

УДК 577.19

ВЛИЯНИЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЮ

© *Н.П. Судаков^{1,2*}, Т.П. Попкова¹, Е.А. Лозовская¹, С.Б. Никифоров¹, И.В. Клименков^{1,2}, С.Д. Ежикеева³, М.Н. Тен³, А.А. Левчук⁴, В.А. Бабкин⁴*

¹ *Иркутский научный центр хирургии и травматологии, ул. Борцов Революции, 1, Иркутск, 664003 (Россия), e-mail: npsudakov@gmail.com*

² *Лимнологический институт СО РАН, ул. Улан-Баторская, 3, Иркутск, 664033 (Россия)*

³ *Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница, м-н Юбилейный, 100, Иркутск, 664049 (Россия)*

⁴ *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск, 664033 (Россия)*

Работа посвящена изучению влияния природного флавоноида дигидрокверцетина в составе ежедневного пищевого рациона (0.0125 г на 1 кг веса животного) на развитие экспериментальной гиперхолестеринемии у кроликов породы «Шиншилла». Дигидрокверцетин получен экстракцией этилацетатом из измельченной щепы лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb., 1833) с несколькими циклами последующей перекристаллизации из воды (чистота 90–92%). Гиперхолестеринемию моделировали атерогенной диетой: 0.35 г холестерина в пищевом рационе на 1 кг веса животного. Срок эксперимента составил два месяца. Показано, что введение дигидрокверцетина в ежедневный пищевой рацион кроликов с алиментарной гиперхолестеринемией не оказывает значимого влияния на уровень общего холестерина, а также на концентрации его атерогенных фракций ЛПНП и ЛПОНП в крови. Тем не менее выявлено, что в сравнении с моделью гиперхолестеринемии данное природное соединение способствует сохранению увеличенной концентрации холестерина ЛПВП, обладающего антиатерогенным эффектом. Соответственно, это уменьшает значение коэффициента атерогенности крови, отражающего степень риска развития атеросклероза. Это предопределяет необходимость дальнейших исследований с использованием различных подходов к моделированию гиперхолестеринемии и атеросклероза на экспериментальных животных.

Ключевые слова: холестерин, атеросклероз, экспериментальная гиперхолестеринемия, дигидрокверцетин, биофлавоноиды.

Введение

Создание эффективных технологий лечения и профилактики нарушений липидного обмена крови, способствующих развитию атеросклероза и его осложнений, является высокоактуальной задачей [1]. Многогранность механизмов их патогенеза существенно осложняет ее решение [2–6]. Важными мишенями для терапевтического воздействия на данные процессы являются активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-ко-

Судаков Николай Петрович – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник, e-mail: npsudakov@gmail.com

Попкова Татьяна Павловна – младший научный сотрудник, e-mail: rpanp@mail.ru

Лозовская Евгения Александровна – кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник, e-mail: molodegny31@mail.ru

Никифоров Сергей Борисович – доктор медицинских наук, заведующий научным отделом экспериментальной хирургии с виварием, e-mail: telomet@mail.ru

Клименков Игорь Викторович – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, e-mail: iklimen@mail.ru

фермент А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), синтез и секреция ЛПНП и ЛПВП, интенсивность перекисного окисления липидов и продукции активных форм кислорода [7]. Таким образом, разработка технологии эффективного лечения этих заболеваний предполагает комплексный подход. Использование веществ широкого спектра лечебного воздействия в качестве одного из компонентов терапевтической технологии представляет высокий научно-практический интерес. Перспективными соединениями с таким эффектом являются флаво-

Окончание на С. 282.

* Автор, с которым следует вести переписку.

