

# ФЛАВОНОИДЫ ГЛАЗАМИ ФАРМАКОЛОГА. АНТИОКСИДАНТНАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

УДК 615.322 + 615.072  
DOI: 10.17816/RCF1545-13

© Я.Ф. Зверев

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Барнаул

Для цитирования: Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 5–13. doi: 10.17816/RCF1545-13

Поступила в редакцию 10.10.2017

Принята к печати 04.12.2017

## Ключевые слова:

флавоноиды; антиоксидантное, противовоспалительное действие флавоноидов.

## Резюме

Обзор литературы посвящен рассмотрению механизмов антиоксидантного и противовоспалительного действия флавоноидов. При обсуждении антиоксидантного эффекта

подробно рассмотрены механизмы скавенирования реактивных форм кислорода, хелатирования переходных металлов, активации антиоксидантных ферментов. В рассмотрении противовоспалительного действия акцент сделан на воздействии флавоноидов на активность факторов и путей транскрипции, участвующих в формировании воспалительной реакции.

## FLAVONOIDS THROUGH THE EYES OF A PHARMACOLOGIST. ANTIOXIDANT AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES

© Ya.F. Zverev

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

For citation: Zverev YaF. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. antioxidant and anti-inflammatory activities. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4):5-13. doi: 10.17816/RCF1545-13

Received: 10.10.2017

Accepted: 04.12.2017

◆ **Keywords:** flavonoids; antioxidant, anti-inflammatory actions of flavonoids.

◆ **Abstract.** Review discusses the mechanisms of antioxidant and anti-inflammatory actions of flavonoids. In discussing the antioxidant effect detail the mechanisms

of scavenging of reactive oxygen species, the chelation of transition metals, the activation of antioxidant enzymes. In consideration of anti-inflammatory action emphasis on the effects of flavonoids on the activity of the transcription factors and pathways involved in the formation of the inflammatory response.

Интерес к флавоноидам как к антиоксидантным средствам возник в середине 90-х гг. и в значительной степени был обусловлен появлением такого пищевого феномена, как «французский парадокс», который позднее был распространен и на народы других средиземноморских стран [22]. Целый ряд эпидемиологических исследований показал, что у жителей этих стран, несмотря на потребление жирной пищи, зачастую невысокую физическую активность и распространенность курения, особенности питания прямо коррелируют с относительно невысоким процентом сердечно-сосудистых заболеваний и высокой продолжительностью жизни. Изучение диеты людей, населяющих эти страны, показало наличие в их рационе значительного количества разнообразных флаво-

ноидных соединений, главным образом в овощах, фруктах, винограде и красном вине [29, 34, 50, 51, 70, 74]. В последние годы появились основания говорить об аналогичном «азиатском парадоксе», характерном для народов, населяющих Японию и другие страны Юго-Восточной Азии, который обусловлен потреблением рыбы и морепродуктов, а также ряда пищевых продуктов растительного происхождения, в первую очередь сои [66, 87]. При этом принято считать, что наибольшую роль в многообразном влиянии флавоноидов на организм человека играют их антиоксидантные свойства.

Многочисленные исследования, проведенные в основном *in vitro*, показывают, что флавоноиды могут быть отнесены к неферментным антиоксидан-

там, способным прямо или косвенно ослаблять или предупреждать клеточные повреждения, вызываемые свободными радикалами [70]. По предложению авторов цитированной работы, флавоноиды могут осуществлять свой антиоксидантный эффект с помощью следующих механизмов:

- 1) прямого scavенирования реактивных форм кислорода (РФК);
- 2) активации антиоксидантных ферментов организма;
- 3) хелатирования переходных металлов;
- 4) редукции альфа-токоферильных радикалов;
- 5) ингибирования оксидаз;
- 6) ослабления оксидативного стресса, вызываемого оксидом азота и реактивными формами азота (РФА);
- 7) повышения плазменного уровня мочевой кислоты;
- 8) усиления антиоксидантных свойств низкомолекулярных антиоксидантов.

Не отвергая всех перечисленных выше возможностей, остановимся, по нашему мнению, на основных.

