

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### БИОДОСТУПНОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ ФЛАВОНОИДОВ

М. Н. Макарова<sup>1</sup>

Рассмотрены данные о биодоступности и метаболизме флавоноидов. Приведены сведения о всасывании флавоноидов в желудочно-кишечном тракте, участии микроорганизмов в их гидролизе. Изложены фармакокинетические параметры основных групп флавоноидов: флаванов (флаван-3-олы), антоцианов, флавонов, флавонолов, флаванололов.

**Ключевые слова:** биодоступность, метаболизм, флавоноиды, всасывание, поступление с пищей, выведение

Флавоноиды присутствуют во многих продуктах питания растительного происхождения. Они устойчивы к деградации в пищеварительном тракте, легко всасываются в кишечнике и имеют сродство к различным тканям организма, где проявляют биологическое действие [1, 2].

Судьба флавоноидов в организме активно изучалась в 1950 – 60-х годах [3, 4, 7]. Полученные в то время данные актуальны и сейчас. Биодоступность и метаболизм разных классов флавоноидов подробно проанализированы в обзорно-аналитических статьях и монографиях [9, 18, 19], обобщивших все известные на тот период публикации по фармакокинетике.

После всасывания в разных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) флавоноиды в виде агликонов и их метаболитов поступают в кровеносное русло, где оказывают биологическое действие на органы и ткани, а также подвергаются дальнейшей биотрансформации и выведению из организма. Разные классы флавоноиды существенно различаются по биодоступности и метаболизму в организме. Как свидетельствует информация, представленная в монографии [7], фенольная гидроксильная группа флавоноидов может участвовать в трех метаболических реакциях: синтезе эфиросерных кислот и глюкуронидов, а также метилировании. Кроме того, может происходить отщепление фенольных гидроксильных групп от ароматического кольца, т.е. дегидроксилирование. В настоящее время показано, что после всасывания флавоноиды практически полностью превращаются в указанные три типа соединений [18]. При этом катехол-О-метилтрансфераза катализирует передачу метильной группы от S-аденозил-L-метионина на флавоноид, имеющий О-дифенольный (катехольный) участок. Сульфотрансферазы катализируют передачу сульфатной группы от 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата, а УДФ-глюкуронилтрансфераза — передачу глюкуроно-

вой кислоты от УДФ-глюкуроната на различные гидроксильные радикалы флавоноидов.

#### Флаваны (флаван-3-олы)

Еще в конце 1950-х годов было обнаружено, что (+)-эпикатехин уже через 1 ч после его введения человеку внутрь появляется в моче, а через 7 ч его выделение прекращается [3]. При этом сумма выделенного (+)-эпикатехина составляет лишь 20 – 30 % введенного количества.

В дальнейшем было показано, что при поступлении флаванов *per os* в моче обнаруживаются семь веществ фенольного характера, из которых идентифицированы следующие: 3-оксибензойная (*мета*-оксибензойная) кислота, ванилиновая и протокатеховая кислоты, фенольные лактоны, которые идентифицированы как  $\delta$ -(3-оксифенил)- $\gamma$ -валеролактон,  $\delta$ -(3,4диоксифенил)- $\gamma$ -валеролактон и  $\delta$ -(3-метокси-4-оксифенил)- $\gamma$ -валеролактон.

В крови и моче преобладают метилированные формы флаванов, содержание которых в несколько раз превышает неметилированные [9, 19]. При этом метилированные формы находятся в плазме крови еще и в связанном состоянии с глюкуроновой кислотой и сульфатами.

Эпигаллокатехин галлат — единственный из известных флавоноидов, присутствующий в плазме крови преимущественно в неизменной форме (77 – 90 %).

Точная структура основных циркулирующих в крови метаболитов эпикатехина установлена: эпикатехин-3'-О-глюкуронид, 4'-О-метилэпикатехин-3'-О-глюкуронид, 4'-О-метилэпикатехин-5- или 7-О-глюкуронид, а также агликоны эпикатехина и 4'-О-метилэпикатехин [19]. Три метаболита (-)-эпикатехина: (-)-эпикатехин-3'-О-глюкуронид, 4'-О-метил(-)-эпикатехин-3'-О-глюкуронид, 4'-О-метил(-)-эпикатехин-5 или 7-глюкуронид выделяли из мочи человека, тогда как точная судьба (+)-катехина неизвестна, хотя установлено образование сульфатов (+)-катехина, сульфо-глюкуронидов, 4'-метилированных конъюгатов в плазме и моче [9].

<sup>1</sup> Кафедра биохимии (зав. – В. А. Дадали) Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, пав. 5

Таблица 1. Анализ наблюдений по биодоступности препаратов флаванов, выполненных на людях