ноиды – широко распространенные в природе полифенолы растительного происхождения [8–10]. Они обладают выраженным антиоксидантным действием [11]. Нейтрализация свободных радикалов флавоноидами реализуется за счет свободных гидроксильных групп флавоноидного ядра [12]. Снижая интенсивность процессов перекисного окисления липидов, данные соединения стабилизируют клеточные мембраны [13]. Также показана возможность активизации флавоноидами обратного транспорта холестерина для уменьшения атерогенного потенциала крови и усиления выведения избытка холестерина из организма [14]. Тем не менее при создании технологий профилактики лечения с использованием веществ широкого спектра действия необходимо тщательное изучение их эффектов на организм. В настоящее время популярным биофлавоноидом в составе многих биологически активных добавок является флавонол дигидрокверцетин. Выявлены и активно изучаются противовоспалительные, антимикробные, гепато-, нейро- и кардиопротективные, а также противораковые эффекты данного природного соединения [8]. Показано, что дигидрокверцетин подавляет процесс окислительной модификации холестерина [15, 16], что может снижать атерогенный потенциал липопротеидов крови. Возможности дигидрокверцетина в качестве ингибитора синтеза и стимулятора обратного транспорта холестерина показаны только в экспериментах *in vitro* [17, 18]. Данные сравнительного анализа результатов различных исследований активности дигидрокверцетина в эксперименте свидетельствуют о его большей эффективности в условиях *in vitro*, чем *in vivo* [8]. Также выявлено, что дигидрокверцетин ингибирует 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназу и 17-альфа-гидроксилазу – ферментов биосинтеза андрогенов из холестерина тестикулах млекопитающих [19]. При этом известно, что недостаточность продукции андрогенов, напротив, снижает устойчивость к развитию атеросклероза: приводит к повышению в крови уровня триацилглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП [20]. Следует также принять во внимание, что дигидрокверцетин относят к так называемым фитоэстрогенам. Таким образом, как и характерно для полифенолов в целом, гиполипидемический потенциал дигидрокверцетина *in vitro* может не соответствовать его эффектам *in vivo* [11], что предопределяет необходимость дальнейших экспериментальных исследований. Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение влияния дигидрокверцетина из *Larix sibirica* на гиперхолестеринемию в эксперименте.

Экспериментальная часть

Экспериментальные животные. Исследование выполнено в рамках НИР 063 в ФГБНУ ИНЦХТ и одобрено этическим комитетом Иркутского научного центра хирургии и травматологии (протокол №13 от 21.12.2015 г.). Все манипуляции с экспериментальными животными осуществлялись в соответствии с положениями Директивы Европейского сообщества 86/609 ЕЕС о гуманном отношении к экспериментальным животным (1986 г.).

Гиперхолестеринемию моделировали на кроликах породы «Шиншилла» в течение двух месяцев. В исследовании использовали 5 групп экспериментальных животных: группа №1 (контрольная), получавшая стандартную диету вивария; группа №2, получавшая ежедневную атерогенную диету (0.35 г холестерина в пищевом рационе на 1 кг веса животного) [21, 22]; группа №3, получавшая ежедневно 0.35 г холестерина и 0.0125 г дигидрокверцетина в пищевом рационе на 1 кг веса животного.

Биофлавоноид дигидрокверцетин ((2R,3R)-2-(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-2,3-дигидрохромен-4-он) был получен из лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb., 1833) в ООО ИНПФ «Химия древесины» (г. Иркутск) согласно ТУ 9354-040-64843061-12 по патенту РФ №2246301. Промежуточный продукт получают экстракцией этилацетатом измельченной щепы лиственницы. В ходе экстракции из древесины лиственницы выделяются родственные примеси и смолистые вещества. Одним из таких является дигидрокемпферол. Эти два соединения являются основными флавоноидными соединениями, входящими в состав древесины растений рода *Larix*. Содержание дигидрокверцетина в экстракте определяется методом

Ежикеева Светлана Дмитриевна – врач КДЛ,
e-mail: ezhikeev@mail.ru

Тен Марина Николаевна – врач КДЛ,
e-mail: ezhikeev@mail.ru

Левчук Алексей Александрович – кандидат технических наук, научный сотрудник, e-mail: on_sam@mail.ru

Бабкин Василий Анатольевич – доктор химических наук, заведующий лабораторией химии древесины,
e-mail: babkin@irioc.irk.ru

ВЭЖХ. Чистота полученного продукта равна 68–70%. Для дальнейшего повышения чистоты дигидрокверцетина его несколько раз перекристаллизуют из воды, достигая чистоты 90–92% (рис.).

