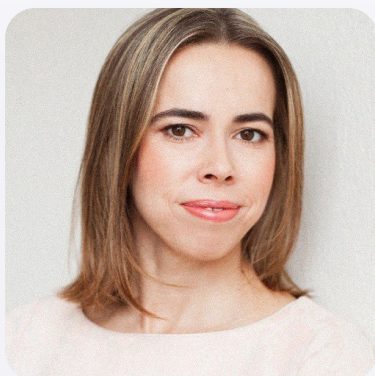


Flavonoid kvertsetiini omadused, toimed, biosaadavus ja ohutus

Flavonoidid on taimset päritolu polüfenoolsed ühendid, millel on leitud inimorganismile mitmeid kasulikke toimeid.¹ Flavonoidid, sealhulgas kvertsetiin, on pälvinud laialdast teaduslikku huvi kui potentsiaalsed ravimite lähtemolekulid.² Kvertsetiin on peamine polüfenoolne flavonoid, mida leidub mitmetes köögiviljades ja puuviljades. Kvertsetiin on fütokemikaal, mida sünteesitakse taimedes bioaktiivse sekundaarse metaboliidina kaitsmaks taime ebasoodsate keskkonnatingimuste eest.³ Kvertsetiinil on mitmeid kasulikke omadusi ja toimeid erinevate terviseprobleemide ennetamisel ja ravi toetamise rakendamisel, kuid selle kliinilist kasutamist piiravad madal biosaadavus ja vähene lahustuvus vees.^{2, 4, 5}

30

FLAVONOID KVERTSETIIN



Kristi Kimber

farmatseut
Papiniidu apteek



Monika Drews

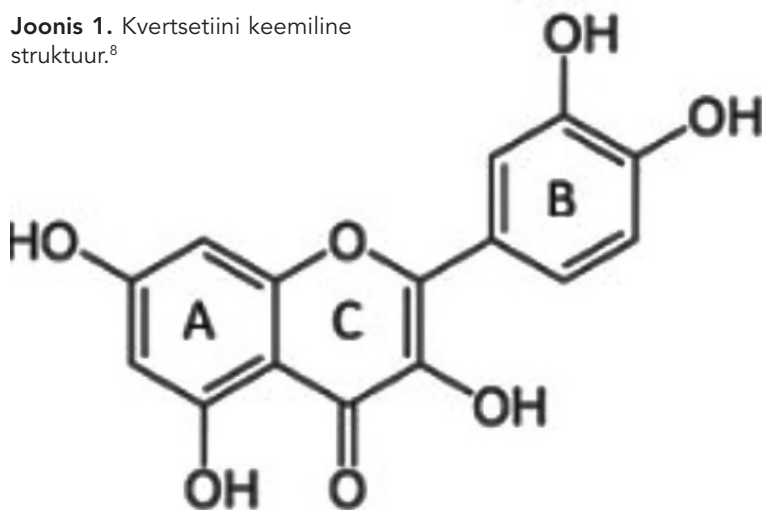
ingliskeelse farmatseudi
õppekava juht
meditsiini tehnilise hariduse
keskus
Tallinna Tervishoiu Kõrgkool

Kvertsetiini keemilised ja füüsikalised omadused

Kvertsetiin on orgaaniline ühend molekulaarvalemiga $C_{15}H_{10}O_7$, ning kuulub taimsete pigmentide rühma, mida nimetatakse flavonoidideks.⁶ Flavonoidid on polüfenoolsed ühendid, mis osalevad taimede pigmentatsiooni kujundamises ning täidavad olulist kaitsefunktsiooni, aidates taimedel toime tulla nii patogeenide kui ka UV-kiirguse negatiivsete mõjudega.^{7, 1}

Flavonoidid jagatakse molekuli keemilise struktuuri alusel kuueks alarühmaks: flavoonid, flavonoolid, flavanoolid, halkoonid, isoflavonoidid ja antotsüanidiinid. Kvertsetiin (3,3',4',5,7-pentahüdroksüflavoon) kuulub flavonoolide klassi, toidus on need kõige levinumad flavonoidid. Kvertsetiini molekul koosneb kahest benseenituumast, mida ühendab heterotsükiline C-ring. Molekulile on iseloomulik viie

Joonis 1. Kvertsetiini keemiline struktuur.⁸



hüdrosüülrühma olemasolu (vt joonis 1), mille tõttu on molekul väga kõrge lipofiilsusega.⁸ Funktsionaalsed hüdrosüülrühmad on olulised bioaktiivsete omaduste seisukohalt, sest need toimivad elektronidoonoritena ning vastutavad vabade radikaalide neutraliseerimise eest.⁹

Kvertsetiini leidub looduses nii lihtainena kui ka kompleksühendina, kus see on seotud teiste molekulidega, näiteks suhkrute, sulfaatide või metüülrühmadega. Looduslikult esineb kvertsetiin peamiselt derivaatidena, enamasti glükosiididel kujul.^{4,8}

Kvertsetiini derivaadid moodustuvad metüleerimise, hüdrosüülimise ja glükosüülimise teel. Kvertsetiin võib eksisteerida konjugeerituna nii süsivesikute, lipiidide, alkoholi kui sulfaatühmaga. Levinuimad kvertsetiini vormid on kvertsetiinglükosiidid, kvertsetiinglükuroniidid, kvertsetiinsulfaat ja metüleeritud kvertsetiin.⁴

