 4. – №. 5-15. – С. 54-58.
4. Orziyev, Z. M., Rakhmatova, M. R., Jalolova, V. Z., & Musulmanova, D. F.. Regional Reasons Of The Extrahepatic" Subtransaminazemiya //Таµрир µайъати. – 2017. – С. 22.

5. Баратова М.С., Атаева М.А., Жалолова В.З., Рахматова М.Р. Эффективность тиотриазолина при аритмиях // Вестник СМУС74. 2016. №2 (13).
6. Джумаева Г. А., Рахматова М. Р., Жалолова В. З., Мустафаева Ш. А. Сравнительная оценка влияние бисопралола и физиотенза на эндотелий зависимую тромбоцитопатию у больных гипертонической болезнью // Биология и интегративная медицина. 2020. №1 (41). стр 15-32.
7. Джумаева, Г. А., Рахматова, М. Р., Жалолова, В. З., & Юлдашева, Н. М.. Аспекты выбора препаратов при лечении артериальной гипертензии //Биология и интегративная медицина. – 2020. – №. 4 (44). – С. 57-71.12.
8. Жалолова В.З. , Жумаева Г.А.2, Рахматова М.Р. ,Мустафаева Ш.А Состояние эндотелиальных факторов у больных гипертонической болезнью// Тиббиётда янги кун – 2020. №2 (30/2)– С. 147-150.
9. Жалолова В.З. , Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р. , Кличова Ф.К. . Клинико фармакологические подходы лечения гипертонической болезни // Тиббиётда янги кун – 2020. - №1– С. 26-30.
10. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З. , Нурова З.Х.. Достигнутые успехи в изучении патогенеза и диагностики гипертонической болезни // Тиббиётда янги кун – 2020. - №1– С. 30-34.
11. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З., «Бисопролол и физиотенз при артериальной гипертензии» /монография LAP LAMBERT academic publishing RU 2020
12. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З., Характер Влияния Физиотенза И Конкора На Функциональное Состояние Эндотелия И Тромбоцитарное Звено Системы Гемостаза У Больных Артериальной Гипертензией // Биология и интегративная медицина. 2019. №10 (38). - С. 13-56.

13. Жумаева Г. А. и др. Значение эндотелия сосудов в регуляции местного кровотока //Биология и интегративная медицина. – 2020. – №. 4 (44). – С. 44-57.
14. Жумаева Г. А., Рахматова М. Р., Жалолова В. З. Бисопролол и физиотенз при артериальной гипертензии //монография LAP LAMBERT academic publishing RU. – 2020.
15. Хамидова З.Н., Рахматова М.Р., Шаджанова Н.С. Частота распространения гипертензивной нефропатии и особенности её течения у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией // Вестник СМУС74. 2016. №4 (15)- С. 55-58.
16. Орзиев З. М. и др. Развитие железодефицитной анемии в зависимости от региона //Хабаршысы вестник том. – 2018. – №. 7. – С. 74-76.
17. Орзиев, З. М., Рахматова, М. Р., Жалолова, В. З., & Мусульманова, Д. Ф.. СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ТЕРАПИИ ИКТЕРИЧНОЙ ФОРМЫ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА //Таμрир μайъати. – 2017. – С. 25.
18. Кароматов И. Д., Рахматова М. Р., Жалолова В. З. Лекарственные растения и медикаменты: Сочетанное применение синтетических лекарственных средств с лекарствами натурального происхождения //EDN XDQLFB. – 2020.
19. Максимов М. Л. и др. Общие вопросы клинической фармакологии и фармакотерапии. – 2020.