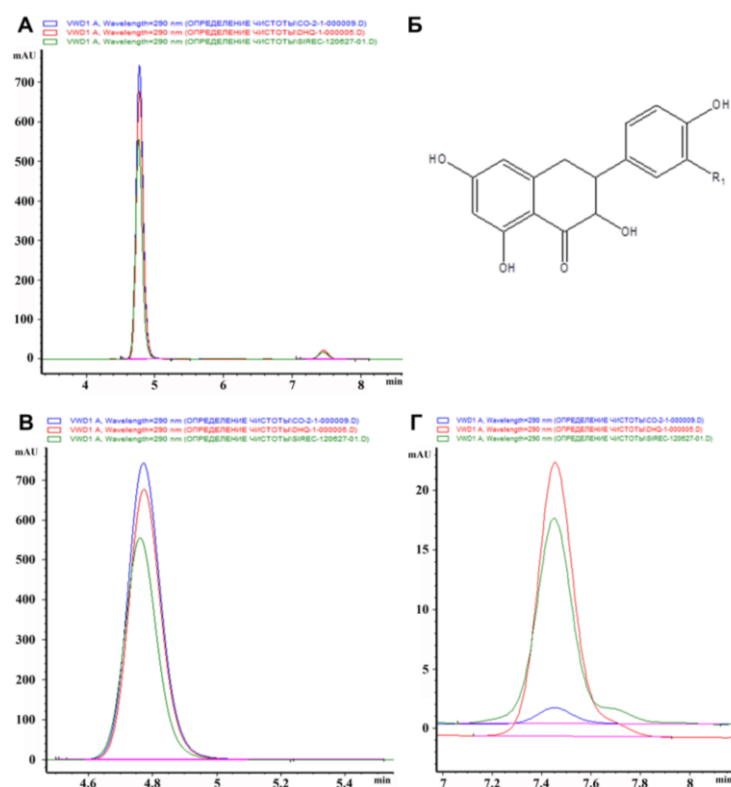
Биохимические исследования крови. Взятие крови осуществляли из краевой ушной вены животного в сухую полипропиленовую пробирку. Для получения сыворотки кровь центрифугировали при

1000 g в течение 15 мин. На биохимическом анализаторе Mindray (Mindray Medical International Limited, China) оценивали в сыворотке крови концентрацию общего холестерина, холестерина ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП с использованием наборов реагентов Mindray Medical International Limited, (China). По формуле Фридвальда рассчитывали коэффициент атерогенности (Ка) [23].

Статистический анализ полученных данных проводили в программе Statistica 10, используя непараметрические методы: количественные данные представлены в виде медианы и квартилей. Межгрупповые различия оценивали критерием Краскелла-Уоллиса.

Обсуждение результатов

Показано, что концентрации фракций холестерина крови экспериментальных животных через месяц атерогенной диеты существенно изменяются в сравнении с контролем (табл. 1). В группах, получавших диету с высоким содержанием холестерина (№2 и 3), регистрируется пятикратное возрастание общего холестерина крови ($p \leq 0.05$). Показано, что это происходит преимущественно за счет увеличения концентрации холестерина фракции ЛПНП (в 5 раз), составляющей 77% от общего содержания холестерина крови. При этом значимые различия между уровнем данного показателя животных с моделью гиперхолестеринемии (группа №2) и животных, получавших помимо холестерина дигидрокверцетин (группа №3) не выявляются. Также на этом сроке в крови животных группы №2 наблюдается возрастание холестерина ЛПОНП на 40%. Липопротеиды низкой и очень низкой плотности являются одной из причин развития атеросклеротических бляшек и, таким образом, повышение уровня холестерина ЛПНП и ЛПОНП в крови свидетельствует о возрастании атерогенного риска [24, 25]. У животных, получавших дигидрокверцетин (группа №3) величина концентрации холестерина ЛПОНП аналогична контрольному значению (группа №1) данного показателя.



Очистка дигидрокверцетина, экстрагированного из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb., 1833): А – общая хроматограмма с пиком дигидрокверцетина (1) и дигидрокемпферола (2); Б – структурная формула основных флавоноидных соединений, входящих в состав древесины растений рода *Larix*: R₁=H – дигидрокемпферол, R₁=OH – дигидрокверцетин; В – пик дигидрокверцетина отдельно; Г – отдельное изображение дигидрокемпферола. Стандартный образец обозначен синим цветом; сырец, продукт, полученный при первичной экстракции древесины – зеленым; готовый промышленный образец – красным

При этом статистически значимых различий уровней холестерина ЛПОНП между группами №1, 2 и 3 не выявлено. На фоне возрастания концентрации атерогенных фракций холестерина в крови экспериментальных животных группы №2 в сравнении с контролем выявлено увеличение уровня холестерина антиатерогенной фракции ЛПВП в 2.8 раза, а в группе №3 – в 3.4 раза ($p \leq 0.05$). Это, очевидно, является компенсаторной реакцией на избыточное поступление холестерина в организм. При этом животные группы №3 не проявляют значимых различий по данному показателю в сравнении с группой №2. Сформированные под влиянием атерогенной диеты нарушения липидного обмена крови экспериментальных животных объективно характеризуются двукратным возрастанием коэффициента атерогенности в группах №2 и №3 в сравнении с контролем (№1). Анализ данного показателя свидетельствует об отсутствии выраженного влияния дигидрокверцетина на обмен липидов крови животных на данном сроке моделирования экспериментальной гиперхолестеринемии.

