

Дигидрокверцетин как потенциальный иммунонутриент в комплексной терапии COVID-19

В. В. Татаринов¹, С. В. Орлова², Е. А. Никитина², Е. В. Прокопенко³,
А. Н. Водолазкая⁴, Ю. А. Пигарева⁵, К. В. Палий

¹ФГБУН «Институт геохимии имени А. П. Виноградова» Сибирского отделения РАН, г. Иркутск

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ООО «МС Групп», Москва

⁴ООО «Эль-Клиник», Москва

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены основные аспекты противовирусных, противовоспалительных, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств дигидрокверцетина (ДГК), которые могут влиять на течение COVID-19. С учетом низкой токсичности и широкого спектра биологической активности, направленной не только на подавление ферментативных реакций с участием коронавируса, но и на устранение вызванных им поражений во всех основных органах-мишенях, ДГК может быть рекомендован как иммунонутриент для включения в состав комплексной терапии заболевания и в период реконвалесценции COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дигидрокверцетин, антиоксидант, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Dihydroquercetin as potential immunonutrient in treatment of COVID-19

V. V. Tatarinov¹, S. V. Orlova², E. A. Nikitina², E. V. Prokopenko³,
A. N. Vodolazkaya⁴, Yu. A. Pigareva⁵, K. V. Paliy

¹Institute of Geochemistry n.a. A. P. Vinogradov, Irkutsk, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³El-Clinic, Moscow, Russia

⁴MS Group, Moscow, Russia

⁵City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow, Russia

SUMMARY

The main aspects of the antiviral, anti-inflammatory, antioxidant and hepatoprotective properties of dihydroquercetin (DHQ), which may affect the course of COVID-19, are considered. Given the low toxicity and a wide range of biological activity, aimed not only at suppressing enzymatic reactions with the participation of coronavirus, but also at eliminating the lesions caused by it in all the main target organs, dihydroquercetin can be recommended for inclusion in the complex therapy of the disease and during the recovery period of COVID-19.

KEY WORDS: dihydroquercetin, antioxidant, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Стремительная вспышка коронавирусной инфекции COVID-19 представляет глобальную проблему для здравоохранения во всем мире. До настоящего времени не разработано специальных лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. В условиях пандемии вопрос о создании эффективных противовирусных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции стоит наиболее остро, поскольку эффективные методы лечения до сих пор не разработаны и терапия часто сводится к симптоматическому лечению, опираясь в основном на перепрофилирование уже существующих препаратов (таких как ритонавир, ремдесивир, фавипиравир) и антибиотики для лечения вторичных инфекций, быстро развивающихся на фоне COVID-19. Дефицит препаратов с клинически подтвержденной эффективностью способствовал тому, что натуральные продукты стали привлекать все больше внимания из-за низкой токсичности и отсутствия побочных эффектов [1–4].

Плейотропные свойства дигидрокверцетина

Дигидрокверцетин (ДГК) – биофлавоноид, обнаруженный в составе некоторых хвойных деревьев, который обладает рядом уникальных лечебных свойств. ДГК привлек внимание исследователей благодаря способности продлевать жизнь тех высших растений, в которых оно было обнаружено.

В 1814 году французский исследователь Шеврель выделил первый флавоноид, названный впоследствии кверцетином. В России изучению флавоноидов положил начало известный ботаник Иван Парфеньевич Бородин в 1873 году. Новый этап в исследовании биофлавоноидов начался с 1936 года, когда американские ученые венгерского происхождения Альберт Сент-Дьерди и Иштван Русняк установили, что полное излечение от цинги возможно лишь в случае комбинации витамина С с другим веществом, повышающим устойчивость капилляров, и выделили это вещество (из цитрусовых), назвав его витамином Р. Впоследствии выяснилось, что

витамин Р – это не одно вещество, а целый ряд соединений, и название «витамин Р» было заменено термином «биофлавоноиды».

