Химия растительного сырья. 2026. №3. С. 116–124.
Khimiya rastitel'nogo syr'ya, 2026, no. 3, pp. 116–124.
DOI: 10.14258/jcprm.20260317981

УДК 577.1:577.352.34

РАСТВОРИМОСТЬ, АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ КВЕРЦЕТИНА ИЗ МЕХАНОХИМИЧЕСКИ ПОЛУЧЕННЫХ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ

© ***Е.С. Метелева[1,2], В.И. Евсеенко[1], О.Ю. Селютина[1,3], Н.Э. Поляков[1,3], А.В. Душкин[1,4*]***

[1] Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск, 630128, Россия, dushkin@solid.nsk.su
[2] Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, Россия
[3] Институт химической кинетики и горения СО РАН, ул. Институтская, 3, Новосибирск, 630090, Россия
[4] Zhejiang University of Technology, 318 Liuhe Rd, Xihu, Hangzhou, Zhejiang, 310023, China

Флавонол кверцетин (КВ) как в виде агликона, так и его дигликозида – рутина – обладает обширным спектром благоприятных фармакологических свойств и достаточно широко используется в производстве витаминных препаратов и биологически активных добавок к пище (БАД). Эти препараты выпускаются в виде твердых лекарственных форм, предназначенных для орального приема. Недостатком данных препаратов на его основе является низкая биодоступность кверцетина, связанная с его низкой растворимостью, абсорбцией из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и пресистемным окислительным метаболизмом. Механохимическим путем получены твердые дисперсии (ТД) флавонола кверцетина с рядом вспомогательных веществ – натриевой солью глицирризиновой кислоты Na_2ГК, растительным полисахаридом арабиногалактаном (АГ), выделенным из древесины лиственницы, гидрокси-пропил-бета-циклодекстрином (ГП-ЦД), способных к образованию межмолекулярных комплексов или мицелл в водных растворах. Показана возможность значительного повышения растворимости кверцетина. Методом динамической ^{1}Н ЯМР-спектроскопии показано включение молекул КВ в супрамолекулярные образования использованных вспомогательных веществ. Также показано повышение стабильности КВ к окислению в растворах полученных ТД, моделирующих пресистемный окислительный метаболизм. Таким образом, показана возможность создания более эффективных фармацевтических препаратов и БАД на основе кверцетина.

Ключевые слова: кверцетин, механохимия, супрамолекулярные системы доставки, мицеллы, глицирризиновая кислота, полисахариды, циклодекстрины, биологически активные добавки к пище.

Для цитирования: Метелева Е.С., Евсеенко В.И., Селютина О.Ю., Поляков Н.Э., Душкин А.В. Растворимость, антиоксидантные свойства и комплексообразование кверцетина из механохимически полученных твердых дисперсий // Химия растительного сырья. 2026. №3. С. 116–124. https://doi.org/10.14258/jcprm.20260317981.

Введение

Флавоноиды – наиболее многочисленный класс природных фенольных соединений, для которых характерно структурное многообразие, высокая и разносторонняя биологическая активность, а также малая токсичность [1–3]. Известно, что рутин, кверцетин, дигидрокверцетин, генистеин и пуэрарин, относящиеся к классам флавонов и изофлавонов, демонстрируют широкий спектр биологического действия: проявляют антиоксидантную, цитопротекторную, вазопротекторную, антиканцерогенную и кардиопротекторную активности [4, 5], снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и используются в парафармацевтических (БАД) и фармацевтических препаратах. Флавонол кверцетин является полифенольным соединением, содержится во многих растениях и является предметом многих исследований как природный антиоксидант, иммуномодулятор [6–8].

* Автор, с которым следует вести переписку.

КВ является одним из немногих растительных биологически активных веществ (БАВ), разрешенных в США для производства БАД в дозах до 500 мг. Однако потенциал практического применения КВ в составе твердых биологически активных лекарственных форм и БАД ограничен в связи с его низкой растворимостью и биодоступностью. Кверцетин можно отнести ко 2-й и 4-й группам биофармацевтической классификации от FDA [9]. Таким образом, одним из важных факторов повышения биологической активности препаратов на его основе является увеличение его растворимости. Вследствие этого многие исследования были посвящены разработке наноразмерных систем доставки (Drug Delivery Systems в англоязычной литературе) структур для создания лекарственных форм повышенной растворимости и биодоступности КВ, а также как других флавоноидов [10, 11]. В частности, используется путь получения его со-кристаллов с веществами – основаниями. Одной из таких работ является [12]. Другой весьма эффективный путь – получение межмолекулярных комплексов с циклодекстринами [13]. Однако в последнем случае комплексы были охарактеризованы только в их твердых фазах и не изучалось повышение растворимости КВ, а также не подтверждено образование комплексов в водных растворах, что является важным для твердых лекарственных форм орального применения.

