

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2014

И. В. Ковальский, И. И. Краснюк, И. И. Краснюк (мл.), О. И. Никулина,
А. В. Беляцкая, Ю. Я. Харитонов, Н. Б. Фельдман, С. В. Луценко

МЕХАНИЗМЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РУТИНА (ОБЗОР)

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

В обзоре рассмотрены фармакологические свойства и механизмы действия рутина. Рутин, относящийся к флаваноидам, способен взаимодействовать как с образующимися свободными радикалами, так и с различными белковыми системами, проявляя антиоксидантное, противовоспалительное, антиаллергическое и противоопухолевое действие. В настоящее время большое количество исследований посвящено изучению фармакологических механизмов действий рутина.

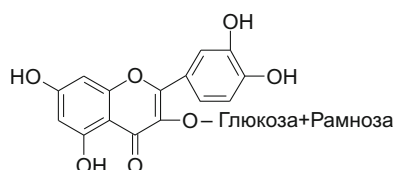
Ключевые слова: рутин; агликон рутина; свойства; механизмы действия.

Рутин [рутозид, кверцетин-3-О-рутинозид], (2-(3,4-дигидроксифинил)-5,7-дигидрокси-3-[α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 6)- β -D-глюкопиранозилокси]-4H-хромон-4-он) принадлежит к классу полифенольных флаваноидных соединений (см. рисунок). Он присутствует во многих растениях и продуктах питания растительного происхождения. По внешнему виду рутин представляет собой желтый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворимый в воде и плохо растворимый в спирте [1 – 4].

Живые организмы не имеют возможности синтезировать данное вещество, поэтому оно может попасть в организм только с продуктами растительного происхождения. Рутин и его агликоны обнаружены в различных фруктах, овощах, листьях чая, зернах кофе и др. [5, 6].

На сегодняшний день на Российском фармацевтическом рынке представлено несколько лекарственных препаратов, содержащих в своем составе рутин или его химически модифицированные аналоги. Препарат “Аскорутин” представляет собой таблетки, содержащие в своем составе рутин (0,05 г) и аскорбиновую кислоту (0,05 г). Он назначается при гиповитаминозах витаминов С и Р, а также для профилактики и комплексного лечения заболеваний, сопровождающихся повышенной проницаемостью сосудов. Назначают взрослым по 2 – 3 таблетки в 1 сут [7].

Препарат “Троксерутин” содержит в своем составе химически модифицированный рутин — троксерутин



Строение рутина.

(полусинтетическое производное рутина, γ -бензопирон). Он выпускается в виде 2 лекарственных форм: таблетки по 0,3 г и 2 % гель для наружного применения. Данные препараты назначаются при варикозном расширении вен, хронической венозной недостаточности, при растяжениях и ушибах мышц (только гель). Таблетки назначают взрослым по 3 штуки в течение дня [7].

Также рутин входит в состав различных поливитаминных препаратов (“Аэровит”, витамины фирмы “Витрум”, “Компливит”, “Ундевит” и др.) и таких препаратов, как “Вобензим”, “Инфлюнет”, “Антигриппин” и др. [7].

Абсорбция, метаболизм, распределение и секреция рутина

Рутин относительно плохо всасывается в кишечнике. Микрофлора нижних отделов кишечника гидролизует рутин на агликон рутина — кверцетин и сахарный остаток, которые впоследствии адсорбируются стенкой тонкого кишечника [8 – 10].

Для исследования метаболизма рутина был проведен эксперимент с получением следующих результатов: при пероральном приеме исследуемого вещества крысами и кроликами в их моче обнаружено 3 метаболита рутина: 3,4-дигидроксифенилацетиловая кислота, 3-метокси-4-гидроксифенилацетиловая кислота и *m*-гидроксифенилацетиловая кислота [11]. Данные метаболиты образуются после первого прохождения через печень. При внутрибрюшинном назначении рутина крысам в желчи был обнаружен еще 1 метаболит — 3'-*o*-метилового эфира кверцетина [12].