Kvertsetiini ainulaadne keemiline struktuur on vastutav tugeva antioksidantse toime eest. Kvertsetiini hüdrosüülrühmad saavad loovutada elektroni või vesinikuatomi, et neutraliseerida vabu radikaale ja peatada ahelreaktsioone.¹⁰

Füüsikalise-keemiliste omaduste järgi on aglükoonidel kujul kvertsetiinil mõru maitse; see on kollane

pulber, mis on vees väga vähesel määral lahustuv ning mille molekulmass on suur – 302,24 g/mol.¹¹

Kvertsetiin lahustub täielikult rasvades ja alkoholis, kuid selle lahustuvus vees on väga madal – ligikaudu 1 µg/mL – ning ka suukaudne biosaadavus on piiratud.² Kvertsetiini struktuur laguneb kõrgetel temperatuuridel kuumutamisel ning selle käigus eraldub teravalõhnalist suitsu ja limaskesti ärritavaid aure.¹²

Kvertsetiini toiduallikad

Flavonoolid on puu- ja köögiviljades kõige olulisem flavonoidide alarühm ning nende hulgas on kvertsetiin inimeste toidus kõige sagedamini esinev flavonool.¹³

Kvertsetiini eri vormid moodustavad 60–75% kogu flavonoidide tarbimisest.¹⁴

Inimorganismis kvertsetiini ei sünteesita³, seda leidub laialdaselt puu- ja köögiviljades (vt tabel 1). Suuri kvertsetiinisaldusi on vähestes toiduainetes, näiteks kapparis, sibulas ja spinatis, samas kui väiksemaid koguseid esineb paljudes puu- ja köögiviljades.^{1, 6, 9, 11, 15} Kvertsetiini saadakse toiduga peamiselt sibulast, õuntest ja teest.⁶

Enamasti jääb peamiselt puu- ja köögiviljadest pärineva kvertsetiini päevane tarbimine toiduga hinnanguliselt vahemikku 5–100 mg

päevas. Kvertsetiinirikaste toitude nagu õuna või sibula rohke tarbimine võib kaasa tuua kuni 500 mg kvertsetiini päevase tarbimise.³

Enamikus kliinilistes uuringutes kasutatakse kvertsetiini 500–1000 mg päevas jagatud annustena.^{3, 16}

Kuigi kvertsetiini leidub paljudes toiduainetes, on selle tarbimine tavapärasel dieedil siiski madal. Selle põhjuseks võib olla vähene mahetoodete tarbimine või kvertsetiiniainete toitumise eelistamine.¹⁶

KVERTSETIINI FARMAKOLOOGILISED TOIMED

Antioksidantne toime

Kvertsetiin on kõige tugevam flavonoidne antioksidant, mis kaitseb organismi vabade radikaalide eest.¹⁷

Kvertsetiinile annab tugeva antioksidantse toime fenoolsete hüdrosüülrühmade ja kaksiksidemete olemasolu, mistõttu on see võimeline siduma vabu radikaale ning neid kahjutuks muutma. Lisaks pärsib kvertsetiin lipiidide peroksüdatsiooni ja kelaadib prooksidantseid metallioone (nt Fe²⁺ ja Cu²⁺), mis katalüüsivad reaktiivsete hapnikuühendite (ROS) tekkimist.⁶ Vabad radikaalid võivad kahjustada rakumembraane, valke ja DNA-d, soodustades seeläbi mitmete krooniliste haiguste, sealhulgas neurodegeneratiivsete ja kardiovaskulaarsete haiguste, vähi ning diabeedi arengut.¹⁰ Seega võib kvertsetiini antioksidantne toime olla oluline nii mainitud krooniliste haiguste ennetamisel kui ravi toetamisel.¹³ Kvertsetiini oluline antioksidantne toime seisneb ka selles, et see aktiveerib organismi enda kaitsemehhanisme – näiteks ensüüme superoksiididismutaasi (SOD), katalaasi (CAT) ja glutatioonperoksüdaasi (GPx), mis neutraliseerivad kahjulikke reaktiivseid osakesi. Lisaks soodustab kvertsetiin glutatiooni – peamise raku-sisese veeslahustuva antioksidandi

TOIDU- VÕI JOOGIALLIKAS	KVERTSEIINI SISALDUS (MG/100 G VÕI ML)
Kappar (<i>Capparis spinosa</i>)	180,8
Aedtill (<i>Anethum graveolens</i>)	55,2
Harilik apteegitill (<i>Foeniculum vulgare</i>)	48,8
Sibul (<i>Allium cepa</i>)	45,0
Harilik pune (<i>Origanum vulgare</i>)	42,0
Tšillipipar (<i>Capsicum annum</i>)	32,6
Punane lehtsalat (<i>Lactuca sativa</i>)	30,6
Spinat (<i>Spinacia oleracea</i>)	27,2
Maguskartul (<i>Ipomoea batatas</i>)	16,9
Jõhvikas (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	14,8
Spargel (<i>Asparagus officinalis</i>)	14,0
Goji-mari (<i>Lycium barbarum</i>)	13,6
Ploom (<i>Prunus domestica</i>)	12,5
Murulauk (<i>Allium schoenoprasum</i>)	10,4
Rukola (<i>Eruca sativa</i>)	7,9
Lehtkapsas (<i>Brassica oleracea</i>)	7,7
Mustikas (<i>Vaccinium caesariense</i>)	7,7
Astelpaju (<i>Hippophae rhamnoides</i>)	7,4
Viigimari (<i>Ficus carica</i>)	5,47
Õun (<i>Malus domestica</i>)	5,47
Punane vein (<i>Vinum rubrum</i>)	3,2
Roheline tee (<i>Camellia sinensis</i>)	2,1

