

УДК: 615.015:577.164-004.94

DOI 10.52101/9785870191164-2025-1-591

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РУТИНА И КВЕРЦЕТИНА

Городко Е.В., Терлецкая В.А.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

E-mail: gorodkoevv@gmail.com

Аннотация In silico были проанализированы параметры биодоступности рутина и кверцетина на основе их физико-химических свойств. Вещества проверяли на соответствие критериям Мюеге, Липински, Эгана, Вебера и Гоуза. Кверцетин обладает высокой биодоступностью согласно всем анализированным критериям. Рутин не соответствует ни одному из критериев. Кроме того исследуемые соединения не оказывают, основываясь на данных прогнозирования, токсических или других нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: *SwissADME, биодоступность, рутин, кверцетин, фармакокинетика.*

COMPUTER MODELING OF PHARMACOKINETICS OF RUTIN AND QUERCETIN

Gorodko E.V., Terletskaia V.A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

E-mail: gorodkoevv@gmail.com

Abstract In silico bioavailability parameters of rutin and quercetin were analyzed based on their physicochemical properties. The substances were tested against the criteria of Muege, Lipinski, Egan, Weber and Gose. Quercetin has high bioavailability according to all analyzed criteria. Rutin does not fulfill any of the criteria. In addition, the investigational compounds do not have, based on the predicted data, toxic or other undesirable adverse reactions.

Keywords: *SwissADME, bioavailability, rutin, quercetin, pharmacokinetics.*

Введение

Рутин и кверцетин являются составными компонентами различных видов лекарственного растительного сырья [1, 2]. Исследуемые вещества являются полифенольными флавоноидами, участвующими в метаболических процессах и обладающими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [3, 4].

Их фармакологический потенциал существенно ограничен низкой биодоступностью. В литературе описаны различные методы повышения биодоступности рутина и кверцетина (например, химические модификации молекул или применение нанотехнологий), однако сведения об их исходных фармакокинетических параметрах остаются фрагментарными.

Целью настоящего исследования стало определение схожести с лекарством и степени биодоступности рутина и кверцетина при помощи методов in silico. SwissADME – один из возможных инструментов для предварительной оценки исследуемого соединения [5]. Анализ фармакокинетических характеристик флавоноидов позволит получить данные о степени их всасывания, распределения, метаболизма и выведения. Кроме того, впервые будет оценена степень пассивной диффузии.

Материалы и методы

Для определения степени подобия лекарственному средству были использованы пять различных критериев (Липински, Вебера, Эгана, Мюеге и Гоуза). Первое представление о лекарственной близости молекулы получено на основании данных радара биодоступности.

Для прогнозирования пассивной абсорбции в желудочно-кишечном тракте человека и проницаемости через гематоэнцефалический барьер использовали модель BOILED-Egg. Работа с SwissADME позволило понять, является ли химическое вещество субстратом Р-гликопротеина или ингибитором наиболее важных изоформ фермента цитохрома Р450.

Результаты и обсуждение

Определение потенциала соединения в качестве лекарственного средства и прогнозирование его абсорбции при пероральном применении проводится при оценке физико-химических свойств и фармакокинетических характеристик. Для этого кверцетин и рутин были проверены на соответствие критериям Липински, Вебера, Эгана, Муега и Гоуза. Соответствие соединения всем критериям указывает на его потенциально высокую биодоступность при пероральном применении.

Данные о степени соответствия критериям Липински, Вебера, Эгана, Муега и Гоуза мы представили в виде таблиц (табл. 1, 2).

Таблица 1 – Соответствие кверцетина критериям Липински, Вебера, Эгана, Муега, Гоуза

Физико-химические параметры	Критерии Липински		Критерии Вебера		Критерии Муега		Критерии Гоуза		Критерии Эгана	
	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные
Молекулярная масса, г/моль	≤ 500	302,24	–	–	200-600	302,24	160-480	302,24	–	–
Количество вращающихся связей	–	–	≤ 10	8	≤ 15	8	–	–	–	–
Число акцепторов водородных связей	≤ 10	1	–	–	≤ 10	1	–	–	–	–
Число доноров водородных связей	≤ 5	5	–	–	≤ 5	5	–	–	–	–
Log P	≤ 4,15	1,23	–	–	от -2 до 5	1,23	от 0,4 до 5,6	1,23	≤ 5,88	1,23
Молекулярная рефракция	–	–	–	–	–	–	40-130	78,03	–	–
Площадь полярной поверхности (Å ²)	–	–	≤ 140	131,36	≤ 150	131,36	–	–	≤ 131	131,36