Распределение, метаболизм и экскрецию 4-(14C) агликона рутина изучали методом автордиографии [13]. Данный анализ показал, что через 3 ч после перорального приема крысами единовременной дозировки 2,3 мг/кг большая часть дозы находилась в желудочно-кишечном тракте, количество абсорбированного

вещества была равна 20 % от введенной дозы. В течение 48 ч рутин был полностью экскретирован с желчью и мочой в виде глюкуронидов и сульфатов [14].

Связывание свободных радикалов

Благодаря своей способности связывать свободные радикалы и ионы металлов, рутин считается очень хорошим антиоксидантом [15]. Рутин способен хелатировать ионы железа (валентность II и III), которые могут инициировать образование свободных радикалов кислорода [16]. Связывая свободные радикалы, агликон рутина оказывает защитное действие при реперфузионном повреждении ишемизированных тканей [17]. Также рутин может использоваться в качестве противовоспалительного средства благодаря связыванию свободных радикалов, предотвращая инициирование факторов транскрипции цитокинов воспаления [18]. Таким образом, рутин может быть эффективен при лечении хронических воспалительных заболеваний [19].

Свойство рутина связывать свободные радикалы играет важную роль в защите ДНК от различных оксидативных повреждений [20]. Активные формы кислорода (радикалы кислорода, супероксидный анион, гидроксиды, пероксиды, алкоксиды и др.) могут принимать участие в развитии опухолевых заболеваний [20].

Рутин обладает ингибирующим действием на реакцию перекисного окисления липидов, которая является одним из движущих факторов развития различных сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний [21 – 23]. Благодаря данной функции рутин может быть эффективен при лечении атеросклероза [24]. Агликон рутина способен снижать активность индуцируемой NO синтазы (иNOS), тем самым снижая риск возникновения и развития ишемических и реперфузионных повреждений. Под воздействием иNOS в макрофагах происходит активное образование оксида азота и супероксидных анионов. Взаимодействуя со свободными радикалами, оксид азота образует пероксинитриты, обладающие высоким поражающим потенциалом [25]. Они способны направленно окислять липопротеины низкой плотности, приводя к необратимому повреждению мембран клеток [26]. Связывая NO, агликон рутина способен разрывать данную цепочку реакций, уменьшая риск повреждения липидной мембраны. Также рутин ингибирует ксантиноксигеназу [27], которая участвует в реакциях, ведущих к оксидативным повреждениям (синдром ишемии-реперфузии). Доказано, что агликон рутина способен ингибировать агрегацию тромбоцитов, тем самым снижая риск образования тромбов. Рутин может быть эффективным средством для снижения артериального давления, а также влиять на количество холестерина в кровяном русле [28, 29].

Взаимодействие с белковыми системами

Рутин является антагонистом кальмодулина [30], который участвует в процессе переноса ионов кальция через клеточные мембраны и инициирует внутриклеточные процессы. Он способен ингибировать кальмо-

дулин-зависимые клеточные ферменты (АТФазы и фосфолипазы), тем самым влияя на проницаемость мембраны клетки [31].

Рутин способен ингибировать фосфолипазу, которая катализирует превращение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны. Арахидоновая кислота служит основным субстратом для получения таких субстанций, как тромбоксан и медиаторы воспаления (простагландины, лейкотриены) [32]. Также агликон рутина ингибирует циклооксигеназу и липоксигеназу, участвующие в превращении арахидоновой кислоты [33].

Агликон рутина обладает ингибирующим действием на тирозинкиназу [34], которая относится к группе внутри- или околочелюстных клеточных белков, участвующих в передаче сигналов фактора роста в клеточное ядро. Данное свойство было подтверждено в экспериментах *in vitro* на зло- и доброкачественных опухолевых клетках молочной железы крыс [35]. У пациентов с развившимися опухолями внутривенное введение агликона рутина в количестве 600 – 1700 мг/кг привело к ингибированию лимфоцитарной тирозинкиназы на 1 ч в 9 из 11 случаев [36].

