

ОГЛЯДИ

УДК 634.747:581.44:577.164.3

ФЛАВОНОЇДИ РУТИН І КВЕРЦЕТИН. БІОСИНТЕЗ, БУДОВА, ФУНКЦІЇ

О. Смірнов*, О. Косик

*Навчально-науковий центр „Інститут біології”
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64, Київ 01033, Україна
e-mail: mcd_smirnov@mail.ru*

У статті розглянуто будову, шляхи утворення й основні біологічні функції флавоноїдів кверцетину та рутину (вітаміну Р) у зв'язку з їхніми структурними особливостями і метаболічними шляхами синтезу. Наведено дані про фармакологічне застосування препаратів на основі флавоноїдів, їхню спряжену дію з аскорбіновою кислотою.

Ключові слова: флавоноїди, рутин, вітамін Р, кверцетин.

На сьогодні смертність від серцево-судинних захворювань як в Україні, так і у світі зростає катастрофічними темпами. Згідно з даними ВООЗ і Міжнародного товариства з гіпертензії (1999), проживання у країнах СНД віднесено до додаткових чинників ризику смерті від серцево-судинних захворювань. Зокрема, в Україні відзначено перевищення рівня передчасної смертності від хвороб системи кровообігу (ХСК) у 4,6 разу порівняно з країнами Євросоюзу [3]. Тому з метою профілактики ХСК особлива увага приділяється застосуванню біологічно активних речовин рослинного походження, які, маючи низьку токсичність, позитивно впливають на фізіологічні процеси людського організму, підвищуючи його резистентність. До таких біологічно активних речовин належать речовини фенольної природи, а саме флавоноїди. Їхня недостатність в організмі викликає загальне погіршення функціонування серцево-судинної системи, підвищення проникності кровоносних судин, яке супроводжується кровотечами та крововиливами, загальною слабкістю, швидкою втомлюваністю і боєм у кінцівках [6].

Тому актуальність дослідження даних сполук рослинного походження є перспективною з метою пошуку нових ефективних джерел їхнього отримання, що значно дешевше, ніж хімічний синтез флавоноїдів.

Флавоноїди – одна з найбільш різноманітних і поширених груп фенольних сполук.

На сьогодні відомо більш ніж 8000 флавоноїдів. Вони широко розповсюджені в рослинному світі й відзначаються винятковим різноманіттям видів. Значно рідше флавоноїди трапляються в мікроорганізмах і комах, відомо про їхню присутність у зелених водоростях і у крилах мармурово-білого метелика [16].

Виділення флавоноїдів із рослинного організму проводять за допомогою селективної екстракції (різними розчинниками у певній послідовності). Розділення суми проводять після гідролізу методом хроматографії на папері або в тонкому шарі силікагелю.

Історія вивчення цих сполук почалася у 1814 р., коли Шевроле виділив із кори дуба кристалічну речовину – кверцитрин. А у 1854 р. Ріганд встановив глікозидну природу цієї речовини, назвавши її аглікон кверцитрином. Проте зацікавленість світу у флавоноїдах посилилась після з'ясування у 1936 р. угорським біохіміком Сент-Дерді того, що сума флаво-

ноїдів, яка була виділена з лимонної цедри, має Р-вітамінну активність – зміцнює стінки судин.

Додатковим імпульсом для вивчення флавоноїдів стало відкриття „французького парадоксу” на основі спостережень за жителями середземноморських країн. Парадокс був сформульований французькими епідеміологами у 80-х роках минулого століття. Він полягає в тому, що, вживаючи багато жирної та смаженої їжі, яка є фактором ризику для раннього розвитку атеросклерозу, дана популяція має дуже незначний відсоток захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань. Вважалося, що такий захист жителям Середземномор’я забезпечують саме флавоноїди, що містяться у вині [20].

Встановлено, що в західних країнах із високим рівнем життя людина щоденно вживає від 23 мг до 1–2 г флавоноїдів з їжею [22].