Источники флаванолов	Доза в пересчете на катехин, мг	$T_{\max}$ , ч	$C_{\max}$ , мкмоль/л	$AUC$ , мкмоль в час/л	Выведение с мочой (в % от принятой дозы)	Период полувыведения, ч
Катехин чистый	0,36 мг/кг	0,5	0,14 – 0,49	-	1,2 – 3,0	-
Катехин чистый	2 г	2 – 3	2,8 – 5,9	22 – 37	55,0	-
Катехин чистый	0,5, 1,2	1,4 – 2,0	2,0, 3,8, 7,8	4,5, 9,7, 20,1	23,6 – 28,2	1,0 – 1,3
Эпигаллокатехин галлат чистый (ЭГКГ)	50, 100, 200, 400, 800, 1600	1,3 – 2,2	0,28, 0,39, 0,72, 1,36, 20,09, 7,4 (ЭГКГ)	9, 2,6, 2,7, 5,5, 8,3, 22,4	-	1,9 – 4,6
ЭГКГ чистый	2 мг/кг	2	0,097 ЭГКГ + 0,018 4',4"-диметил ЭГКГ	0,52 ЭГКГ + 0,1 4',4"-диметил ЭГКГ	0,1	2,5 ЭГКГ, 2,8 4',4"-диметил ЭГКГ
ЭГКГ чистый	2 мг/кг	1,6	0,075 ЭГКГ	0,47	-	3,7
ЭГКГ чистый	200, 400, 800	1,8 – 4,0	0,16, 0,24, 0,37, 0,96 ЭГКГ	0,8, 1,3, 3,7, 6,1	-	1,9 – 3,1
ЭГКГ чистый	688	2,9	1,3 ЭГКГ	12,1	< 0,02	3,9
ЭГКГ чистый	459	1,7	5 ЭГК + 1,9 метил ЭГК	20,1 ЭГК + 12,6 метил ЭГК	9,8 ЭК + 3,8 метил ЭГК	1,7 ЭГК, 2,5 метил ЭГК
Полифенон Е	200, 400, 600, 800	2,4 – 4,1	0,16, 0,27, 0,36, 0,82 ЭГКГ	0,8, 1,9, 2,9, 5,9	-	1,9 – 3,0
ЭКГт чистый	663	4	3,1 ЭКГт	39,9	< 0,02	6,9
<i>В пересчете на 50 мг агликона</i>						
Эпикатехин	50	1,8 ± 0,1	0,40 ± 0,09	1,1 ± 0,3	18,5 ± 5,7	2,5 ± 0,4
Эпигаллокатехин	50	1,4 ± 0,1	1,10 ± 0,40	2,0 ± 0,8	11,1 ± 3,5	2,3 ± 0,2
Эпигаллокатехин галлат	50	2,3 ± 0,2	0,12 ± 0,03	0,5 ± 0,1	0,06 ± 0,03	3,5 ± 0,3

**Примечание.** Здесь и далее ЭК — эпикатехин, ЭГК — эпигаллокатехин, ЭГКГ — эпигаллокатехин галлат,  $T_{\max}$  — время достижения  $C_{\max}$ ,  $AUC$  — площадь под кривой концентрация-время.

В плазме крови и моче присутствуют также метаболиты микробной переработки флаванов в кишечнике, главным образом такие, как 5-(3',4',5'-тригидроксилфенил)валеролактон и 5-(3',5'-дигидроксилфенил)валеролактон, в основном в конъюгированных формах. Метаболиты микрофлоры толстого кишечника поступают в кровеносное русло позже, чем свободные и конъюгированные формы флаванов из верхних отделов ЖКТ. К тому же они имеют более продолжительный период полувыведения, что способствует продлению биологического действия флаванов на организм.

Максимальная концентрация в плазме крови (табл. 1, 2) в пересчете на 50 мг агликона составляет для разных флаванов от 0,12 до 1,1 мкмоль/л в среднем через 1,4 – 2,3 ч после введения. Как видно из указанных таблиц наименьшей биодоступностью среди этого класса флавоноидов по всем показателям является эпигаллокатехин галлат (низкая  $AUC$  и  $C_{\max}$  на фоне более высокого  $T_{\max}$ ).

### Антоцианы

Антоцианы быстро всасываются из желудка и тонкого кишечника и появляются в кровеносном русле и моче как в виде интактных (неизмененных) гликозидов, так и в виде метилированных и конъюгированных с глюкуроновой кислотой и сульфогруппой, в то время как относительно нестабильные свободные агликоны в крови и моче не обнаруживаются [9, 20]. В течение первого часа в плазме крови превалируют гликозиды антоцианов и их глюкурониды (глюкурониды антоцианидинов и анто-

цианов, сульфо-глюкурониды антоцианидинов) с последующим (6 – 24 ч) увеличением доли метилированных форм. Процессы метилирования антоцианов, как и других флавоноидов осуществляются, в основном, в печени, в то время как основным местом глюкуронизации антоцианов является тонкий кишечник [12]. Метилированные антоцианы из печени вместе с желчью поступают в кишечник.

Результаты наблюдений на добровольцах, употребивших от 150 мг до 2 г антоцианов в виде богатых ими ягод, а также их экстрактов или концентратов, показали очень низкое содержание антоцианов в плазме крови — 10 – 50 нмоль/л. При этом, как видно из таблицы 3, среднее время достижения  $C_{\max}$  было 1,5 ч (от 0,75 до 4 ч) для плазмы и около 2,5 ч — для мочи. По данным [16] доля конъюгатов антоцианов с глюкуроновой кислотой в крови и моче достигает 59,8 % и 57,8 % от общего содержания антоцианов, соответственно. Вторым по значимости путем метаболизма антоцианов является метилирование 43,8 % от общих антоцианов крови и 51,4 % — в моче.