Исследования *in vitro* показали способность рутина ингибировать высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток [37], оказывая противоаллергическое действие. Данное свойство проявляется как при пероральном, так и при ингаляционном методах введения (тест на свиньях). В тестах *in vivo* на мышцах агликон рутина проявлял также противовоспалительный эффект, снижая количество эозинофилов и нейтрофилов в легочном экссудате, что приводило к ингибированию симптомов астмы [38, 39].

Фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) является одним из главных провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе хронических воспалительных заболеваний. Агликон рутина в значительной степени ингибирует образование TNF- α и соответственно экспрессию генов [40]. Снижение TNF- α в присутствии рутина демонстрирует влияние флавоноидов на способность регулировать иммунный ответ [40].

Мутации в гене P53 (ген, регулирующий клеточный цикл) встречаются в 50 % раковых опухолей. Рутин в дозировке 248 мкМ обладает способностью снижать регуляторную экспрессию гена P53 до минимальных значений [41]. Благодаря этому происходит затормаживание деления клеток в фазе G2 [42].

Агликон рутина способен задерживать развитие человеческих Т-лимфоцитов в поздней G1 фазе клеточного цикла. Остановка пролиферации в фазе G1 под воздействием рутина продемонстрирована на раковых клетках кишечника [43]. Доказано, что при концентрации 70 мкМ происходит снижение функции репликации ДНК до 14 %, что ведет к снижению активности клеточного деления [44].

Агликон рутина способен ингибировать продукцию белков теплового шока в нескольких злокачественных клеточных линиях, включая рак легких, лейкемию и рак толстой кишки [45 – 47].

Взаимодействие с другими лекарственными веществами

В связи со способностью рутин *in vivo* ингибировать активность ферментов цитохрома P₄₅₀ CYP3A4 и CYP1A2, Р-гликопротеина (так как данный белок выполняет транспортную функцию, любое изменение в его функционировании будет влиять на метаболизм лекарственных веществ), а также повышать активность фермента цитохрома P₄₅₀ CYP2A6, N-ацетилтрансферазы и ксантинооксидазы, он может опосредованно влиять на концентрации лекарственных веществ, метаболизируемых вышеперечисленными ферментами [48, 49].

По результатам проведенных исследований обнаружено, что из-за влияния рутина на CYP3A4 и Р-гликопротеин происходит потенциальное снижение биодоступности таких препаратов, как циклоспорин и симвастатин [50]. Наоборот, увеличение биодоступности наблюдалось у доксорубина, дигоксина, паклитаксела, тамоксифена и верапамила [50 – 52].

Также обнаружена зависимость между временем и частотой приема рутина и симвастатина. Одновременное назначение агликона рутина и симвастатина практически не влияло на концентрацию последнего в плазме крови. Тем не менее ежедневный прием агликона рутина в течение недели до приема первой дозы симвастатина привел к значительному снижению концентрации последнего в крови. Прием рутина за 30 мин до назначения верапамила существенно увеличивал его биодоступность [50 – 52].

При одновременном назначении рутина в дозировке 50 мг/кг и дигоксина (0,02 мг/кг) произошла смерть подопытных животных [53]. При уменьшении дозировки рутина до 40 мг/кг произошло увеличение концентрации дигоксина на 413 % (по сравнению с контрольной группой, которой назначался только дигоксин в дозировке 0,02 мг/кг) без летального исхода животных [53].