Номенклатура та будова біофлавоноїдів. В основі будови молекул флавоноїдів лежить структура флавону, що складається з двох бензольних кілець (А і В), які з’єднуються пірановою або пірольною гетероциклічною групою (кілець С) [9, 15]. Залежно від наявності чи відсутності C_4 карбонільної групи, C_2-C_3 подвійного зв’язку, кількості й позицій гідроксильних груп флавоноїди розподіляють на підкласи [18] (рис. 1).

Похідні 2-феніл-3-гідроксихроманів відносять до підкласу катехінів. Ці сполуки мають насичений C_2-C_3 зв’язок і C_3 гідроксильну групу.

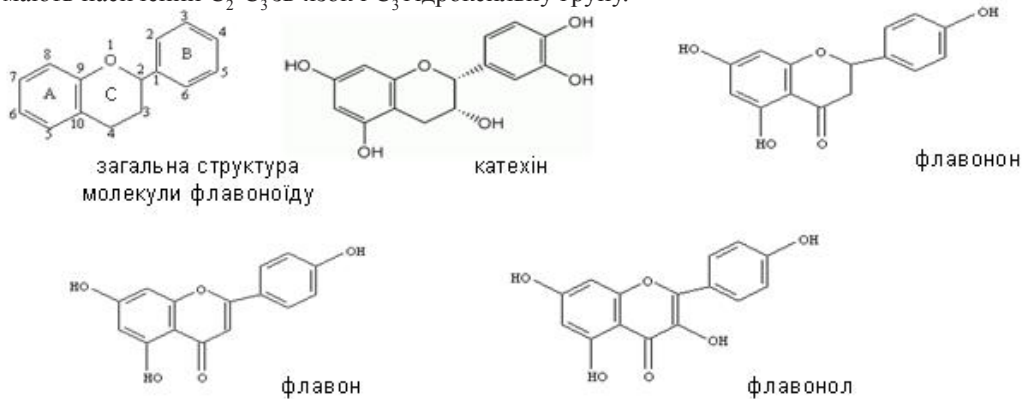


Рис. 1. Структурна будова деяких флавоноїдів.

Підклас *флавононів* містить сполуки, що є похідними 2-феніл-3-гідроксихроман-4-онів. Від катехінів їх відрізняє відсутність C_3 гідроксильної групи й наявність карбонільної групи в 4 положенні.

Сполуки, що мають назву *флавонів*, об’єднуються в окремий підклас біофлавоноїдів. У флавонів ненасичений C_2-C_3 зв’язок.

Похідні 2-феніл-3-гідроксихроманів об’єднуються у групу під назвою *флавонолів*. Від флавонів вони відрізняються наявністю C_3 гідроксильної групи. Представниками саме цього підкласу біофлавоноїдів є кверцетин і його глікозид – рутин.

Синтез рослинних біофлавоноїдів – кверцетину та рутину. На сьогодні, завдяки розвитку біологічних методів досліджень, з’ясованим є біологічний синтез цих сполук у рослинній клітині. Ідентифікований весь каскад біохімічних перетворень (рис. 2).

Флавоноїди характеризуються наявністю у структурі молекули двох ароматичних циклів – бензольних кілець (остов молекули) – та різними варіаціями прикріплення до

