

ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ*

Коркушко О. В., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова І. А.,
Наскалова С. С., Бондаренко О. В., Гриб О. М.

*Державна установа «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»,
м. Київ, Україна
anivanna@ukr.net*

Метаболічний синдром (МС) має велику розповсюдженість в популяції і зумовлює високий ризик розвитку серцево-судинної патології та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, причому з віком цей ризик істотно зростає. Основною ланкою патогенезу МС є знижена чутливість тканин до інсуліну — інсулінорезистентність (ІР).

Накопичена велика кількість даних, які вказують на важливу роль оксидативного стресу в розвитку МС та ІР, що обґрунтовує доцільність використання для корекції антиоксидантних препаратів рослинного походження, наприклад флавоноїдів, які поєднують високу ефективність з відсутністю виразних побічних ефектів. Кверцетин є найбільш поширеним представником флавоноїдів, який показав терапевтичну ефективність при різних за-

хворюваннях [1], зокрема при порушеннях вуглеводного обміну [2].

В доклінічних дослідженнях встановлено, що у тварин з ІР та МС пероральне застосування кверцетину в дозі 50 мг/кг протягом 8 тижнів гальмує розвиток ІР та зменшує прояви порушеної толерантності до вуглеводів, знижує масу вісцерального жиру, гіпертригліцеридемію та концентрацію С-реактивного білка в сироватці крові, підвищує вміст відновленого глутатіону та активність супероксиддисмутази в печінці [3]. В той же час можливість застосування кверцетину для корекції метаболічних порушень у осіб літнього віку в літературі не висвітлена. Тому метою нашого дослідження було з'ясувати вплив кверцетину на такі прояви МС як предіабетичні порушення вуглеводного обміну і дисліпідемію.

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» «Вивчити вплив кверцетину на ендогенні чинники кардіоваскулярного ризику та біомаркери старіння у людей літнього віку з метаболічним синдромом» (державний реєстраційний № 0117U001419).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 8.07.2019.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 50 хворих з МС вікової групи 60–74 років у відповідності до законів України та принципів Гельсинської Декларації з прав людини.

МС діагностували при виявленні трьох або більше критеріїв згідно АТР III (2001):

- 1) обвід талії у чоловіків більше 102 см і у жінок більше 88 см;
- 2) рівень тригліцеридів понад 1,7 ммоль/л;
- 3) рівень ХС ЛПВГ у чоловіків менше 1,03 ммоль/л і у жінок менше 1,29 ммоль/л;
- 4) систолічний артеріальний тиск понад 130 мм рт. ст. та (або) діастолічний артеріальний тиск понад 85 мм рт. ст.;
- 5) рівень глюкози в плазмі крові натще понад 6,1 ммоль/л.

Хворі основної групи (25 чол.) впродовж 3 міс приймали кверцетин (препарат «Квертин» виробництва ПАТ «Борщагівський ХФЗ», по 2 табл. 3 рази на добу, добова доза кверцетину 240 мг). Пацієнти контрольної групи (25 чол.) впродовж такого ж часу приймали плацебо по 2 табл. 3 рази на добу. Як базисну терапію обстежені могли приймати інгібітори АПФ, статини та ацетилсаліцилову кислоту, якщо хворий приймав їх у постійній дозі не менше місяця до включення в дослідження та протягом всього дослідження.

Для оцінки стану вуглеводного обміну визначали рівень глюкози та інсуліну в плазмі крові натще і при проведенні стандартного орального глюкозо-толерантного тесту (ГТТ). Концентрацію глюкози ви-

значали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS — 330, рівень інсуліну — на аналізаторі Multiscan EX (Labsystems, Фінляндія) імуноферментним методом з використанням наборів ELISA (DRG, Німеччина).

Порушення вуглеводного обміну констатували за наявності загальноновизнаних критеріїв WHO Consultation (1999). Для визначення інсулінорезистентності використовували індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), який вираховували за формулою:

$$\text{HOMA-IR} =$$

$$= (\text{глюкоза плазми натще, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5.$$

Також визначали рівень загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВГ), низької щільності (ЛПНГ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками на автоматичному біохімічному аналізаторі «Autolab» фірми «Boehringer Mannheim».