Таким образом, рутин и его агликон являются веществами, которые привлекают внимание многих ученых. Рутин и другие флаванойды обладают молекулярной структурой с высоким антиоксидантным потенциалом, что доказано в различных экспериментах *in vitro* и *in vivo* [15 – 29]. Эксперименты показали, что рутин и его агликон обладают способностью к взаимодействию с различными структурами организма на молекулярном уровне (свободные радикалы, белковые системы, ферменты), что дает возможность использовать данное соединение как для профилактики, так и для лечения различных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. A. Ross, C. M. Kasum, *Annu. Rev. Nutr.*, **22**, 19 – 34 (2002).
2. V. Cody, *Program. Clinical Biology Res.*, 280 – 282 (1988).
3. J. Cao, Y. Zhang, W. Chen, X. Zhao, *Br. J. Nutr.*, **103**, 249 – 255 (2010).
4. S. H. Hakkinen, S. O. Karenlampi, I. M. Heinonen, et al., *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 2274 – 2279 (1999).
5. S. Scholz, G. Williamson, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **77**, 224 – 235 (2007).
6. G. Williamson, C. Manach, *Am. J. Clin. Nutr.*, **81**, 243 – 255 (2005).
7. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА “Новая волна”, Москва (2007), сс. 629 – 631.
8. V. Crespy, C. Morand, C. Besson, et al., *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 618 – 621 (2002).
9. S. Scholz, G. Williamson, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **77**, 224 – 235 (2007).
10. T. Walle, A. M. Browning, L. L. Steed, et al., *J. Nutr.*, **135**, 48 – 52 (2005).
11. X. Chen, O. Q. Yin, Z. Zuo, M. S. Chow, *Pharm. Res.*, **22**, 892 – 901 (2005).
12. B. A. Graf, C. Ameho, G. G. Dolnikowski, et al., *J. Nutr.*, **136**, 39 – 44 (2006).
13. V. C. de Boer, A. A. Dihal, H. van der Woude, et al., *J. Nutr.*, **135**, 1718 – 1725 (2005).
14. K. Azuma, K. Ippoushi, H. Ito, et al., *Biosci Biotechnol. Biochem.*, **67**, 2548 – 2555 (2003).
15. M. Mamani-Matsuda, T. Kauss, A. Al-Kharrat, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **72**, 1304 – 1310 (2006).
16. D. A. Valerio, S. R. Georgetti, D. A. Magro, et al., *J. Nat. Prod.*, **72**, 1975 – 1979 (2009).
17. S. R. McAnulty, L. S. McAnulty, D. C. Nieman, et al., *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, **33**, 254 – 262 (2008).
18. M. Inam, M. Altinisik, M. D. Bilgin, *Cel. Biochem. Funct.*, **20**, 291 – 296 (2002).
19. I. Huk, V. Brovkovich, J. Nanobash Vili, et al., *Br. J. Surg.*, **85**, 1080 – 1085 (1998).
20. S. Das, A. K. Mandal, A. Ghosh, et al., *Cur. Aging Sci.*, **1**, 169 – 174 (2008).
21. A. Kahraman, N. Erkasap, M. Serteser, *J. Nephrol.*, **16**, 219 – 224 (2003).
22. A. M. Seufi, S. S. Ibrahim, T. K. Elmaghraby, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **20**, 80 (2009).
23. C. V. DeWhalley, J. F. Rankin, S. M. Rankin, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **39**, 1743 – 1749 (1990).
24. J. F. Su, C. J. Guo, J. Y. Wei, et al., *Biomed. Environ. Sci.*, **16**, 1 – 8 (2003).
25. S. Egert, C. Boesch-Saadatmandi, S. Wolfram, et al., *J. Nutr.*, **140**, 278 – 284 (2010).
26. S. Juzwiak, J. Wojcinski, K. Mokrziicki, et al., *Pharmacol. Rep.*, **57**, 604 – 609 (2005).
27. L. Zhao, J. Wu, Y. Wang, et al., *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 1104 – 1108 (2011).
28. Y. Yamamoto, E. Oue, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 933 – 939 (2006).
29. F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, R. Jimenez, et al., *Pharmacol. Rep.*, **61**, 67 – 75 (2009).
30. K. T. Calamia, *Experiment Med. Biol.*, **44**, 545 – 547 (2003).
31. W. W. Buss, D. E. Kopp, E. Middleton, *Allergy Clin. Immunol.*, **73**, 801 – 809 (1984).
32. H. P. Kim, I. Mani, V. A. Ziboh, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **58**, 17 – 24 (1998).
33. M. G. Ortega, A. C. Saragusti, J. L. Cabrera, G. A. Chiabrando, *Arch. Biochem. Biophys.*, **498**, 105 – 110 (2010).
34. T. Yokoo, M. Kitamura, *Am. J. Physiol.*, **273**, 206 – 212 (1997).
35. J. Levy, I. Teuerstein, M. Marbach, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **123**, 1227 – 1233 (1984).
36. J. A. Boutin, *Int. J. Biochem.*, **26**, 1203 – 1226 (1994).
37. M. Joskova, S. Franova, V. Sadlonova, *Bratisl. Lek. Listy*, **112**, 9 – 12 (2011).
38. H. Moon, H. H. Choi, J. Y. Lee, et al., *Arch. Pharm. Res.*, **31**, 771 – 778 (2008).
39. A. P. Rogerio, C. L. Dora, E. L. Andrade, et al., *Pharmacol. Res.*, **61**, 288 – 297 (2010).
40. C. C. Chuang, K. Martinez, G. Xie, et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, **92**, 1511 – 1521 (2010).
41. R. Vidya Priadarsini, R. Senthil Murugan, S. Maitreyi, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **649**, 84 – 91 (2010).
42. R. L. Sigal, Y. A. Yeh, N. Prajda, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **208**, 425 – 431 (1995).