Tabel 1. Peamised kvertsetiini toidu- ja joogiallikad, kohandatud.^{9, 15}

– tootmist, mõjutades ensüüme, mis osalevad selle ainevahetuses. Nii aitab kvertsetiin säilitada organis-
mis antioksüdatiivset tasakaalu.^{6, 10} Lisaks süsteemsele toimele on näidatud, et kvertsetiin kaitseb lokaalselt rakke oksüdatiivsete kahjustuste eest. Uuringus suitsetajate punaverelibledega vähendas kvertsetiin sigaretisuitsu põhjustatud membraani lipiidide peroksüdatsiooni, tugevdades erütrotsüütide vastupanuvõimet oksüdatiivsele stressile.¹³

Põletikuvastane toime

Üheks kvertsetiini kõige olulise-
maks farmakoloogiliseks toimeks on võime moduleerida põletikulisi

protsesse.¹³ Kvertsetiin inhibeerib põletikuga seotud ensüümide tsüklooksügenaasi (COX) ja lipoksügenaasi (LOX) aktiivsust, vähendades seeläbi prostaglandiinide ja leukotrieenide sünteesi, mis osalevad põletikulise valu ja turse kujunemises.⁶

Teiseks oluliseks toimemehhanismiks on proinflammatoorsete tsütokiinide peamise transkriptsioonifaktori, tuumafaktor kapp B (NF- κ B) aktiivsuse pärssimine. NF- κ B aktiveerumine suurendab proinflammatoorsete tsütokii-

nide nagu interleukiin-6 (IL-6), interleukiin-1 β (IL-1 β) ja tuumoreinekroosifaktor- α (TNF- α) ekspressiooni. Kvertsetiin inhibeerib NF- κ B aktiveerumist, vähendades seeläbi põletikumediaatorite tootmist ja põletikuprotsessi ulatust.^{11, 18}

Prekliinilistes *in vitro* uuringutes näitas kvertsetiin põletikulise vastuse vahendajate nagu lämmastikoksiidi süntaasi (NO-süntaas), tsüklooksügenaas-2 (COX-2) ja C-reaktiivse valgu (CRP) taseme olulist langust inimese hepatotsüütidest pärinevas rakuliinis.

Kvertsetiinil on kõrge afiinsus basofiilide ja nuumrakkude suhtes, stabiliseerides nende rakumembraane ning takistades põletiku ja allergiliste reaktsioonide eest vastutavate mediaatorite vabanemist.^{10, 14} Kuna kvertsetiin pärssib histamiini ja teiste allergiat soodustavate ainete vabanemist nuumrakkudest, on sellel suur potentsiaal antihistamiinikumina ning astma ja bronhiidi ennetamisel ja ravi toetamisel.¹³

Antiviraalne ja antibakteriaalne toime

Kvertsetiinil on näidatud laia spektriga antiviraalset ja antibakteriaalset toimet. Selle toime ulatub viiruste sisenemise, replikatsiooni ja translatsiooni pärssimisest kuni bakterite membraani ja biofilmi kahjustamiseni.^{11, 18}

Kvertsetiini viirusevastane toime on suunatud viiruspatogeneesi mitmesse etappi. On leitud, et kvertsetiin suudab blokeerida viiruste sisenemise peremeesrakudesse, inhibeerides viiruste seondu-

mist rakupinna retseptoritega ning pärssides viiruse genoomi replikatsiooni ja viirusvalkude sünteesi.^{17,19} Kvertsetiini molekulaarne mehhanism hõlmab viiruse ensüümide nagu neuraminidaasi ja RNA polümeraasi inhibeerimist, samuti viirusvalkude modifitseerimist pärast

on leitud, et kvertsetiin ja selle derivaadid, sealhulgas kvertsetiinaranosiidid ja glükuroniidid, suudavad pärssida SARSCoV-2 sisenemist rakkudesse, pakkudes potentsiaalset abi COVID-19 ennetuses ja ravis.¹⁹

Kvertsetiinil on väljendunud

Kvertsetiin aitab langetada süstoolset ja diastoolset vererõhku, ning see toime on seotud lämmastikoksiidi (NO) sünteesi stimuleerimisega. Kvertsetiini võime soodustada NO vabanemist endoteelist aitab lõõgastada veresoonte silelihaseid.

translatsiooni, mis mõjutab nende aktiivsust või stabiilsust.¹¹

Kvertsetiin pärssib *dengue*- ja C-hepatiidi viiruse replikatsiooni ning samuti on see näidanud tõhusust A-gripiviiruse vastu.³ Lisaks

toime nii grampositiivsete kui gramnegatiivsete bakterite vastu. Selle antibakteriaalne mehhanism hõlmab bakterimembraani läbilaskvuse suurendamist, rakuseina kahjustamist ning bakteriaalsete ensüümide aktiivsuse ja valkude sünteesi pärssimist.^{6,20} Lisaks on kvertsetiin näidanud võimet inhibeerida bakteriaalsete biofilmide teket, mis mängivad olulist rolli krooniliste infektsioonide püsimisel ja antibiootikumiresistentsuses.¹⁸