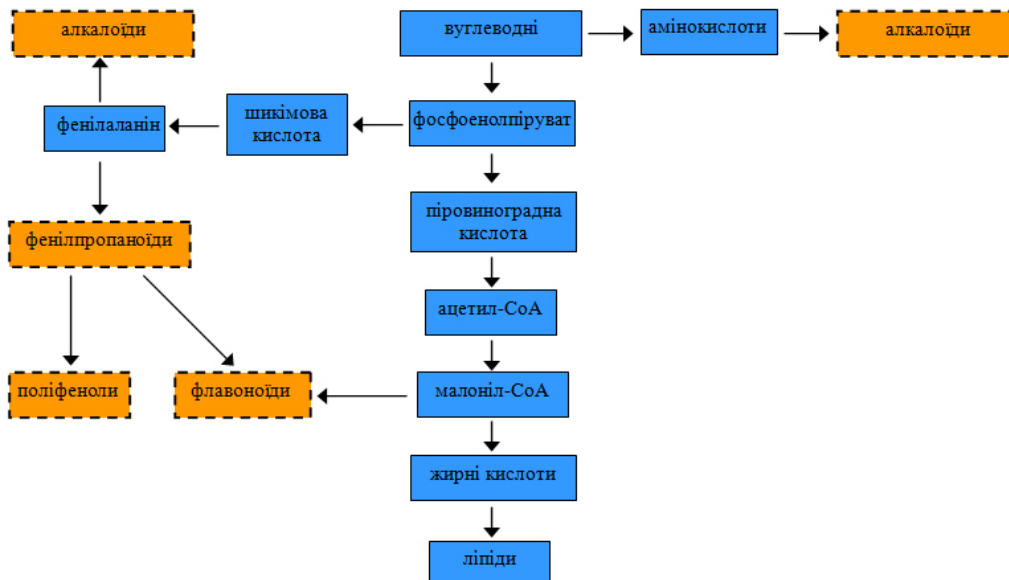


Рис. 2. Схема синтезу флавоноїдів рослиною клітиною (пунктиром виділені класи вторинних метаболітів).

остова набору замісників (гідроксильних груп, залишків цукрів та органічних кислот тощо) [10]. Така подібність будови вказує на наявність, по-перше, біогенетичної спорідненості рослинних флавоноїдів, по-друге, структурно-біохімічної подібності – вони становлять єдиний клас вторинних рослинних метаболітів з єдиним метаболічним походженням.

Доказом цього твердження слугує те, що всі рослинні флавоноїди мають єдиного попередника – шикімову кислоту, у зв'язку з цим говорять про шикіматний шлях походження першого бензольного кільця й ацетатний шлях походження другого.

Відомо, що починається утворення ароматичного остова майбутньої молекули за шикіматним шляхом з конденсації фосфоенолпірувату (ФЕП) і еритрозо-4-фосфату. Продуктом злиття молекул-попередників є 7-фосфо-3-дезоксид-**D-арабіногептулозонова кислота**, яка, у свою чергу, замикаючись у кільце, перетворюється на 3-дегідроксінну кислоту.

Наступним етапом є дегідратація та утворення 3-дегідрошикімової кислоти з подальшим перетворенням у шикімову кислоту – сполуку, що дала назву всьому циклу [17].

Подальші перетворення спрямовані на збільшення кількості подвійних зв'язків у циклі: фосфорилування шикімату, приєднання ще однієї молекули ФЕП із подальшим дефосфорилуванням. Усі ці реакції призводять до утворення наступного проміжного продукту – хоризмової кислоти, з якої через виникнення префенової кислоти може утворитися **L-триптофан**, який є попередником усіх індолних сполук, або **L-фенілаланін – амінокислота**, з появою якої спряжені всі подальші реакції синтезу рослинних флавоноїдів. Тобто відбувається розділення шикіматного шляху на дві гілки, третя гілка відокремлюється у випадку утворення з **L-фенілаланіну** іншої амінокислоти – **L-тирозину**. Формуванням цих двох незамінних для людського організму амінокислот завершується шикіматний шлях, який як джерело вказаних амінокислот є важливою ланкою первинного метаболізму рослини клітини.

Отже, всі подальші реакції пов'язані з перетворенням єдиного попередника – амінокислоти **L-фенілаланіну** (рис. 3) [4, 5, 9].