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився в пакеті програм STATISTICA 7.0 (StatSoftInc.). При попередній обробці даних виявлено нормальний розподіл даних, що дозволило використовувати параметричні методи. Здійснювався розрахунок середніх арифметичних і похибки середнього, для оцінки дисперсії впливу факторів проводили дисперсійний аналіз ANOVA. Статистична значимість результатів оцінювалась за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В цілому по групі курсове застосування кверцетину призвело до зниження концентрації глюкози в плазмі крові через 2 год стандартного ГТТ — від $(7,64 \pm 0,34)$ ммоль/л до $(6,68 \pm 0,3)$ ммоль/л ($p < 0,05$). В той же час в контрольній групі достовірних змін концентрації глюкози в плазмі не відмічено (табл. 1). Статистично значимих змін рівнів інсуліну в обох групах під впливом лікування не відбулося як натще, так і під час навантаження глюкозою.

Не виявлено достовірного впливу застосування кверцетину на дисперсію показни-

ка концентрації глюкози натще (ANOVA, $F = 1,5$; $p = 0,207$). Проведений Tukey HSD test не дозволив виявити достовірних відмінностей концентрації глюкози плазми крові між групами. Разом з цим виявлено статистично значимий вплив застосування кверцетину на дисперсію показника концентрації глюкози в плазмі через 2 год ГТТ (ANOVA, $F = 7,3$; $p = 0,0002$).

До застосування кверцетину 52 % хворих з МС мали підвищений рівень глікемії натще (ПГН) і 56 % — порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Під впливом квер-

Таблиця 1

**Концентрація глюкози та інсуліну в плазмі крові
до і після лікування, (M ± m)**

Показники	Контрольна група (n = 25)		Основна група (n = 25)	
	до лікування	зрушення після лікування	до лікування	зрушення після лікування
Концентрація глюкози в плазмі, ммоль/л натще через 2 год ГТТ	5,67 ± 0,10 6,13 ± 0,22	0,08 ± 0,01 – 0,22 ± 0,23	5,93 ± 0,10 7,64 ± 0,34	– 0,08 ± 0,09 – 0,96 ± 0,28*#
Концентрація інсуліну в плазмі, мкМО/мл натще через 2 год ГТТ	15,21 ± 1,88 50,2 ± 8,32	– 1,80 ± 1,87 – 11,9 ± 6,92	16,61 ± 2,44 51,24 ± 8,01	– 2,01 ± 1,05 – 8,58 ± 8,71
Індекс НОМА-IR	3,86 ± 0,49	– 0,39 ± 0,45	4,41 ± 0,68	– 0,64 ± 0,31

*Примітки:*зміни показника під впливом лікування в групах: * — $p < 0,05$;зміни показника між групами: # — $p < 0,05$.

цетину як у обстежених з ПГН, так і у осіб з ПТГ відбулось статистично значиме зниження концентрації глюкози та інсуліну в плазмі натще, що призвело до зменшення індекса інсулінорезистентності. Крім того, у цих хворих спостерігалось достовірне зниження глікемії через 2 год ГТТ. В той же час у хворих без порушень вуглеводного обміну достовірних змін концентрації глюкози та інсуліну не відбулося. Також встановлено, що застосування кверцетину сприяло зменшенню частоти виявлення предіабетичних порушень вуглеводного обміну, зокрема ПГН (з 52 до 24 %) та ПТГ (з 56 до 16 %).

Отримані нами дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів. Так, Боріков О. Ю. (2011) показав, що застосування кверцетину у самців щурів з МС зменшує прояви порушеної толерантності до вуглеводів та підвищує коефіцієнт чутливості до інсуліну [3]. Покращення чутливості до інсуліну у щурів з резистентністю до інсуліну було показано і в експериментальній роботі Srinivasan P. та співав. [4].

Встановлений нами сприятливий вплив кверцетину на стан вуглеводного обміну у хворих літнього віку з МС можна пояснити його захисною дією на β -клітини острівців підшлункової залози [5], покращенням чутливості до інсуліну [4, 6, 7], посиленням проліферації β -клітин, збільшенням секреції інсуліну [5, 7]. Крім того, кверцетин підвищує експресію транспортерів глюко-

зи (GLUT1, GLUT4), посилює поглинання глюкози міоцитами шляхом стимулювання протеїнкінази та діє на транспорт глюкози й інсулін-рецепторний сигнал подібно до розіглітазону, як агоніст гама PPAR γ [8, 9]. Чутливість до інсуліну зростає частково і за рахунок підвищення експресії адипонектину [10, 11] та активації SIRT1 [6].

