

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

Повышенный уровень общего холестерина в плазме крови (гиперхолестеринемия) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) является одним из основных факторов этиологии и патогенеза атеросклероза. Наиболее распространено представление о том, что чем выше уровень общего холестерина (особенно холестерина ЛПНП), тем значительнее атеросклеротическое поражение коронарных сосудов и тем больше риск развития ишемической болезни сердца и ее фатальных исходов. Нарушения метаболизма липидов при атеросклерозе не ограничиваются только гиперхолестеринемией, для развития процесса большое значение имеет появление модифицированных «патологических» липопротеинов. В частности, в условиях оксидантного стресса, возникающего при патологии сердечно-сосудистой системы, диабете и других заболеваниях, ЛПНП подвергаются окислительной модификации, приводящей к существенному повышению их атерогенности. Это связано с тем, что окисленные ЛПНП распознаются макрофагами, мигрирующими в субэндотелиальное пространство, поглощаются ими и превращаются в пенистые клетки. Кроме того, окисленные ЛПНП обладают цитотоксическим действием, что приводит к повреждению эндотелия сосудов, адгезии и агрегации тромбоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток и формированию фиброзной бляшки. Наконец, модифицированные ЛПНП повышают продукцию ряда атерогенных факторов, включая факторы роста и цитокины. Следовательно, низкий антиоксидантный статус организма является столь же важной причиной развития атеросклероза, как и гиперхолестеринемия.

Результаты широкомасштабного эпидемиологического исследования в рамках проекта MONICA показали, что во Франции ишемическая болезнь сердца встречается реже, чем это можно было ожидать исходя из потребления населением насыщенных жиров и уровня холестерина в крови. Этот феномен широко известен как «французский парадокс» и связан с привычкой французов употреблять красное вино, содержащее кверцетин, рутин, катехин, резвератрол и другие фенольные соединения, которые, в частности, эффективно уменьшают катализируемое ионами меди окисление ЛПНП. Существуют и другие механизмы, посредством которых биофлавоноиды могут уменьшать модификацию ЛПНП. Снижая образование и/или освобождение свободных радикалов макрофагами, они защищают α -токоферол в ЛПНП и сами ЛПНП от окисления. Кроме того, флавоноиды способны восстанавливать α -токоферил-радикал, а также повышать резистентность клеток к повреждающему действию окисленных ЛПНП.

Гиполипидемическое действие дигидрокверцетина изучено на модели гиперлипидемии у крыс-самцов, находившихся на атерогенной диете 52 дня. Одновременно с диетой внутрижелудочно вводили дигидрокверцетин (250 мг/кг). В качестве препарата сравнения использовали полиспонин (250 мг/кг).

Атерогенная диета с избытком экзогенного холестерина вызывала у крыс контрольной группы выраженную гиперхолестеринемия. В группе животных, получавших дигидрокверцетин, наблюдалось существенное снижение концентрации Р-липопротеинов и триглицеридов в сыворотке крови (на 30-40 % по сравнению с контролем). Эффект дигидрокверцетина был, сопоставим с действием полиспонина. При морфологическом изучении ультраструктуры кардиомиоцитов папиллярных мышц сердца крыс, содержащихся на атерогенной диете, установлен локальный

лизис миофиламентов в отдельных саркомерах. В некоторых кардиомиоцитах определялись зоны с рыхлой упаковкой миофибрилл, а также участки саркоплазмы, не содержащие миофибрилл и заполненные лишь митохондриями и саркоплазматическими включениями. Введение дигидрохверцетина или полиспонина на фоне атерогенной диеты сопровождалось снижением объемной плотности соединительной ткани (для дигидрохверцетина на 60 %) и соответствующим увеличением объемной плотности мышечной ткани в папиллярных мышцах сердца по сравнению с контрольными животными. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дигидрохверцетин может играть определенную защитную роль в отношении развития кардиосклероза на фоне гиперхолестеринемии. Аналогичные данные о влиянии дигидрохверцетина на уровень общего холестерина и фосфолипидов печени крыс, содержащихся на атерогенной диете, были получены K. Igarashi et al. Понижение общего холестерина и фосфолипидов в печени под действием дигидрохверцетина (агликон) было более выраженным, чем под влиянием его гликозида астильбина, выделенного из листьев *Engelhardtia chrisolepis*. Одновременное исследование антиокислительной активности этих соединений выявило их способность уменьшать уровень ТБК-реактивных продуктов в плазме и печени, но не обнаружено каких-либо изменений в активности ферментов антиоксидантной защиты. Эти данные позволили авторам сделать заключение о взаимосвязи гипохолестеринемического действия дигидрохверцетина с его антиоксидантными свойствами.

При изучении эффектов дигидрохверцетина на синтез липидов, а также синтез и секрецию аполипопротеина В (апоВ), аполипопротеина А-I (апоА-I) в культуре клеток HepG2 было установлено дозозависимое угнетение синтеза холестерина, достигающее 86 % при предварительном введении препарата в концентрации 200 мкМ. Механизм этого эффекта дигидрохверцетина связан с блокадой (на 47 %) ключевого фермента синтеза холестерина - 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Кроме того, дигидрохверцетин угнетал эстерификацию холестерина, синтез триглицеридов и фосфолипидов; секреция апоА-I увеличивалась на 36 %, тогда как освобождение апоВ в среду уменьшалось на 61 %.

Л.В. Недосугова и соавт. считают, что нормализация липидного спектра крови под действием дигидрохверцетина обусловлена способностью препарата взаимодействовать с липидными перекисями, выступая в роли «ловушки» свободных радикалов и устраняя ингибирующее действие липопероксидов на ключевой фермент катаболизма холестерина в печени - микросомальную 7 α -гидроксилазу; снижать инсулинорезистентность периферических тканей и печени, обеспечивая повышение активности печеночной и липопротеиновой липазы. Таким образом, экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о наличии у дигидрохверцетина противоатеросклеротического действия, которое большинство исследователей связывают с его антиоксидантной активностью.