Способность ряда флавоноидов «гасить» РФК связана с особенностями их химического строения и обусловлена необходимостью либо отдавать атом водорода, либо выступать в качестве доноров электрона. В результате этих реакций происходит нейтрализация биологической активности свободных радикалов. Сами же антиоксиданты, отдав атом водорода или электрон, приобретают радикальные свойства. Правда, образовавшиеся при этом радикальные молекулы значительно более стабильны в сравнении с нейтрализуемыми радикалами, что делает их взаимодействие с субстратом маловероятным [8, 56, 57]. Высказывается и иная точка зрения, согласно которой образующийся промежуточный феноксильный радикал не стабилен, и одной из особенностей этого соединения является способность к делокализации неспаренного электрона, то есть к его перемещению в ароматическое кольцо с образованием ряда резонансных структур. Так что

образовавшийся радикал может реагировать с другими свободными радикалами [1]. Не исключено, что это обуславливает возникновение у ряда флавоноидов прооксидантных свойств. Существует мнение, согласно которому большое значение имеет механизм отдачи водорода, поскольку процесс переноса электрона требует привлечения более высокой энергии [59]. При этом способность scavенировать свободные радикалы во многом определяется количеством гидроксильных групп и их расположением в молекуле флавоноида. Учитывая изложенное, отметим, что принятый сегодня консенсус относительно связывания флавоноидами свободных радикалов впервые в виде гипотезы был предложен W. Vogs et al. еще в 1990 г. [17] и впоследствии поддержан многими исследователями [20, 52, 54, 69, 70]. Выдвинутая гипотеза включает три основных момента, представленных на рис. 1.

Из рис. 1 следует следующее.

1. Гидроксильные группы 3' и 4', связанные с кольцом В (катехольная структура), являются основной характеристикой флавоноидов, необходимой для «гашения» свободных радикалов. При этом гидроксильные группы именно у В-кольца, очевидно, играют наиболее значимую роль в scavенировании РФК, тогда как аналогичные заместители в кольцах А и С оказывают значительно меньшее антиоксидантное действие [13, 21, 82].
2. Двойная связь 2, 3 в конъюгации с 4-оксо(кетонной)-группой в кольце С обеспечивает делокализацию электрона от кольца В. Делокализация электронов ароматических колец, как известно, стабилизирует образующиеся радикалы (по-видимому, благодаря резонансу), когда флавоноид взаимодействует с РФК [20].
3. Гидроксильные группы, связанные с кольцами А и С в 3, 5 и 7-м положениях, вместе с 4-оксогруппой также повышают антиоксидантную активность флавоноидов, вероятно обеспечивая связывание водорода с оксогруппой [28, 70].

В экспериментах *in vitro* установлено, что именно те флавоноиды, которые обладают всеми отмеченными особенностями химической структуры, отличаются наибольшей способностью гасить свободные радикалы. К таким полифенолам относятся флавонолы кверцетин и мирицетин, а также флаван-3-олы эпикатехина галлат, эпигаллокатехин и особенно эпигаллокатехина галлат. При этом значительное участие в усилении антирадикальной активности принимает гидроксильная группа в положении 3, которая придает дополнительную активность флавонолам и флаван-3-олам [8].

В то же время можно считать установленным, что антиоксидантная активность присуща агликонам, но не гликозилированным или конъюгированным дериватам флавоноидов. По-видимому, такое различие обусловлено тем, что в процессе гликозилирования, глюкуронизации, сульфатирования и метилирования происходит замещение гидроксильных

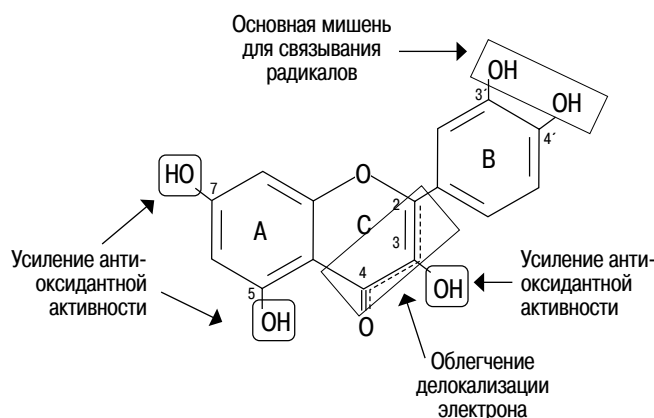
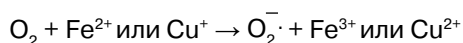


Рис. 1. Основные мишени в молекуле флавоноидов, обеспечивающие связывание свободных радикалов, на примере химической структуры кверцетина (модификация J.B. Bubols et al., 2013)

групп у ароматических колец, ответственных за взаимодействие со свободными радикалами, что, вероятно, снижает антиоксидантную активность [75].

Большое значение в механизме антиоксидантного действия флавоноидов имеет хелатирование металлов переменной валентности. Флавоноиды легко связывают ионы таких переходных металлов, как железо и медь, которые, иницируя перекисное окисление, способствуют образованию свободных радикалов. По мнению многих исследователей, хелатирование металлов является наиболее эффективным путем подавления процессов перекисного окисления флавоноидами [8].