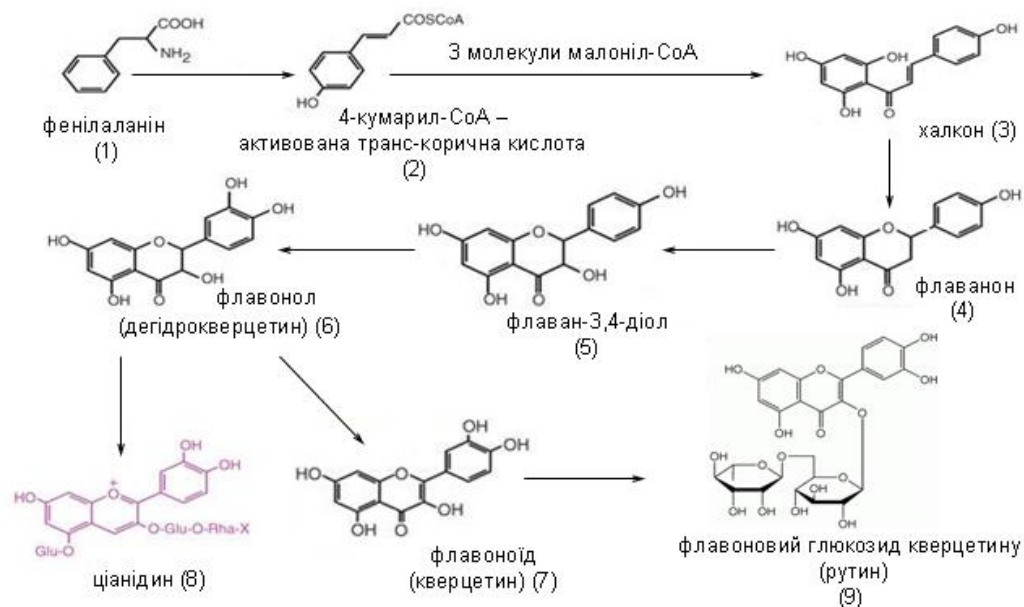


Рис. 3. Схема синтезу кверцетину та рутина.

Першою реакцією нового метаболічного каскаду є дезамінування амінокислоти-попередника (1) за допомогою ферменту фенілаланін-аміак-ліази (ФАЛ) з утворенням транс-коричної кислоти (2). Наступним етапом перетворення є парагідроксилювання транс-коричної кислоти з утворенням *p*-кумарової кислоти. Пара-кумарова кислота вважається найпростішою фенольною сполукою, що синтезується рослинами. Вона може вступати у безліч реакцій і бути основою для синтезу багатьох класів фенолів. Унаслідок вкорочення бічного ланцюга цієї сполуки утворюються ацетофенони, фенілоцтові та фенілкарбонів кислоти. Відновлення бічного ланцюга з подальшою полімеризацією призводить до появи полімерного фенолу лігніну. Приєднання до пара-кумарової кислоти додаткової гідроксильної групи призводить до спонтанної циклізації та утворення кумаринів.

Утворення флавоноїдів є ще одним відгалуженням у комплексі перетворень пара-кумарової кислоти. У цьому випадку пара-кумарова кислота, що попередньо активується коензимом А, вступає в реакцію з трьома молекулами активованої маленової кислоти.

При цьому до бічного аліфатичного ланцюга приєднується три ацетатних фрагменти, після внутрішньомолекулярного замкнення яких, за участю ферменту халконсинтази, утворюється друге бензольне кільце. Слід відзначити, що спочатку утворюється халкон (3) з незамкнутим другим кільцем, а потім за участю відповідної ізомеразі він перетворюється на ізомерну форму – флаванон (4). Отже, як зазначалося вище, вуглеводневий скелет флавоноїдів, на відміну від інших фенольних сполук, має подвійне біогенетичне походження. Одне з кілець формується за шикіматним шляхом – є продуктом вторинних перетворень амінокислоти L-фенілаланіну. Друге – утворюється внаслідок конденсації трьох ацетатних залишків, які є найпростішими продуктами вуглеводневого обміну.