Таблица 2 – Соответствие рутина критериям Липински, Вебера, Эгана, Муега, Гоуза

Физико-химические параметры	Критерии Липински		Критерии Вебера		Критерии Муега		Критерии Гоуза		Критерии Эгана	
	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные
Молекулярная масса, г/моль	≤ 500	664,56	–	–	200-600	664,56	160-480	664,56	–	–
Количество вращающихся связей	–	–	≤ 10	6	≤ 15	6	–	–	–	–
Число акцепторов водородных связей	≤ 10	19	–	–	≤ 10	19	–	–	–	–
Число доноров водородных связей	≤ 5	13	–	–	≤ 5	13	–	–	–	–
Log P	$\leq 4,15$	-2,17	–	–	от -2 до 5	-2,17	от 0,4 до 5,6	-2,17	$\leq 5,88$	-2,17
Молекулярная рефракция	–	–	–	–	–	–	40-130	150,52	–	–
Площадь полярной поверхности (Å ²)	–	–	≤ 140	297,12	≤ 150	297,12	–	–	≤ 131	297,12

Рутин не соответствует ни одному из критериев - что определяет его низкую схожесть с лекарственным средством. Кверцетин соответствует критериям Липински, Муега, Гоуза, Вебера и Эгана, что позволяет предположить о высокой биодоступности при пероральном приеме.

Радар химической структуры и биодоступности.

Опираясь на шесть ключевых физико-химических свойств: липофильность (Log P), размер молекулы, площадь полярной поверхности, растворимость (Log S), гибкость молекулы (количество вращающихся связей) и насыщенность (фракция Csp³) для исследуемых соединений были построены радары химической структуры и биодоступности (рис. 1,2).

Нахождение в «розовой» области означает наличие у соединения свойств, обеспечивающих высокую биодоступность при пероральном введении.

Анализ кверцетина выявил, что его липофильность, растворимость (log S), молекулярная масса соединения, площадь полярной поверхности молекулы, количество вращающихся связей находятся в пределах благоприятной области, обозначенной как розовая зона. Однако результат оценки доли углеводов в sp³-гибридизации указывают на существенные отклонения. Их доля в кверцетине составляет 0% , что меньше требуемых 25%.

Рутин по четырём параметрам занимает розовую область, и лишь по двум свойствам (молекулярная масса, площадь полярной поверхности молекулы) имеет отклонения. Молеку-

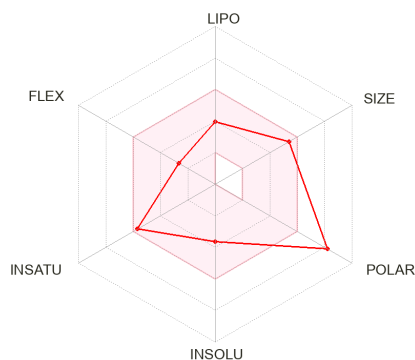


Рисунок 1. Радар биодоступности рутин

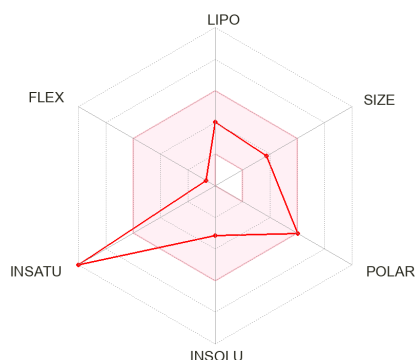


Рисунок 2. Радар биодоступности кверцетина

лярная масса составляет 664,56 г/моль, что не входит в диапазон от 150 до 500 г/моль; площадь полярной поверхности молекулы составляет 297,12 Å², что не входит в диапазон от 20 до 130 Å².

Нами были построены карты абсорбции BOILED-Egg, которые графически демонстрируют вероятность пассивной всасываемости в ЖКТ и пассивного перехода через ГЭБ и дополнены сведением о возможности молекулы связываться с Р-гликопротеином. Белая область свидетельствует о высокой вероятности пассивного всасывания в желудочно-кишечном тракте, а желтая область (желток) - высокой вероятности проникновения в мозг. «Желток» и белая область не являются взаимоисключающими.

Спрогнозировали, что молекула рутин не поглощается в желудочно-кишечном тракте, так как находится за пределами диапазона графика (площадь полярной поверхности (TPSA) 297,12 Å² при верхней границе графика – 180 Å²) (рис. 3).

Кверцетин рассматривается как не всасывающееся, не проникающее в мозг соединение (точка вне «яйца») и PGP- (красная точка), следовательно, он не подвергается активному выведению (рис. 4).

Произвели оценку способности молекул связываться с изоформами цитохрома P450 и Р-гликопротеином. Ингибирование изоформ P450 способно вызвать фармакокинетические взаимодействия между лекарственными средствами, приводящие к токсическим эффектам или другим нежелательным реакциям, связанным со снижением клиренса и накоплением препарата или его метаболитов в организме.

Молекула рутин, согласно результатам прогноза, является субстратом для Р-гликопротеина и не ингибирует ни одну из пяти изоформ цитохрома P450.