Через два месяца атерогенной диеты наблюдается прогрессирование ранее выявленных нарушений липидного обмена крови экспериментальных животных (табл. 2). Уровень общего холестерина крови животных группы №2 возрастает в 5 раз в сравнении с контролем, концентрация холестерина ЛПНП и ЛПОНП в 7 и 2.7 раза соответственно. Уровень холестерина ЛПВП остается повышенным (в 2.8 раза). Все эти изменения способствуют еще большему увеличению коэффициента атерогенности крови (в 2.4 раза).

Экспериментальные животные, получающие дигидрокверцетин, характеризуются на данном сроке наблюдения менее выраженными проатерогенными изменениями обмена липидов крови. У них отмечаются статистически незначимые более низкие уровни средних значений общего холестерина (на 10.8%, $p=0.7$) и холестерина ЛПНП (на 14.4%, $p=0.3$) и ЛПОНП (на 43.75%, $p=0.3$) крови в сравнении с показателями группы №2. Высокие значения вероятности отсутствия различий между данными группами (p) не позволяют сделать вывод о гипополипдемическом эффекте дигидрокверцетина в данном эксперименте. Для объективной оценки влияния дигидрокверцетина на уровни общего холестерина, а также холестерина ЛПНП и ЛПОНП требуются дополнительные исследования на моделях *in vivo*. Тем не менее для группы №3 показано значимое возрастание антиатерогенной фракции холестерина ЛПВП в 3.4 раза в сравнении с контролем, что на 20% выше по отношению к модели гиперхолестеринемии ($p \leq 0.05$). В целом, влияние дигидрокверцетина на обмен липидов проявляется в значимом снижении коэффициента атерогенности у животных группы №3 на 21.7% ($p \leq 0.05$) в сравнении с моделью гиперхолестеринемии (№2). Таким образом, на 2-й месяц атерогенной диеты ежедневный прием дигидрокверцетина с пищей в анализируемой нами концентрации способствует снижению атерогенного потенциала крови экспериментальных животных за счет сохранения повышенного уровня холестерина ЛПВП. Согласно данным Theriault A et al (2000), полученными на культуре клеток печени HepG2, дигидрокверцетин способен увеличивать продукцию данными клетками apo A II [17], являющегося основным структурным белком ЛПВП [26]. Также показано, что дигидрокверцетин *in vitro* ингибирует ГМГ-КоА редуктазу [18] и снижает интенсивность синтеза и секреции apo B100 в клетках печени HepG2 в культуре [17], возможно, за счет ингибирования диацилглицерол ацилтрансферазы и микросомального триглицерид-переносящего белка, что нарушает сборку ЛПОНП содержащих apo B100 [27]. В нашем эксперименте *in vivo* объективно доказана только возможность активации продукции антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (одним из основных структурных белков которых является apo A II). Подавляющее действие дигидрокверцетина в исследуемой дозировке на активность ГМГ-КоА редуктазы, о чем могло бы частично свидетельствовать снижение уровня общего холестерина, нами не установлено, поскольку данный показатель у группы №3 не имеет значимых отличий от группы №2. Уменьшение синтеза ЛПОНП, несущих apo B100, у животных, получавших дигидрокверцетин, в нашем эксперименте также не выявлено. Тем не менее данные эффекты могут оказаться незамеченными вследствие особенностей алиментарной модели гиперхолестеринемии: метод основан на постоянном избыточном поступлении холестерина в организм с пищей, что приводит к быстрому развитию липоидоза печени [28] и глубоким изменениям обмена липидов крови [21, 22, 29, 30].

Таблица 1. Концентрация различных фракций холестерина крови через 1 месяц эксперимента

Показатель	Группы экспериментальных животных		
	1	2	3
Общий Хс	2.40 (1.30, 3.20)	11.35 (11.00, 11.98)	12.00 (11.90, 13.40)
Хс ЛПНП	1.70 (0.30, 1.80)	8.75 (8.00, 9.65)	8.90 (8.80, 10.50)
Хс ЛПОНП	0.30 (0.30, 0.30)	0.55 (0.48, 0.73)	0.30 (0.30, 0.40)
Хс ЛПВП	0.80 (0.60, 1.10)	2.30 (1.88, 2.50)	2.70 (2.50, 2.80)
Ка	1.91 (1.20, 1.92)	4.17 (3.98, 5.24)	3.91 (3.25, 4.30)

Таблица 2. Концентрация различных фракций холестерина крови через 2 месяца эксперимента