Застосування кверцетину призвело також до сприятливих змін ліпідного обміну у 19 із 25 (76 %) хворих з МС, зокрема, до статистично значимого зниження концентрації в сироватці крові загального ХС, холестерину ЛПНГ та індексу атерогенності (табл. 2).

У пацієнтів контрольної групи показники ліпідного профілю крові за аналогічний період часу суттєво не змінились. Більш того, у них спостерігалось незначне підвищення рівнів загального холестерину та ХС ЛПНГ. Різнострамованими були також зміни рівня холестерину ЛПВГ.

Дані нашого дослідження співзвучні з результатами інших авторів. Зокрема, Jeong S. і співавт. отримали зниження під впливом кверцетину загального холестерину та тригліцеридів у щурів з алоксановим діабетом [11]. Також в літературі є дані, що кверцетин знижує рівень загального холестерину та тригліцеридів, підвищує концентрацію холестерину ліпопротеїнів високої щільності у тварин, що перебувають на високожировій дієті [3, 7, 10].

Показники ліпідного складу сироватки крові до і після лікування, (М ± m)

Показники	Контрольна група (n = 25)		Основна група (n = 25)	
	до лікування	зрушення після лікування	до лікування	зрушення після лікування
Загальний холестерин, ммоль/л	5,78 ± 0,18	0,09 ± 0,20	6,29 ± 0,27	– 0,76 ± 0,23*#
Тригліцериди, ммоль/л	1,20 ± 0,09	– 0,14 ± 0,08	1,41 ± 0,11	– 0,11 ± 0,09
Холестерин ЛПВГ, ммоль/л	1,63 ± 0,04	– 0,06 ± 0,06	1,58 ± 0,04	0,07 ± 0,04
Холестерин ЛПНГ, ммоль/л	3,54 ± 0,17	0,08 ± 0,28	4,08 ± 0,24	– 0,77 ± 0,23*#
Індекс атерогенності	2,58 ± 0,12	0,25 ± 0,20	3,01 ± 0,18#	– 0,67 ± 0,16**#

Примітки:

зміни показника під впливом лікування: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$;

зміни показника між групами: # — $p < 0,05$.

ВИСНОВКИ

- У хворих похилого віку з метаболічним синдромом, які мали предіабетичні порушення вуглеводного обміну, курсове (протягом 3-х міс) застосування кверцетину призводило до нормалізації показників глікемії натще і при стандартному глюкозотолерантному тесті, до зниження концентрації інсуліну та індекса інсулінорезистентності.
- У хворих похилого віку з метаболічним синдромом під впливом курсового застосування кверцетину відбулось статистично значиме зниження рівня загального холестерину та холестерину ЛПНГ в сироватці крові.
- У хворих контрольної групи, які не отримували кверцетин, показники вуглеводного і ліпідного обміну за аналогічний проміжок часу не змінились.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

- Shalamaj AS. Kvercetin i Kvertin: bioflavonoidy na strazhe zdorov'ja, Kiev, 2012: 90 p.
- Eid HM, Haddad PS. *Curr Med Chem* 2017; 24(4): 355-364.
- Borikov OJu. Eksperymental'ne obgruntuvannja zastosuvannja kvercetynu dlja korekcii' metabolichnyh projaviv syndromu insulinorezystentnosti, Harkiv, 2011: 23 p.
- Srinivasan P, Vijayakumar S, Kothandaraman S, Palani M. *J Pharm Anal* 2018; 8: 109-118. doi: 10.1016/j.jpha.2017.10.005.
- Gaballah HH, Zakaria SS, Mwafy SE, et al. *Biomed Pharmacother* 2017; 92: 331-339. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.086.
- Zhao LR, Du YJ, Chen L, et al. *Int J Mol Med* 2014; 34(4): 1025-1031. doi: 10.3892/ijmm.2014.1852.
- Youl E, Bardy G, Magous R, et al. *Br J Pharmacol* 2010; 161(4): 799-814. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00910.x.
- Hamilton KE, Rekman JF, Gunnink LK, et al. *Biochimie* 2018; 151:107-114. doi: 10.1016/j.biochi.2018.05.012.
- Dhanya R, Arya AD, Nisha P, Jayamurthy P. *Front Pharmacol* 2017; 8(336): 1-9. doi: 10.3389/fphar.2017.00336.
- Choi HN, Jeong SM, Huh H, Kim JI. *Food Sci Biotechnol* 2015; 24(1): 273-279. doi: 10.1007/s10068-015-0036-9.
- Jeong SM, Kang MJ, Choi HN, et al. *Nutr Res Pract* 2012; 6(3): 201-207. doi: 10.4162/nrp.2012.6.3.201.

ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Коркушко О. В., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова І. А.,
Наскалова С. С., Бондаренко О. В., Гриб О. М.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна
anivanna@ukr.net

Ефективність кверцетину щодо корекції порушень вуглеводного і ліпідного обмінів вивчена у 50 хворих літнього віку з метаболічним синдромом, які були розподілені порівну в основну і контрольну групи. Хворі основної групи впродовж 3 міс приймали кверцетин у добовій дозі 240 мг, а пацієнти контрольної групи впродовж такого ж періоду приймали плацебо. Застосування кверцетину призводило до зниження рівнів глюкози натще і через 2 год глюкозотолерантного тесту, концентрації інсуліну в плазмі крові та індекса НОМА у обстежених з предіабетичними порушеннями, а також до статистично значимого зниження рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНГ та індексу атерогенності. У хворих контрольної групи показники вуглеводного та ліпідного обміну не змінились.

Ключові слова: кверцетин, вуглеводний обмін, ліпідний обмін, літній вік, метаболічний синдром.

ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Коркушко О. В., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А.,
Наскалова С. С., Бондаренко Е. В., Гриб О. Н.

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина
anivanna@ukr.net

Эффективность кверцетина относительно коррекции нарушений углеводного и липидного обменов изучена у 50 больных пожилого возраста с метаболическим синдромом, которые были распределены поровну в основную и контрольную группы. Пациенты основной группы на протяжении 3 мес. принимали кверцетин в суточной дозе 240 мг, а пациенты контрольной группы на протяжении аналогичного периода принимали плацебо. Применение кверцетина приводило к снижению уровня глюкозы натощак и через 2 часа глюкозотолерантного теста, концентрации инсулина в плазме крови и индекса НОМА у обследованных с предиабетическими нарушениями, а также к статистически значимому снижению уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и индекса атерогенности. У пациентов контрольной группы показатели углеводного и липидного обмена не изменились.

Ключевые слова: кверцетин, углеводный обмен, липидный обмен, пожилой возраст, метаболический синдром.

EFFECT OF QUERCETIN ON THE INDICATORS OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN ELDERLY PEOPLE WITH METABOLIC SYNDROME

O. V. Korkushko, V. B. Shatilo, I. A. Antoniuk-Shcheglova,
S. S. Naskalova, O. V. Bondarenko, O. M. Grib

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
anivanna@ukr.net

Given that oxidative stress plays an important role in the development of metabolic syndrome, a promising direction for the correction of disorders in patients with metabolic syndrome may be the use of antioxidants of plant origin, in particular natural antioxidant quercetin. **Aim:** To study the effect of quercetin on prediabetic disorders of carbohydrate metabolism and dyslipidemia in elderly patients with metabolic syndrome. **Material and methods.** Fifty patients with metabolic syndrome at the age of 60-75 years, were examined, which were equally divided into the main and control groups. The patients of the main group received quercetin at a daily dose of 240 mg for 3 months, and the patients of the control group received placebo for the same period. Before and after the course of treatment, indicators of carbohydrate and lipid metabolism were determined. To identify latent disorders of carbohydrate metabolism, all subjects underwent a standard oral glucose tolerance test. **Results.** The use of quercetin led to a decrease in fasting glucose levels and after 2 h of glucose tolerance test, plasma insulin concentration and HOMA index in patients with prediabetic disorders, and also reduced the frequency of detection of prediabetic disorders of carbohydrate metabolism, in particular, increased fasting glycemia (from 52 to 24%) and impaired carbohydrate tolerance (from 56 to 16%). The course intake of quercetin also led to a statistically significant decrease in total cholesterol, LDL cholesterol and atherogenicity index. In patients of the control group, parameters of carbohydrate and lipid metabolism did not change. **Conclusions.** The obtained results indicate that in elderly patients with metabolic syndrome a course (within 3 months) use of quercetin reduces prediabetes disorders of carbohydrate metabolism and the manifestation of dyslipidemia.

Key words: quercetin, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, elderly age, metabolic syndrome.