Kombinatsioonis antibiootikumidega võib kvertsetiin suurendada antibiootikumide efektiivsust. Kvertsetiin tugevdab sulfametoksasooli toimet *S. aureus*'e vastu ning vähendab samaaegselt ravist tingitud kõrvaltoimeid.²¹ Samuti on kvertsetiinil täheldatud sünergilist toimet tetratsükliiniga ravimresistentsete *E. coli* tüvede vastu, suurendades membraani läbilaskvust ja põhjustades bakterirakkude lüüsi.²²

Kardioprotektiivne toime

Flavonoidide, sealhulgas kvertsetiini tarbimist on seostatud südame-veresoonkonna haiguste madalama esinemissageduse

ja kardiovaskulaarse suremuse vähenemisega.¹ Kvertsetiinil on kardioprotektiivne potentsiaal mitmete mehhanismide kaudu, mille hulka kuuluvad antihüpertensiivne, antiaterosklerootiline, antioksidatiivne ja põletikuvastane toime, samuti veresoonte endoteeli funktsiooni parandamine.⁶

Kvertsetiin aitab langetada süstoolset ja diastoolset vererõhku, ning see toime on seotud lämmastikoksiidi (NO) sünteesi stimuleerimisega. Kvertsetiini võime soodustada NO vabanemist endoteelist aitab lõõgastada veresoonte silelihaseid. See mehhanism on oluline endoteeli düsfunktsiooni ennetamisel, mis on ateroskleroosi varajane eeltingimus. Lisaks inhibeerib kvertsetiin angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) aktiivsust, takistades angiotensiini I muundumist angiotensiini II-ks – tugevaks vaso-konstriktoriks ja vererõhu tõstjaks. Seega avaldub kvertsetiini vererõhku langetav toime osaliselt ka RAAS-süsteemi pärssimise kaudu.⁸ Topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus täheldati, et 730 mg kvertsetiini manustamine 12 nädala jooksul alandas oluliselt süstoolset ja diastoolset vererõhku ülekaalulistel ja prehüpertensiivsetel täiskasvanutel.⁷

Samuti on kirjeldatud, et kvertsetiini manustamine vähendab LDL-kolesterooli taset ning parandab HDL/LDL suhet, aidates ennetada lipiidide ladestumist veresoonte seintele ja ateroskleroosi teket.⁸

Potentsiaalne vähivastane toime

Kvertsetiinil on leitud vähivastane toime eri kasvajatüüpide puhul. Mitmed *in vitro* ja *in vivo* uuringud on näidanud, et kvertsetiin mõjutab kasvajakude elutsükli, põhjustades apoptoosi, pärssides proliferatsiooni, blokeerides angiogeneesi ning moduleerides põletikulisi ja onkogeenilisi signaaliradasid.^{18,23}

Kvertsetiini vähivastane toime



avaldu mitme mehhanismi kaudu. See indutseerib mitokondriaalset apoptoosi, aktiveerides proapoptoosilisi valke ja inhibeerides antiapoptoosilisi valke, mis viib kaspaaside kaskaadi aktiveerumiseni ja vähiraku apoptoosini.^{23, 24} Lisaks suudab kvartetsetiin peatada rakutsükli G1/S või G2/M faasis, vähendades tsükliinide ja tsükliin-sõltuvate kinaaside (CDK) ekspressiooni.²⁴

Kvartetsetiin on näidanud tsütotoksilist toimet mitmetes kasvajakude liinides nagu rinnavähk (sh kolmiknegatiivne tüüp), eesnäärme-, kopsu-, käärsoole-, maksavähk ja melanoom.^{16, 18} Rinnavähi mudelites on kvartetsetiin põhjustanud rakutsükli peatumist ning suurendanud proapoptoosiliste geenide ekspressiooni.²⁴

Kvartetsetiinil on oluline roll angiogeneesi inhibeerimisel, mis takistab kasvajaalaste veresoonte moodustumist. Kvartetsetiin vähendab kasvufaktorite, eeskätt vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) produktsiooni kasvajakude poolt ning pärsib VEGF-i retseptorite ekspressiooni.²⁵ Kvartetsetiin moduleerib põletikulisi signaaliradasid, mille krooniline aktivatsioon on seotud kasvajakude arenguga.¹⁸

Uuringutega on näidanud ka kvartetsetiini võime suurendada kasvajakude tundlikkust keemiaravile. Kombinatsioonis doksorubiiniga suurendas kvartetsetiin selle tsütotoksilist toimet, vähendades P-glükoproteiini aktiivsust, mis on seotud multiravimresistentsusega.²⁶ Lisaks on kvartetsetiinil madal toksilisus tervetele rakkudele, mis muudab selle potentsiaalseks vähiravi toetavaks ühendiks. Siiski on vaja täiendavaid kliinilisi uuringuid, et hinnata selle efektiivsust ja ohutust inimestele.¹⁶

Neurodegeneratiivsete haiguste võimalik ennetus ja ravi toetamine

Neurodegeneratiivsed haigused, sealhulgas Alzheimeri tõbi, Parkinsoni tõbi, amüotroofne late-

raalskleroos ja Huntingtoni tõbi, on progresseeruva kuluga seisundid, mida iseloomustab neuronite pöördumatu kahjustus ja surm. Neid haigusi seostatakse mitmete patofüsioloogiliste mehhanismidega nagu oksüdatiivne stress, neuroinflammatsioon, proteostaatilised häired, mitokondriaalne düsfunktsioon ning autofaagia ja neurotransmissiooni defektid.^{10, 27}