Показатель	Группы экспериментальных животных		
	1	2	3
Общий Хс	2.80 (1.50, 3.00)	14.30 (13.20, 15.00)	12.75 (12.40, 14.05)
Хс ЛПНП	1.70 (0.50, 2.00)	11.80 (10.30, 12.00)	10.10 (9.55, 10.55)
Хс ЛПОНП	0.30 (0.30, 0.30)	0.80 (0.70, 0.80)	0.45 (0.40, 1.30)
Хс ЛПВП	0.70 (0.60, 0.80)	2.00 (1.20, 2.10)	2.40 (2.25, 2.60)*
Ка	2.50 (1.14, 3.00)	6.14 (5.83, 7.10)	4.81 (4.13, 5.36)*

* $p \leq 0.05$ в сравнении с моделью гиперхолестеринемии (группа №2).

В целом, выявленный нами *in vivo* эффект активации продукции антиатерогенных липопротеинов высокой плотности может служить основой для более детальных исследований оценки возможностей использования дигидрокверцетина в профилактике и лечении нарушений обмена липидов крови.

Выводы

Ежедневное потребление 0.0125 г дигидрокверцетина на 1 кг веса животного в составе пищевого рациона в течение двух месяцев атерогенной диеты не приводит у экспериментальных животных к изменениям уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП и ЛПОНП крови в сравнении с моделью гиперхолестеринемии. При этом холестерин антиатерогенной фракции ЛПВП статистически значимо возрастает на 20%, что служит причиной значимого снижения коэффициента атерогенности на 21.7% по отношению к модели гиперхолестеринемии (группа №2). Полученные имеют перспективу для дальнейших исследований, посвященным разработке новых технологий профилактики и лечения нарушений липидного обмена и атеросклероза.

Список литературы

- Niccoli T., Partridge L. Ageing as a risk factor for disease // *Curr. Biol.* 2012. Vol. 22. Pp. R741–R752. DOI: 10.1016/j.cub.2012.07.024.
- Hopkins P.N. Molecular biology of atherosclerosis // *Physiol Rev.* 2013. Vol. 93(3). Pp. 1317–1542.
- Gistera A., Ketelhuth D.I.F.J. Lipid-driven immunometabolic responses in atherosclerosis // *Curr Opin Lipidol.* 2018. Vol. 29(5). Pp. 375–380. DOI: 10.1097/mol.0000000000000540.
- Khosravi M., Poursaleh A., Ghasempour G., Farhad S., Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis // *Biol Chem.* 2019. Vol. 400(6). Pp. 711–732. DOI: 10.1515/hsz-2018-0397.
- Ference B.A. Causal Effect of Lipids and Lipoproteins on Atherosclerosis: Lessons from Genomic Studies // *Cardiol Clin.* 2018. Vol. 36(2). Pp. 203–211. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.12.001.
- Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г., Клименков И.В., Новикова М.А., Липко С.В., Константинов Ю.М. Механизмы формирования митохондриальной дисфункции клеток сосудов под воздействием перекисно-модифицированных липопротеидов низкой плотности // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2010. №1. С. 48–51.
- Pahan K. Lipid-lowering drugs // *Cell. Mol. Life Sci.* 2006. Vol. 63(10). Pp. 1165–1178. DOI: 10.1007/s00018-005-5406-7.
- Sunil C., Xu B. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin) // *Phytochemistry.* 2019. Vol. 166. Article 112066. DOI: 10.1016/j.phytochem.2019.112066.
- Weidmann A.E. Dihydroquercetin: More than just an impurity? // *Eur J Pharmacol.* 2012. Vol. 684(1–3). Pp. 19–26. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.03.035.
- Cook N.C., Samman S. Flavonoids – Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources // *J Nutr Biochem.* 1996. Vol. 7(2). Pp. 66–76. DOI: 10.1016/S0955-2863(95)00168-9.
- Asensi M., Ortega A., Mena S., Feddi F., Estrela J.M. Natural polyphenols in cancer therapy // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2011. Vol. 48(5–6). Pp. 197–216. DOI: 10.3109/10408363.2011.631268.
- Robak J., Gryglewski R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anions // *Biochem Pharmacol.* 1988. Vol. 37(5). Pp. 837–841. DOI: 10.1016/0006-2952(88)90169-4.
- Chen Y., Deuster P. Comparison of quercetin and dihydroquercetin: antioxidant-independent actions on erythrocyte and platelet membrane // *Chem Biol Interact.* 2009. Vol. 182(1). Pp. 7–12. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.06.007.
- Millar C.L., Duclos Q., Blesso C.N. Effects of Dietary Flavonoids on Reverse Cholesterol Transport, HDL Metabolism, and HDL Function // *Adv. Nutr.* 2017. Vol. 8. Pp. 226–239. DOI: 10.3945/an.116.014050.
- Kim A., Nam Y.J., Lee C.S. Taxifolin reduces the cholesterol oxidation product-induced neuronal apoptosis by suppressing the Akt and NF- κ B activation-mediated cell death // *Brain Res Bull.* 2017. Vol. 134. Pp. 63–71. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.07.008.
- Joo S.-J., Park H.-J., Park J.-H., Cho J.-G., Kang J.-H., Jeong T.-S., Kang H.C., Lee D.-Y., Kim H.-S., Byun S.-Y., Baek N.-I. Flavonoids from *Machilus japonica* stems and their inhibitory effects on LDL oxidation // *Int J Mol Sci.* 2014. Vol. 15(9). Pp. 16418–1629. DOI: 10.3390/ijms150916418.

