

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

В. С. Роговский, Н. Л. Шимановский, А. И. Матюшин¹

Представлены данные об антигипертензивной и нейротропной активности кверцетина и его производных механизмах их действия. Рассмотрены возможности клинического применения кверцетина и его производных.

Ключевые слова: кверцетин; дигидрокверцетин; флавоноиды; гипертензия; нейропротекторы; антиоксиданты

Кверцетин — флавоноид, обладающий значительной антиоксидантной активностью. Флавоноиды, или биофлавоноиды, являются одним из классов растительных полифенолов, обладающих широким спектром биологического действия и придающих окраску растениям [5]. Соединения были открыты в 30-х годах двадцатого века А. Сент-Дьёрди, который обнаружил, что растительные пигменты, присутствующие в неочищенных препаратах аскорбиновой кислоты, уменьшают хрупкость капилляров и, тем самым, предотвращают кровотечения у больных с геморрагическим васкулитом. Он назвал эти вещества витамином P (от англ. permeability — проницаемость).

Флавоноиды широко распространены в растениях, особенно богаты ими высшие растения. Как правило, кверцетины содержатся в основном в кожуре фруктов и коре деревьев, например, в лиственнице, дубе, винограде, луке, брокколи. По одной из гипотез флавоноиды выполняют в растениях роль защитных веществ, участвуя в предотвращении образования нестабильных радикалов при воздействии УФ-излучения и повышенной температуры [14]. В последнее время показано, что флавоноиды, наиболее распространенным представителем которых является кверцетин, помимо антиоксидантного эффекта,

проявляют противовоспалительный [22], противоаллергический [29], кардиопротекторный [46], антигипертензивный [40], гепатопротекторный [25], антибактериальный [26, 16], противоопухолевый [49], эстрогенный и даже антиэстрогенный эффекты [51]. К сегодняшнему дню накопилось большое количество публикаций, посвященных изучению фармакологической активности кверцетина и его производных, которые невозможно рассмотреть в одном обзоре. Данный обзор посвящен лишь некоторым, хотя и важнейшим эффектам кверцетина — антигипертензивному и нейропротекторному.

Химическая структура и механизмы действия кверцетина

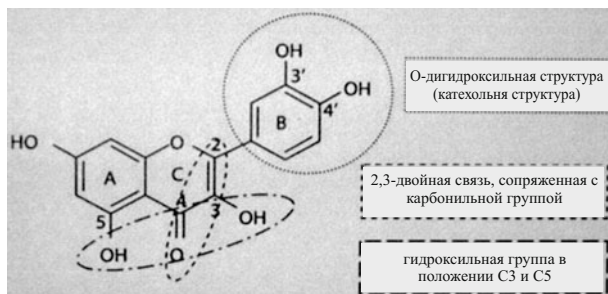
Производные кверцетина по структуре представляют систему фенольных остатков, связанных с различными заместителями (рисунок) [35, 47]. Кверцетин содержит три фенольных кольца и пять гидроксильных групп. Фенольное кольцо, благодаря системе сопряженных двойных связей, легко передает электроны свободным радикалам, превращаясь при этом в фенокси-радикал, который является достаточно стабильным и в дальнейшем продолжении цепи не участвует. Известно, что пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ), к которым можно отнести и соединения из группы кверцетинов, обладают значительной антиоксидантной активностью, реагируя в основном с радикалами ROO• и прерывая цепь окисления. В последнее время синтезировано множество новых производных кверцетина, фармакологическая активность которых интенсивно изучается [6].

Как и другие флавоноиды, кверцетин легко и необратимо окисляется до о-гидрохиноновой формы, которая далее может обратимо окисляться до о-хинона [5]. Последний легко полимеризуется в нерастворимое соединение. Таким образом, кверцетин обладает способностью нейтрализовать свободные радикалы, переводя их в более стабильные соединения.

Окисление флавоноидов катализируется ионами тяжелых металлов и под действием света. Промежуточные формы окисления флавоноидов могут являться токсичными для клеток, и в процессе их взаимопревращения в ряде случаев образуются АФК. Тем не менее флавоноиды считаются одними из наиболее значимых антиоксидантов.