Рассмотренные выше показатели фармакокинетики антоцианов указывают на их на первый взгляд невысокую биодоступность. Однако низкая концентрация антоцианов в крови и моче, наряду с их быстрым всасыванием и поступлением в кровь, позволяет предположить быстрый и интенсивный метаболизм антоцианов в соединения, не поддающиеся анализу современными ме-

Таблица 2. Анализ наблюдений по биодоступности флаван-содержащей пищи, выполненных на людях

Источники флаванолов	Доза в пересчете на катехин, мг	$T_{\max}$ , ч	$C_{\max}$ , мкмоль/л	AUC (мкмоль в час/л)	Выведение с мочой (в % от принятой дозы)	Период полувыведения, ч
Какао напиток	332	2	5,9 ЭК + 016 К	–	–	–
Какао	1,53 мг/кг МТ	2	1 – 1,5	–	–	1,7 – 3,0
Какао	220 мг ЭК	2	4,92	–	25,3	–
Шоколад	137 мг ЭК	2	0,26	–	–	–
Шоколад	220 мг ЭК	2	4,77	–	–	–
Шоколад	46, 92, 138 мг ЭК	2	0,13, 0,26, 0,36	–	–	–
Шоколад (40, 80 г)	82, 164 мг ЭК	2 – 2,26	0,38, 0,7	1,53, 3,7	–	1,9 – 2,3
Красное вино (120 мл)	35	1,44, 1,5	0,077, 0,091	0,31, 0,36	3 – 10	3,1 3,2
Зеленый чай (порошок)	105 мг	2	0,14 – 0,31 ЭГКГ	–	–	–
Зеленый чай (экстракт)	225, 375, 525 мг ЭГКГ 7,5, 12,5, 17,5 мг ЭГК	–	0,66, 4,3, 4,4 ЭГКГ ч/з 1,5 ч 0,03, 0,14, 0,25 ЭГК через 1,5 ч	–	–	–
Зеленый чай (экстракт)	2,8 мг ЭГКГ/кг МТ 2,2 мг ЭГК/кг МТ 0,64 мг ЭК/кг МТ	1,6 1,3 1,3	0,17 ЭГКГ 0,73 ЭГК + 5,05 метил ЭГК 0,43 ЭК	1,11 3,09 1,82	Следы 3,3 ЭГК + 12,3 4'-метил ЭГК 8,9 ЭК	3,4 ЭГКГ 1,7 ЭГК 2,0 ЭК
Зеленый чай (экстракт)	88 мг ЭГКГ 82 мг ЭГК 32 мг ЭК	–	0,24 ЭГКГ, 0,46 ЭГК и 0,21 ЭК через 1 час	–	2,0 общих катехинов	–
Зеленый чай (экстракт)	109, 5, 219, 328 мг ЭГКГ 102, 204, 306 мг ЭГК 37,5, 75, 112,5 мг ЭК	1,6, 2,4, 2,7 1,4, 1,8, 1,3 1,4, 1,8, 1,8	0,26, 0,71, 0,70 ЭГКГ, 0,48, 1, 66, 1,8 ЭГК, 0,2 9, 0,65, 0,65 ЭК	1,96, 4,85, 5,37, 2,02, 8,14, 10,72, 0,96, 3,46, 4,13	–	5,5, 5,0, 4,9, 2,7, 2,8, 2,5 5,7, 3,4, 3,2
Зеленый чай (экстракт)	0,93 г общих катехинов	2,3	0,56 общих катехинов	2,22	–	4,8
Зеленый чай (экстракт)	1,64 мг ЭГК/кг МТ	0,5 – 2	0,0 – 1,2 ЭГК + 3,8 – 6,9 4'-метил ЭГК	–	–	10 ЭГК + 4,4 4'-метил ЭГК
Зеленый чай (экстракт)	640 мг общих катехинов	1,5	1,8 общих катехинов	–	–	–
Зеленый чай	1,04 г катехинов в день в течение 3 дн.	0,5 – 2	1,0 общих катехинов	–	4,2 ЭГК, 6,5 ЭК	–
Черный чай	0,3 г общих катехинов	2,2	0,17 общих катехинов	0,53	–	6,9
Черный чай + молоко	0,3 г общих катехинов	2	0,18 общих катехинов	0,60	–	8,6
Черный чай	400 мг общих катехинов/4 раза	–	0,02 ЭГКГ, 0,14 ЭГК	–	0,14 ЭГКГ 3,7 ЭГК	–
Черный чай	140 мг общих катехинов	1,5	0,34 общих катехинов	–	–	–
Черный чай	40 мг общих катехинов в течение 3 дн.	–	0,3 общих катехинов	–	2,5 ЭГК 6,5 ЭК	–

тодами, а не о низкой их всасываемости в верхних отделах ЖКТ и плохой биодоступности [22].

Авторы [23], изучавшие распределение антоцианов в организме крыс, установили наличие в ткани желудка нативных антоцианов ежевики (цианидин 3-О-глюкозида и цианидин 3-О-пентозы), в то время как в тканях других органов (тощая кишка, печень, почки) присутст-

вовали как нативные антоцианы, так и их метилированные, а также связанные с глюкуроновой кислотой формы (цианидин и пеонидин моноглюкурониды). Кроме того, в тощей кишке и плазме крови были обнаружены агликоновые формы. В мозге общее содержание антоцианов достигало  $0,25 \pm 0,05$  нмоль/г, что указывает на их способность проникать через гематоэнцефалический

Таблица 3. Анализ наблюдений по биодоступности антоцианов и антоциан-содержащей пищи, выполненных на людях