17. Theriault A., Wang Q., Van Iderstine S.C., Chen B., Franke A.A., Adeli K. Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid // *J. Lipid Res.* 2000. Vol. 41. Pp. 1969–1679.
18. Haque Md.W., Bose P., Siddique M.U.M., Sunita P., Lapenna A., Pattanayak S.P. Taxifolin binds with LXR (α & β) to attenuate DMBA-induced mammary carcinogenesis through mTOR/Maf-1/PTEN pathway // *Biomed Pharmacother.* 2018. Vol. 105. Pp. 27–36. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.114.
19. Ge F., Tian E., Wang L., Li X., Zhu Q., Wang Y., Zhong Y., Ge R.-S. Taxifolin suppresses rat and human testicular androgen biosynthetic enzymes // *Fitoterapia.* 2018. Vol. 125. Pp. 258–265. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.01.017.
20. Traish A.M., Abdou R., Kypreos K.E. Androgen deficiency and atherosclerosis: The lipid link // *Vascul Pharmacol.* 2009. Vol. 51(5–6). Pp. 303–313. DOI: 10.1016/j.vph.2009.09.003.
21. Анестиади В.Х., Нагорнев В.А. Морфогенез атеросклероза. Кишинев, 1982. 322 с.
22. Судаков Н.П., Клименков И.В., Попкова Т.П., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Апарцин К.А., Катгышев А.И., Константинов Ю.М. Ранние этапы развития атеросклероза и уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови при экспериментальной дислипидотеидемии // *Атеросклероз.* 2015. Т. 11. №3. С. 15–21.
23. Martirosyan D.M., Miroshnichenko L.A., Kulakova S.N., Pogojeva A.V., Zolodov V.I. Amaranth oil application for coronary heart disease and hypertension // *Lipids Health Dis.* 2007. Vol. 6. Article 1. DOI: 10.1186/1476-511X-6-1.
24. Morita S. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis // *Biol Pharm Bull.* 2016. Vol. 39(1). Pp. 1–24. DOI: 10.1248/bpb.b15-00716.
25. Peng J., Luo F., Ruan G., Peng R., Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis // *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16. Article 233. DOI: 10.1186/s12944-017-0625-0.
26. Mahley R.W., Innerarity T.L., Rall S.C. Jr., Weisgraber K.H. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function // *J Lipid Res.* 1984. Vol. 25(12). Pp. 1277–1294.
27. Casaschi A., Rubio B.K., Maiyoh G.K., Theriault A.G. Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase (DGAT) and microsomal triglyceride transfer protein (MTP) by the flavonoid, taxifolin, in HepG2 cells: potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion // *Atherosclerosis.* 2004. Vol. 176(2). Pp. 247–253. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.05.020.
28. Судаков Н.П., Клименков И.В., Гольдберг О.А., Никифоров С.Б., Лепехова С.А., Константинов Ю.М. Динамика объёма липидных капель клеток печени при экспериментальной дислипидотеидемии. // *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология.* 2014. Т. 7. С. 104–109.
29. Рунович А.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Никифоров С.Б., Берина А.А., Судаков Н.П., Корякина Л.Б., Зубарева Л.Д., Марченко В.И. Изменения показателей липидного обмена и системы гемостаза при внутривенной и внутрипеченочной трансплантации неонатальных аллогенных гепатоцитов в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2005. №1. С. 14–15.
30. Fan J., Kitajima S., Watanabe T., Xu J., Zhang J., Liu E., Chen Y.E. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine // *Pharmacol Ther.* 2015. Vol. 146. Pp. 104–119. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.009.