Помимо прямого взаимодействия со свободными радикалами, кверцетины проявляют также способность

¹ Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика РАМН П. В. Сергеева медико-биологического факультета (зав. — чл.-корр. РАМН Н. Л. Шимановский) ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва, 119021, ул. Большая Пироговская, 9а.



Структура кверцетина. Выделены участки молекулы, ответственные за антирадикальную активность флавоноидов [47].

связываться с ионами металлов, в том числе они являются хелаторами ионов железа. Ионы металлов способны инициировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), поэтому, связывая их, производные дигидрокверцетина проявляют опосредованную антиоксидантную активность [20].

Относительная гибкость молекулы кверцетина (возможность вращения одного ароматического кольца вокруг сопряженных двух фенольных колец) и наличие 5 гидроксильных групп, способных образовывать водородные связи, позволяют ей довольно прочно связываться с белковыми макромолекулами и ингибировать ряд ферментов. В частности, кверцетин ингибирует ксантиноксидазу, уменьшая оксидантное повреждение органов и тканей. Концентрация кверцетина, при которой наблюдается 50 % уменьшение активности ксантиноксидазы составляет 7,23 мкМ/л [13]. Ксантиноксидаза осуществляет превращение ксантина в мочевую кислоту. Известно, что ксантиноксидантный путь играет важную роль в окислительном повреждении тканей, так как в процессе работы этого фермента образуется значительное количество активных форм кислорода. Данный процесс особенно значим после ишемии-реперфузии, когда в тканях накапливаются продукты распада пуринов [30].

Кверцетин ингибирует работу кальмодулин-зависимых ферментов, в том числе участвующих в дегрануляции тучных клеток [30, 28].

Являясь антагонистом протеинкиназы С, кверцетин ингибирует дегрануляцию нейтрофильных гранулоцитов, не влияя на их жизнеспособность, а также подавляет образование супероксида и фосфорилирование специфических белков нейтрофильных гранулоцитов. Кроме того, в экспериментах отмечено ингибирующее действие кверцетина на синтез простагландинов в микросомах, активность ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы печени крыс, миелопероксидаз нейтрофильных гранулоцитов человека. Выявлена также способность кверцетина угнетать пролиферацию лимфоцитов [4].

Показано, что кверцетин ингибирует фосфолипазы, катализирующие образование арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов. Помимо этого кверцетин ингибирует ферменты циклооксигеназу и липооксигеназу, блокируя образование метаболитов арахидоновой кислоты [30].

Из последних работ, представляющих интерес, стоит отметить результаты исследования, согласно которому кверцетин блокирует многие эффекты фосфолипазы А₂, содержащейся в яде змеи южно-американский гремушник (*Crotalus durissus terrificus*). Показано, что кверцетин химически модифицирует змеиную фосфолипазу А₂ (зФЛА₂), изменяя вторичную структуру данного белка, предположительно связываясь с двумя участками связывания с помощью водородных, гидрофобных и полярных взаимодействий. Кверцетин ингибирует ферментальную активность зФЛА₂, в том числе антибактериальную активность, способность вызывать агрегацию тромбоцитов и миотоксичность на 40 %. Однако нейротоксичность зФЛА₂ не блокируется кверцетином [15].

Кверцетин обладает способностью значительно ингибировать образование ФНО-альфа [8, 48]. Как известно, ФНО-альфа является одним из основных провоспалительных цитокинов, вовлеченных в патогенез хрониче-

ских воспалительных заболеваний. Известно также, что количество данного медиатора модулируется окислительным стрессом.

Имеются данные о ингибирующем действии кверцетина на моноаминоксидазу типа А, вызывающем небольшое снижение распада катехоламинов [17]. Кверцетин предотвращает опосредованное макрофагами воспаление и инсулинорезистентность адипоцитов человека, о чем свидетельствует уменьшение экспрессии генов воспаления, фосфорилирования JNK (киназы c-Jun) и фактора транскрипции c-Jun, экспрессии протеин-тирозин-фосфатазы-1B, супрессии инсулин-опосредованного захвата глюкозы [38].