Источники антоцианов/ количество	Доза в пересчете на об- щие антоцианы, мг	$T_{\max}$ плазмы крови, ч	Концентрация в плаз- ме крови, нмоль/л	$T_{\max}$ мочи, ч	Выведение с мочой (в % от принятой дозы)
Антоцианидин	50	$1,5 \pm 0,4$	$0,03 \pm 0,02$		$0,4 \pm 0,3$
Сок черной смородины	12 мг/кг	0,75	32 – 107		0,045 – 0,072
Сок черной смородины (330 мл)	1000	1	3,5 – 51	1 – 1,5	0,032 – 0,046
Сок черной смородины (200 мл)	153	–	–	2	0,02 – 0,05/5 ч
Концентрат черной смо- родины	3,58 мг/кг	1,25 – 1,75	115 (4 – 60)	< 4	0,06 – 0,11/8 ч.
Экстракт ягод бузины (12 г)	720	–	–	–	0,077/4 ч.
Экстракт ягод бузины (12 г)	720	1,1 – 1,2	97	–	–
Концентрат ягод бузины	1900	–	–	1 – 2	0,035/6 ч.
Высушенный распыле- нием сок ягод бузины	500	–	–	3 – 4	0,01 – 0,04
Ягоды черники субли- мированной сушки	1200	41	11 – 36	–	–
Ягоды черники (190 г)	690	–	–	–	0,04/6 ч.
Красное вино (300 мл)	218	–	–	6	1,5 – 5,1/12 ч.
Красное вино (500 мл)	68 мг мальвидина 3-глюкозида	0,83	1,4	< 3	0,016/6 ч.
Красный виноградный сок (500 мл)	117 мг мальвидина 3-глюкозида	2	2,8	–	0,019/6 ч.
Красный фруктовый эк- стракт (1,6 г)	2,7 мг/кг МТ цианида- ин 3-глюкозида	1	29	–	–
Земляника	77,3 мг пеларгонина	–	–	2 – 4	1,8/2 ч.

барьер. Более того, в работе [12] приводятся данные о проникновении неизмененных форм антоцианов в ткани глаза.

Следует отметить, что метаболизм антоцианов существенно отличается от других флавоноидов наличием в крови и моче нативных гликозидов антоцианов. Таким образом, только антоцианы могут всасываться и выводиться из организма в неизмененном, природном виде. Все остальные классы флавоноидов присутствуют в организме только в форме различных метаболитов и агликонов. Еще одним отличием антоцианов является гораздо меньшее значение в их метаболизме кишечной микрофлоры [19].

Таблица 4. Распределение радиоактивности (в % от общей) у крыс после разового приема 10 мг радиоактивно меченого апигенина [цит. по 13]

Органы	Самцы	Самки
Моча	$50,58 \pm 2,99$	$51,36 \pm 3,34$
Фекалии	$11,60 \pm 2,44$	$12,91 \pm 1,89$
Кровь	$1,28 \pm 0,14$	$1,09 \pm 0,19$
Печень	$1,35 \pm 0,09$	$1,01 \pm 0,09$
Почки	$0,25 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,07$
Тонкий кишечник	$9,21 \pm 0,43$	$9,61 \pm 0,70$
Другие части тела животных	$25,74 \pm 1,42$	$23,62 \pm 1,35$

### Флавоны

Еще в 1972 г. было установлено, что максимальное выведение апигенина с мочой наблюдается через 48 – 72 ч после его приема. Более поздними исследованиями показано, что апигенин появляется в моче только через 24 ч после поступления в организм [13].

Биотрансформация апигенина приводит к формированию трех моноглюкуронатов и одного моносульфата. Главный метаболит апигенина лютеолин подвергается превращению в четыре различных моноглюкуроната, два моносульфата и одно метилированное производное (а именно, диосметин). В основном преобладают глюкуронаты апигенина. Сульфаты обычно составляют меньшую часть производных апигенина.

Изучение судьбы меченого [ $^3\text{H}$ ]-апигенина в организме при введении внутрь позволило [13] определить его распределение в органах и тканях, динамику выведения и другие фармакокинетические показатели (табл. 4). При этом было установлено, что в течение 10 дней большая часть введенного апигенина выводится с мочой (51 %) и фекалиями (12 %). Вместе с тем довольно значительное его количество остается в организме (в тонком кишечнике, печени и других органах). Это указывает на высокий уровень аккумуляции апигенина тканями и довольно медленное его выведение из организма.

Апигенин в крови, в отличие от других флавоноидов, в частности, антоцианов и флаванов, появляется через длительное время после употребления: радиоактивность в крови определялась только через 9 ч после вве-

дения меченого апигенина и достигала максимума ( $T_{\max}$ ) через 24 ч. Следует отметить большой период полувыведения и высокий объем распределения апигенина (табл. 5). Лютеолин, введенный через желудочный зонд, появляется в плазме крови уже через 15 мин, а апигенин даже при внутривенном введении — только через 30 мин.

В соответствии с указанными выше данными [13] авторы делают выводы о том, что биологическое действие апигенина обусловлено его медленным выведением из организма, длительным поддержанием высокой концентрации в крови и накоплением в органах и тканях. Поскольку апигенин обнаруживается в крови и органах спустя 10 дней после применения разовой дозы, возможно, его накопление в организме обуславливает необходимость соблюдать осторожность при длительном использовании его препаратов, учитывая также, что апигенин присутствует в ежедневном питании современного человека.

