

ФЛАВОНОИДЫ ГЛАЗАМИ ФАРМАКОЛОГА. ОСОБЕННОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

УДК 615.322+615.072
DOI: 10.17816/RCF1524-11

© Я.Ф. Зверев

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул

Для цитирования: Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11

Поступила в редакцию 11.05.2017

Принята к печати 15.06.2017

Ключевые слова:

подклассы флавоноидов; потребление; биодоступность; метаболизм.

Резюме

Обзор литературы посвящен вопросам фармакокинетики шести основных подклассов флавоноидов: их распространению, потреблению и метаболизму. Особое внимание уде-

ляется проблеме биодоступности этих растительных полифенольных соединений, различию эффектов, полученных в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Обсуждается зависимость эффективности флавоноидов от особенностей процессов их метаболизма в организме человека. Особо подчеркивается роль эпителия тонкой кишки и микробиоты толстого кишечника в обеспечении биологической активности флавоноидов.

FLAVONOIDS THROUGH THE EYES OF A PHARMACOLOGIST. FEATURES AND PROBLEMS OF PHARMACOKINETICS

© Ya.F. Zverev

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

For citation: Zverev YaF. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Features and problems of pharmacokinetics. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):4-11. doi: 10.17816/RCF1524-11

Received: 11.05.2017

Accepted: 15.06.2017

◆ **Keywords:** subclasses of flavonoids; consumption; bioavailability; metabolism.

◆ **Abstract.** The review focused on pharmacokinetics of the six major subclasses of flavonoids: their distribution, consumption and metabolism. Particular attention is paid to the problem of the bioavailability of these plant

polyphenolic compounds, the differences of the effects obtained in experiments *in vitro* and *in vivo*. Discusses the dependence of the efficiency of flavonoids by the characteristics of the processes of metabolism in humans. Emphasizes the role of the epithelium of small intestine and microbiota of the colon in ensuring biological activity of flavonoids.

Флавоноиды — полифенольные соединения, содержащие, как видно из рис. 1, 15 углеродных атомов, образующих два ароматических кольца (А и В),

соединенных с помощью трехуглеродного мостика (кольцо С).

Эти соединения, являющиеся вторичными метаболитами, чаще в виде гликозидных форм, выявляются во всех частях растений, где они выполняют ряд важных функций, определяя пигментацию, запах, вкус, рост и репродукцию. Флавоноиды участвуют в обеспечении природного иммунитета и резистентности растений к различным патогенным факторам бактериального, грибкового и вирусного происхождения, а также защиты от травоядных и насекомых. Кроме того, некоторые флавоноиды, продуцируемые в хлоропластах, вовлечены в перенос электронов в ходе фотосинтеза, проявляя антиоксидантные свойства, направленные против воздействия ультрафиолетового облучения [2, 29, 34, 35]. Сегодня идентифициро-