Наступним етапом у синтезі кверцетину та його глікозидної форми – рутина – є низка окисно-відновних реакцій, у процесі яких із флаванону (наргініну) утворюється представник іншого класу фенольних сполук – флавонол (дегідрокверцетин) (6), з подальшим перетворенням на флавоноїд кверцетин (7). Дегідрокверцетин є основою, яка

при приєднанні різноманітних цукрових залишків може стати попередником непластидних пігментів антоціанів (8) або інших флавоноїдів. Утворення ж глікозиду кверцетину (9) відбувається, коли до аглікону (молекула кверцетину) приєднується залишок глюкози.

Теоретично попередником флавоноїдів може стати й інша амінокислота – тирозин, але активність дезамінуючого ферменту тирозин-аміак-ліази в рослинній клітині незначна, тому тирозин як сполука, що дає початок синтезу флавоноїдів, розглядатися не може.

Синергічна дія аскорбінової кислоти і флавоноїдів. Відомо, що аскорбінова кислота (АК) відіграє значну роль у метаболічних процесах організму, вона знайдена в усіх тканинах і органах людини. У рослині АК накопичується у складі білкового комплексу, так званого аскорбігену. Характерною властивістю АК є її участь в окисно-відновних реакціях в організмі людини.

Встановлено, що в поєднанні з деякими водорозчинними антиоксидантами – флавоноїдами – АК значно ефективніше запобігає окисним процесам, у значно менших концентраціях інгібує появу вільних радикалів. Це вказує на синергічну дію, яка значно перевищує сумарний ефект. Флавоноїди запобігають окисненню АК, комплекс АК-біофлавоноїди позитивно впливає на функціональний стан капілярів, підвищує працездатність м'язів. АК попереджує окисне інактивування флавоноїдів, які, у свою чергу, інгібують дію ферменту аскорбатоксидази [8].

З літературних джерел відомо, що аскорбінова кислота підсилює антиоксидантну дію α -токоферолу та поліпшує його регенерацію в організмі, відзначено також посилення цього ефекту в присутності біофлавоноїдів [22].

Загальне фармакологічне значення. Флавоноїди накопичуються у вигляді глікозидів багатьма лікарськими рослинами. У значних кількостях вони містяться у корені солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.), траві собачої кропиви (*Leonurus cordiaca* L.), квітках цмину піскового (*Helichrysum arenarium* L.), плодах чорної смородини і відзначаються широкою терапевтичною дією.

У медицині флавоноїди застосовують переважно як Р-вітамінні та капілярозміцнювальні засоби. Найбільше використовують рутин. Уперше він був виділений із рути (*Ruta graveolens*), а потім знайдений у багатьох інших рослинах. Він, як і інші флавоноїди, підвищує еластичність кровоносних судин, знешкоджує важкі метали, має протипухлинну та протирадіаційну дію, нетоксичний і не спричинює побічної дії.

Рутин впливає на секреторну й антиоксидантну функції печінки, стимулює секрецію жовчі, захищає печінкову паренхіму від негативної дії чотирихлористого вуглецю, бензолу, хлороформу, хініну, етанолу та інших токсичних сполук [6].

Виробництво рутину збільшилося після Другої світової війни. Його виділяли з бутонів софори японської (*Sophora japonica* L.), в яких вміст рутину досягав 30% [1]. Світове виробництво рутину становить 200 т, із яких 120 т виробляє Японія, близько 50 т – США [2].

Рутин – флавонової глікозид кверцетину (рис. 4, А). Кверцетин – 3,5,7,3',4' – пентаоксифлавонон (рис. 4, Б).

Загальновідомими є біологічно активні властивості цих сполук при дії на організм людини. Особливо вони відомі як ефективний засіб для зміцнення стінок кровоносних судин, які можуть ставати ламкими при деяких захворюваннях: гіпертонії, діабеті, променевої хворобі, грипі (вірус А). Вони мають Р-вітамінну активність і антиоксидантні властивості [7].