Существенное значение в метаболизме апигенина имеет микрофлора толстого кишечника, выражающееся, в частности, в гидролизе апигенин-7-глюкозида цитозольным экстрактом *Eubacterium ramulus*, *Bacteroides distasonis* и микросомальной фракцией слизистой кишечника [15].

В настоящее время, наряду с апигенином и лютеолином, все больше внимания уделяют таким флавононам как байкалин, вогонозид, хризин [14, 17, 25 – 27]. Байкалин и вогонозид, являясь гликозидами и относительно полярными соединениями, недостаточно липофильны, чтобы проникать через энтероциты, тогда как их агликоны (байкалеин и вогонин) хорошо всасываются в стенке кишечника и довольно быстро проникают в кровь. Так, они в виде глюкуронидов (байкалеин 7-О-глюкуронид) и сульфатов (байкалеин 6-О-сульфат) уже через 2 часа, в отличие от апигенина, появляются в моче, хотя максимальное выведение и байкалеина и вогонина с мочой, так же как и апигенина, отмечается довольно поздно — через 24 – 36 ч после приема внутрь [17]. Период полувыведения байкалеина составляет около 8 ч, а вогонина — около 10 ч, что указывает на сравнительно длительное пребывание этих метаболитов в организме человека (табл. 6). Хризин трансформируется преимущественно в 7-глюкуронид, и в гораздо меньшей степени в 7-сульфат [9].

В отдельный подкласс выделяют метилированные (метоксилированные) флавоны, которые отличаются гораздо большей устойчивостью как к действию фермен-

тов печени, способствующих их сульфатированию и глюкуронизации, так и к окислительным воздействиям.

Поэтому метилированные флавоны длительное время сохраняют высокую биологическую активность. Кроме того, они гораздо легче проникают через клеточные мембраны большинства тканей и органов, чем неметилированные [26, 27]. Поэтому метилирование — простой и эффективный путь повышения лечебно-профилактических свойств флавоноидов [25].

### Флавонолы

Кверцетин и рутин являются наиболее хорошо изученными среди флавонолов, широко распространенных в продуктах питания. Однако поступление флавонолов с пищевыми продуктами весьма низкое и составляет всего около 20 – 35 мг в день [19]. Флавонолы присутствуют в рационе питания в основном в виде гликозидов и только небольшие количества неконъюгированных агликонов определяются в некоторых красных винах [9].

Как видно из табл. 7, кверцетин 4'-глюкозид и кверцетин 3'-глюкозид более эффективно всасываются, чем их агликон. Вместе с тем рамноглюкозид (рутин) всасывается еще хуже, что в итоге приводит к тому, что его биодоступность составляет всего около 20 % от таковой кверцетин-глюкозида. Следует отметить, что флавонолы в составе разных продуктов питания отличаются различной биодоступностью, в том числе и в зависимости от типа содержащихся гликозидов (табл. 8). Например, лук, который содержит гликозиды, является лучшим источником биодоступного кверцетина, чем яблоки и чай, которые содержат преимущественно рутин.

Исследователи, изучающие фармакокинетику флавонолов, после многолетних обсуждений пришли к единому мнению о том, что агликон кверцетина в плазме крови при приеме доз, характерных для обычного рациона питания, отсутствует [19]. Кверцетин в крови присутствует только в конъюгированных формах, в то время как кемпферол обнаруживается и в виде агликона [9]. В среднем от 20 до 40 % кверцетина метилируется в 3'-положении с образованием изорамнетина. Точная природа присутствующих в плазме крови метаболитов после употребления лука была определена в работе [10], где были идентифицированы кверцетин-3-О-глюкуронид,

Таблица 6. Выведение с мочой конъюгатов байкалеина и вогонина у 10 добровольцев после употребления порошка корня *Scutellariae* в количестве 5,2 г [цит. по 17]

Флавоны	Всего выведено с мочой за 48 ч, мкмоль	Часть от введенной дозы, выведенная с мочой за 48 ч, %	Период полувыведения, ч
Байкалеина глюкуронид	43,1 ± 4,5	2,9 ± 0,3	8,5 ± 0,1
Байкалеина сульфат	64,8 ± 6,3	4,3 ± 0,4	7,7 ± 0,2
Вогонина глюкуронид	21,6 ± 2,0	5,9 ± 0,6	10,5 ± 0,5
Вогонина сульфат	20,7 ± 0,7	5,7 ± 0,5	10,4 ± 0,3

Таблица 5. Фармакокинетические параметры у крыс-самок после введения меченого апигенина (цит. по 13)

Параметры	Крысы
$C_{\max}$ (мкг Ек/мл)	6,91 ± 0,54
$T_{\max}$ (ч)	24 ± 0,0
AUC (ч · мкг Ек/мл)	1038,0 ± 64,4
$T_{1/2}$ (ч) период полувыведения	91,8 ± 5,6
$V_d$ (мл) объем распределения	259,1 ± 25,8
$CL_p$ (мл/ч) клиренс плазмы	1,95 ± 0,11

Таблица 7. Анализ наблюдений по биодоступности препаратов флавонолов, выполненных на людях [цит. по 18]