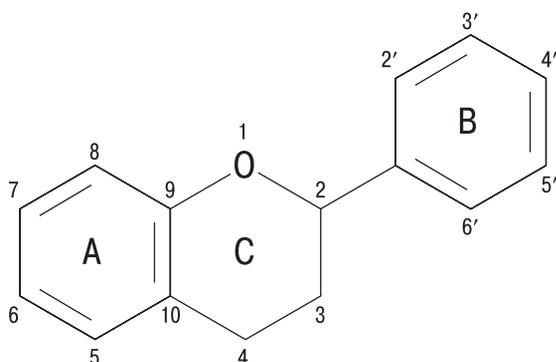


Рис. 1. Общая химическая структура флавоноидов

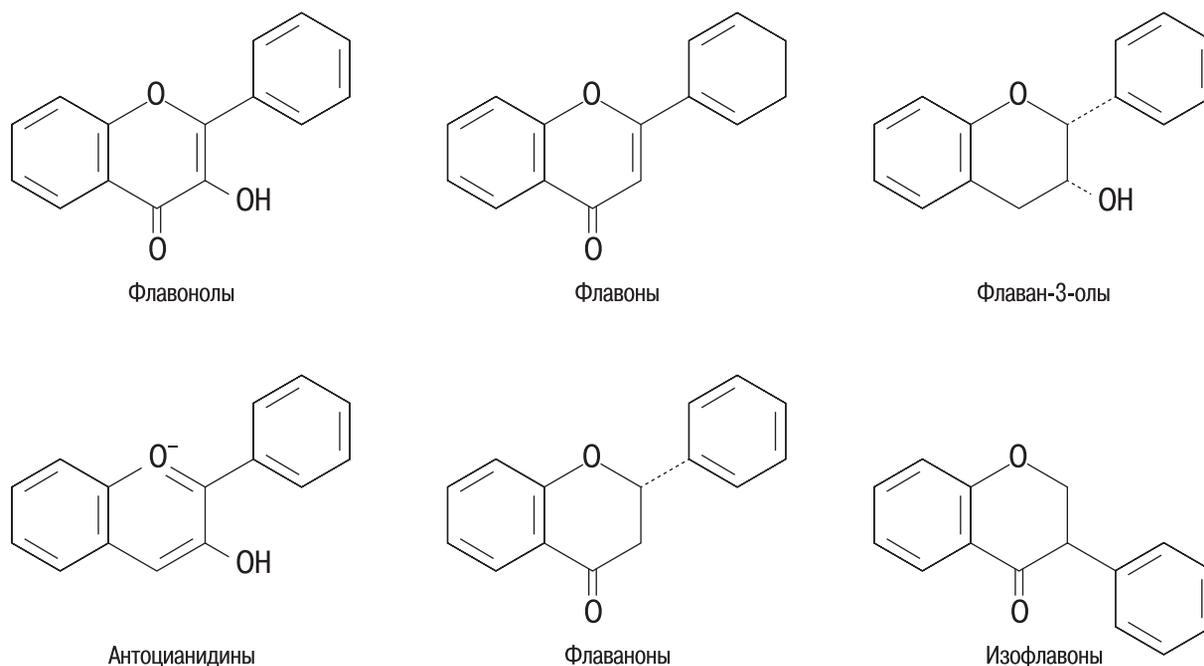


Рис. 2. Химическая структура основных подклассов флавоноидов

вано около 10 000 флавоноидов, основная часть которых делится на шесть подклассов: флавонолы, флавоны, флаван-3-олы (включая проантоцианидины), антоцианидины, флаваноны и изофлавоны (рис. 2).

Названные флавоноиды обычно присутствуют в растениях в форме разнообразных дериватов, главным образом в виде сахарных О-конъюгатов у C₃ или у C₇. Наиболее важным представляется весьма значительное содержание флавоноидов в пищевых продуктах растительного происхождения, являющихся неотъемлемой частью диеты человека. Тем более что в последние десятилетия получено множество свидетельств благоприятного воздействия флавоноидов на организм. Богатыми источниками флавоноидов являются разнообразные овощи, фрукты, ягоды, орехи, а также такие напитки, как чай (черный и зеленый), вино (главным образом красное), кофе, какао. Первое свидетельство биологической активности этих полифенольных соединений было представлено венгерским физиологом Альбертом де Сент-Дьёрди, который еще в 1936 году зафиксировал эффективность флавоноида, выделенного из красного перца, в восстановлении нормальной резистентности поврежденных капилляров при васкулярном типе геморрагической пурпуры [48]. С тех пор описано большое количество биологических эффектов флавоноидов, среди которых антиоксидантный, противовоспалительный, антиканцерогенный, эстрогеноподобный, противомикробный и др. Задokumentирована польза применения этих соединений в виде пищевых продуктов или биологически активных добавок при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, дислипидемии, ожирении, сахарном диабете, нейродегенеративных заболеваниях [11, 30, 47,

51, 55]. Правда, следует отметить, что в значительной части исследований польза флавоноидов получена в экспериментах *in vitro*, что не следует прямо экстраполировать на организм человека. Как сегодня становится ясным, эффективность этих полифенольных соединений в значительной степени определяется их фармакокинетическими особенностями, в том числе содержанием в тех или иных пищевых источниках, а главное — их биодоступностью, зависящей от сложных процессов биотрансформации, которым подвергаются флавоноиды в организме человека.

ФЛАВОНОЛЫ

Флавонолы — наиболее распространенные флавоноиды в мире растений. К основным флавонолам, содержащимся в пищевых продуктах, относятся кверцетин, кемпферол, мирицетин, изорамнетин. Чаще встречаются в виде О-гликозидов, глюкуроноидов, метиловых и сульфатных конъюгатов. Конъюгация наиболее часто происходит в 3-положении С-кольца, но различные заместители могут располагаться также у 5, 7, 4' и 5' углеродов, обуславливая наличие сотен разнообразных конъюгатов [11, 58]. Особенно богаты флавонолами лук, капуста брокколи, яблоки, виноград красный, черный и белый, чай, красное вино [12, 24, 52, 54]. Среднее потребление флавонолов в странах Евросоюза составляет 23 ± 2 мг/сут, причем большее потребление характерно для стран Северной и Центральной Европы [53]. При этом выяснено, что в Австралии, Китае, Японии, Испании большая часть флавонолов потребляется в виде кверцетина [41, 49, 60, 61].

ФЛАВОНЫ

Флавоны — более редко встречающиеся в природе флавоноиды, содержащиеся в основном в красном вине, зеленых листьях таких растений, как зеленый перец, тимьян, петрушка, шпинат, сельдерей, ромашка, а также в злаках и цитрусовых фруктах. К этому подклассу флавоноидов относятся апигенин, лютеолин, нарингенин, байкалеин, байкалин, тангеретин, кризин и др. Большинство представлено 7-О-гликозидами, однако кроме гликозилированных встречаются гидроксиллированные, метилированные, О- и С-алкилированные формы [11, 34, 51, 52]. Среднее суммарное потребление апигенина и лютеолина в странах Евросоюза составляет 4 мг/сут, в странах Южной Европы (Италия, Испания) — несколько выше (до 10 мг/сут), что, по-видимому, обусловлено потреблением красного вина и апельсинов. Примерно такой же уровень потребления характерен для жителей Китая. Австралийцы потребляют суммарно не более 0,5 мг/сут апигенина и лютеолина [53, 60, 61].