Kvartetsetiin on osutunud paljutöotavaks neuroprotektiivseks ühendiks, arvestades selle võimet ületada hematoentsefaalbarjääri ning moduleerida kesknärvisüsteemis mitmeid patoloogilisi protsesse.¹¹ Kvartetsetiin vähendab oksüdatiivset stressi, suurendades antioksidantsete ensüümide nagu superoksiidismutaasi, katalaasi ja glutatiooni peroksüdaasi aktiivsust, ning takistab lipiidide peroksüd-

toimet Alzheimeri tõve korral on seostatud selle võimega moduleerida amüloid-beeta (A β) metabolismi. On näidatud, et kvartetsetiin suurendab A β lagundavate ensüümide nagu neprilüsiini ja insuliini degradeeriva ensüümi (IDE) aktiivsust, vähendades A β ladestumist ning seeläbi tau-agregaatide ja neurofibrillaarsete konglomeraatide teket ajus.⁷ Samuti pärsib kvartetsetiin tau-valgu hüperfosforüülimist, inhibeerides glükogeeni süntaasikinaasi-3 β (GSK-3 β) aktiivsust, mis on seotud neurofibrillaarsete kogumike tekke vähendamisega.²⁷

Metaboolsete haiguste võimalik ennetamine ja ravi toetamine

Kvartetsetiin võib pärssida rasvkoe moodustumist ning olla kasulik rasvumise ennetamisel ja ravi

Kvartetsetiini madal biosaadavus on tingitud halvast vees lahustuvusest, vähenenud imendumisest seedetraktis, ebastabiilsusest maos ja soolestikus, lühikesest poolestusajast, madalast permeaabelsusest, oksüdatiivsest lagunemisest ning ulatuslikust esmasest maksapassaažist.

siooni neuronites.¹⁰

Neuroinflammatsioon on Alzheimeri tõve ja Parkinsoni tõve puhul kesksel kohal ning on leitud, et kvartetsetiin pärsib põletikulisi signaaliradu, sealhulgas NF- κ B ja MAPK kaskaade, vähendades proinflammatoorsete tsütokiinide nagu TNF- α , IL-1 β ja IL-6 ekspressiooni.^{18, 28} Lisaks on kvartetsetiinil inhibeeriv toime atsetüülkoliinesterasaase (AChE), mis suurendab atsetüülkoliini kättesaadavust sünapssides ning võib leevendada Alzheimeri tõve kognitiivseid sümptomeid.³

Kvartetsetiini neuroprotektiivset

toetamisel. Selle toimemehhanism on pleiotroopne, hõlmates glükoosi imendumise pärssimist soolestikus, insuliini sekretsiooni modulleerimist, insuliinitundlikkuse suurendamist ning glükoosi kasutamise tõhustamist perifeersetes kudedes.⁶ Samuti mõjutab kvartetsetiin soodsalt adipotsüütide funktsiooni, vähendades põletikumarkerite nagu TNF- α ja IL-6 ekspressiooni rasvkoes.³

Uuringud on näidanud, et kvartetsetiini tarbimine avaldab positiivset mõju rasvumise ja 2. tüüpi diabeedi ennetamisele ja ravi toetamisele. Diabeediga rottide ja hiirte mude-

lites on kvartsetiin vähendanud veresuhkru taset, säilitanud Langerhansi saarekeste rakufunktsiooni ning suurendanud pankrease β -rakkude arvu. Samades mudelites on täheldatud ka düslipideemia vähenemist, glükoositaseme langust, insuliinitaseme tõusu ja oksüdatiivse stressi vähenemist kvartsetiini manustamisel.^{29, 30} Lisaks pärsib kvartsetiin α -glükosidaasi ja glükoosi transporterite aktiivsust, aeglustades glükoosi imendumist peensoolest.¹⁸ Kvertsetiini nanoemulsioonid vähendasid hiiremudelites oluliselt triglütseriidide ja LDL-kolesterooli taset, suurendasid HDL-kolesterooli ning alandasid vere glükoosisisaldust.^{8, 28}

Kvertsetiin mõjutab ka skeletilihaste ainevahetust. Uuringutes on näidatud, et kvartsetiin vähendab põletikuliste retseptorite ja signaalmolekulide, sealhulgas NF- κ B ja TNF- α aktiivsust skeletilihastes, aidates sellega vältida rasvumisest põhjustatud lihaspõletikke ja sarkopeeniat.⁶ Kvertsetiini regulaarsel manustamisel täheldati ka mitokondrite funktsiooni paranemist ja energiatootmise suurenemist lihaskoes, mis viitab selle potentsiaalile ainevahetuse normaliseerimisel.⁷