Источники флавонолов	Доза в пересчете на кверцетин, мг	$T_{\max}$ , час	$C_{\max}$ , мкмоль/л	$AUC$ , мкмоль в час/л	Выведение с мочой (в % от принятой дозы)	Период полувыведения, ч
Чистый кверцетин	4000	–	< 0,33	–	< 1	–
Чистый кверцетин	100	–	–	–	0,12/13 ч	–
Чистый кверцетин	8, 20, 50	2,0 2,7, 4,9	0,14, 0,22, 0,29	1,74, 2,92, 3,77	–	17,0 17,7, 15,0
Чистый кверцетин	0,14 мг на кг массы тела	0,5	0,15 – 0,42	–	2,9 – 7	–
Кверцетин 4'-гликозид	150	< 0,5	3,5	18,8	–	21,6
Кверцетин 3'-гликозид	150	0,6	5	19,1	3,6	18,5
Кверцетин 4'-гликозид	160	0,45	4,5	17,5	3,1	17,7
Чистый кверцетин 4'-гликозид	100	0,7	7,0	27,8	4,5	11,9
Чистый рутин	100	–	–	–	0,07/13 ч	–
Чистый рутин	100	9,3	0,3	3,3	–	–
Чистый рутин	190	6	0,18	3,7	–	28,1
Чистый рутин	500	4 – 7	0,13 – 0,73	–	–	–
Чистый рутин	8, 20, 50	6,5, 7,4, 7,5	0,08, 0,16, 0,30	1,26, 2,10, 3,36	–	–
Чистый рутин	200	7	1,1	8,3	0,9	11,8
<i>В пересчете на 50 мг агликона</i>						
Кверцетина гликозид	50	1,1 ± 0,3	1,46 ± 0,45	9,8 ± 1,9	2,5 ± 1,2	17,9 ± 2,2
Рутин	50	6,5 ± 0,7	0,20 ± 0,06	2,9 ± 0,9	0,7 ± 0,3	19,9 ± 8,1

3'-О-метилкверцетин-3-О-гликуронид и кверцетин-3'-О-сульфат в качестве основных конъюгатов.

Не менее пяти различных гликуронидов кверцетина, наряду с некоторыми сульфатами и смешанными конъюгатами, а также четыре конъюгата изорамнетина (3'-метилкверцетин) были обнаружены в плазме крови человека после употребления продуктов, содержащих гликозиды кверцетина [9]. Причем гликурониды изорамнетина составили около 30 % всех гликуронидов, но только кверцетин присутствовал в сульфатированной форме.

Флавонолы гидролизуются и микрофлорой кишечника до фенольных и ароматических кислот. В частности, при действии микрофлоры на кверцетин образуются 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота, 3-метокси-4-гидроксифенилуксусная (гомованиллиновая кислота) и 3-гидроксифенилуксусная кислота. В целом, по

данным [19], выведение с мочой микробных метаболитов составляет около 50% от принятой добровольцами внутрь дозы рутина (75 мг).

Характерной особенностью биодоступности флавонолов является весьма медленное выведение их метаболитов из организма, период полувыведения которых колебался в пределах 11 – 28 ч. Это может способствовать накоплению метаболитов в плазме крови при повторном введении.

Наряду с наблюдениями, проведенными на волонтерах, имеются чрезвычайно интересные данные исследований на свиньях, у которых органы пищеварения и метаболизм близки к таковым у человека. Так, при изучении биодоступности кверцетина, кверцетин-3-О-гликозида и кверцетин-3-О-гликорамнозида (рутина), и их метилированных производных показано, что наилучшей биодоступностью из них обладал моногликозид кверцетина [8], табл. 9. Агликон кверцетина тоже имел высокую

Таблица 8. Анализ наблюдений по биодоступности флавонол-содержащей пищи, выполненных на людях [цит. по 8]

Источники флавонолов	Доза в пересчете на кверцетин, мг	$T_{\max}$ , ч	$C_{\max}$ , мкмоль/л	$AUC$ , мкмоль в час/л	Выведение с мочой (в % от принятой дозы)	Период полувыведения, ч
Лук	89	–	–	–	0,31/13 ч	–
Лук	68	0,7	0,74	7,7	–	28,0
Лук	186	1,3 – 1,9	2,18	–	1,11	–
Лук	50	2	0,83	–	–	–
Лук	100	0,68	7,6	32,1	6,4	10,9
Жареный лук	64	2,9	0,65	–	–	16,8
Яблоки	107	2,5	0,3	3,5	–	23,0
Смешанная пища	87	–	0,37 на 3-й час	–	–	–
Яблочный сидр (1,1 L)	1,6	0,66 – 1,0	0,14	–	–	–

Таблица 9. Относительная биодоступность кверцетина, кверцетин-3-О-глюкозида и рутин, добавленных в стандартный рацион поросят в изомолярных количествах, соответствующих 50 мг кверцетина на кг массы тела [цит. по 8]

Параметры	Кверцетин	Кверцетин-3-О-глюкозид	Рутин
$C_{\max}$ (мкмоль/л)	1,19 ± 0,33	1,48 ± 0,33	0,36 ± 0,05
$T_{\max}$ (час)	2	1,5	3
AUC кверцетин (мкмоль в час/л)	6,55 ± 1,4	10,1 ± 0,5	1,7 ± 0,6
AUC изорамнетин (мкмоль в час/л)	0,79 ± 0,1	1,1 ± 0,4	0,1 ± 0,05
AUC тамариксетин (мкмоль в час/л)	1,34 ± 0,4	1,7 ± 0,2	0,2 ± 0,0
AUC общий (мкмоль в час/л)	8,7 ± 1,8	12,9 ± 0,5	1,9 ± 0,7
Относительная биодоступность (%)	100	148	23