Дія рутину на роботу серця та стан судин подібна до дії глікозиду наперстянки, але без побічного ефекту (інтоксикації), тому його можна приймати постійно.

У літературі широко описані антиоксидантні властивості рутину і кверцетину. Ці біофлавоноїди мають найбільш виражені антиоксидантні потенціали, вищі, ніж у α -токоферолу [15, 19].

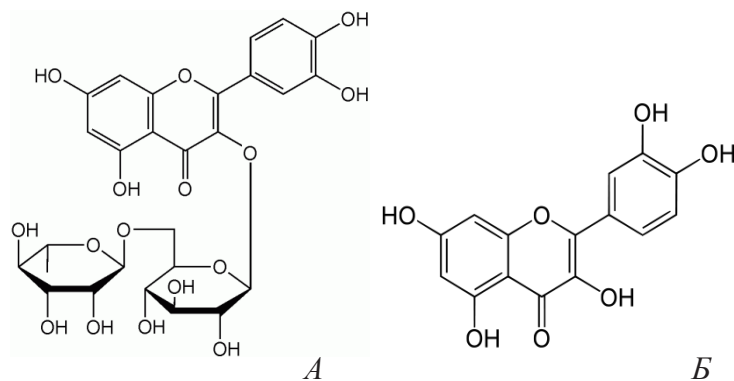


Рис. 4. Структура рутину (А) та кверцетину (Б).

Антиоксидантна властивість біофлавоноїдів обумовлена нейтралізацією вільних радикалів ($-OH$ та $-O_2$)– активних форм кисню (АФК). Рутин знищує продукти пероксидації в клітині, захищає біліпідний шар клітинних мембран. Слід зазначити, що блокування флавоноїдами вільної ліпопероксидації мембран пов'язане з можливістю проникати крізь ліпідний шар [28, 31]. Крім того, високий антиоксидантний потенціал рутину обумовлений здатністю підвищувати активність ферментів власного антиоксидантного захисту організму [16]. **У зв'язку з тим, що рутин володіє яскраво вираженими антиоксидантними властивостями**, його використовують як кардіопротектор [14, 19].

В експериментах на тваринах доведено, що цей флавоноїд може покращувати роботу кальцієвої помпи і знижувати надлишкову концентрацію кальцію в кардіоміоциті [30]. Захист рутинном ендотелію коронарних судин зменшує адгезію і агрегацію клітин крові у просвіті судини, запобігаючи внутрішньосудинному тромбоутворенню [29]. Використання розчинної форми препарату рутину хворими на інфаркт міокарда характеризується покращенням їхнього загального стану, нормалізацією серцевого викиду та вираженим антиаритмічним ефектом [13, 26].

Встановлено, що кверцетин блокує поділ клітин, тому може бути використаний як протипухлинний препарат, як засіб профілактики онкологічних захворювань [27].

Рутин зменшує відмирання тканин при обмороженні, підсилює захисні властивості організму людей, що працюють із рентгенівськими променями та радіоактивними речовинами [12]. Виявляючи свої антиоксидантні властивості, рутин збільшує плинність ліпідів мембран, що зумовлює до зменшення проникності судин при променевому ураженні.

Кверцетин не має токсичності й кумулятивного ефекту. Захищає тканини від руйнівної дії ацетальдегіду [21], стимулює активність ферментативних систем організму [11].

Загальний вплив рутину на організм: забезпечує захист судин, зменшує проникність і крихкість капілярів, перешкоджає утворенню набряків і венозних кровотеч; знижує високий кров'яний тиск, перешкоджає розвитку атеросклерозу, судинних ускладнень і діабету; розширює коронарні судини, поліпшує скорочуваність міокарда, а отже, й насосну функцію серцевого м'яза; перешкоджає утворенню артеріальних тромбів; знижує рівень холестерину; діє як сечогінний засіб; має бактерицидні, фунгіцидні, противірусні властивості; має гепатопротекторну, жовчогінну дію, полегшує біль при кишкових коліках; є протизапальним засобом [25].