Kvertsetiini biosaadavus ja ohutus

Kvertsetiini madal biosaadavus on tingitud halvast vees lahustuvusest, vähenenud imendumisest seedetraktis, ebastabiilsusest maos ja soolestikus, lühikesest poolestusajast, madalast permeaabelsusest, oksüdatiivsest lagunemisest ning ulatuslikust esmasest maksapassaažist. Seetõttu ainult väike osa suu kaudu manustatud kvartsetiinist jõuab süsteemsesse vereringesse oma aktiivsel aglükoonisel kujul ning see piirab kvartsetiini kasutamist farmatseutilise toimeainena meditsiinis. Kvertsetiini biosaadavus jääb vahemikku 0,17–7 μ g/mL, moodustades vähem kui 10% manustatud kogusest.⁷ Kvertsetiini biosaadavus sõltub selle keemilisest struktuurist, päritolust, füüsika-



lis-keemilistest omadustest ning koosmanustamisest teiste ühenditega, näiteks rasvade või pektiiniga⁷, ning imendumise tõhusus tema glükosiidvormidest.³¹ Taimedes esineb kvartsetiin peamiselt veeslahustuvate glükosiididena. Kvertsetiin võib imenduda maos, kuid kõige olulisemaks imendumiskohaks kvartsetiinile ja selle glükosiididele on peensool. Imendumisprotsessi vahendab glükosiidide puhul naatrium-glükoosi kotransporter-1 (SGLT1), samas kui aglükoon imendub passiivse difusiooni teel.³²

Kvertsetiini biosaadavust saab parandada, kui kasutada innovaatilisi ravimite transportimise süsteeme – sealhulgas nanoosakestel põhinevaid ravimkandursüsteeme (nanosuspensioonid, nanoemulsioonid, polümeersed mitsellid, liposoomid, niosoomid jm) ja muid lipiidkandjaid, kvartsetiini komplekseerimist abiainetega (nt fosfolipiidid, tsüklodekstriinid) ning bioaktiivsust suurendavate ainetega koosmanustamist.^{20, 33}

Enamik *in vivo* uuringuid on

näidanud, et kvartsetiin on ohutu ühend ega avalda kantserogeenset toimet.¹⁶ Toiduga saadud kvartsetiin metaboliseerub esmase maksapassaaži käigus peaaegu täielikult soolestikus ja maksas, mistõttu vaba kvartsetiini sisaldus veres on väike ja toksilisuse potentsiaal madal.³

Suurtes annustes kvartsetiini (\geq 1000 mg päevas) mitme kuu vältel manustamine ei ole põhjustanud muutusi seerumi elektrolüütide tasemes, maksa- ega neerufunktsiooni laboratoorsetes näitajates ega hematoloogilistes näitajates.³⁴ Suukaudsete toidulisandite annuste puhul, mis ületasid 1000 mg päevas ja mida manustati kuni kolm kuud, ei ole leitud toksilisuse tunnuseid. Siiski puuduvad andmed kõrgete annuste pikaajalise ohutuse kohta.³

Puuduvad tõendid, et kvartsetiinil oleks teratogeenne mõju embrüonaalsele arengule.⁶ Siiski tuleb raseduse ja imetamise ajal olla kvartsetiini kasutamisega ettevaatlik, kuna selle kasutamise kohta nendel perioodidel pole piisavalt uuringuid. Kuigi otseseid tõendeid

kahjulikkusest pole, soovitatakse rasedatel toidulisandina kvertsetiini mitte tarvitada lähtuvalt ettevaatusprintsibist.³⁵

Kvertsetiin on tugev tsüto-kroom P450 3. perekonna A-alam-perekonna 4. maksaensüümi (CYP3A4) inhibiitor ning seetõttu on prognoositud, et see võib suurendada nende ravimite (nt diltiaseem) kontsentratsiooni veres, mis metaboliseeruvad nimetatud ensüümi kaudu. On leitud, et kvertsetiin seondub konkureerivalt bakteriaalse DNA güraasiga ning seetõttu on selle samaaegne manustamine fluorokinoloonantibiootikumidega vastunäidustatud. Suurim toksilisuse risk tuleneb kvertsetiini suurtes annustes samaaegsel manustamisel digoksiiniga – seetõttu tuleks kvertsetiini kasutamist digoksiinravi saavatel patsientidel piirata, kuni on saadaval rohkem teavet sobivate annustamis-koguste kohta.³

KOKKUVÕTE

Kvertsetiin (3,3',4',5,7-pentahüd-roksüflavoon) kuulub flavonoolide klassi ja seda iseloomustab polifenoalne struktuur ja kõrge lipofiilsus. Kvertsetiin on kollast värvi kristalne flavonoid, mis lahustub hästi rasvades ja alkoholis, kuid halvasti vees. Looduses esineb see valdavalt glükosiidsete derivaatidena, mis mõjutavad tema lahustuvust ja biosaadavust. Kvertsetiini peamiseks looduslikeks allikateks on karpurid, sibulad, õunad, marjad ja tee.

Tavaline päevane kvertsetiinikogus toidust jääb vahemikku 5–100 mg. Kvertsetiini keskseimad omadused – antioksüdantne ja põletikuvastane toime – võivad omada potentsiaali kardiovaskulaarsete, neurodegeneratiivsete, kasvajaliste ja metaboolsete haiguste ennetamisel ja ravi toetamisel. Kvertsetiinil on näidatud ka antiviraalne ja antibakteriaalne toime, mis laiendab selle kasutusvõimalusi ka infektsioonide käsitluses.