Многие БАВ плохо растворимы в водных растворах, что снижает эффективность их применения. Так, по классификации FDA [9], к таковым относятся до ~50% уже использующихся или разрабатываемых лекарственных субстанций. Эффективным путем преодоления этого недостатка является использование супрамолекулярных систем (СС) доставки биологически активных молекул, которые продемонстрировали свою эффективность в целях увеличения биодоступности малорастворимых субстанций, снижения действующих доз и токсичности препаратов на их основе. Эти системы могут формироваться на основе водорастворимых растительных сапонинов и полисахаридов из ТД специально подобранных компонентов. При этом наиболее эффективным путем их получения является твердофазная механохимическая обработка смесей твердых биологически активных субстанций со специально подобранными веществами, способными образовывать нековалентные ассоциаты – межмолекулярные комплексы и мицеллы [14, 15]. Вместе с тем относительно малые молекулы БАВ включаются в такие образования по типу взаимодействия гость-хозяин, не образуя ковалентные или ионные связи.

Однако, по нашему мнению, еще одним важным фактором, снижающим биодоступность КВ, может быть пресистемный метаболизм, проявляющийся в его окислении в желудочном соке или в кишечном тракте. Наши предположения косвенно подтверждаются данными в [7, 16–18]. Этот процесс пресистемного метаболизма известен на примере статинов [19]. Включение таких молекул в супрамолекулярные образования может существенно затормозить процессов окисления, вместе с тем способствуя абсорбции КВ в ЖКТ. В наших предыдущих исследованиях показана значимость этих факторов [20, 21].

Таким образом, целью настоящего исследования было получение и изучение физико-химических свойств комплексов КВ с растительным полисахаридом арабиногалактаном, выделенным из древесины лиственницы Сибирской и Гмелина, гидроксипропил-бета-циклодекстрином, а также с натриевой солью глицирризиновой кислоты. Для получения препаратов использовалась механохимическая технология, которая показывает преимущества по сравнению с «жидкофазным» путем получения. Полученные композиции исследовались в твердых фазах и водных растворах *in vitro* методами определения фазовой растворимости, ^{1}H ЯМР-спектроскопии и исследованием стабильности кверцетина к окислению в водных растворах, по аналогии с [22].

Экспериментальная часть

Материалы. Использовалась субстанция кверцетина производства Shanghai Aladdin Biochemical Technology Co., Ltd, КНР, содержание основного вещества 95%. Вспомогательные вещества – глицирризинат натрия производства Sipanier Biological Technology Co., Ltd., КНР. Полисахарид арабиногалактан (торговое название Лавитол) от АО «Аметис», г. Благовещенск, ТУ 9325-008-70692152-08. Гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГП-ЦД) производства Shandong Binzhou Zhiyuan Biotech Co, Ltd, КНР.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Исходный кверцетин и полученные композиции анализировали на содержание действующего вещества – кверцетина и его растворимость в воде из полученных композиций на хроматографе Agilent 1200 с колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6×150 мм; температура колонки +30 °С. Детектор диодно-матричный. Элюент – ацетонитрил – ацетатный буфер pH 3.4 в соотношении 50/50, детектирование на длине волны 300 нм. Концентрацию кверцетина определяли

относительно его специально приготовленных растворов в спирте (по калибровочным кривым). Идентификацию пиков кверцетина на хроматограммах проводили на основании времен удерживания, а также методом спектральных отношений, сравнительно с исходным кверцетином.

Механохимическая обработка. Навеску кверцетина и комплексообразователей в различных соотношениях (общая масса навески – 20 г) загружали в барабан валковой шаровой мельницы ВМ-1 внутренним объемом 300 мл, заполненный 600 г стальных шаров диаметром 22 мм. Скорость вращения барабана – 157 об./мин. Время обработки составляло 2–24 ч.

Для определения растворимости «избыточную» навеску (для получения насыщенного раствора) композиций помещали в плоскодонную колбу емкостью 25 мл, добавляли 5 мл дистиллированной воды и перемешивали в орбитальном шейкере (200 об./мин) при +37 °С. Полученную суспензию фильтровали через бумажный фильтр «Синяя лента» и анализировали на хроматографе.

УФ-ВИД спектры растворов кверцетина и его механохимически полученных композиций регистрировались на спектрофотометре «Спекс ССП 700» ЗАО «Спектроскопические системы», кварцевая кювета – 10 мм.

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ). Фотографии были получены на микроскопе Hitachi TM-1000 (Tokyo, Japan). Покрытие образцоы напылением золота проводилось с помощью JEOL JFC-1600 auto fine coater (Tokyo, Japan). Параметры покрытия – толщина 15 нм.

Антиоксидантная активность. Стабильность к окислению кверцетина из его супрамолекулярных комплесов исследовалась на примере его взаимодействия с ионами Fe^{3+} в водных растворах. Раствор кверцетина с концентрацией 5.7 мг/л смешивали с раствором Fe(III) в HCl с концентрацией 0.1 мМ в соотношении 2/1 по объему. Контроль химической реакции осуществлялся по УФ-спектрам растворов кверцетина и его комплексов в диапазоне 190–500 нм и в течение часа на длинах волн 361 нм (максимум поглощения кверцетина) и 291 нм (максимум поглощения продукта окисления кверцетина).