ФЛАВАН-3-ОЛЫ (КАТЕХИНЫ)

Флаван-3-олы (катехины) — комплексный подкласс флавоноидов, к простым мономерным формам которых относятся катехин, эпикатехин, галлокатехин, эпигаллокатехин и их соответствующие галлатные эфиры, а к олигомерным и полимерным формам — проантоцианидины или конденсированные танины [1]. Проантоцианидины существуют в виде олигомеров, растворимых в воде, содержащих от двух до шести катехиновых единиц, связанных через атомы углерода в 4-м, 8-м или 6-м положениях. Это единственный подкласс флавоноидов, представители которого находятся в растениях в негликозилированной форме, т. е. в виде агликонов. Наиболее распространенные в пищевых продуктах мономерные флаван-3-олы и проантоцианидины обильно содержатся в яблоках (особенно в яблочной кожуре и незрелых плодах), различных ягодах, вишне, сливах, винограде, абрикосах, красном вине, черном и зеленом чае, шоколаде [12, 24, 38, 52]. Потребление флаван-3-олов значительно варьирует среди различных популяций, что обусловлено разнообразием пищевых предпочтений. Суммарное потребление катехина и эпикатехина в странах Евросоюза и Австралии колеблется в пределах 24–26 мг/сут. При этом их наибольшее количество потребляется с яблоками, черным и зеленым чаем и вином [49, 52, 53, 60].

ФЛАВАНОНЫ

Флаваноны — данный подкласс флавоноидов распространен в цитрусовых фруктах (апельсины, лимоны, грейпфруты) и томатах в виде гесперидина

и нарингенина. Наиболее часто встречаются в пище в виде дисахаридов (в основном рутинозидов, присоединенных к С₇), что в значительной степени определяет особенности их биодоступности [34]. Относительно потребления флаванонов существуют весьма разноречивые сведения в связи с отсутствием единых критериев потребления и определения этих соединений. В Италии и Испании, где распространены цитрусовые фрукты, а также в странах Северной Европы (Швеция, Финляндия) ежедневное потребление флаванонов находится в диапазоне от 15 до 50 мг, а в Австралии — лишь около 7 мг/сут [6, 49, 53].

АНТОЦИАНИДИНЫ

Антоцианидины широко распространены в растительном мире, являясь пигментами, обеспечивающими голубой, красный и пурпурный цвета растений. Обильное содержание антоцианидинов выявлено в ягодах, яблоках, вишне, пурпурном винограде, гранатах, в таких овощах, как капуста, лук и редис, в листьях, стеблях и корнях различных растений, а также в красном вине [8, 12, 34, 52]. К основным пищевым антоцианидинам относятся цианидин, делфинидин, малвидин, пеларгонидин и др. В растениях они находятся исключительно в гликозилированной форме с присоединением сахаристой части чаще всего к С₃, хотя гликозилирование может иметь место и у других углеродных атомов. В среднем в европейских странах потребление антоцианидинов составляет около 19 мг/сут. При этом больше этих флавоноидов попадает с пищей в организм жителей стран Северной Европы (24 мг/сут), меньше — центральноевропейских стран (16 мг/сут) [53].

ИЗОФЛАВОНЫ

Особенностью, отличающей изофлавоны, является положение В-кольца, присоединенного к С₃, а не к С₂, как у других флавоноидов. Эта особенность химической структуры обуславливает способность изофлавонов взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами человека, вследствие чего они получили название фитоэстрогенов. Наибольшее количество изофлавонов содержится в бобовых растениях, особенно в соевых бобах, и в ферментированных пищевых продуктах, приготовленных из сои (тофу, натто, тисо), а также в клевере и люцерне. К основным изофлавонам относятся генистеин, дайдзеин, глицитеин, формонетин, биоканин, которые присутствуют в растениях исключительно в виде водорастворимых гликозидов [11, 42]. Ввиду особенностей питания наибольшее количество изофлавонов потребляет население дальневосточных стран. При этом японцы употребляют в пищу в основном фер-

ментированные соевые, тогда как испанцы — неферментированные бобовые продукты, такие как побеги соевых бобов, бобы и нут [41, 52, 60].