Широкий спектр дії дає змогу використовувати рутин як основу для багатьох лікарських засобів, що робить його цінною біологічно активною речовиною і потребує вирішення проблем із легким і дешевим способом його отримання з рослинної сировини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бандюкова В. А. Динамика накопления рутина в отдельных частях растения софоры японской // Учен. записки Пятигорск. фармацевтич. ин-та. 1959. Т. 4. С. 52–55.
2. Гацура В. В., Смирнов Л. Д. Кардиопротекторные свойства некоторых синтетических антиоксидантов // Химико-фармацевтич. журн. 1992. Т. 26. № 11–12. С. 10–15.
3. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2005. Действия общественного здравоохранения в целях улучшения здоровья детей и всего населения. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2009. 168 с.
4. Запрометов М. Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях. М.: Наука, 1993. 272 с.
5. Запрометов М. Н. Фенольные соединения растений и их биогенез // Итоги науки и техники. Сер. биол. химия. 1988. Vol. 27. С. 4–186.
6. Земцова Г. Н., Бандюкова В. А. Флавоноиды как лекарственные препараты // Фармацевт. 1982. № 3. С. 68–70.
7. Иванов Л. В., Хаджай Я. И., Кошелёва Л. П. Средство к биомембранам и некоторые особенности фармакокинетики соединений флавоноидной природы // Химико-фармацевтический журн. 1992. Т. 26. № 2. С. 20–23.
8. Карпова Е. А., Храмова Е. П., Фершалова Т. Д. Флавоноиды и аскорбиновая кислота у некоторых представителей рода *Vegonia* L. // Химия растительного сырья. 2009. № 2. С. 105–110.
9. Попова Л. Н., Сорина И. В., Крысин А. П. и др. Фенольные антиоксиданты и их использование: Сб. аналитических обзоров / СО РАН. ИОХ, ГПНТБ; науч.ред. к.х.н. В.С.Кобрин. Новосибирск, 1997. 68с.
10. Красільнікова Л. О., Авксентьєва О. О., Жмурко В. В. Біохімія рослин. Харків: Колорит, 2007. С. 27–144.
11. Лукашук В. Д., Головатюк Л. М., Максютин Н. П., Гриценко Е. Н. Значение кверцетина и стабилизированного отвара подорожника в лечении хронического гастродуоденита и холецистохолангита у детей // Педиатрия, акушерство и гинекология. 1991. № 6. С. 10–12.
12. Максютин Н. П. Проблеми створення лікарських і профілактичних засобів на основі антиоксидантів і фітосорбентів // Фармацевтич. журн. 1993. № 6. С. 16–18.
13. Мойбенко А. А., Колчин Ю. Н., Черноусова В. В. Влияние блокатора липоксигеназы кверцетина на нарушение ритма у больных острым инфарктом миокарда // Укр. кардиол. журн. 1994. № 4. С. 83.
14. Трибрат Т. А. Інгібітори лейкотрієнів в кардіологічній практиці // Лікарська справа. 1997. № 3. С. 117–119.
15. Хайруллина В. Р. Экспериментальное и теоретическое исследование антирадикальной активности природных полифенолов: Дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04: Уфа, 2005. 180 с.
16. Чекман И. С. Растительные лекарственные средства. К.: Колос, 1993. 383 с.
17. Andersen O. M., Markham K. R. Flavonoids Chemistry, Biochemistry and Applications. CRC Press, 2005. 1212 p.
18. Barz W., Harborne J. B., Mabry T. J., Mabry H. The Flavonoids. New York: Acad. Press, 1975. 1204 p.