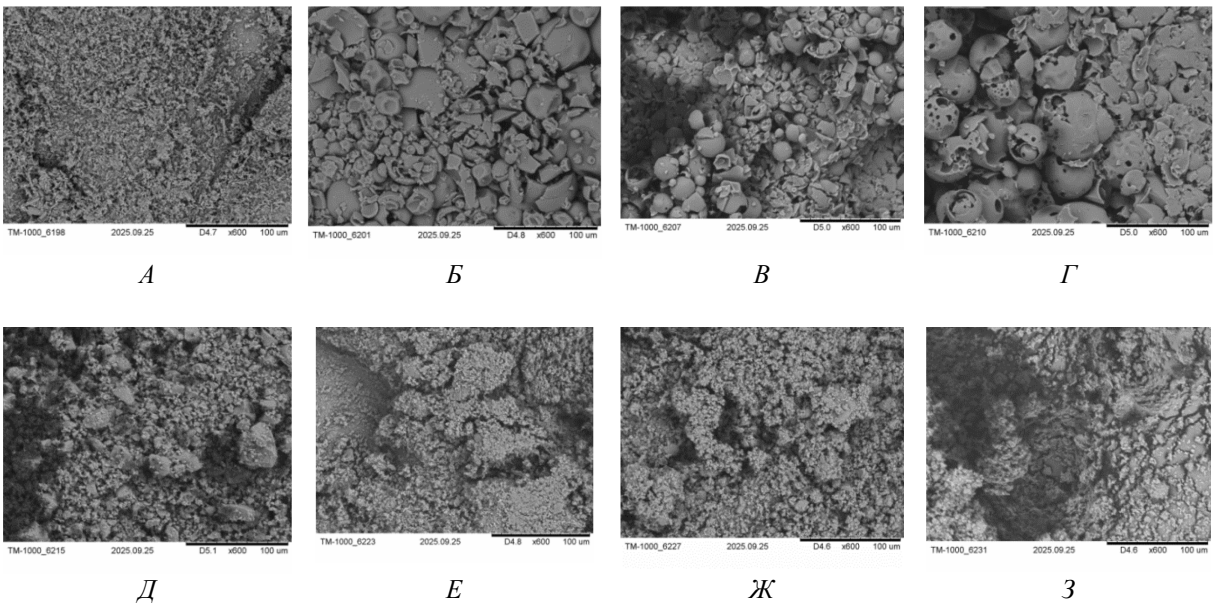
ЯМР-спектроскопия. Был использован метод ^{1}H ЯМР релаксации для доказательства образования межмолекулярных комплексов. ЯМР-спектры ^{1}H регистрировались на спектрометре Bruker AVANCE III 500 (Германия) на частоте 500 МГц при 30 °С. Измерение времен фазовой релаксации T_2 проводилось с использованием стандартной последовательности Кара-Парсела-Мебума-Гилла (CPMG) вида: P1(90°) – (τ – P2(180°) – τ)n – регистрация, где τ = 0.5 ms – фиксированная временная задержка, а n варьировалась от 0 до 2000. Ввиду низкой растворимости кверцетина и его комплексов в воде измерения проводились в 50% растворе CD_3OD в D_2O. Исходные растворы комплексов готовились с концентрацией 1% (10 мг/мл), перемешивались на магнитной мешалке 1 час и центрифугировались для удаления не растворившегося осадка. Погрешность расчета времени поперечной релаксации не превышает 5%.

Результаты и обсуждение

Твердые дисперсии исследуемых композиций. СЭМ была использована для изучения изменений морфологии частиц после механохимической обработки (рис. 1). Исходный КВ состоит из продолговатых частиц 1–5 мкм, что позволяет предположить, что КВ представлял собой кристаллическую фазу. Морфология частиц других вспомогательных веществ обусловлена технологией получения конечного продукта – процессом выделения сухих продуктов. Так, сферические частицы характерны для распылительной сушки. Частицы неправильной формы – для испарительной сушки на горячей поверхности. Однако в случае образцов, подвергнутых механохимической обработке, первоначальная форма исходных веществ исчезала, и было невозможно различить отдельные компоненты, а в основном это были агрегаты из очень мелких частиц. Наиболее заметным является то, что указанные агрегаты имеют аморфную твердофазную структуру, что, возможно, приводит к молекулярному распределению молекул КВ в избытке твердого наполнителя – вспомогательных веществ, образуя твердые растворы и межмолекулярные комплексы в твердом состоянии.

Исследование изменений растворимости кверцетина из его механохимически полученных твердых дисперсий приведены в таблице 1.

В большинстве композиций наблюдается повышение водорастворимости кверцетина. Растворимость КВ из композиций с арабиногалактаном не увеличивается. Возможным объяснением этого факта является пониженная растворимость самого межмолекулярного комплекса КВ-АГ. Однако межмолекулярное взаимодействие этих веществ проявляется при ЯМР-исследовании.



А *Б* *В* *Г*

Д *Е* *Ж* *З*

Рис. 1. Электронные микрофотографии исходных веществ и полученных твердых дисперсий. Масштабы приведены на фотографиях. *А* – КВ, *Б* – АГ, *В* – Na_2ГК, *Г* – ГП-ЦД, *Д* – ТД КВ с АГ(1/10 вес.), *Е* – ТД КВ с Na_2ГК (1/10 вес.), *Ж* – ТД КВ с ГП-ЦД (1/1 мол.), *З* – ТД КВ с ГП-ЦД (1/2 мол.)