ПРОБЛЕМА БИОДОСТУПНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ

Большой интерес к полифенольным соединениям стал проявляться с 90-х гг. прошлого столетия по мере накопления значительного фактического материала, почерпнутого из многочисленных эпидемиологических исследований, касающихся благоприятного воздействия ряда пищевых продуктов, содержащих эти компоненты, на различные стороны здоровья человека. В последние десятилетия выявлены антиоксидантная, противовоспалительная, противоопухолевая, нейропротективная, противодиабетическая, противомикробная, антитромбогенная активности флавоноидов, их эффективность при различных сердечно-сосудистых, легочных и других заболеваниях [11, 25, 27, 29–31, 45, 50, 51, 55]. Это особенно привлекает в связи с большой доступностью и относительной дешевизной пищевых флавоноидов. Со временем все отмеченные виды фармакологической активности были подтверждены *in vitro* с использованием клеточных культур и разнообразных модельных систем. И вот здесь возник основной вопрос, окончательно не разрешенный до сегодняшнего дня. Практически во всех экспериментах *in vitro* используются агликоны флавоноидов или богатые полифенолами экстракты. Из этого вытекают две основные проблемы. Во-первых, в условиях целого организма органы-мишени практически никогда не вступают в прямой контакт с агликонами флавоноидов, а лишь с их метаболитами или конъюгированными формами. Во-вторых, концентрации агликонов, которые обычно используются в экспериментах *in vitro*, практически никогда не достигаются *in vivo*. Так, после потребления единичного полифенольного соединения в дозах 10–100 мг его максимальная концентрация в сыворотке крови, как правило, не превышает 1 мМ [28, 30]. Более того, за редким исключением, нативные флавоноиды (агликоны) в крови обычно определить не удается [28, 30, 33, 58]. Исходя из этого, становится понятным, что не существует прямой корреляции между результатами экспериментов *in vitro* и *in vivo*, а к интерпретации данных, получаемых *in vitro*, следует относиться весьма осторожно.

Отмеченная проблема, зачастую сводящая на нет терапевтическую эффективность флавоноидов, обусловлена главным образом их низкой биодоступностью, т. е. процентным количеством от потребленного, которое оказывается в системном кровотоке и достигает органов-мишеней.

Биодоступность пищевых полифенолов, как и других соединений растительного происхождения, зависит от многих физико-химических и фар-

макокинетических факторов, в том числе от особенностей химического строения того или иного подкласса флавоноидов, их полярности, молекулярной массы, растительного матрикса, чувствительности к воздействию pH и ферментов желудочно-кишечного тракта, степени абсорбции в тонком и толстом кишечнике. Исходя из этих критериев, биодоступность различных флавоноидов демонстрирует большую вариабельность. Например, показано, что при потреблении одинакового количества разнообразных растительных полифенолов их экскреция с мочой существенно колеблется в пределах от 0,3 до 43 % [33].

Сегодня выяснены и, в общем, понятны основные этапы метаболизма флавоноидов, хотя и здесь сохраняется достаточное количество белых пятен. В целом биодоступность подавляющего числа флавоноидов является низкой. Среди флавоноидов наиболее высокие показатели этого фармакокинетического параметра характерны для изофлавонов. Затем ряд основных подклассов флавоноидов в сторону уменьшения их биодоступности можно расположить следующим образом: мономерные катехины < флаваноны < флавонолы. Наименьшая абсорбционная способность характерна для проантоцианидинов и антоцианинов [33, 34]. Большинство флавоноидов, кроме проантоцианидинов, присутствует в растениях и попадает в желудочно-кишечный тракт в виде различных гликозидов, представляющих собой О-конъюгаты у C₃ (флавонолы, антоцианидины, флаван-3-олы) или у C₇ (флаваноны, флавоны, изофлавоны). Наиболее частыми присоединенными сахарами являются глюкоза, галактоза, рамноза, ксилоза, рутиноза, арабинопираноза и арабинофураноза [11]. Столь массивные гидрофильные молекулы в таком виде не способны с помощью пассивной диффузии проникать через мембраны клеток тонкой кишки. Проантоцианидины, представляющие собой, как уже отмечалось, растворимые в воде олигомеры, также в силу большой величины молекулы не могут абсорбироваться в тонком кишечнике. И все же значительная часть флавоноидов, за исключением проантоцианидинов, абсорбируется, проникая через апикальную мембрану энтероцитов тонкой кишки. Для этого необходимо осуществить их дегликозилирование с тем, чтобы высвободившийся агликон смог легко абсорбироваться с помощью пассивной диффузии. Гидролитический процесс отщепления сахаристой части обеспечивается двумя путями. Основной путь обусловлен присутствием фермента лактаза-флоризин-гидролазы, относящейся к β-глюкозидазам. Этот фермент локализован в щеточной кайме эпителиальных клеток тонкой кишки и проявляет субстратную специфичность в отношении флавоноидных гликозидов, обеспечивая их гидролиз до осуществления абсорбции. Высвободившийся в результате этого более гидрофобный агликон пассивно проникает в энтероциты [13, 37, 46]. Альтернативный путь

дегликозилирования осуществляется с помощью других β -глюкозидаз, основной из которых является цитозольная β -глюкозидаза. Эти глюкозидазы действуют внутриклеточно, что требует доставки сюда флавоноидного гликозида. Предположительно эта доставка осуществляется с помощью активного транспорта через апикальную мембрану энтероцита с вовлечением натрий-зависимого глюкозного транспортера SGLT1 [11, 18, 26]. После гидролиза флавоноидных гликозидов (I фаза метаболизма) агликоны в клетках тонкого кишечника быстро подвергаются процессу конъюгации, обуславливая так называемый метаболизм первого прохода (II фаза метаболизма). Конъюгация в клетках тонкого кишечника обеспечивается такими метаболизирующими ферментами, как уридин-5'-дифосфат глюкуронозил-трансферазы, сульфотрансферазы и катехоло-метилтрансферазы. В результате образующиеся молекулы в наибольшей степени представляют собой глюкурониды, а также сульфаты с или без метилирования флавоноидных агликонов. Этот процесс протекает быстро, так что через 20–30 минут образовавшиеся конъюгаты определяются в серозном (васкулярном) слое кишки и в системном кровотоке. Кроме того, столь быстрая конъюгация создает достаточно высокий градиент, способствующий пассивному проникновению агликонов из просвета кишечника после гидролиза, обеспечиваемого лактаза-флоризин-гидролазой [4, 5, 11, 13, 28, 57].