В конце 40-х годов XX века в лабораториях лесных продуктов в штате Орегон (США) (Oregon Forest Products Laboratory) начались исследования химического состава коры деревьев западных сосновых пород с целью определить возможность ее применения. Одной из первых изучили кору пихты Дугласа (*Douglas fir*). Коммерчески важным ингредиентом в коре пихты Дугласа был обнаружен ДГК (Pew, C. John, 1947).

В настоящее время основным сырьем для получения ДГК в промышленных масштабах служит древесина лиственницы сибирской (*Larix sibirica Ledeb*) и лиственницы даурской (*Larix dahurica Turcz*). Древесина лиственницы содержит до 2,5% флавоноидов, среди которых на долю ДГК приходится до 90–95% общей суммы флавоноидов [5, 6]. ДГК широко используется в медицинской, пищевой, фармацевтической и парфюмерной промышленности [7–10]. Как консервант ДГК добавляется в сухое молоко, кондитерские изделия, масло и др. Для проявления антиоксидантного действия ДГК вносят в различные мази.

Дигидрокверцетин – биофлавоноид с широким спектром фармакологических свойств, обладает антирадикальной и антиоксидантной активностью, превышающей известные природные аналоги (витамины В, С и другие) в более чем 10 раз [11, 12], обладает антибиотическими, радиопротекторными и иммуномодулирующими свойствами. Установлены бактерицидное действие по отношению к патогенным бактериям, грибам и вирусам и положительное влияние на молочнокислую микрофлору кишечника [13].

В более ранних работах противовирусные свойства ДГК были исследованы *in vitro* [14, 15] и *in vivo* [15] в отношении представителя семейства пикорнавирусов – вируса Коксаки В4 (одной из основных причин возникновения сахарного диабета 1 типа). Отмечается, что эффект ДГК при лечении вирусного панкреатита был сопоставим с эффектом рибавирина (ранее был одобрен для лечения COVID-19) или превышал его. В работе [16] установлено, что противовирусная активность дигидрокверцетина в отношении вирусов гриппа А и В сопоставима или выше, чем у ремантадина.

ДГК положительно влияет на молекулярные механизмы, лежащие в основе регулирования сосудистой проницаемости и резистентности сосудистой стенки, а также на метаболизм арахидоновой кислоты, что позволяет использовать ДГК при воспалительных заболеваниях, аллергических и геморрагических синдромах. ДГК способствует снижению уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6).

При длительном приеме ДГК способствует поддержанию функций иммунной системы, предупреждает обострение хронических заболеваний органов дыхания и возникновение ОРВИ.

Первые клинические испытания ДГК при лечении больных с острой пневмонией были проведены более 20 лет назад [17, 18]. Применение ДГК в комплексной терапии способствовало быстрому купированию легочного воспаления. Зафиксировано ускорение процессов

нормализации основных показателей кровообращения в слизистой оболочке бронхов и снижение в сыворотке крови активных форм кислорода (АФК).

У пациентов с пневмонией, в состав терапии которых был включен 90%-ный ДГК в дозе 40–60 мг четыре раза в день в течение острого и подострого периода, наблюдалось в 1,8 раза более эффективное клинико-рентгенологическое восстановление легочной ткани, а также уменьшение пневмофиброза в 3,6 раза по сравнению с контрольной группой пациентов, у которых ДГК не был включен в состав терапии [19].

Аналогичные результаты были получены при клиническом исследовании эндобронхиальной микрогемодинамики слизистой оболочки бронхов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [20].

Мембраностабилизирующий эффект ДГК и его окислительно-восстановительные свойства способствуют эффективному функционированию ферментов тканевого дыхания, утилизации кислорода и синтезу АТФ в митохондриях. Наряду со стабилизацией эритроцитарных мембран и улучшением кислородтранспортной функции эритроцитов указанные эффекты определяют антигипоксические, антигемолитические свойства ДГК, способствующие повышению кислородного и энергетического обеспечения клеток.