Таблица 10. Содержание кверцетина, изорамнетина и тамариксетина в тканях свиней, получавших диету, богатую кверцетином (500 мг на кг массы тела в день), в течение 3 дней [цит. по 11]

Ткани	Сумма флавонолов	Кверцетин		Изорамнетин		Тамариксетин	
		$M \pm m$	% от суммы	$M \pm m$	% от суммы	$M \pm m$	% от суммы
Плазма крови, мкмоль/л	1,25 ± 0,35	1,1 ± 0,30	88	0,15 ± 0,05	12	менее ЛО	
<i>нмоль/г ткани</i>							
Печень	5,87 ± 0,42	3,78 ± 0,07	64	1,39 ± 0,02	24	0,70 ± 0,32	12
Почки	2,51 ± 0,54	1,84 ± 0,050	73	0,33 ± 0,05	13	0,35 ± 0,02	14
Мозг	0,22 ± 0,07	0,22 ± 0,07	100	< 0,14	–	< 0,19	–
Сердце	0,11 ± 0,04	0,11 ± 0,04	100	< 0,14	–	< 0,19	–
Селезенка	0,07 ± 0,07	0,07 ± 0,07	100	< 0,14	–	< 0,19	–

Таблица 11. Фармакокинетические параметры таксифолина в плазме крови у кроликов после однократного введения

Параметры	Дозы		
	8 мг/кг внутривенно	8 мг/кг внутрь	80 мг/кг внутрь
$C_{\max}$ (нг/мл)	–	108,1 ± 51,2	556,7 ± 36,1
мкмоль/л	–	0,3 ± 0,14	1,8 ± 0,12
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (нг в час/мл)	3207,7 ± 65,1	1154,8 ± 66,5	2183,3 ± 56,4
мкмоль в час/л	10,5 ± 0,21	3,7 ± 0,22	7,1 ± 0,19
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (нг в час/мл)	1004,3 ± 50,0	361,4 ± 65,4	887,7 ± 48,6
мкмоль в час/л	3,3 ± 0,17	1,1 ± 0,20	2,9 ± 0,16
$T_{\max}$ (час)	–	0,50 ± 0,10	0,25 ± 0,02
$t_{1/2}$ (час)	0,56 ± 0,06	2,22 ± 0,30	1,69 ± 0,07

биодоступность, в то время как рутин отличался самой низкой биодоступностью из изученных флавонолов.

Не менее интересными являются результаты изучения распределения кверцетина и его метаболитов в органах и тканях взрослых свиней-самцов в сопоставлении с таковыми у крыс [11]. Как видно из табл. 10 общее количество флавонолов в почках и печени свиней в 2 – 4 раза превышает их концентрацию в плазме крови, что указывает на возможность накопления (кумуляции) в них. Содержание флавонолов в других органах было во много раз ниже. Основную долю метаболитов составляли производные кверцетина, тогда как метилированные производные в сумме занимали от 12 % в плазме крови до 36 % в печени, а в мозгу, сердце и селезенке вообще не определялись.

### Флаванолы

Наименее изученный класс флавоноидов в отношении их фармакокинетики.

Сообщается о крайне низкой концентрации таксифолина в плазме крови при поступлении внутрь [24], при этом таксифолин обнаруживается преимущественно в ионизированной форме [6].

Российскими исследователями [5, 6] рассчитаны константы скорости диффузии таксифолина *in vitro* в системе “желудочный сок — плазма” и для системы “кишечный сок — плазма”. Равновесное положение в системе “желудочный сок — плазма” достигалось через 10 ч с коэффициентом распределения 1,86, в системе “кишечный сок — плазма” — через 9 ч с коэффициентом распределения 1,97. Наиболее активно процесс всасывания протекал в течение 5 ч, при этом наблюдалось всасыва-

ние более 50 % таксифолина. В исследованиях *in vivo* на крысах, при внутривенном однократном введении в дозах 3 и 10 мг/кг показано, что АУС составляет 2000 нг в час/мл и 5700 нг в час/мл, соответственно [5].

Нами проведено исследование фармакокинетики таксифолина на кроликах при введении в вену (8 мг/кг) и внутрь (8 и 80 мг/кг). Исследование проводили в плазме крови методом обращено-фазовой ВЭЖХ после гидролиза с  $\beta$ -глюкуронидазой и сульфатазой [21].

Кривая калибровки таксифолина была линейна ( $r > 0,9997$ ) в диапазоне 0,03 – 5 мкг/мл. Предел обнаружения и предел определения количества для таксифолина были 0,03 и 0,11 мкг/мл, соответственно. Абсолютное бионакопление таксифолина в плазме крови кролика после введения внутрь составило 36 %. Фармакокинетические параметры представлены в табл. 11.

При сравнении биодоступности таксифолина и кверцетина (табл. 9) обращает на себя внимание сопоставимость полученных данных по величине  $C_{\max}$  и  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ . Вероятно, структурные различия (наличие или отсутствие двойной связи) и пространственная конфигурация молекулы в данном случае не влияют на поступление флавоноида в кровоток.

