

Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. – 228 с.

Широкий спектр фармакологического действия биофлавоноидов наряду со многими другими видами активности включает в себя противовоспалительный и противоаллергический эффекты. Полагают, что механизм противовоспалительного действия флавоноидов определяется целым рядом присущих им эффектов:

- уменьшением проницаемости капилляров, что приводит к торможению экссудативной фазы воспаления;
- ингибирующим влиянием на многие ферментные системы, участвующие в реализации процессов воспаления и аллергии;
- уменьшением высвобождения гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов;
- ограничением тканевых эффектов кининов, провоспалительных простагландинов.

Противовоспалительную активность дигидрокверцетина исследовали на моделях острого и хронического воспаления.

Модель острого воспалительного отека воспроизводили у мышей введением под апоневроз задних лап формалина или гистамина, у крыс введением нитрата серебра внутрибрюшинно. Модель хронического воспаления провоцировали имплантацией под кожу мышей стерильных ватных шариков. В опытах на мышах дигидрокверцетин вводили внутривенно в дозах 100 и 300 мг/кг за час до и через час после введения флогистиков, крысам - в дозе 300 мг/кг через час после введения нитрата серебра. В хронических экспериментах дигидрокверцетин и препараты сравнения кверцетин и рутин вводили в дозе 300 мг/кг в течение 7 дней после имплантации ватных шариков.

Дигидрокверцетин ограничивал развитие у мышей острого воспалительного отека, вызванного формалином и гистамином, а также значительно (в 4 раза по сравнению с контролем) уменьшал накопление экссудата в условиях модели перитонита у крыс. Противовоспалительное действие дигидрокверцетина было сопоставимо с кверцетином. При хроническом воспалении исследуемые биофлавоноиды не оказали существенного влияния на массу фиброзно-грануляционной ткани, образовавшейся вокруг имплантированных под кожу ватных шариков.

В условиях острого воспалительного отека у крыс, вызванного введением под апоневроз задних лап каррагинена, декстрана или брадикинина, дигидрокверцетин проявил выраженное противоотечное действие в случае использования в качестве флогогена декстрана, а дигидрокверцетина пентаацетилат подавлял развитие отека лапы, вызванного брадикинином. Отмечено дозозависимое обезболивающее действие дигидрокверцетина, превосходящее эффект препаратов сравнения - ацетилсалициловой кислоты и парацетамола у мышей на модели корчей, вызванных внутрибрюшинным введением уксусной кислоты.

Как и у многих других биофлавоноидов, противовоспалительное действие дигидрокверцетина сочетается с иммуностимулирующим эффектом. В частности, в опытах на перитонеальных тучных клетках установлено кромогликатподобное действие дигидрокверцетина, которое заключалось в способности препарата угнетать стимулированную ионофором A23187 секрецию гистамина, причем оптимальный



эффект был получен при одновременном добавлении в среду препарата и ионофора. Однако дигидрокверцетин оказался не способен угнетать антигенстимулированную секрецию гистамина из тучных клеток и базофилов. Изучение связи между структурой биофлавоноидов и их способностью подавлять антигенстимулированную секрецию гистамина базофилами позволило установить, что ингибиторная активность свойственна флавоноидам с определенными структурными особенностями: наличием кето-группы при C4 и ненасыщенной двойной связи в положении C2-C3 в π -пироновом кольце, а также гидроксильных групп в B-кольце. Все вышеперечисленное имеется в структуре агликонов флавонов и флавонолов, флавононы же (дигидрокверцетин, гесперитин), а также флавоноидные гликозиды рутин и нарингин, имеющие насыщенную C2-C3 связь, не подавляли секрецию гистамина, стимулированную антигенами. Существуют данные о том, что эта способность биофлавоноидов не зависит от их антиокислительной активности, поскольку дигидрокверцетин, кверцетин и апигенин эффективно уменьшали образование H_2O_2 , стимулированное анти-IgE, но при этом только кверцетин и апигенин ингибировали секрецию гистамина базофилами, активированными тем же антигеном. Следовательно, для подавления секреции гистамина базофилами, стимулированными антигенами, у биофлавоноидов необходимо наличие определенных, указанных выше функциональных группировок и недостаточно их антиокислительной активности. Установлено, что в условиях *in vitro* такие же структурные особенности флавоноидов важны для уменьшения образования и угнетения функциональной активности аллоантиген-специфических цитотоксических T-лимфоцитов. Именно поэтому апигенин, физетин, гесперитин и халкон подавляли и образование, и эффекторные функции цитотоксических T-лимфоцитов, рутин, нарингин и катехин были неактивны, а дигидрокверцетин угнетал только их продукцию, не влияя на эффекторные функции.

Помимо влияния на секреторные процессы известны и другие эффекты флавоноидов, обеспечивающие их противовоспалительный и противоаллергический виды активности. К их числу относится способность биофлавоноидов ингибировать липоксигеназу. Установленные для этого вида активности закономерности связи структура - активность, заключаются в следующем: наиболее активными ингибиторами фермента оказались соединения с гидроксилами в положениях 4', 3 и 7; флавоны кемферол, физетин, морин, мирицетин и кверцетин имели ED₅₀ от 10⁻⁷ до 10⁻⁶ М, а дигидрокверцетин оказался единственным флавононом, обладающим высокой ингибирующей активностью в отношении липоксигеназы (ED₅₀ 1 мкМ).

Флавоноиды являются ингибиторами фосфодиэстераз циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и у циклического гуанозин монофосфата (цГМФ), локализованных в различных тканях, в том числе и в клетках, участвующих в секреции медиаторов аллергии и воспаления. Для этого вида активности также установлены общие закономерности связи структуры и ингибирующей активности: во-первых, агликоны являются более эффективными ингибиторами фосфодиэстераз, чем гликозиды; во-вторых, необходимо наличие двойной связи в гетероциклическом фрагменте, поэтому флавоны и флавонолы более активны по сравнению с флавононами и флавононолами; в-третьих, необходимо присутствие гидроксигруппы в положениях 3, 5, 7, 3' или 4'. Дигидрокверцетин способен существенно повышать уровни цАМФ и цГМФ в тромбоцитах.