ДГК блокирует снятие заряда с эритроцитов, тем самым предупреждая их слипание и образование тромбов.

Антитромбоцитарные свойства ДГК широко известны [19, 21]. В работе [22] показано *in vivo*, что ДГК может дозозависимо подавлять агрегацию тромбоцитов, активированных различными индукторами.

ДГК оказывает капилляропротекторное действие, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, улучшает микроциркуляцию, способствует ингибированию действия ферментов, которые разрыхляют соединительную ткань стенок кровеносных сосудов и других систем, но активизирует фермент, способствующий «созреванию» коллагена (синергизм действия ДГК в отношении аскорбиновой кислоты), таким образом поддерживая прочность, эластичность и нормализуя проницаемость сосудистой стенки.

ДГК способен снижать проницаемость капилляров в 1,3–1,4 лучше, чем кверцетин, уменьшая при этом эксудативную фазу воспалительной реакции [23].

Являясь лигандом ГАМК-бензодиазепиновых комплексов мозга, ДГК способствует проявлению седативных, гипотензивных и обезболивающих эффектов.

Клинические испытания препаратов с ДГК, которые проводятся в России более 20 лет, показали положительное воздействие ДГК в качестве профилактического средства для снижения рисков сердечно-сосудистых заболеваний, а также при реабилитации после ряда заболеваний – ИБС, дисциркуляторной энцефалопатии, церебрального атеросклероза [24], сахарного диабета, заболеваний легких. [19]. Клинически подтверждено дозозависимое угнетение синтеза холестерина, достигающее 86% [25].

Положительные свойства ДГК проявляются как во внутриклеточной, так и во внеклеточной средах. Исследования на эритроцитах, лейкоцитах, макрофагах

и гепатоцитах показали, что ДГК способствует их большей устойчивости к мембранным повреждениям. ДГК стабилизирует клеточные мембраны, ингибируя свободно-радикальные процессы пероксидного окисления липидов.

Точки приложения дигидрокверцетина при COVID-19

Окислительный стресс является ключевым фактором развития COVID-19 у значительного количества пациентов [26–28]. Особенно это касается тяжелых случаев, при которых проявляются легочная дисфункция, цитокиновый шторм (интенсивная воспалительная реакция) и вирусный сепсис.

Сегодня активно обсуждаются перспективы использования ДГК в качестве регулятора окислительного стресса в составе комплексной терапии при COVID-19 и для профилактики возможных осложнений [29].

Процесс окислительного стресса при COVID-19, сопровождающийся образованием АФК, приводит к глубокому повреждению и двустороннему воспалению тканей легких, нехарактерному для обычного воспаления. Результаты диагностики пациентов с помощью рентгенографии (в том числе компьютерной томографии), а также результаты патологоанатомических исследований умерших пациентов показали, что воспаление при COVID-19 имеет не только вирусную, но и биохимическую этиологию. Развитие гипоксии на фоне течения COVID-19 связано с повреждением молекул гемоглобина в эритроцитах, которые вступают в связь с поверхностными белками мембраны *SARS-CoV-2*. Этот процесс сопровождается выделением в кровь из гемоглобинового гема токсичных ионов железа, которые в свободной форме разносятся по организму. Гемоглобин без железа при прохождении через легкие не способен образовать связь с кислородом и доставить его к тканям. В результате этого гемоглобин прекращает выполнять свои функции и становится переносчиком коронавируса. Свободное железо вызывает перекисное окисление, что приводит к деградации тканей на уровне клеточных компонентов – липидов, ДНК и белков, что в конечном итоге может привести к поражениям головного мозга и нервных тканей. Часть свободного железа связывается с белком и образует ферритин, который является своеобразным маркером COVID-19.

ДГК как антиоксидант способен оборвать цепную реакцию окисления [19, 30–34].