Антигипертензивное действие кверцетина

Кверцетин вызывает значимое, устойчивое и дозозависимое снижение артериального давления на большинстве общепринятых моделей гипертензии у крыс [40]. Так, в одной из моделей для индукции гипертензии у крыс использовали ингибитор NO-синтазы L-NAME. Кверцетин (10 мг/кг), вводимый совместно с L-NAME, полностью предотвращал развитие L-NAME-индуцированной гипертензии. В дозе 5 мг/кг кверцетин также показал высокую эффективность, однако, антигипертензивный эффект в этом случае развивался более медленно и стал значительным только после четырех недель введения кверцетина [18].

В другом исследовании кверцетин вводили 14-недельным крысам со спонтанной гипертензией (SHR). SHR (*spontaneously hypertensive rats*) — модель наследственной мультифакторной гипертензии, которая считается сходной с эссенциальной гипертонией человека [40]. Кверцетин, растворявшийся с использованием метилцеллюлозы, введившийся в течение пяти недель внутрь через зонд в дозе 10 мг/кг, вызвал значимое снижение систолического (– 18 %), диастолического (– 23 %) и среднего (– 21 %) артериального давления, а также ЧСС (– 12 %) [33]. Стоит отметить, что результаты некоторых работ по оценке антигипертензивного эффекта кверцетина не согласуются между собой. Так, в эксперименте, при котором крысы SHR получали диету, обогащенную кверцетином (при этом доза кверцетина составляла 130 мг/кг), не отмечено значимого снижения артериального давления [12].

На модели дезоксикортикостерон-ацетатной (ДОКА)-солевой гипертензии у крыс сравнивали антигипертензивный эффект кверцетина и блокатора кальциевых каналов верапамила. Данная модель гипертензии является объемозависимой, запускается введением NaCl и характеризуется супрессией уровня плазменного ренина вследствие повышенной концентрации натрия. В данных условиях некоторые группы антигипертензивных препаратов, такие как блокаторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), показывают низкую эффективность. Кверцетин в дозе 10 мг/кг блокировал развитие ДОКА-солевой гипертензии. Данный эффект сходен с таковым эффектом верапамила в дозе 20 мг/кг [21].

В одном из исследований авторы предприняли попытку изучить механизм антигипертензивного действия кверцетина [34]. Для индукции гипертензии у крыс использовали модель “две почки — один зажим” (2K1C — two-kidney, one-clip), при которой происходит снижение

кровотока к одной из почек. Ишемизированная почка продуцирует ренин, что вызывает повышенное образование ангиотензина II и, следовательно, повышает артериальное давление. Опытным и ложнооперированным крысам внутрь через зонд вводили кверцетин в дозе 10 мг/кг/день. Контрольной группе вводили растворитель. Оценивали систолическое артериальное давление (САД), сосудистый ответ на ацетилхолин и нитропруссид натрия, а также концентрацию в плазме нитратов, нитритов, НАДФН-оксидазную активность и продукцию супероксида. У нормотензивных крыс кверцетин не оказал значимых эффектов. У 2К1С-крыс кверцетин значительно снизил САД, а также восстановил уровень метаболита окиси азота, плазменного нитрита, сниженного после редуцирования кровоснабжения одной из почек. Введение кверцетина не оказало существенного влияния в отношении сосудистого ответа на нитропруссид натрия, но восстановило сосудистый ответ на ацетилхолин. Кверцетин существенно ослабил повышение НАДФН-оксидазной активности и сосудистой продукции супероксида, индуцированное 2К1С гипертензией. Результаты данного исследования свидетельствуют, что антигипертензивное действие кверцетина может быть ассоциировано с увеличением образования NO и, следовательно, с уменьшением тонуса гладких мышц сосудов. Стоит отметить, что следствием антиоксидантной активности кверцетина может являться и снижение скорости деградации NO [34].

Чтобы оценить антигипертензивный эффект кверцетина у пациентов с гипертензией, было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование. Пациенты принимали кверцетин в дозе 730 мг ежедневно в течение 28 дней. У испытуемых с прегипертензией не отмечалось значимого изменения артериального давления, в то время как у пациентов с первой стадией артериальной гипертензии обнаружилось уменьшение систолического, диастолического и среднего артериального давления на 7,5 и 5 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$). В противоположность исследованиям с моделированием гипертензии на крысах, показатели оксидантного стресса, измеренные в плазме и моче пациентов, не изменились под влиянием кверцетина [39]. Стоит отметить, что, согласно данным FDA, количество кверцетина, поступающего в норме с пищей у его интенсивных потребителей составляет 9 мг/кг/день (90-й перцентиль), что примерно соответствует дозе, использованной в данной работе.