Таблица 1. Изменение растворимости КВ из механохимически полученных ТД

Комплексообразователь	Соотношение КВ/ комплексообразователь	Концентрация КВ, мг/л	Увеличение растворимости КВ, разы	Сохранность КВ, %
КВ исходный		5.7		
Na_2ГК	1/10 по массе	96.6	17	99
АГ	1/10 по массе	3.2	–	99
ГП-ЦД	1/1 по молям	49.1	9	100
	1/2 по молям	102.9	18	100

ЯМР-спектроскопия растворов супрамолекулярных комплексов кверцетина. Известно, что времена спин-спиновой релаксации магнитных ядер молекул в растворе очень чувствительны к межмолекулярному взаимодействию и к диффузионной подвижности молекул. Это обусловлено изменением времени вращательной переориентации молекул τ_c в комплексе, которое оценивается по формуле Стокса-Эйнштейна-Дебая: $\tau_c = 4\pi a^3\eta/3kT$. При попадании молекулы внутрь комплекса времена релаксации протонов существенно сокращаются из-за замедления диффузионной и вращательной подвижности. Поэтому нами был использован метод ^{1}H ЯМР релаксации для доказательства образования межмолекулярных комплексов.

В работе измерялись времена релаксации ароматических протонов, принадлежащих двум фрагментам молекулы кверцетина (рис. 2). Для доказательства образования межмолекулярных комплексов КВ мы сравнили времена релаксации T_2 протонов исходного кверцетина в растворе и в мех-активированных комплексах, полученных при совместной обработке в шаровой мельнице при массовом соотношении исходных компонентов 1 : 10 для комплексов с Na_2ГК и АГ, и 1 : 2 для комплексов с ГП-ЦД.

В комплексах с Na_2ГК и АГ наблюдалось существенное, в 2–3 раза, уменьшение времени релаксации протонов кверцетина по сравнению с исходным кверцетином (рис. 3). Так, для комплекса КВ-АГ время релаксации уменьшилось с 525 до 305 мсек, а для комплекса КВ с Na_2ГК – с 525 до 195 мсек. Можно ожидать, что в чисто водных растворах стабильность комплексов с Na_2ГК АГ будет значительно выше.

Комплексы с ГП-ЦД демонстрируют значительное уширение сигналов ЯМР КВ (Рис. 2) и сокращение времени релаксации (более чем в 10 раз, рис. 4) протонов 8-Н и 6-Н принадлежащих циклу (А) кверцетина. Это указывает на преимущественное вхождение именно этого фрагмента молекулы в полость циклодекстрина. Расчет времен релаксации T_2 протонов КВ показал, что для протонов 8-Н время релаксации в комплексе уменьшилось с 455 до 32 мсек, то есть в 14 раз. Вместе с тем для протонов цикла (В) КВ время релаксации изменилось с 625 до 145 мсек, то есть только в 4.3 раза.

Исследование устойчивости к окислению кверцетина из его ТД. Стабильность к окислению кверцетина из его супрамолекулярных комплесов исследовалась на примере его взаимодействия с ионами Fe^{3+} в водных растворах. Контроль химической реакции осуществлялся по УФ-спектрам растворов кверцетина и его комплексов. Полное окисление кверцетина происходит в течение часа (рис. 5, 6).

Когда кверцетин находится в комплексе с Na_2ГК и ГП-ЦД, окисление существенно замедляется (рис. 7, 8).

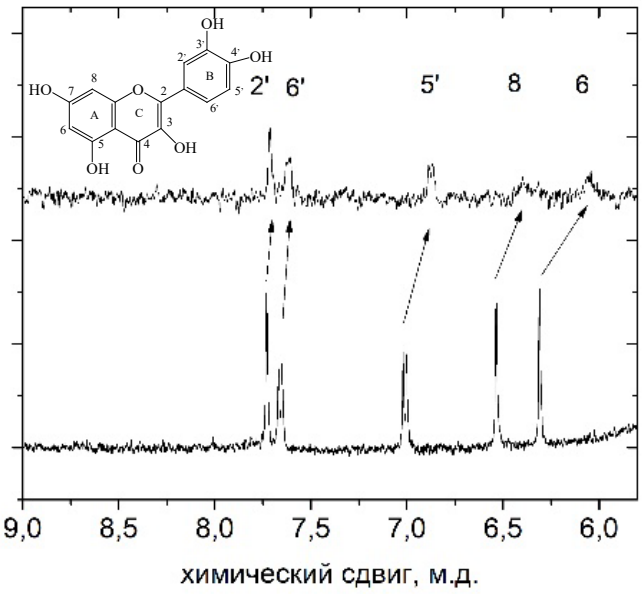


Рис. 2. Фрагменты спектров ^{1}H ЯМР ароматических протонов кверцетина в 50% растворе CD_3OD в D_2O (внизу) и комплекса кверцетина с ГП-ЦД в D_2O (вверху) при температуре 30 °C. Нумерация протонов КВ указана на структурной формуле