Известно, что регулярное потребление продуктов с ДГК защищает печень от разрушения вирусами и токсичными веществами, улучшает выведение токсинов, радионуклидов и солей тяжелых металлов. Как и все другие флавоноиды, ДГК является хелатирующим агентом и способен связываться с железом [34, 35], ингибируя его участие в генерации АФК [36].

Ряд исследований показывают, что ДГК ингибирует процессы апоптоза, вызванные избыточным железом в печени у крыс [37]. ДГК проявляет схожую биодоступность у людей и крыс [38, 39], а содержание железа в печени у крыс в эксперименте было сопоставимо с таковым для людей при перегрузке железом. Избыток железа приводит к значительному повышению перекисного окисления липидов и белков, а также снижению общей антиоксидантной способности тканей печени

Нарушение функции печени, связанное с накоплением в ней железа в результате деградации гемоглобина, сопровождается выделением в кровь специфического фермента аламинотрансферазы, который выступает маркером развития тяжелых форм COVID-19.

ДГК, снижая содержание железа в печени, усиливает регенерацию поврежденных тканей. Применение ДГК способствует улучшению гистопатологической картины печени, снижение вызванных железом воспалительных реакций подтверждается снижением активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

Исследования, проведенные на волонтерах, выявили улучшение стабильности психоэмоционального состояния волонтеров в условиях пандемии COVID-19, принимающих продукт углеводной природы, обогащенный наноэмульсией ДГК лиофильной сушки. Волонтеры были подвержены стресс-фактору, обусловленному воздействием информации о динамике и последствиях распространения коронавирусной инфекции. По сравнению с контрольной группой, принимающей продукт плацебо, у волонтеров, принимающих продукт с ДГК, отмечен существенно меньший прирост величины лейкоцитарного индекса интоксикации (6,1 против 40,9%), а также существенно меньшее снижение величины лимфоцитарного индекса (3,8 против 8,0%), косвенно свидетельствующих о состоянии стресса организма. У волонтеров, принимавших продукт с ДГК, отмечено снижение содержания кортизола в сыворотке крови на 7,6%, в то время как у группы, принимающей продукт плацебо, на фоне стресс-фактора уровень кортизола увеличился на 75,9%, что позволяет сделать вывод о повышении резистентности организма волонтеров к действию стрессовых факторов в условиях жизни при пандемии COVID-19 за счет употребления продукта с ДГК [40].

Заключение

Биологическая активность ДГК направлена на восстановление нормального функционирования всех основных органов – мишеней *SARS-CoV-2*, таких как легкие, сердце, печень и другие. Кроме того, ДГК является антикоагулянтом и мощным антиоксидантом, что способствует нормализации гематологических показателей крови. Положительные результаты клинических испытаний, проведенные ранее при лечении острой пневмонии, позволяют предположить, что ДГК может также использоваться для лечения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Способность ДГК выводить токсичное свободное железо, которое образуется в результате деградации гемоглобина под воздействием *SARS-CoV-2*, позволяет значительно уменьшить деградацию тканей и снизить нагрузку на печень на фоне COVID-19. Все вышеизложенное позволяет рассматривать ДГК как потенциальный иммунонутриент в комплексной терапии *SARS-CoV-2*, значительно уменьшить деградацию тканей и снизить нагрузку на печень на фоне COVID-19.

Список литературы / References

1. Antonio A.D.S. et al. Natural products' role against COVID-19. RSC Adv. 2020. Vol. 10. N39. P. 23379–23393. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0RA03774E>
2. Islam M.T. et al. Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data. Phytother. Res. 2020. Vol. 34. N10. P. 2471–2492. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6700>
3. Gogoi N. et al. Computational guided identification of a citrus flavonoid as potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease. Mol. Divers. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10150-x>
4. Fischer A. et al. Potential Inhibitors for Novel Coronavirus Protease Identified by Virtual Screening of 606 Million Compounds. Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. N10. Article 3626. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21103626>