19. *Chen C. K., Pace-Asciak C. R.* Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta // *General Pharmacol.* 1996. N 2. P. 363–366.
20. *Constant J.* Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox // *Coron. Arteries Dis.* 1997. N 10. P. 643–649.
21. *Erdman Jr. J. W., Balentine D., Arab L. G.* Flavonoids and Heart Health // *J. Nutrition.* March 1, 2007. N 7. P. 32–36
22. *Ferrieres J.* The French Paradox; Lessons for other countries. *Heart*, 90, 2004. P. 107–111.
23. *Haenen G., Paquay J., Korthouwer R. E., Bast A.* Peroxynitrite scavenging by flavonoids // *Biochem. Biophys. Researches of Community.* 1997. Vol. 236. N 3. P. 591–593.
24. *Hanaski Y., Ogawa S., Fukui S.* The correlation between active oxygen scavenging and antioxidative effects of flavonoids // *Free Radic Biol. Med.* 1994. 16(6). P.845-850.
25. *Havsteen B. H.* The biochemistry and medical significance of flavonoids // *Pharmac Ther* 2002; 96:2–3. P. 67–202.
26. *Hertog M. G. L., Feskens E. J. M., Hollman P. C. H. et al.* Dietary antioxidant flavonoids and the risk of coronary heart disease // *The in Zutohen Elderly Study.* *Lancet* 1993;342: P. 1007–1011.
27. *Hollman P., Hertog M., Katan M.* Role of dietary flavonoids in protection against cancer and coronary heart disease // *Biochem. Social Trainings.* 1996. Vol. 24. N 3. P. 785–789.
28. *Ioku K., Tsushida T.* Antioxidative activity of quercetin and quercetin monoglucosides in solution and phospholipid bilayers // *Biochim. Biophys. Acta.* 1995. N 1. P. 99–104.
29. *Mata R., Rojas A., Acevedo L. et al.* Smooth muscle relaxing flavonoids and terpenoids from *Conyza filaginoides* // *Planta Medicine.* 1997. Vol. 63. N 11. P. 31–35.
30. *McKenna E., Smith J. S., Coll K. et al.* Dissociation of phospholamban regulation of cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ATPase by quercetin // *J. Biol. Chem.* 1996. N 40. P. 24517–24525.
31. *Saija A., Scalese M., Lanza M.* Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes // *Free Radicals Biology and Medicine.* 1995. Vol. 19. N 4. P. 481–486.

Стаття: надійшла до редакції 03.03.11

доопрацьована 19.05.11

прийнята до друку 19.05.11

FLAVONOIDS RUTIN AND QUERCETIN. BIOSYNTHESIS, STRUCTURE, FUNCTIONS

O. Smirnov*, O. Kosyk

Educational and Scientific Centre “Institute of Biology”

Taras Shevchenko National University of Kyiv

64, Volodymyrska St., Kyiv 01033, Ukraine

e-mail: mcd_smirnov@mail.ru

In the review described the ways of synthesis and basic biological functions of bioflavonoids such as quercetin and rutin (vitamin P) in connection with their structural features and metabolic ways of synthesis. Pharmacological use of flavonoids preparations, their synergetic inhibiting the oxidation of other molecules with ascorbic acid was considered.

Key words: flavonoids, rutin, vitamin P, quercetin.

**ФЛАВОНОИДЫ РУТИН И КВЕРЦЕТИН. БИОСИНТЕЗ,
СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ**

А. Смирнов*, О. Косык

*Образовательно-научный центр «Институт биологии»
Киевского национального университета имени Тараса Шевченко
ул. Владимирская, 64, Киев, 01033, Украина
e-mail: mcd_smirnov@mail.ru*

В статье рассмотрены пути синтеза и основные биологические функции биофлавоноидов кверцетина и рутина (витамина Р) в связи с их структурными особенностями и метаболическими путями синтеза. Приведены данные о фармакологическом использовании препаратов на основе флавоноидов, их синергетическое антиоксидантное действие с аскорбиновой кислотой.

Ключевые слова: флавоноиды, рутин, витамин Р, кверцетин.