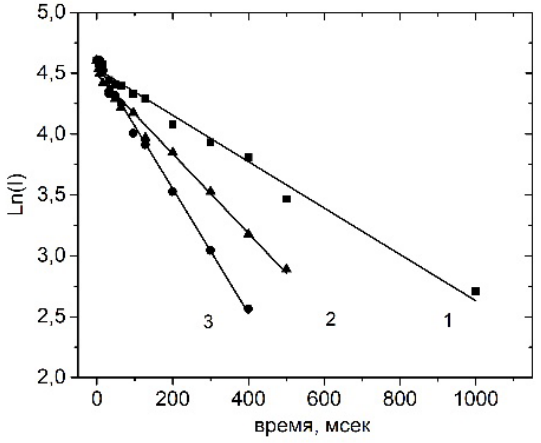


Рис. 3. Зависимости интенсивности сигнала эха в эксперименте CPMG (в логарифмическом масштабе) ароматических протонов 2'-Н КВ от времени в водно-метанольном растворе при температуре 30 °C. (1) КВ; (2) КВ-АГ; (3) КВ-Na_2ГК. Точки – эксперимент, сплошные линии – расчет. Расчетные времена релаксации приведены в тексте. Погрешность расчета не превышает 5%

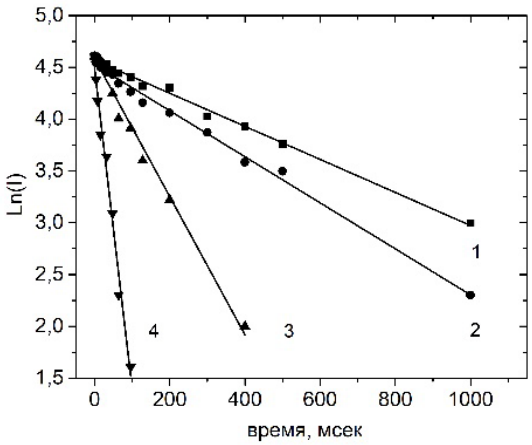


Рис. 4. Зависимости интенсивности сигнала эха в эксперименте CPMG (в логарифмическом масштабе) ароматических протонов 8-Н и 5'-Н КВ в водно-метанольном растворе, и КВ-ГП-ЦД (1 : 2) от времени в водном растворе при температуре 30 °C. (1) 5'-Н КВ; (2) 8-Н КВ; (3) 5'-Н КВ-ГП-ЦД; (4) 8-Н КВ-ГП-ЦД. Точки – эксперимент, сплошные линии – расчет. Расчетные времена релаксации приведены в тексте. Погрешность расчета не превышает 5%

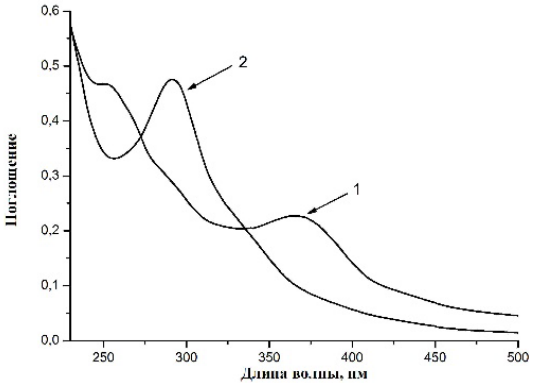


Рис. 5. УФ-спектр продукта окисления КВ ионами Fe^{3+} в системе с чистым КВ. Спектр 1 – нулевая точка, спектр 2 – через 1 ч после начала реакции при комнатной температуре

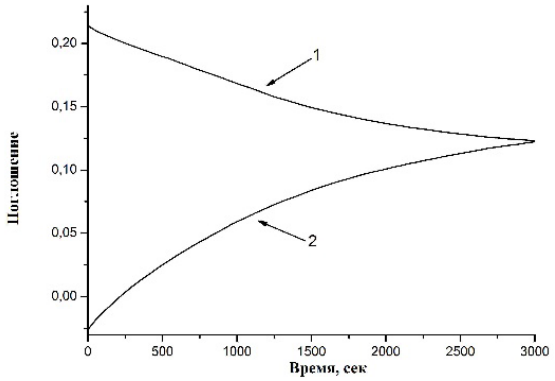


Рис. 6. Изменение поглощения КВ на длине волны 361 нм – кривая 1 и продукта окисления КВ ионами Fe^{3+} на длине волны 291 нм – кривая 2 в системе с чистым КВ

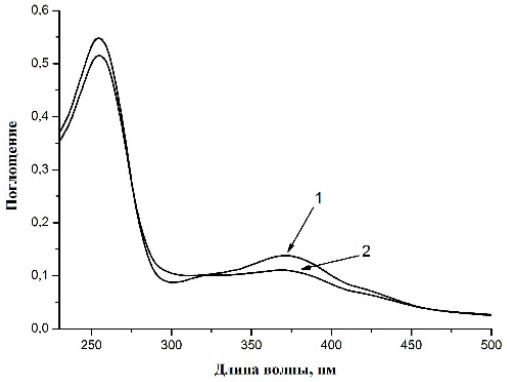


Рис. 7. УФ-спектр продукта окисления КВ ионами Fe^{3+} в системе с механохимически полученным комплексом КВ с Na_2ГК. Спектр 1 – нулевая точка, спектр 2 – через 1 час после начала реакции