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о наличии у кверцетина антигипертензивного эффекта, который может быть связан с повышением уровня окиси азота и снижением НАДФН-оксидазной активности. Кверцетин предотвращает морфологические изменения сосудов, почек и сердца, в том числе левожелудочковую гипертрофию, имеющие место при гипертензии [23, 40].

Механизмы антигипертензивного действия кверцетина остаются до конца не изученными. Они могут быть связаны с его антиоксидантной активностью. Посредством прямого взаимодействия с супероксидным радикалом или же посредством ингибирования ферментных систем, участвующих в синтезе супероксида, кверцетин может увеличивать биодоступность и активность окиси азота [41]. Тот факт, что в исследованиях на доброволь-

цах антигипертензивный эффект не был ассоциирован с изменением показателей оксидантного стресса, может свидетельствовать об иных механизмах антигипертензивного действия кверцетина. В частности, имеются данные о прямом, в том числе эндотелий-независимом, сосудорасширяющем эффекте кверцетина [40, 41]. В любом случае, согласно результатам многих исследований как *in vivo*, так и *in vitro*, кверцетин не оказывает эффекта на ангиотензинпревращающий фермент [40, 36].

Нейротропная активность кверцетина и его производных

Как отмечено выше, соединения из группы кверцетинов, как и многие другие флавоноиды, обладают выраженной антиоксидантной активностью, а также оказывают противовоспалительное действие. Известно, что одними из самых распространенных заболеваний центральной нервной системы являются ишемические расстройства. Во время ишемии усиливается продукция свободных радикалов, что приводит к свободнорадикальному повреждению клеточных мембран и гибели клеток [2, 3]. Антиоксиданты препятствуют этому процессу, проявляя, таким образом, антигипоксическое и нейропротекторное действие. Многочисленные исследования последних лет подтвердили, что кверцетин обладает нейропротекторным действием в условиях ишемии головного мозга, а также при нейродегенеративных заболеваниях.

На модели экспериментального фототромбоза у крыс показано, что внутрибрюшинное введение кверцетина в дозе 7,5 мг/кг через 1 ч после повреждения, каждые 12 часов в течение трех дней снижало увеличенное образование матриксной металлопротеиназы 9, индуцированное ишемией [31]. Известно, что матриксные металлопротеиназы способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, опосредуя, таким образом, истончение межклеточного матрикса, лизис тканей, склерозирование [9]. Постишемическое увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера и отек мозга также были значительно снижены в группе, получавшей кверцетин, по сравнению с контрольной группой [31].

Помимо благоприятных эффектов при острой фокальной ишемии кверцетин купирует последствия хронической ишемии. В одном из исследований проводили моделирование хронической ишемии мозга у крыс путем окклюзии сонных артерий. Внутрибрюшинное введение кверцетина (5 мг/кг) в течение 14 дней улучшило показатели обучаемости и памяти у крыс в водном лабиринте Морриса. В электрофизиологических экспериментах, проведенных в этом же исследовании, обнаружено, что у ишемизированных крыс кверцетин уменьшает ингибирование долговременной потенциации [50]. Известно, что долговременная потенциация (ДП) проявляется в усилении синаптической передачи между нейронами и, по мнению многих ученых, ДП в гиппокампе и в других структурах головного мозга является физиологической основой обучения и памяти. Таким образом, кверцетин способен снижать дефицит обучаемости у крыс, вызванный хронической ишемией.

На мышинной модели болезни Альцгеймера показано, что кверцетин значительно и дозозависимо увеличивает пролиферацию и синаптогенез в нейронах гиппокампа. Известно, что снижение нейронной пролиферации и си-

наптогенеза в гиппокампе является одной из основных причин деменции при болезни Альцгеймера. В данном исследовании установлено, что кверцетин усиливает фосфорилирование фактора транскрипции CREB (cyclic-AMP Response Element Binding Protein) и увеличивает уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor), что может являться механизмом, лежащим в основе увеличения нейронной пролиферации и синаптогенеза в гиппокампе, вызываемых кверцетином [45].