43. M. Yoshida, M. Yamamoto, T. Nikaido, *Cancer Res.*, **52**, 6676 – 6681 (1992).
44. M. Yoshida, T. Sakai, N. Hosokawa, et al., *FEBS Let.*, **260**, 10 – 13 (1990).
45. G. Sliutz, J. Karlseder, C. Tempfer, et al., *Br. J. Cancer*, **74**, 172 – 177 (1996).
46. R. Aalinkeel, B. Bundukumar, J. L. Reynolds, et al., *Prostate*, **68**, 1773 – 1789 (2008).
47. S. H. Kim, G. S. Yeo, Y. S. Lim, et al., *Exp. Mol. Med.*, **30**, 87 – 92 (1998).
48. S. L. Hsiu, Y. C. Hou, Y. H. Wang, et al., *Life Sci.*, **72**, 227 – 235 (2002).
49. Y. Chen, P. Xiao, D. S. Ou-Yang, et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **36**, 828 – 833 (2009).
50. R. Cermak, S. Wein, S. Wolffram, P. Langguch, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **38**, 519 – 524 (2009).
51. J. S. Choi, Y. J. Piao, K. W. Kang, *Arch. Pharm. Res.*, **34**, 607 – 613 (2011).
52. J. S. Choi, H. K. Han, *J. Pharm. Pharmacol.*, **56**, 1537 – 1542 (2004).
53. Y. H. Wang, P. D. Chao, S. L. Hsiu, et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **74**, 1191 – 1197 (2004).

Поступила 10.08.13

PHARMACOLOGICAL MECHANISMS OF RUTIN ACTION (A REVIEW)

I. V. Koval'skii, I. I. Krasnyuk, I. I. Krasnyuk, Jr, O. I. Nikulina, A. V. Belyatskaya, Yu. Ya. Kharitonov, N. B. Feldman, and S. V. Lutsenko

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

The pharmacological properties and mechanisms of the biological action of flavonoid rutin are reviewed. Rutin can interact with both free radicals and various protein systems so as to exhibit antioxidant, anti-inflammatory, anti-allergic and, anti-tumor properties. At present, much research is devoted to the studying mechanisms of the pharmacological action of rutin. This review highlights the most important achievements in studying the properties of rutin and mechanisms of its pharmacological action.