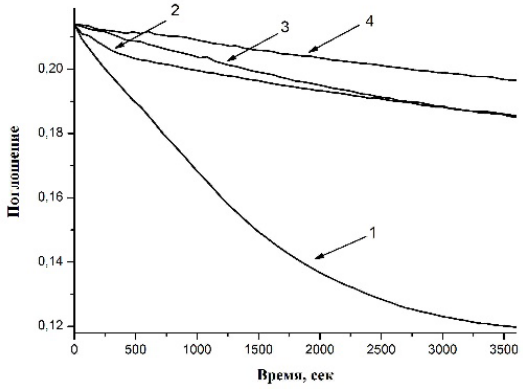


Рис. 8. Изменение поглощения от времени на длине волны 361 нм в реакции окисления КВ ионами Fe^{3+}. Кривая 1 – в системе с чистым КВ, в системе с механохимически полученным комплексом – кривая 2 – КВ с Na_2ГК, 3 – КВ с ГП-ЦД (1/2 мол.), 4 – КВ с ГП-ЦД (1/1 мол.)

Заключение

Проведено получение и исследование свойств твердых дисперсий кверцетина с вспомогательными веществами – комплексообразователями – динатриевой солью глицирризиновой кислоты (Na_2ГК), арабиногалактаном (АГ) и гидроксипропил-бета-циклодекстрином (ГП-ЦД). Физико-химическим механизмом повышения растворимости является включение липофильных молекул флавоноида кверцетина в супрамолекулярные структуры – мицеллы и межмолекулярные комплексы. Методом ^{1}H ЯМР-релаксации получено доказательство включения кверцетина в супрамолекулярные образования – межмолекулярные комплексы и мицеллы, образованные выбранными вспомогательными веществами. Также показано значительное повышение устойчивости к окислению кверцетина из его супрамолекулярных образований.

Таким образом, показана возможность улучшения параметров усвояемости *in vitro* кверцетина из твердых лекарственных форм и БАД за счет повышения его растворимости и устойчивости к пре-системному окислительному метаболизму в ЖКТ. Обосновано создание БАД и лекарственных средств повышенного биологического действия.

Финансирование
Работа выполнена в рамках государственного задания ИХТТМ СО РАН (проект № 121032500061-7) и ИХКГ СО РАН (FWGF-2021-0003).

Конфликт интересов
Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ
Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы предоставите соответствующие ссылки на автора(ов), источник и Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. Новосибирск, 2007. 232 с.
2. Ullah A., Munir S., Badshah S.L., Khan N., Ghani L., Poulson B.G., Emwas A.H., Jaremko M. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent // Molecules. 2020. Vol. 25, no. 22. 5243. https://doi.org/10.3390/molecules25225243.
3. Panche A.N., Diwan A.D., Chandra S.R. Flavonoids: an overview // J. Nutr. Sci. 2016. Vol. 5. 47. https://doi.org/10.1017/jns.2016.41.
4. Kelly G.S. Quercetin. Monograph // Altern Med Rev. 2011. Vol. 16(2). Pp. 172–194.
5. Yang D., Wang T., Long M., Li P. Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2020. 8825387. https://doi.org/10.1155/2020/8825387.
6. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5280343, Quercetin. URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin.
7. Frent O.-D., Stefan L., Morgovan C.M., Duteanu N., Dejeu I.L., Marian E., Vicas L., Manole F.A. Quercetin – Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol. 25. 12091. https://doi.org/10.3390/ijms252212091.
8. Aghababaei F., Hadidi M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin // Pharmaceuticals. 2023. Vol. 16, no. 7. 1020. https://doi.org/10.3390/ph16071020.
9. Takagi T., Ramachandran Ch., Bermejo M., Yamashita Sh., Yu L.X., Amidon G.L. A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan // Molecular Pharmaceutics. 2006. Vol. 3, no. 6. Pp. 631–646. https://doi.org/10.1021/mp0600182.
10. Tomou E.-M., Papakyriakopoulou P., Saitani E.-M., Valsami G., Pippa N., Skaltsa H. Recent Advances in Nanoformulations for Quercetin Delivery // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15, no. 6. 1656. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061656.
11. Taldaev A., Svotin A.A., Obukhov S.I., Terekhov R.P., Selivanova I.A. Modification of biopharmaceutical parameters of flavonoids: a review // Front. Chem. 2025. Vol. 13. https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1602967.
12. Haskins M.M., Kavanagh O.N., Sanii R., Khorasani S., Chen J.-M., Zhang Zh.-Yu., Dai X.-L., Ren Bo-Y., Lu T.-Bu, Zaworotko M.J. Tuning the Pharmacokinetic Performance of Quercetin by Cocrystallization // Cryst. Growth Des. 2023. Vol. 23. 6059.
13. Wangsawangrung N., Choipang C., Chaiarwut S., Ekabutr P., Suwantong O., Chuysinuan P., Techasakul S., Supaphol P. Quercetin/Hydroxypropyl. Cyclodextrin Inclusion Complex-Loaded Hydrogels for Accelerated Wound Healing // Gels. 2022. Vol. 8. 573. https://doi.org/10.3390/gels8090573.
14. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Lyakhov N.Z. Supramolecular Systems for the Delivery of the Molecules of Medicinal Substances Based on Water-Soluble Plant Metabolites. Physicochemical, Pharmacological Properties and the Features of Mechanochemical Preparation // Chemistry for Sustainable Development. 2019. Vol. 3. 206. https://doi.org/10.15372/KhUR201912.
15. Zhang Q., Xu W., Evseenko V.I., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Selyutina O.Yu., Dushkin A.V., Lyakhov N.Z., Su W. Mechanochemically synthesized supramolecular drug delivery systems // Chemistry for Sustainable Development. 2024. Vol. 3. 697. https://doi.org/10.15372/KhUR2024605.
16. Murota K., Terao J. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism // Arch Biochem Biophys. 2003. Vol. 417, no. 1. Pp. 12–17. https://doi.org/10.1016/s0003-9861(03)00284-4.
17. Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M., Mulla Z.S., El-Hack M.E.A., Taha A.E., Algammal A.M., Elewa Y.H.A. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin // Foods. 2020. Vol. 9. 374.
18. Kumar D., Sharma P.K. Antiinflamm Antiallergy Agents // Med. Chem. 2023. Vol. 22, no. 4. Pp. 230–235. https://doi.org/10.2174/0118715230252770231020060606.
19. Corsini A., Bellosta S., Baetta R., Fumagalli R., Paoletti R., Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins // Pharmcol. Ther. 1999. Vol. 84. 413.