Известно, что при болезни Альцгеймера отмечается нарушение функционирования холинергической системы, что, считается основным элементом патогенеза при данном заболевании. Для экспериментального моделирования холинергического дефицита используют введение блокатора мускариновых холинорецепторов — скополамина. Кверцетин и рутин (гликозидное производное кверцетина), вводимые внутривентрикулярно в дозе 50 мг/кг, предотвращают амнезию, индуцированную введением скополамина [44]. Данный факт является подтверждением терапевтического эффекта кверцетина при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе болезни Альцгеймера.

В другой работе проводили исследование влияния кверцетина и рутина на нарушение пространственной памяти и нейронную гибель, индуцированные экспериментальной повторной ишемией мозга у крыс. Кверцетин и рутин вводили внутривентрикулярно в дозе 50 мг/кг за 30 минут до первой и второй окклюзии общих сонных артерий. Кверцетин и рутин в значительной степени предотвращали нарушения пространственной памяти, фиксируемые в радиальном восьмируковом лабиринте, а также уменьшали гибель нейронов в зоне СА1 гиппокампа [43]. В данной работе флавоноиды вводили до ишемического воздействия, так как, согласно результатам предыдущего исследования этих же авторов, постишемическая терапия кверцетином и его производными, в отличие от преишемической, не оказывает нейропротекторного действия [42]. Однако, как отмечено выше, в работах других авторов постишемическое введение кверцетина снижает увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера и отек мозга [31].

В работах по изучению нейротропных эффектов кверцетина отмечается не только благоприятное действие данного соединения. Так, сообщается, что введение кверцетина внутрь мышам в дозе 40 мг/кг снижает когнитивные показатели животных в поведенческих тестах, а также уменьшает экспрессию фосфорилированной кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (pCaMKII) и фосфорилированного фактора транскрипции pCREB [27]. Стоит отметить, что работ, в которых сообщается о противоположных, благоприятных эффектах кверцетина, существенно больше. Кверцетин в данной работе вводили внутрь, животным с изначально нормальной когнитивной функцией, в то время как в большинстве аналогичных работ применяли его внутривентрикулярное введение животным с нарушенной когнитивной функцией [10].

В исследованиях последних лет особое внимание уделяется действию кверцетина и его производных на когнитивные функции. В одном из исследований у крыс проводили моделирование диабета путем введения стрептозоцина, вещества, токсичного для бета-клеток поджелу-

дочной железы. Наряду с гипергликемией у крыс с экспериментальным диабетом развивались и когнитивные расстройства, фиксируемые при помощи тестирования на приподнятом крестообразном лабиринте и в водном лабиринте Морриса. Кверцетин в дозе 5 – 20 мг/кг, вводимый внутрь, дважды в день в течение 30 дней, предотвращал когнитивные нарушения и изменения уровня глюкозы в крови.

Таким образом, кверцетин обладает выраженной нейротропной, в основном нейропротекторной активностью, которая обусловлена его антиоксидантными и, следовательно, антигипоксическими свойствами. Однако, судя по результатам многочисленных исследований, антиоксидантный эффект кверцетина не является единственным механизмом его нейротропной активности. Кверцетин и его производные также оказывают влияние на ряд процессов в ЦНС, например, модулируют ERK-зависимую (Extracellular signal-Regulated Kinase) долговременную потенциацию.

Многие флавоноиды обладают также способностью связываться с бензодиазепиновым участком ГАМК_A-рецептора, вызывая седативный и противосудорожный эффекты.

Возможности клинического применения кверцетина и его производных

Длительное время кверцетин и его производные применяют для лечения сосудистых заболеваний, в частности, профилактики венозной недостаточности. Так, давно используется троксерутин, полусинтетическое производное рутина. Это один из первых препаратов флебопротекторов, оказывающих выраженное местное противовоспалительное и противоотечное действие.

Сообщается об успешном клиническом применении кверцетина для терапии атрофических язвенных заболеваний, в том числе язв ротовой полости, язвенного гастрита и колита. В одном из исследований кверцетин у пациентов с атрофической язвой ротовой полости показал большую эффективность, чем нестероидный противовоспалительный препарат бензодамина гидрохлорид [24].