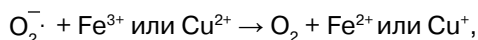
Хорошо известно, что генерация супероксидного радикала  $O_2^-$  происходит под влиянием металл-содержащих NAD(P)H-зависимых оксидаз и цитоплазматической ксантинооксидазы, локализованных во многих клетках. При этом кислород может превращаться в супероксидный радикал по уравнению:



Образовавшийся супероксидный радикал быстро дисмутирует с образованием перекиси водорода  $H_2O_2$ , которая, не будучи свободным радикалом, быстро превращается в самый реактивный из оксидрадикалов — гидроксильный радикал  $HO\cdot$  в соответствии с известной реакцией Фентона:



Исходным материалом для этой же реакции служит избыток железа, превышающий количество  $Fe^{3+}$ , находящееся в связанном состоянии с трансферрином, протеином, транспортирующим железо [39]. Кроме того, супероксидный радикал обеспечивает высвобождение  $Fe^{2+}$  из ферритина и содержащих кластеры железо-сера дегидратаз путем редуцирования  $Fe^{3+}$ , а также способен редуцировать железо или медь в реакции:



поставляя редуцированные ионы переходных металлов для реагирования с  $H_2O_2$  [20, 67].

Индуктируемый ионами переменной валентности оксидативный стресс ведет к массивному повреждению белков, липидов и особенно ядер клеток, где молекулы ДНК координатно связаны с различными переходными металлами. Это вызывает разделение нитей ДНК, повреждение нуклеотидов с последующей злокачественной трансформацией, генные мутации либо апоптоз. При этом наибольшее неблагоприятное воздействие производит иницируемое металлами образование гидроксильного радикала  $HO\cdot$  [38, 40, 42, 64, 67, 68, 74].

Исходя из вышеизложенного, связывание переходных металлов, главным образом железа и меди, катализирующих образование свободных радикалов и за счет этого иницирующих оксидативный стресс, представляет собой важную антиоксидантную стратегию. Поэтому способность флавоноидов

хелатировать металлы переменной валентности оказывается весьма важной.

Сегодня хорошо известно, что многие флавоноиды способны хелатировать переходные металлы, хотя этот механизм менее изучен, чем прямое скавенирование свободных радикалов. Несмотря на существенные различия в хелатирующей способности активности, выявлен ряд общих молекулярных аспектов рассматриваемого эффекта [35, 67]. Интересно, что в этих реакциях задействованы те же компоненты химической структуры (главным образом катехольная структура кольца В), что и при скавенировании свободных радикалов (рис. 2).

1. По-видимому, важную роль играют гидроксильные группы 3' и 4' в кольце В.
2. Отмечается значение гидроксильных групп в положениях 3 и 5 и 4-оксогруппы в кольце С [8, 35, 85].

В качестве доказательства приведенных закономерностей отметим, что при использовании циклической вольтамперометрии флавоноиды лютеолин и кверцетин, содержащие в молекуле катехольный фрагмент, оказались более мощными ингибиторами реакции Фентона, чем байцилеин и нарингенин, в структуре которых этот фрагмент отсутствует [26]. Ведущая роль в связывании железа катехольной группы у кольца В в сравнении с кольцом А была подтверждена и другими исследователями [14, 19, 43]. Роль гидроксильных групп в 3-м и 5-м положениях в комплексе с 4-оксогруппой в процессе хелатирования железа также была продемонстрирована в эксперименте [47]. Из изученных флавоноидов наибольшей способностью хелатировать металлы, по-видимому, обладает кверцетин. Это полифенольное соединение, как и его сульфоновые водорастворимые дериваты, оказалось способным образовывать комплексы не только с железом и медью, но и с другими металлами, в том числе с кадмием и хромом, что позволяет считать кверцетин не только антиоксидантом, но и потенциальным антидотом при интоксикации солями соответствующих металлов [27, 49, 70, 80]. Достаточно высокая антиоксидантная активность была обнаружена также при образовании металлокомплексов у рутина, катехина, нарингенина, морина и ряда других флавоноидов [8].

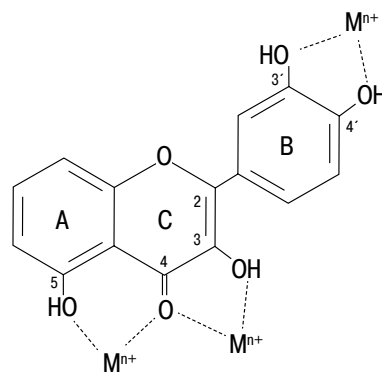


Рис. 2. Предположительные мишени в молекуле флавоноидов для взаимодействия с металлами переменной валентности (по Procházková D. et al., 2011). М — переходный металл