Конъюгированные флавоноиды в виде анионных дериватов (метилованные и неметилованные глюкурониды и сульфаты флавоноидов) из клеток тонкого кишечника через базолатеральную мембрану попадают в кровоток системы портальной вены. Здесь в течение одного-трех часов после потребления создается первый пик конъюгированных флавоноидов, после чего они захватываются клетками печени [5, 34, 44, 52, 59]. В то же время некоторая часть конъюгированных в энтероцитах флавоноидов может подвергаться возвращению через апикальную мембрану в просвет тонкого кишечника с помощью АТФ-связывающих кассетных транспортеров BCRP и MRF2 с последующим поступлением в толстый кишечник [10, 32]. Этот процесс получил название энтерального рециклинга [59]. Та же часть флавоноидных конъюгатов в виде глюкуронидов, которая достигает печени, в гепатоцитах, как показали эксперименты *in vitro*, под действием β -глюкуронидазы в основном подвергается деглюкуронизации с последующим сульфатированием с помощью сульфотрансферазы, а меньшая фракция интактных глюкуронидов метилируется [39, 57]. После этого судьба вновь образовавшихся конъюгатов складывается по-разному. Часть из них поступает в кровоток и разносится по организму с последующим взаимодействием с клетками-мишенями различных органов и тканей или экскретируется с мочой, профильтровавшись в клубочках почек. Другая часть конъюгированных флавоноидов секре-

тируется гепатоцитами в просвет тонкого кишечника, определяя процесс так называемого энтерогепатического рециклинга [5, 34, 52, 59]. Подошедшие к органам-мишеням конъюгаты, будучи по большей части гидрофильными (за исключением, возможно, некоторых сульфатированных конъюгатов), с большим трудом способны проникать в клетки. Для облегчения этого процесса многие клетки используют содержащиеся на наружной поверхности мембран β -глюкуронидазу и сульфатазу, которые обеспечивают деконъюгацию и проникновение агликонов в клетку [57]. Так, установлено, что нейтрофильные лейкоциты содержат β -глюкуронидазу, которая активируется в условиях воспаления, что, возможно, обуславливает высвобождение агликонов в очаге воспаления и обеспечивает развитие противовоспалительного действия флавоноидов [40, 57].

Что касается таких негликозилированных флавоноидов, как катехины, они не нуждаются в тонкокишечном гидролизе и абсорбируются здесь с помощью пассивной или облегченной диффузии, как это было продемонстрировано на тонком кишечнике крысы [15, 36].

Здесь следует заметить, что не все флавоноиды подвергаются абсорбции в тонком кишечнике, избегая метаболизма первого прохода. К таким флавоноидам относятся проантоцианиды, которые, как уже отмечалось, не являются гликозидами и представляют собой массивные олигомерные соединения. Сюда же можно отнести и флавоноиды, сахаристую часть которых представляет не глюкоза, а, например, рамноза или рутиноза. Это связано с тем, что энтероциты тонкой кишки не имеют гидролизующих эти сахара ферментов [3, 14, 20, 22, 56].

Эти флавоноиды, а также конъюгаты, подвергшиеся энтерогепатическому рециклингу и экскретировавшиеся из печени с желчью, поступают в толстый кишечник. Здесь к ним присоединяется часть конъюгированных флавоноидов, которая после абсорбции в тонкой кишке вернулась в просвет кишечника. В толстом кишечнике конъюгированные флавоноиды подвергаются воздействию кишечной микрофлоры.

На протяжении многих лет считалось, что основная функция толстого кишечника состоит в реабсорбции воды и соли, а также в удалении ненужных пищевых отходов. Сегодня выяснено, что кишечная микробиота играет важную, если не решающую роль в метаболизме химических соединений, в том числе пищевых полифенолов [16]. Установлено, что сообщество микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт человека, образует комплексную экосистему, составляющую 10^{13} – 10^{14} бактериальных клеток. Толстая кишка является прибежищем более чем для 400 видов бактерий, большинство из которых относится к анаэробам, а общий микробный геном (так называемая кишечная микробиота) содержит предположительно 3 млн генов, что в 150 раз превосходит количество генов человека [9, 19, 21,