Kvertsetiinil on madal suukaudne biosaadavus, mida saab parendada kasutades innovaativisi nanotehnoloogilisi ravimkandursüsteeme nagu polümeersed nanopartiklid, mitsellid, liposoomid, niosoomid ja nanoemulsioonid. Kvertsetiini tarbimine on üldiselt ohutu, sealhulgas ka suuremates annustes (≥ 1000 mg päevas) lühiajalisel tarvitamisel. Siiski tuleb olla ettevaatlik samaaegse kasutamise korral ravimitega, mida

metaboliseerib CYP3A4-ensüüm, ning arvestada võimalike koostoimete riskiga, näiteks digoksiini ja teatud antibiootikumidega. Raseduse ja imetamise ajal soovitatakse kvertsetiini vältida, kuna selle ohutuse kohta pole piisavalt kliinilisi uuringuid. 🌱

Kasutatud kirjandus

1. Panche, A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. – *Journal of Nutritional Science* (Vol. 5). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>.
2. Georgiou, N., Kakava, M. G., Routsis, E. A., Petsas, E., Stavridis, N., Freris, C., Zoupanou, N., Moschovou, K., Kiriakidi, S., Mavromoustakos, T. (2023). Quercetin: A Potential Polydynamic Drug. – *Molecules* (Vol. 28, Issue 24). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules28248141>.
3. El-Saber Batiha, G., Beshbishy, A. M., Ikram, M., Mulla, Z. S., Abd El-Hack, M. E., Taha, A. E., Algamal, A. M., Ali Elewa, Y. H. (2020). The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. – *Foods* (Basel, Switzerland), 9(3). <https://doi.org/10.3390/FOODS9030374>.
4. Li, H., Li, M., Fu, J., Ao, H., Wang, W., Wang, X. (2021). Enhancement of oral bioavailability of quercetin by metabolic inhibitory nanosuspensions compared to conventional nanosuspensions. – *Drug Delivery*, 28(1), 1226–1236. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1927244>.
5. Rich, G. T., Buchweitz, M., Winterbone, M. S., Kroon, P. A., & Wilde, P. J. (2017). Towards an understanding of the low bioavailability of quercetin: A study of its interaction with intestinal lipids. *Nutrients*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/nu9020111>.
6. Yang, D., Wang, T., Long, M., & Li, P. (2020). Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8825387>



Kvertsetiin on kollast värvi kristalne flavonoid, mis lahustub hästi rasvades ja alkoholis, kuid halvasti vees. Looduses esineb see valdavalt glükosiidsete derivaatidena, mis mõjutavad tema lahustuvust ja biosaadavust.