Поступила в редакцию 17 мая 2020 г.

После переработки 14 октября 2020 г.

Принята к публикации 27 октября 2020 г.

Для цитирования: Судаков Н.П., Попкова Т.П., Лозовская Е.А., Никифоров С.Б., Клименков И.В., Ежикова С.Д., Тен М.Н., Левчук А.А., Бабкин В.А. Влияние дигидрокверцетина на гиперхолестеринемии // *Химия растительного сырья.* 2020. №4. С. 281–288. DOI: 10.14258/jcrpm.2020047767.

Sudakov N.P.^{1,2*}, Popkova T.P.¹, Lozovskaya Ye.A.¹, Nikiforov S.B.¹, Klimenkov I.V.^{1,2}, Yezhikeeva S.D.³, Ten M.N.³, Levchuk A.A.⁴, Babkin V.A.⁴ EFFECT OF DIHYDROQUERCETIN ON HYPERCHOLESTERINEMIA

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ul. Bortsov Revolyutsii, 1, Irkutsk, 664003 (Russia), e-mail: npsudakov@gmail.com

² Limnological Institute SB RAS, ul. Ulan-Batorskaya, 3, Irkutsk, 664033 (Russia)

³ Irkutsk State Regionary Hospital, m-n Yubileynyy, 100, Irkutsk, 664049 (Russia)

⁴ A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 (Russia)

The article is devoted to the study of the natural flavonoid dihydroquercetin (0.0125 g per 1 kg of animal weight in daily diet) effect on the development of experimental hypercholesterolemia in rabbits "Chinchilla". Dihydroquercetin was obtained by extraction with ethyl acetate from crushed Siberian larch (*Larix sibirica* Ledeb., 1833) wood chips with several cycles of subsequent recrystallization from water (purity 90–92%). Hypercholesterolemia was induced by an atherogenic diet: 0.35 g of cholesterol in the diet per 1 kg of animal weight. The duration of the experiment was two months. It was shown that the introduction of dihydroquercetin into the daily diet of rabbits with alimentary hypercholesterolemia does not significantly affect the level of total cholesterol, as well as the concentration of its atherogenic fractions of LDL and VLDL in the blood. Nevertheless, it was found that, in comparison with the model of hypercholesterolemia, this natural compound contributes to the maintenance of an increased concentration of HDL cholesterol, which has an antiatherogenic effect. Accordingly, this reduces the value of the blood atherogenic coefficient, which reflects the degree of risk of atherosclerosis. In general, the data obtained predetermines the need for further research using various approaches to modeling hypercholesterolemia and atherosclerosis in experimental animals.

Keywords: cholesterol, atherosclerosis, experimental hypercholesterolemia, dihydroquercetin, bioflavonoids.