20. Kong R., Zhu X., Meteleva E.S., Chistyachenko Yu.S., Suntsova L.P., Polyakov N.E., Khovstov M.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Yu J., Dushkin A.V., Su W. Enhanced solubility and bioavailability of simvastatin mechanochemically obtained complexes // International journal of pharmaceutics. 2017. Vol. 534. 108.
21. Kong R., Zhu X., Meteleva E.S., Polyakov N.E., Khvostov M.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Dushkin A.V., Su W. Atorvastatin calcium inclusion complexation with polysaccharide arabinogalactan and saponin disodium glycyrrhizate for increasing of solubility and bioavailability // Drug Delivery and Translational Research. 2018. Vol. 8, no. 5. Pp. 1200–1213. https://doi.org/10.1007/s13346-018-0565-x.
22. Сунцова Л.П., Шлотгауэр А.А., Евсеенко В.И., Метелева Е.С., Поляков Н.Э., Душкин А.В. Исследование растворимости и мембранной проницаемости механохимически полученных твердых дисперсий растительных флавоноидов // Химия в интересах устойчивого развития. 2019. №27. С. 193. https://doi.org/10.15372/KhUR2019125.

Поступила в редакцию 7 октября 2025 г.

После переработки 20 октября 2025 г.

Принята к публикации 10 февраля 2026 г.

Meteleva E.S.[1,2], Evseenko V.I.[1], Selyutina O.Yu.[1,3], Polyakov N.E.[1,3], Dushkin A.V.[1,4]* SOLUBILITY, ANTIOXIDANT PROPERTIES AND COMPLEXATION OF QUERCETIN FROM MECHANOCHEMICALLY PRODUCED SOLID DISPERSIONS

[1] Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, st. Kutateladze, 18, Novosibirsk, 630128, Russia, dushkin@solid.nsk.su
[2] Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, st. Timakova, 2, Novosibirsk, 630117, Russia
[3] Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, st. Institutskaya, 3, Novosibirsk, 630090, Russia
[4] Zhejiang University of Technology, 318 Liuhe Rd, Xihu, Hangzhou, Zhejiang, 310023, China

The flavonol quercetin (QQ), both as an aglycone and its diglycoside, rutin, possesses a wide range of beneficial pharmacological properties and is widely used in the production of vitamins and dietary supplements. These preparations are available as solid dosage forms intended for oral administration. A drawback of these preparations is the low bioavailability of quercetin, due to its low solubility, absorption from the gastrointestinal tract (GIT), and presystemic oxidative metabolism. Solid dispersions (SDs) of the flavonol quercetin were obtained mechanochemically with a number of excipients – sodium glycyrrhizate Na_2GA, the plant polysaccharide arabinogalactan (AG) isolated from larch wood, and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-CD) – capable of forming intermolecular complexes or micelles in aqueous solutions. The possibility of significantly increasing quercetin solubility was demonstrated. Dynamic ^{1}H NMR spectroscopy demonstrated the incorporation of quercetin molecules into supramolecular structures of the excipients used. Increased oxidative stability of quercetin in solutions of the obtained SDs, simulating presystemic oxidative metabolism, was also demonstrated. Thus, the possibility of creating more effective pharmaceuticals and dietary supplements based on quercetin is demonstrated.

Keywords: quercetin, mechanochemistry, supramolecular delivery systems, micelles, glycyrrhizic acid, polysaccharides, cyclodextrins, biologically active food supplements.

For citing: Meteleva E.S., Evseenko V.I., Selyutina O.Yu., Polyakov N.E., Dushkin A.V. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2026, no. 3, pp. 116–124. (in Russ.). https://doi.org/10.14258/jcprm.20260317981.