В заключение можно отметить, что основные фармакологические свойства разных классов флавоноидов существенно различаются и зависят от их химической структуры, молекулярной массы, формы природного соединения (гликозид, агликон), типа присоединенного сахара в гликозиде и других физико-химических параметров. Определенное влияние оказывает агрегатное состояние источника флавоноидов, а также питание, на фоне которого применяются флавоноиды.

Результаты анализа литературы по фармакологическим свойствам флавоноидов свидетельствуют о низкой доле агликонов в составе циркулирующих в крови метаболитов, однако многие исследователи до сих пор в экспериментах *in vitro* для изучения отдельных механизмов используют именно агликоны, которые часто даже не встречаются в плазме крови. При этом практически нет исследований *in vitro* с использованием глюкуронидов и других метаболитов флавоноидов, реально присутствующих в крови. Следует также указать на осторожность в экстраполяции данных, полученных в исследованиях на животных, особенно грызунах, на человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Барабой, *Биологическое действие растительных фенольных соединений*, Киев (1984).
2. А. С. Блажей, Л. П. Шутый, *Фенольные соединения растительного происхождения*, Москва (1997).
3. М. Н. Запрометов, *Биохимия катехинов. (Биосинтез, превращения и практическое использование)*, Москва (1964).
4. М. Н. Запрометов, *Фенольные соединения растений и их биогенез. "Биологическая химия" (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР)*, Москва (1988), Том 27, 188 с.
5. М. Б. Плотников, Н. А. Тюкавкина, Т. М. Плотникова, *Лекарственные препараты на основе диквертина*, Томск (2005).
6. И. А. Селиванова, Н. А. Тюкавкина, Ю. А. Колесник, *Материалы II международного съезда "Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения"*, СПб-Валаам (1998), сс. 26 – 34.
7. Дж. Харборн, *Биохимия фенольных соединений*, Москва (1968).
8. R. Cermak, S. Landgraf, S. Wolfram, *J. Nutr.*, **133**, 2802 – 2807 (2003).
9. M. N. Clifford, J. E. (eds. Ø. M. Andersen and K. R. Markham), (2006), 319 – 370.
10. A. J. Day, F. Mellon, D. Barron, et al., *Free Radic. Res.*, **35**, 941 – 952 (2001).
11. V. C. J. de Boer, A. A. Dihal, H. van der Woude, I. C. Arts, et al., *J. Nutr.*, **135**, 1718 – 1725 (2005).
12. F. Galvano, L. La Fauci, P. Vitaglione, V. Fogliano, et al., *Ann. Ist. Super Sanità*, **43**(4), 382 – 393 (2007).
13. A. Gradolatto, J. Ph. Basly, R. Berges, C. Teyssier, et al., *Drug Metabolism and Disposition.*, **33**, 49 – 54 (2005).
14. Q. L. Guo, Q. L. Ding, Z. Q. Wu, *Biol. Pharm. Bull.*, **27**(3), 333 – 337 (2004).
15. L. Hanske, G. Loh, S. Sczesny, M. Blaut, A. Braune, *J. Nutr.*, **139**(6), 1095 – 1102 (2009).
16. C. D. Kay, G. Mazza, B. J. Holub, *J. Nutr.*, **135**, 2582 – 2588 (2005).
17. M. Y. Lai, S. L. Hsiu, C. C. Chen, Y. C. Hou, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**(1), 79 – 83 (2003).
18. C. Manach, A. Scalbert, C. Morand, C. Rémésy, L. Jiménez, *Am. J. Clin. Nutr.*, **79**, 727 – 747 (2004).
19. C. Manach, G. Williamson, C. Morand, A. Scalbert, C. Rémésy, *Am. J. Clin. Nutr.*, **81**(suppl), 230S – 242S (2005).
20. G. Mazza, *Ann. Ist. Super Sanità*, **43**(4), 369 – 374 (2007).
21. O. N. Pozharitskaya, M. V. Karlina, A. N. Shikov, V. M. Kosman, et al., *Phytomedicine.*, **16**, 244 – 251 (2009).
22. R. L. Prior, X. Wu, *Free Radic. Res.*, **40**(10), 1014 – 1028 (2006).
23. S. Talavéra, C. Felgines, O. Texier, C. Besson, et al., *J. Agric. Food. Chem.*, **53**, 3902 – 3908 (2005).
24. I. V. Voskoboinikova, N. A. Tjukavkina, S. V. Geodakyan, Y. A. Kolesnik, et al., *Phytother. Res.*, **7**, 208 – 210 (1993).
25. T. Walle, *Mol. Pharmaceutics.*, **4**(6), 826 – 832, (2007b).
26. T. Walle, *Semin. Cancer Biol.*, **17**(5), 354 – 362, (2007a).
27. X. Wen, T. Walle, *Drug Metabolism and Disposition.*, **34**(10), 1786 – 1792 (2006).

Поступила 21.12.10

## BIOAVAILABILITY AND METABOLISM OF FLAVONOIDS

M. N. Makarova

Biochemistry Department, Mechnikov State Medical Academy, Piskarevskii pr. 47, St. Petersburg, 195067, Russia

Published data about bioavailability and metabolism of flavonoids are reviewed. Information concerning the absorption of flavonoids in a digestive path and the participation of microorganisms in their hydrolysis is summarized. Parameters of pharmacokinetics are presented for the main classes of flavonoids, including flavanols (flavan-3-ols), anthocyanins, flavones, flavonols, and flavanones.

**Key words:** Bioavailability, metabolism, flavonoids, absorption, supply with nutrition, elimination