References

1. Niccoli T., Partridge L. *Curr. Biol.*, 2012, vol. 22, pp. R741–R752. DOI: 10.1016/j.cub.2012.07.024.
2. Hopkins P.N. *Physiol Rev.*, 2013, vol. 93(3), pp. 1317–1542. DOI: 10.1097/mol.0000000000000540.
3. Gistera A., Ketelhuth D.I.F.J. *Curr Opin Lipidol.*, 2018, vol. 29(5), pp. 375–380.
4. Khosravi M., Poursaleh A., Ghasempour G., Farhad S., Najafi M. *Biol Chem.*, 2019, vol. 400(6), pp. 711–732. DOI: 10.1515/hsz-2018-0397.
5. Ference B.A. *Cardiol Clin.*, 2018, vol. 36(2), pp. 203–211. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.12.001.
6. Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Pushkarev B.G., Klimenkov I.V., Novikova M.A., Lipko S.V., Konstantinov Yu.M. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2010, no. 1, pp. 48–51. (in Russ.).
7. Pahan K. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2006, vol. 63(10), pp. 1165–1178. DOI: 10.1007/s00018-005-5406-7.
8. Sunil C., Xu B. *Phytochemistry*, 2019, vol. 166, article 112066. DOI: 10.1016/j.phytochem.2019.112066.
9. Weidmann A.E. *Eur J Pharmacol.*, 2012, vol. 684(1–3), pp. 19–26. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.03.035.
10. Cook N.C., Samman S. *J Nutr Biochem.*, 1996, vol. 7(2), pp. 66–76. DOI: 10.1016/S0955-2863(95)00168-9.
11. Asensi M., Ortega A., Mena S., Feddi F., Estrela J.M. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2011, vol. 48(5–6), pp. 197–216. DOI: 10.3109/10408363.2011.631268.
12. Robak J., Gryglewski R.J. *Biochem Pharmacol.*, 1988, vol. 37(5), pp. 837–841. DOI: 10.1016/0006-2952(88)90169-4.
13. Chen Y., Deuster P. *Chem Biol Interact.*, 2009, vol. 182(1), pp. 7–12. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.06.007.
14. Millar C.L., Duclos Q., Blesso C.N. *Adv. Nutr.*, 2017, vol. 8, pp. 226–239. DOI: 10.3945/an.116.014050.
15. Kim A., Nam Y.J., Lee C.S. *Brain Res Bull.*, 2017, vol. 134, pp. 63–71. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.07.008.
16. Joo S.-J., Park H.-J., Park J.-H., Cho J.-G., Kang J.-H., Jeong T.-S., Kang H.C., Lee D.-Y., Kim H.-S., Byun S.-Y., Baek N.-I. *Int J Mol Sci.*, 2014, vol. 15(9), pp. 16418–1629. DOI: 10.3390/ijms150916418.
17. Theriault A., Wang Q., Van Iderstine S.C., Chen B., Franke A.A., Adeli K. *J. Lipid Res.*, 2000, vol. 41, pp. 1969–1979.
18. Haque Md.W., Bose P., Siddique M.U.M., Sunita P., Lapenna A., Pattanayak S.P. *Biomed Pharmacother*, 2018, vol. 105, pp. 27–36. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.114.
19. Ge F., Tian E., Wang L., Li X., Zhu Q., Wang Y., Zhong Y., Ge R.-S. *Fitoterapia*, 2018, vol. 125, pp. 258–265. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.01.017.
20. Traish A.M., Abdou R., Kypreos K.E. *Vascul Pharmacol.*, 2009, vol. 51(5–6), pp. 303–313. DOI: 10.1016/j.vph.2009.09.003.
21. Anestiadi V.Kh., Nagornev V.A. *Morfogenez ateroskleroza*. [Morphogenesis of atherosclerosis]. Kishinev, 1982, 322 p. (in Russ.).
22. Sudakov N.P., Klimenkov I.V., Popkova T.P., Nikiforov S.B., Gol'dberg O.A., Lepekhova S.A., Apartsin K.A., Katsyshev A.I., Konstantinov Yu.M. *Ateroskleroz*, 2015, vol. 11, no. 3, pp. 15–21. (in Russ.).
23. Martirosyan D.M., Miroshnichenko L.A., Kulakova S.N., Pogojeva A.V., Zolodov V.I. *Lipids Health Dis.*, 2007, vol. 6, article 1. DOI: 10.1186/1476-511X-6-1.
24. Morita S. *Biol Pharm Bull.*, 2016, vol. 39(1), pp. 1–24. DOI: 10.1248/bpb.b15-00716.
25. Peng J., Luo F., Ruan G., Peng R., Li X. *Lipids Health Dis.*, 2017, vol. 16, article 233. DOI: 10.1186/s12944-017-0625-0.
26. Mahley R.W., Innerarity T.L., Rall S.C. Jr., Weisgraber K.H. *J Lipid Res.*, 1984, vol. 25(12), pp. 1277–1294.
27. Casaschi A., Rubio B.K., Maiyoh G.K., Theriault A.G. *Atherosclerosis*, 2004, vol. 176(2), pp. 247–253. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.05.020.
28. Sudakov N.P., Klimenkov I.V., Gol'dberg O.A., Nikiforov S.B., Lepekhova S.A., Konstantinov Yu.M. *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya. Ekologiya*, 2014, vol. 7, pp. 104–109. (in Russ.).

* Corresponding author.

29. Runovich A.A., Pivovarov Yu.I., Kuril'skaya T.Ye., Nikiforov S.B., Berina A.A., Sudakov N.P., Koryakina L.B., Zubareva L.D., Marchenko V.I. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2005, no. 1, pp. 14–15. (in Russ.).
30. Fan J., Kitajima S., Watanabe T., Xu J., Zhang J., Liu E., Chen Y.E. *Pharmacol Ther.*, 2015, vol. 146, pp. 104–119. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.009.

Received May 17, 2020

Revised October 14, 2020

Accepted October 27, 2020

For citing: Sudakov N.P., Popkova T.P., Lozovskaya Ye.A., Nikiforov S.B., Klimenkov I.V., Yezhikeyeva S.D., Ten M.N., Levchuk A.A., Babkin V.A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2020, no. 4, pp. 281–288. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2020047767.