23, 43, 44, 62]. При этом состав и соотношение различных видов микроорганизмов кишечной микробиоты в пределах человеческой популяции весьма разнообразны и зависят от таких факторов, как возраст, здоровье, этническое происхождение, зона проживания, пищевой статус, применение антибиотиков. Так что каждый индивидуум имеет свой собственный набор микроорганизмов, который можно сравнить с уникальностью отпечатков пальцев [16]. 98 % населяющих толстый кишечник бактерий относятся к четырем основным типам: *Firmicutes* (64 %), *Bacteroidetes* (23 %), *Proteobacteria* (8 %) и *Actinobacteria* (3 %). Эти резидентные бактерии владеют полным набором ферментов, обеспечивающих расщепление как конъюгированных флавоноидов, так и агликонов. Не удивительно, что огромный генофонд кишечной микробиоты обуславливает ее значительный метаболический потенциал. Существуют сведения, согласно которым метаболическая способность толстого кишечника примерно в 100 раз превосходит таковую у печени. При этом, в отличие от печеночного метаболизма ксенобиотиков, заключающегося в основном в окислении и конъюгации, бактериальный метаболизм в кишечнике не вовлекает кислород, осуществляя главным образом гидролиз и редукцию пищевых полифенолов и приводя к образованию неполярных продуктов с низкой молекулярной массой [7, 16, 62].

В процессе конверсии флавоноидов, попавших в толстый кишечник, бактерии катализируют их дегликозилирование, деглюкуронизацию, десульфатирование, деметилирование, дегидроксилирование, расщепление эфирных и углерод-углеродных двойных связей, изомеризацию, разделение фенольных колец, укорочение алифатической углеродной цепи и декарбоксилирование [7, 30, 34, 42, 44]. В результате дошедшие до толстого кишечника соединения дегликозилируются или деконъюгируются до агликонов, дальнейшая судьба которых обуславливается двумя маршрутами. Часть абсорбируется в системный кровоток, обеспечивая так называемый метаболизм второго прохода. Это позволило предложить гипотезу о наличии двухфазного паттерна абсорбции, когда, например, первый пик изофлавонов в плазме крови в результате абсорбции в тонком кишечнике фиксируется в пределах 3 часов после потребления, а второй пик — через 4–6 часов, как следствие абсорбции в толстом кишечнике [17]. Другая часть агликонов подвергается спонтанному разрыву гетероциклического С-кольца с дальнейшей деградацией А- и В-колец. В результате этого фенольные продукты, образовавшиеся из кольца А, обычно деградируются до короткоцепочечных жирных кислот, а кольцо В трансформируется в фенолокислоты. Таким путем кишечная микрофлора деградирует флавонолы до гидроксифенилуксусной кислоты, флавоны и флаваноны — до гидроксифенилпропионовой кислоты, флаванолы — до фенилвалеролактонов и гидроксифенилпропионовой кис-

лоты [7, 42]. Эти простые фенольные соединения легко абсорбируются из толстого кишечника и оказывают резорбтивное действие на организм, попадая в общий кровоток. Относительно их сравнительной с «родительским» агликоном биологической активности известно немного, но нельзя исключить, что в результате микробной трансформации могут образовываться не менее активные метаболиты [16, 42, 58]. Например, эквол, один из конечных метаболитов изофлавона дайдзеина, обладает более выраженной антиоксидантной и эстрогенной активностью [5, 44, 58].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф. Природные олигомерные проантоцианидины — перспективные регуляторы метаболических нарушений // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 81–90. [Sprygin VG, Kushnerova NF. Natural oligomeric proanthocyanidins – promising regulators of metabolic disorders. *Vestnik DVO RAN*. 2006;(2):81-90. (In Russ.)]. <http://www.cnb.dvo.ru/vestnik/index.htm>.
2. Agati G, Brunetti C, Di Ferdinando M, et al. Functional roles of flavonoids in photoprotection: New evidence, lessons from past. *Plant Physiol Biochem*. 2013;72:35-45. doi: 10.1016/j.plaphy.2013.03.014. Epub 2013 Mar 28.
3. Bang SH, Hyun YJ, Shim J, et al. Metabolism of rutin and poncirin by human intestinal microbiota and cloning of their metabolizing α -L-rhamnosidase from *Bifidobacterium dentium*. *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(1):18-25. doi: 10.4014/jmb.1404.04060.
4. Barnes S. The biochemistry, chemistry and physiology of the isoflavones in soybeans and their food products. *Lymph Res Biol*. 2010;8(1):89-98. doi: 10.1089/lrb.2009.0030.
5. Barnes S, Prasain J, D'Alessandro T, et al. The metabolism and analysis of isoflavones and other dietary polyphenols in foods and biological systems. *Food Funct*. 2011;2(5):235-44. doi: 10.1039/c1fo10025d. Epub 2011 May 9.
6. Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: Nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr*. 2003;3:3248S-54S. PMID: 14519822.
7. Braune A, Blaut M. Bacterial species involved in the human gut. *Gut Microbes*. 2016;7(3):216-34. doi: 10.1080/19490976.2016.1158395. Epub 2016 Mar 10.
8. Burdulis D, Šarkinas A, Jasutienė I, et al. Comparative study of anthocyanin composition, antimicrobial and antioxidant activity in bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) fruits. *Acta Pol Pharm. -Drug Res*. 2009;66(4):399-408. PMID: 19702172.
9. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1546-58. doi: 10.2174/138161209788168164.
10. Chen J, Lin H, Hu M. Metabolism of flavonoids via enteric recycling: Role of intestinal disposition. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(3):1228-35. doi: 10.1124/jpet.102.046409.

11. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep.* 2009;26(8):1001-43. doi: 10.1039/b802662a. Epub 2009 May 13.
12. D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanita.* 2007;43(4):348-61. PMID: 18209268.
13. Day AJ, Cañada FJ, Diaz JC. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Lett.* 2000;468(2-3):166-70. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01211-4. Epub 2000 Feb 22.
14. Deprez S, Mila I, Huneau JF. Transport of proanthocyanidin dimer, trimer, and polymer across monolayers of human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Antiox Redox Signaling.* 2001;3(6):957-67. doi: 10.1089/152308601317203503. Epub 2004 Jul 5.
15. Donovan JL, Crespy V, Manach C. Catechin is metabolized by both the small intestine and liver of rats. *J Nutr.* 2001;131(6):1753-57. PMID: 11385063.
16. Duda-Chodak A, Tarko T, Satora P, Sroka P. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: A Review *Eur J Nutr.* 2015;54:325-41. doi: 10.1007/s00394-015-0852-y. Epub 2015 Feb 12.
17. Franke AA, Lai JF, Halm BM. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of isoflavonoids after soy intake. *Arch Biochem Biophys.* 2014;559:24-8. doi: 10.1016/j.abb.2014.06.007. Epub 2014 Jun 16.
18. Gee JM, DuPont MS, Day AJ. Intestinal transport of quercetin glycosides in rats involves both deglycosylation and interaction with the hexose transport pathway. *J Nutr.* 2000;130(11):2765-71. PMID: 11053519.
19. Gerristen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: The impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-40. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7. Epub 2011 May 27.
20. Graefe EU, Wittig J, Mueller S, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(5):492-99. doi: 10.1177/00912700122010366. Epub 2001 May.
21. Hao WL, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: A review. *Methods Mol Biol.* 2004;268:491-502. doi: 10.1385/1-59259-766-1:491.
22. Hollman PC, Buijsman MN, van Gameren Y, et al. The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. *Free Radic Res.* 1999;31:569-73. PMID: 10630681.
23. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001;292:1115-18. doi: 10.1126/science.1058709.
24. Huber GM, Rupasinghe HPV. Phenolic profiles and antioxidant properties of apple skin extracts. *J Food Sci.* 2009;74:693-99. doi: 10.1111/j.1750-3841.2009.01356.x.
25. Jiang N, Doseff AI, Grotewold E. Flavones: From biosynthesis to health benefits. *Plants (Basel).* 2016;5(2):27. doi: 10.3390/plants5020027. Epub 2016 Jun 21.
26. Kottra G, Daniel H. Flavonoid glycosides are not transported by the human Na⁺/glucose transporter when expressed in *Xenopus laevis* oocytes, but effectively inhibit electrogenic glucose uptake. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(2):829-35. doi: 10.1124/jpet.107.124040. Epub 2007 May 10.
27. Kozłowska A, Szostak-Wegierek D. Flavonoids – food sources and health benefits. *Rocz Panstw Zakł Hig.* 2014;65(2):79-85. PMID: 25272572.
28. Kroon PA, Clifford MN, Crozier A, et al. How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols *in vitro*? *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):15-21. PMID: 15213022.
29. Lago JHG, Toledo-Arruda AC, Mernak M, et al. Structure-activity association of flavonoids in lung diseases. *Molecules.* 2014;19(3):3570-95. doi: 10.3390/molecules19033570.
30. Landete JM. Updated knowledge about polyphenols: Functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52(10):936-48. doi: 10.1080/10408398.2010.513779.
31. Li AN, Li S, Zhang YJ, et al. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients.* 2014;6(12):6020-47. doi: 10.3390/nu6126020.
32. Liu Y, Hu M. Absorption and metabolism of flavonoids in the caco-2 cell culture model and a perused rat intestinal model. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(4):370-77. doi: 10.1124/dmd.30.4.370.
33. Manach C, Williamson G, Morand C, et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies 1-3. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1 Suppl):230S-42S. PMID: 15640486.
34. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: Antimicrobial properties. *BioMed Res Int.* 2015. doi: 10.1155/2015/905215, Article ID 905215, 18 pages. Epub 2015 Feb 23.
35. Mori M, Yoshida K, Ishigaki Y, et al. UV-B protective effect of a polyacylated anthocyanin, HBA, in flower petals of the blue morning glory, *Ipomoea tricolor cv. Heavenly Blue*. *Bioorg Med Chem.* 2015;13(6):2015-20. doi: 10.1016/j.bmc.2005.01.011.
36. Nakagawa K, Okuda S, Miyazawa T. Dose-dependent incorporation of tea catechins, (-)-epigallocatechin-3-gallate and (-)-epigallocatechin, into human plasma. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1997;61(12):1981-85. doi: 10.1271/bbb.61.1981.
37. Németh K, Plumb GW, Berrin JG, et al. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell b-glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *Eur J Nutr.* 2003;42(1):29-42. doi: 10.1007/s00394-003-0397-3.
38. Ohnishi-Kamcyama M, Yanagida A, Kanda T, Nagata T. Identification of catechin oligomers from apple (*Malus pumila cv. Fuji*) in matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 1997;11:31-6. doi: 10.1002/(SICI)1097-0231(19970115)11:1<31::AID-RCM784>3.0.CO;2-T.
39. O'Leary KA, Day AJ, Needs PW, et al. Flavonoid glucuronides are substrates for human liver β-glucuronidase. *FEBS Lett.* 2001;503(1):103-6. doi: 10.1016/S0014-5793(01)02684-9.