Сообщается, что дигидрокверцетин показал хорошие результаты в комплексном лечении гипертонической болезни. В ходе клинических исследований дигидрокверцетина (препарат капилар) обнаружен антигипертензивный эффект данного соединения, а также подтверждены его вазопротекторные свойства [7]. Отмечается также положительный эффект дигидрокверцетина в коррекции метаболических нарушений у больных с атеросклерозом и артериальной гипертензией [1].

Благодаря нейропротекторной активности кверцетин нивелирует ухудшение памяти при ишемических и нейродегенеративных заболеваниях. Отмечается эффективность кверцетина и его производных в терапии болезни Альцгеймера. При данном заболевании кверцетин увеличивает пролиферацию и синаптогенез нейронов гиппокампа [45].

Таким образом, кверцетин и его производные применяют в клинической практике для комплексного лечения сердечно-сосудистых и других заболеваний. Однако следует отметить, что, несмотря на высокую эффективность в комбинированной терапии, как средство монотерапии кверцетин до настоящего времени применяется редко.

Ведутся исследования с целью расширения его клинического использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Бритов, Т. В. Апарина, *Лечащий врач*, № 3, (2006).
2. Ю. А. Владимиров, *Соросовский образовательный журн.*, 6(9), 2 – 9 (2000).
3. Ю. А. Владимиров, *Соросовский образовательный журн.*, 6(12), 13 – 19 (2000).
4. Н. П. Максютин, О. О. Мойбенко, О. М. Пархоменко и др., *Використання нових лікарських форм кверцетину приїємлівих та радіаційних ушкодженнях: Метод. рек.*, Киев, 13 (2000).
5. Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др., *Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты*, Фирма “Слово”, Москва (2006).
6. В. С. Роговский, А. И. Матюшин, Н. Л. Шимановский, и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, 73(9), 39 – 42 (2010).
7. А. Шакула, В. Некрасов, А. Щегольков, и др., *Врач*, № 4, 36 – 39 (2008).
8. B. Aggarwal, *Ann. Rheum. Dis.*, № 59, 6 – 16 (2000).
9. C. Amălinei, ID. Căruntu, SE. Giușcă, RA. Bălan, *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 51(2), 215 – 28 (2010).
10. P. Bhutada, Y. Mundhada, K. Bansod, et al., *Neurobiol. Learn Mem.*, 94(3), 293 – 302 (2010).
11. R. Boly, T. Gras, T. Lamkami, *Int. J. Oncol.*, (2010).
12. J. Carlstrom, J. D. Symons, T. C. Wu, et al., *J. Nutr.*, № 137, 628 – 633 (2007).
13. W. S. Chang, Y. J. Lee, F. J. Leu, et al., *Anticancer Res*, № 13, 2165 – 70 (1993).
14. J. M. Cortell, M. Halbleib, et al., *J. Agric. Food. Chem.*, 53(14), 5798 – 808 (2005).
15. C. A. Cotrim, S. C. de Oliveira, E. B. Diz Filho, et al., *Chem Biol Interact.*, 189(1 – 2), 9 – 16 (2011).
16. T. P. Cushnie, A. J. Lamb, *Int. J. Antimicrob Agents.*, № 26, 343 – 356 (2005).
17. A. Dixon Clarke, R. R. Ramsay, *J. Neural Transm.*, (2010).
18. J. Duarte, R. Jimenez, F. O'Valle, et al., *J. Hypertens*, № 20, 1843 – 1854 (2002).
19. R. L. Edwards, T. Lyon, SE. Litwin, et al., *J. Nutr.*, № 137, 2405 – 2411 (2007).
20. M. Ferrali, C. Signorini, B. Caciotti, et al., *FEBS Lett*, 416(2), 123 – 9 (1997).
21. M. Galisteo, M. F. Garcéa-Saura, R. Jiménez, et al., *Planta Med*, № 70, 334 – 341 (2004).
22. A. Garcia-Lafuente, E. Guillaumon, A. Villares, et al., *Inflamm Res.*, 58(9), 537 – 52 (2009).
23. M. F. García-Saura, M. Galisteo, I. C. Villar, et al., *Mol. Cell Biochem.*, № 270, 147 – 155 (2005).