References

1. Korul'kin D.Yu., Abilov Zh.A., Muzychkina R.A., Tolstikov G.A. *Prirodnyye flavonoidy*. [Natural Flavonoids]. Novosibirsk, 2007, 232 p. (in Russ.).
2. Ullah A., Munir S., Badshah S.L., Khan N., Ghani L., Poulson B.G., Emwas A.H., Jaremko M. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 22, 5243. https://doi.org/10.3390/molecules25225243.
3. Panche A.N., Diwan A.D., Chandra S.R. *J. Nutr. Sci*., 2016, vol. 5, 47. https://doi.org/10.1017/jns.2016.41.
4. Kelly G.S. *Altern Med Rev*., 2011, vol. 16(2), pp. 172–194.
5. Yang D., Wang T., Long M., Li P. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 8825387. https://doi.org/10.1155/2020/8825387.
6. *National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5280343, Quercetin*. URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin.

* Corresponding author.

7. Frent O.-D., Stefan L., Morgovan C.M., Duteanu N., Dejeu I.L., Marian E., Vicas L., Manole F.A. *Int. J. Mol. Sci*., 2024, vol. 25, 12091. https://doi.org/10.3390/ijms252212091.
8. Aghababaei F., Hadidi M. *Pharmaceuticals*, 2023, vol. 16, no. 7, 1020. https://doi.org/10.3390/ph16071020.
9. Takagi T., Ramachandran Ch., Bermejo M., Yamashita Sh., Yu L.X., Amidon G.L. *Molecular Pharmaceutics*, 2006, vol. 3, no. 6, pp. 631–646. https://doi.org/10.1021/mp0600182.
10. Tomou E.-M., Papakyriakopoulou P., Saitani E.-M., Valsami G., Pippa N., Skaltsa H. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no. 6, 1656. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061656.
11. Taldaev A., Svotin A.A., Obukhov S.I., Terekhov R.P., Selivanova I.A. *Front. Chem*., 2025, vol. 13. https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1602967.
12. Haskins M.M., Kavanagh O.N., Sanii R., Khorasani S., Chen J.-M., Zhang Zh.-Yu., Dai X.-L., Ren Bo-Y., Lu T.-Bu, Zaworotko M.J. *Cryst. Growth Des*., 2023, vol. 23, 6059
13. Wangsawangrung N., Choipang C., Chaiarwut S., Ekabutr P., Suwantong O., Chuysinuan P., Techasakul S., Supaphol P. *Gels*, 2022, vol. 8, 573. https://doi.org/10.3390/gels8090573.
14. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Lyakhov N.Z. *Chemistry for Sustainable Development*, 2019, vol. 3, 206. https://doi.org/10.15372/KhUR201912.
15. Zhang Q., Xu W., Evseenko V.I., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Selyutina O.Yu., Dushkin A.V., Lyakhov N.Z., Su W. *Chemistry for Sustainable Development*, 2024, vol. 3, 697. https://doi.org/10.15372/KhUR2024605.
16. Murota K., Terao J. *Arch Biochem Biophys*., 2003, vol. 417, no. 1, pp. 12–17. https://doi.org/10.1016/s0003-9861(03)00284-4.
17. Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M., Mulla Z.S., El-Hack M.E.A., Taha A.E., Algammal A.M., Elewa Y.H.A. *Foods*, 2020, vol. 9, 374.
18. Kumar D., Sharma P.K. *Med. Chem*., 2023, vol. 22, no. 4, pp. 230–235. https://doi.org/10.2174/0118715230252770231020060606.
19. Corsini A., Bellosta S., Baetta R., Fumagalli R., Paoletti R., Bernini F. *Pharmcol. Ther*., 1999, vol. 84, 413.
20. Kong R., Zhu X., Meteleva E.S., Chistyachenko Yu.S., Suntsova L.P., Polyakov N.E., Khovstov M.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Yu J., Dushkin A.V., Su W. *International journal of pharmaceutics*, 2017, vol. 534, 108.
21. Kong R., Zhu X., Meteleva E.S., Polyakov N.E., Khvostov M.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Dushkin A.V., Su W. *Drug Delivery and Translational Research*, 2018, vol. 8, no. 5, pp. 1200–1213. https://doi.org/10.1007/s13346-018-0565-x.
22. Suntsova L.P., Shlotgauer A.A., Yevseyenko V.I., Meteleva Ye.S., Polyakov N.E., Dushkin A.V. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*, 2019, no. 27, p. 193. https://doi.org/10.15372/KhUR2019125.

Received October 7, 2025

Revised October 20, 2025

Accepted February 10, 2026

Сведения об авторах

Метелева Елизавета Сергеевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, meteleva@solid.nsc.ru

Евсеенко Вероника Ивановна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, evseenko@solid.nsc.ru

Селютина Ольга Юрьевна – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, gluschenko@kinetics.nsc.ru

Поляков Николай Эдуардович – доктор химических наук, заведующий лабораторией, polyakov@kinetics.nsc.ru

Душкин Александр Валерьевич – доктор химических наук, главный научный сотрудник, dushkin@solid.nsc.ru

Information about authors

Meteleva Elizaveta Sergeevna – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, meteleva@solid.nsc.ru

Evseenko Veronika Ivanovna – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, evseenko@solid.nsc.ru

Selyutina Olga Yuryevna – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, gluschenko@kinetics.nsc.ru

Polyakov Nikolai Eduardovich – Doctor of Chemical Sciences, Head of Laboratory, polyakov@kinetics.nsc.ru

Dushkin Alexander Valeryevich – Doctor of Chemical Sciences, Chief Researcher, dushkin@solid.nsc.ru