40. O'Leary KA, Day AJ, Needs PW. Metabolism of quercetin glucuronides in an *in vitro* cell model. In: Biologically-active phytochemicals in foods: analysis, metabolism, bioavailability and function. Ed. by W. Pfaunhauser, G.R. Fenwick, S. Khokhar. Cambridge: Royal Soc. of Chem; 2001. P. 441-442.
41. Otaki N, Kimira M, Katsumata S. Distribution and major sources of flavonoid intakes in the middle-aged Japanese women. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;44(3):231-38. doi: 10.3164/jcbn.08-231. Epub 2009 Apr 25.
42. Ozdal T, Sela DA, Xiao J, et al. The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients.* 2016;8:78. doi: 10.3390/nu8020078. Epub 2016 Feb 6.
43. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomics sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
44. Ráfii F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites.* 2015;5:56-73. doi: 10.3390/metabo5010056.
45. Rangel-Huerta OD, Pastor-Villaescusa B, Aguilera CM, Gil A. A systemic review of the efficacy of bioactive compounds in cardiovascular disease: Phenolic compounds. *Nutrients.* 2015;7:5177-5216. doi: 10.3390/nu7075177.
46. Richelle M, Pridmore-Merten S, Bodenstab S, et al. Hydrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by β -glucosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women. *J Nutr.* 2002;13(9):2587-92. PMID: 12221213.
47. Romano B, Pagano E, Montanaro V, et al. Novel insights into the pharmacology of flavonoids. *Phytother Res.* 2013;27(11):1588-96. doi: 10.1002/ptr.5023. Epub 2013 Jul 4.
48. Rusznyak SP, Szent-Gyorgi A. Vitamin P: Flavones as vitamins. *Nature.* 1936;138:27.
49. Somers SM, Johannot L. Dietary flavonoid sources in Australian adults. *Nutr Cancer.* 2008;60:442-49.
50. Tangney C, Rasmussen HE. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(5):324. doi: 10.1007/s11883-013-0324-x.
51. Testa R, Bonfigli AR, Genovese S, et al. The possible role of flavonoids in the prevention of diabetic complications. *Nutrients.* 2016;8(5):310. doi: 10.3390/nu8050310.
52. Thilakarathna SH, Rupasinghe HPV. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients.* 2013;5:3367-87. doi: 10.3390/nu5093367.
53. Vogiatzoglou A, Mulligan AA, Lenjes MAH, et al. Flavonoid intake in European adults (18 to 64 years). *PLoS One.* 2015;10(5):e0128132. doi: 10.1371/journal.pone.0128132.
54. Vrhovsek U, Rigo A, Tonon D, Mattivi F. Quantitation of polyphenols in different apple varieties. *J Agric Food Chem.* 2004;52:6532-38. doi: 10.1021/jf049317z.
55. Wallace TC, Slavin M, Frankenfeld CL. Systematic review of anthocyanins and markers of cardiovascular disease. *Nutrients.* 2016;8:32. doi: 10.3390/nu8010032.
56. Walle T. Serial review: Flavonoids and isoflavones (phytoestrogens): Absorption, metabolism, and bioactivity. *Free Radic Biol Med.* 2004;36:829-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.002.
57. Williamson G. The use of flavonoid aglycones *in vitro* systems to test biological activities: Based on bioavailability data, is this a valid approach? *Phytochem Rev.* 2002;1:215-22.
58. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies 1-4. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(Suppl.):243S-55S. PMID: 15640487.
59. Yang Z, Kulkarni K, Zhu W, Hu M. Bioavailability and pharmacokinetics of genistein: Mechanistic studies on its ADME. *Anticancer Agents Med Chem.* 2012;12(10):1264-80. PMID: PMC4010305.
60. Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, et al. Estimation of dietary sources and flavonoid intake in a Spanish adult population (EPIC-Spain). *J Am Diet Assoc.* 2010;110(3):390-98. doi: 10.1016/j.jada.2009.11.024.
61. Zhang Y, Li Y, Cao C, et al. Dietary flavonol and flavone intakes and their major food sources in Chinese adults. *Nutr Cancer.* 2010;62(8):1120-27. doi: 10.1080/01635581.2010.513800.
62. Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: The second genome of human body. *Protein Cell.* 2010;1(8):718-25. doi: 10.1007/s13238-010-0093-z. Epub 2010 Aug 28.

◆ Информация об авторе

Яков Федорович Зверев — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул. E-mail: zver@agmu.ru.

◆ Information about the author

Yakov F. Zverev — DrMedSci (Pharmacology), Professor, Dept. of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: zver@agmu.ru.