24. A. A. Hamdy, M. A. Ibrahim, *J. Contemp. Dent. Pract.*, 11(4), (2010).
25. R. Jayaraj, U. Deb, A. S. Bhaskar, et al., *Environ. Toxicol.*, № 22, 472 – 479 (2007).
26. K. W. Jeong, J. Y. Lee, D. I. Kang, et al., *J. Nat. Prod.*, № 72, 719 – 724 (2009).
27. W. Y. Jung, S. J. Park, D. H. Park, et al., *Toxicol. Lett.*, 197(2), 97 – 105 (2010).
28. K. Kandere-Grzybowska, Duraisamy Kempuraj, Jing Cao, et al., *Br. J. Pharmacol.*, 148(2), 208 – 215 (2006).
29. M. Kawai, T. Hirano, S. Higa, et al., *Allergol Int.*, № 56, 113 – 123 (2007).
30. P. Lakhapal, Deepak Kumar Rai, *IJMU*, 2(2), (2007).
31. J. K. Lee, H. J. Kwak, M. S. Piao, *Acta Neurochir.*, (2010).
32. J. T. MacGregor, L. Jurd, *Mutat. Res.*, № 54, 297 – 309 (1978).
33. A. Machha, M. R. Mustafa, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, № 46, 36 – 40 (2005).
34. M. F. Montenegro, E. M. Neto-Neves, C. A. Dias-Junior, et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 382(4), 293 – 301 (2010).
35. J. O. Moskuag, H. Carlson, M. Myhrstad, et al., *Mechanism of Ageing and Development*, 125(4), 315 – 24 (2004).
36. E. M. Neto-Neves, M. F. Montenegro, C. A. Dias-Junior, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 107(4), 825 – 9 (2010).
37. H. Nishino, E. Naito, A. Iwashima, et al., *Gann. Jap. J. Cancer Res.*, 75(4), 311 – 316 (1984).
38. A. Overman, C. C. Chuang, M. McIntosh, *Int. J. Obes. (Lond)*, (2011).
39. F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, *Free Radic Res.*, № 40, 1054 – 1065 (2006).
40. F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, R. Jimenez, et al., *Pharmacol Rep.*, № 61, 67 – 75 (2009).
41. F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, *Mol. Aspects Med.*, 31(6), 478 – 94 (2010).
42. F. Pu, K. Mishima, N. Egashira, et al., *J. Pharmacol. Sci.*, № 94, 393 – 402 (2004).
43. F. Pu, K. Mishima, K. Irie, K. Motohashi, *J. Pharmacol. Sci.*, № 104, 329 – 334 (2007).
44. S. K. Richetti, M. Blank, K. M. Capiotti, et al., *Behav Brain Res.*, 217(1), 10 – 5 (2011).
45. F. Tchanchou, P. N. Lacor, Z. Cao, et al., *J. Alzheimers Dis.*, 18(4), 787 – 98 (2009).
46. J. Terao, Y. Kawai, K. Murota, *Asia Pac J Clin Nutr.*, 17(1), 291 – 293 (2008).
47. J. Terao, *Forum Nutr. Basel*, № 61, 87 – 94 (2009).
48. H. Wajant, F. Henkler, P. Scheurich, *Cell. Signal*, № 13, 389 – 400 (2001).
49. L. Wang, IM. Lee, SM. Zhang, et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, № 89, 905 – 912 (2009).
50. Y. Yao, D. D. Han, T. Zhang, Z. Yang, *Phytother Res*, 24(1), 136 – 40 (2010).
51. D. T. Zava, G. Duwe, *Nutr. Cancer.*, № 27, 31 – 40 (1997).

Поступила 26.03.12

ANTIHYPERTENSIVE AND NEUROPROTECTIVE ACTIVITY OF QUERCETIN AND ITS DERIVATIVES

V. S. Rogovskii, N. L. Shimanovskii, and A. I. Matyushin

Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Medico-Biological Faculty, Pirogov, Russian State Medical University, ul. Bolshaya Pirogovskaya 9a, Moscow, 119021, Russia

Data available in the literature on the pharmacological activity of quercetin and its derivatives, which possess various biological properties including antihypertensive and neurotropic activity, are reviewed. The mechanisms of these effects and results of clinical trials are considered and prospects for the clinical use of quercetin and its derivatives are discussed.

Key words: Quercetin, dihydroquercetin, flavonoids, hypertension, neuroprotection, antioxidants