7. Frenț, O. D., Stefan, L., Morgovan, C. M., Duteanu, N., Dejeu, I. L., Marian, E., Vicaș, L., Manole, F. (2024). A Systematic Review: Quercetin—Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability. – *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 22). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms252212091>.
8. Papakyriakopoulou, P., Velidakis, N., Khattab, E., Valsami, G., Korakianitis, I., Kadoglou, N. P. E. (2022). Potential Pharmaceutical Applications of Quercetin in Cardiovascular Diseases. – *Pharmaceuticals* (Vol. 15, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph15081019>.
9. Carrillo-Martinez, E. J., Flores-Hernández, F. Y., Salazar-Montes, A. M., Nario-Chaidez, H. F., Hernández-Ortega, L. D. (2024). Quercetin, a Flavonoid with Great Pharmacological Capacity. – *Molecules* (Vol. 29, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules29051000>.
10. Deepika, Maurya, P. K. (2022). Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. – *Molecules* (Vol. 27, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27082498>.
11. Frenț, O. D., Stefan, L., Morgovan, C. M., Duteanu, N., Dejeu, I. L., Marian, E., Vicaș, L., & Manole, F. (2024). A Systematic Review: Quercetin—Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability. – *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 22). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms252212091>.
12. Kumar, R., Vijayalakshmi, S., Nadasabapathi, S. (2017). Health Benefits of Quercetin. – *Defence Life Science Journal*, 2(2), 142. <https://doi.org/10.14429/dlsj.2.11359>.
13. Anand David, A. V., Arulmoli, R., Parasuraman, S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. – *Pharmacognosy Reviews* (Vol. 10, Issue 20, pp. 84–89). Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044>.
14. Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S., Sochor, J. (2016). Quercetin and its anti-allergic immune response. – *Molecules* (Vol. 21, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules21050623>.
15. Dabeek, W. M., Marra, M. V. (2019). Dietary quercetin and kaempferol: Bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans. – *Nutrients* (Vol. 11, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu1102288>.
16. Michala, A. S., Pritsa, A. (2022). Quercetin: A Molecule of Great Biochemical and Clinical Value and Its Beneficial Effect on Diabetes and Cancer. – *Diseases* (Vol. 10, Issue 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diseases10030037>.
17. Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. – *Pharmaceuticals* (Vol. 16, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ph16071020>.
18. Azeem, M., Hanif, M., Mahmood, K., Ameer, N., Chughtai, F. R. S., Abid, U. (2023). An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: a review. – *Polymer Bulletin* (Vol. 80, Issue 1, pp. 241–262). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00289-022-04091-8>.
19. Pierro, F. Di, Derosa, G., Maffioli, P., Bertuccioli, A., Togni, S., Riva, A., Allegrini, P., Khan, A., Khan, S., Khan, B. A., Altaf, N., Zahid, M., Ujjan, I. D., Nigar, R., Khushk, M. I., Phulpoto, M., Lail, A., Devrajani, B. R., Ahmed, S., ... 14 Shifa, P.; (2021). – Possible Therapeutic Effects of Adjuvant Quercetin Supplementation Against Early-Stage COVID19 Infection: A Prospective, Randomized, Controlled, and Open-Label Study. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S318720>.
20. Wang, S., Yao, J., Zhou, B., Yang, J., Chaudry, M. T., Wang, M., Xiao, F., Li, Y., Yin, W. (2018). Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative in vivo and its antibacterial mechanism in vitro. – *Journal of Food Protection*, 81(1), 68–78. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-214>.
21. Sahyon, H. A., Ramadan, E. N. M., & Mashaly, M. M. A. (2019). Synergistic Effect of Quercetin in Combination with Sulfamethoxazole as New Antibacterial Agent: In Vitro and In Vivo Study. – *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53(9), 803–813. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02083-z>.
22. Qu, S., Dai, C., Shen, Z., Tang, Q., Wang, H., Zhai, B., Zhao, L., & Hao, Z. (2019). Mechanism of Synergy Between Tetracycline and Quercetin Against Antibiotic Resistant *Escherichia coli*. – *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02536>.
23. Hashemzaei, M., Far, A. D., Yari, A., Heravi, R. E., Tabrizian, K., Taghdisi, S. M., Sadegh, S. E., Tsarouhas, K., Kouretas, D., Tzanakakis, G., Nikitovic, D., Anisimov, N. Y., Spandidos, D. A., Tsatsakis, A. M., Rezaee, R. (2017). Anticancer and apoptosis inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. – *Oncology Reports*, 38(2), 819–828. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5766>.
24. Nguyen, L. T., Lee, Y. H., Sharma, A. R., Park, J. B., Jagga, S., Sharma, G., Lee, S. S., Nam, J. S. (2017). Quercetin induces apoptosis and cell cycle arrest in triple-negative breast cancer cells through modulation of Foxo3a activity. – *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 21(2), 205–213. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2017.21.2.205>.
25. Uttarawichien, T., Kamnerdnoed, C., Inwisai, T., Suwannalert, P., Sibmooh, N., Payuhakrit, W. (2021). Quercetin inhibits colorectal cancer cells induced-angiogenesis in both colorectal cancer cell and endothelial cell through downregulation of vegf-a/vegr2. – *Scientia Pharmaceutica*, 89(2). <https://doi.org/10.3390/scipharm89020023>.
26. Zhou, H., Yuan, Y., Wang, Z., Ren, Z., Hu, M., Lu, J. K., Gao, H., Pan, C., Zhao, W., Zhu, B. (2023). Co-delivery of doxorubicin and quercetin by Janus hollow silica nanomotors for overcoming multidrug resistance in breast MCF-7/Adr cells. – *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 658, 130654. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.130654>.
27. Chandrasekaran, V., Hediya, T. A., Anand, N., Kendaganna, P. H., Gorantla, V. R., Mahalakshmi, A. M., Ghanekar, R. K., Yang, J., Sakharkar, M. K., Chidambaram, S. B. (2023). Polyphenols, Autophagy and Neurodegenerative Diseases: A Review. – *Biomolecules* (Vol. 13, Issue 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biom13081196>.
29. Alaqeel, N. K., AlSheikh, M. H., Al-Hariri, M. T. (2022). Quercetin Nanoemulsion Ameliorates Neuronal Dysfunction in Experimental Alzheimer's Disease Model. – *Antioxidants*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/antiox11101986>.
30. Refat, M. S., Hamza, R. Z., Adam, A. M. A., Saad, H. A., Gobouri, A. A., Al-Harbi, F. S., AlSalmi, F. A., Althali, T., El-Megharbel, S. M. (2021). Quercetin/Zinc complex and stem cells: A new drug therapy to ameliorate glycometabolic control and pulmonary dysfunction in diabetes mellitus: Structural characterization and genetic studies. – *PLoS ONE*, 16(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246265>.
31. Zu, G., Sun, K., Li, L., Zu, X., Han, T., Huang, H. (2021). Mechanism of quercetin therapeutic targets for Alzheimer disease and type 2 diabetes mellitus. – *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02248-5>.
32. Xiong, F., Zhang, Y., Li, T., Tang, Y., Song, S. Y., Zhou, Q., & Wang, Y. (2024). A detailed overview of quercetin: implications for cell death and liver fibrosis mechanisms. – *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1389179>.
33. Tomou, E. M., Papakyriakopoulou, P., Saitani, E. M., Valsami, G., Pippa, N., Skaltsa, H. (2023). Recent Advances in Nanoformulations for Quercetin Delivery. – *Pharmaceutics* (Vol. 15, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061656>.
34. Khursheed, R., Singh, S. K., Wadhwa, S., Gulati, M., & Awasthi, A. (2020). Enhancing the potential preclinical and clinical benefits of quercetin through novel drug delivery systems. – *Drug Discovery Today*, 25(1), 209–222. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.11.001>.
35. Wang, W., & Wu, W. (2025). Therapeutic Effects of Quercetin on Renal Fibrosis and Injury. – *Integrative Medicine in Nephrology and Andrology*, 12(1). <https://doi.org/10.1097/IMNAD-24-00051>.
36. Andres, S., Pevny, S., Ziegenhagen, R., Bakhiya, N., Schäfer, B., Hirsch-Ernst, K. I., Lampen, A. (2018). Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. – *Molecular Nutrition and Food Research* (Vol. 62, Issue 1). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700447>.