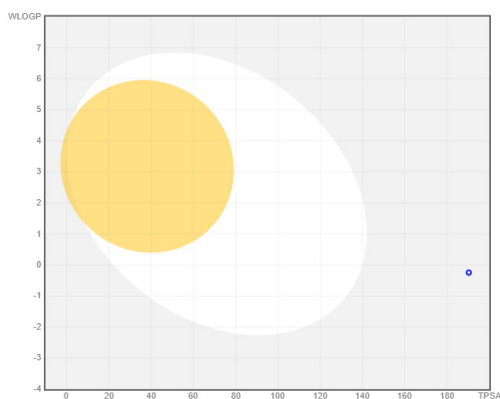


Рисунок 3. Графический вывод для рутина

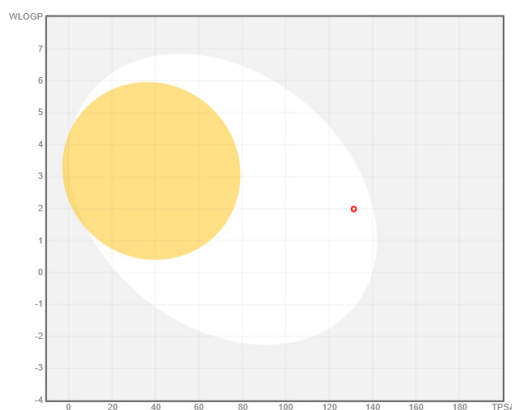


Рисунок 4. Графический вывод для кверцетина

Молекула кверцетина не является субстратом для Р-гликопротеина, пассивно всасывается в желудочно-кишечном тракте и обладает способностью ингибировать три из пяти изоформ фермента цитохрома Р450: СYP1A2, СYP2D6, СYP3A4 (не способна ингибировать СYP2C19, СYP2C9).

Заключение

Анализ соединений *In silico* показал, что рутин по своим физико-химическим свойствам не соответствует критериям Липински, Вебера, Эгана, Мюег и Гоуза. Следовательно, для него характерна низкая биодоступность при пероральном приеме. Кверцетин, в отличие от рутина, соответствует всем вышеназванным критериям, что позволяет предположить о теоретически высокой биодоступности. Рутин, как прогнозируется, обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь вследствие молекулярной массы и площади полярной поверхности молекулы. Кверцетин имеет свойства, которые гарантируют высокую биодоступность при пероральном введении, так как лишь по доли углеводов в *sp*³-гибридизации есть небольшое отклонение от нормы. Кверцетин, в отличие от рутина, пассивно абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Для обоих соединений не характерен переход через гематоэнцефалический барьер. Рутин не оказывает токсических или других нежелательных побочных эффектов из-за отсутствия накопления препарата или его метаболитов (является субстратом для Р-гликопротеина). Кверцетин способен ингибировать три из пяти изоформ цитохрома Р450, что может приводить к накоплению молекулы в организме, вызывая тем самым повышение токсичности.

В ходе исследования мы уточнили и детализировали научную информацию о биодоступности. Впервые указали на то, что биодоступность преимущественно осуществляется методом пассивной диффузии.

Список литературы

1. The Effects of *Lamium garganicum* L. Subsp. *lasioclaudes* (Stapf.) R. Mill Plant Against Fibroblast (U2OS Cell), Acetylcholinesterase, Glutathione S-Transferase: An In Vitro, In Silico Biological Activity Screening Study. / İ. Bozkurt, İ. Sabancilar, Ö. Kiliç [et al.] // Chemistry & Biodiversity. 2025. Vol. 22. DOI: 10.1002;
2. Two new flavonol glycosides from *Lamium amplexicaule* L. and their in vitro free radical scavenging and tyrosinase inhibitory activities. // A. Nugroho , J. Choi, J-H Park [et al.] // Planta medica. 2009. Vol. 75 (4). DOI: 10.1055/s-0028-1112216;
3. Rutin is a potent senomorphic agent to target senescent cells and can improve chemotherapeutic efficacy. // H. Liu, Q.Xu, H. Wufuer [et al.] // Aging Cell. 2024. Vol. 23. DOI: 10.1111/acer.13921;
4. Quercetin and metabolic syndrome: A review. // A. Hosseini , B. Marjan Razavi , M. Banach [et al.] // Phytotherapy Research. 2021 . P.5352-5364. DOI: 10.1002/ptr.7144;
5. Противотуберкулезная активность, молекулярный докинг и параметры биодоступности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]- N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида. / Сечко О.Г.// Рецепт. 2023. Т 26, N 2. С. 249-269.



ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ И
АРОМАТИЧЕСКИХ
РАСТЕНИЙ



Санкт-Петербургский
государственный химико-
фармацевтический
университет



Пермская государственная
фармацевтическая академия

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНЫЙ СИМПОЗИУМ
«ОТ РАСТЕНИЯ ДО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА»**

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ**

Часть I

**«ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ
СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ»**

4-6 ИЮНЯ 2025 ГОДА



НАШИ ПАРТНЁРЫ:



|Ф| ФАРМВИЛАР



AWTech
Advanced Worldwide Technologie



ЭКОлаб



Biolabmix®

Вифитех
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:



научно-производственный журнал

РРЛС

разработка и регистрация
лекарственных средств



Гербариум
Научный журнал

Москва 2025