Keywords: rutin; rutin aglycone; quercetin; properties; mechanisms of action

НОВЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КОМПАНИИ «БАЙНД (РУС)» ОТКРЫТ В МОСКВЕ

Москва, 06 февраля 2014 г. – ООО «БАЙНД (РУС)», дочерняя компания BIND Therapeutics Inc (Кембридж, МА, США), объявила об открытии на базе ОАО «Технопарк Слава» (г. Москва) своего нового R&D-центра. Компания «БАЙНД (РУС)» была создана в результате инвестиционного соглашения BIND Therapeutics и ОАО «РОСНАНО» в 2011 году, став первым филиалом BIND Therapeutics за пределами США.

«С момента создания в конце 2011 года компания «БАЙНД (РУС)» активно развивается. Мы стремимся расширять свою научно-исследовательскую базу. Создание ультрасовременной лаборатории полностью вписывается в эту стратегию, открывая перед нами новые перспективы в совершенствовании технологии BIND, – комментирует Эльмира Сафарова, Генеральный директор компании «БАЙНД (РУС)». – Мы надеемся, что появление новых возможностей будет способствовать тому, чтобы российские пациенты как можно скорее получили доступ к инновационным лекарственным препаратам».

Запуск расширенного центра будет способствовать исследованиям и разработке серии инновационных лекарственных препаратов для лечения онкологических и других заболеваний. Основным направлением деятельности центра станут исследования и разработка нового класса высокоселективных препаратов адресного и программируемого действия Accurins™ на основе запатентованной платформы Medicinal Nanoengineering® (медицинская наноинженерия).

В рамках трансфера технологии все научные сотрудники «БАЙНД (РУС)» прошли стажировку в лабораториях материнской компании в США. Кроме того, большинство из них уже имеют опыт работы за рубежом. Таким образом, открытие нового R&D центра «БАЙНД (РУС)» не только способствует трансферу технологий и объединению западной и российской научной экспертизы, но и свидетельствует о том, что в России сложились благоприятные условия для полноценной реализации потенциала высококвалифицированных кадров.

ООО «БАЙНД (РУС)» — российская компания, созданная в 2011 году компанией BIND Therapeutics в результате инвестиционного соглашения с ОАО «РОСНАНО». «БАЙНД (РУС)»

совместно с материнской компанией BIND Therapeutics занимается разработкой и коммерциализацией таргетных нанопрепаратов класса Accurins™, инновационной платформы адресной терапии. Российский филиал стал первым подразделением BIND Therapeutics за пределами США. Одна из важнейших задач «БАЙНД (РУС)» – трансфер передовых западных технологий в области фармакологии и медицины в Россию. С 2013 года ООО «БАЙНД (РУС)» является резидентом «Сколково».

Информационная справка о компании «БАЙНД Терапьютикс»

BIND Therapeutics разрабатывает новый класс высокоселективных препаратов адресного и программируемого действия Accurins на основе запатентованной компанией Байнд платформы Medical Nanoengineering® (медицинская наноинженерия). На базе этой платформы компания BIND Therapeutics планирует создать линейку препаратов Accurins для лечения рака, а в сотрудничестве с партнерскими биофармацевтическими компаниями – и для лечения других заболеваний. Разрабатываемый приоритетный лекарственный препарат класса Accurins, BIND-014, способен связываться с простат-специфическим мембранным антигеном и содержит доцетаксел, клинически проверенный и широко используемый для лечения рака химиотерапевтический агент. В настоящее время BIND-014 проходит вторую фазу клинических исследований на пациентах с немелкоклеточным раком легкого и метастатическим кастрационным-резистентным раком предстательной железы.

Ранее BIND Therapeutics объявил о сотрудничестве с компаниями Amgen, Pfizer и AstraZeneca в целях разработки препаратов Accurins на базе лекарственных средств этих производителей. Платформа Accurins создана на основе инновационных нанотехнологических разработок основателей и директоров BIND Therapeutics Роберта Лангера и Омиды Фарохзада, проводимых ими в Массачусетском технологическом институте, Женской клинике Бригама и Медицинской школе Гарварда. Дополнительная информация представлена на сайте компании: www.bindtherapeutics.com