Другим механизмом, обеспечивающим благоприятное воздействие флавоноидов на течение оксидативного стресса, является повышение активности антиоксидантных ферментов, которые, как известно, представляют собой основной фактор защиты от электрофильных токсикантов. В многочисленных экспериментах *in vitro* показана способность этих растительных полифенолов активировать NAD(P)H: хинон оксиредуктазу (NQO1), супероксиддисмутазу (SOD), каталазу (KAT), гемоксигеназу-1 (HO-1), а также три связанных с глутатионом фермента: глутатионпероксидазу (GPx), глутатионредуктазу (GR), глутатион-S-трансферазу (GST). Это обеспечивает наличие у флавоноидов непрямого антиоксидантного эффекта [41]. Такое действие было выявлено у представителей всех подклассов флавоноидов [35, 64, 135, 186]. Четкий антиоксидантный эффект в разнообразных клеточных культурах, экспрессирующих такие антиоксидантные ферменты, как GPx, GR, GST, SOD, KAT, был зафиксирован при использовании кверцетина, катехина, мирицетина, лютеолина, нарингенина, апигенина, тангеретина, генистеина, флавоноидов какао [18, 44, 46, 58, 63, 65].

Сегодня доминирует мнение, согласно которому стимуляция флавоноидами активности антиоксидантных ферментов обусловлена главным образом взаимодействием с таким транскрипционным фактором, как Nrf2. Редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE контролирует внутриклеточный гомеостаз через экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, обеспечивая участие в процессах воспаления, канцерогенеза и защиты от различных стрессовых воздействий, в том числе активных форм кислорода [2–6, 10, 12, 28, 33, 79, 84].

Через вовлечение этого сигнального пути происходит активация экспрессии генов антиоксидантных ферментов за счет взаимодействия транскрипционного фактора Nrf2 с цис-регуляторным антиоксидант-респонсивным элементом (ARE). Цистеиновые остатки, присутствующие в структуре Keap1, по-видимому, функционируют как редокс-сенсоры, а некоторые флавоноиды, возможно, могут химически модифицировать цистеиновые тиолы. Это облегчает диссоциацию Nrf2 от Keap1 и последующую его ядерную транслокацию [31, 41]. Попав в ядро, фактор Nrf2, как установлено, связывается с ARE в промоторном регионе многих генов, в том числе и кодирующих экспрессию антиоксидантных ферментов в некоторых типах клеток и тканей [5, 11, 15, 40, 62, 89]. В экспериментах на нокаутных по Nrf2 мышах была зафиксирована нарушенная индукция детоксицирующих ферментов и редокс-регулирующих протеинов [73].

В то же время нельзя не отметить, что одновременно многие флавоноиды обладают определенной прооксидантной активностью. Не исключено, что эта активность пропорциональна количеству гидро-

ксильных групп в молекулах флавоноидов [23]. Именно наличие гидроксильных групп у ароматических колец, по-видимому, способствует повышенному образованию гидроксильного радикала из перекиси водорода через реакцию Фентона [70]. Кроме того, показано, что ряд флавоноидов способен редуцировать переходные металлы: Fe<sup>3+</sup> в Fe<sup>2+</sup> и Cu<sup>2+</sup> в Cu<sup>+</sup>, что, как известно, обеспечивает поставку редуцированных металлов для последующего взаимодействия с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [33, 68, 76]. Прооксидантные свойства были выявлены у байкалеина, эпигаллокатехина (EGC), эпигаллокатехина галлата (EGCG), кверцетина, морины, мирицетина, катехина и других флавоноидов [67, 71, 77, 88]. Интересно, что одни и те же флавоноиды могут проявлять как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства, что, по-видимому, определяется используемой концентрацией и различными условиями окружающей среды [55, 67, 68, 70, 86, 88].

Как относиться к выявленным прооксидантным свойствам флавоноидов? Этот вопрос остается недостаточно изученным и весьма дискуссионным. При этом высказываемые мнения колеблются от необходимости относиться с осторожностью к использованию больших доз флавоноидов до довольно спокойного отношения к их прооксидантной активности [32, 53, 70]. Нельзя не отметить, что существует точка зрения, согласно которой небольшая степень оксидативного стресса, индуцируемая некоторыми флавоноидами, активирует антиоксидантную защиту организма путем стимулирования экспрессии антиоксидантных ферментов и таким образом усиливает процессы клеточной трансдукции и общей цитопротекции [7, 37, 70].

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ

Наряду с антиоксидантным действием противовоспалительная активность многих флавоноидов хорошо известна на протяжении многих лет. Более того, не вызывает сомнений, что отмеченные эффекты зачастую тесно связаны, поскольку имеют ряд общих патофизиологических механизмов [7]. В последние годы опубликован ряд серьезных монографий и статей обзорного характера, посвященных противовоспалительному действию флавоноидов [1, 8]. Поэтому, не углубляясь в детали, отметим лишь ряд существенных моментов, имеющих, на наш взгляд, большое значение, в контексте рассматриваемой проблемы.

Хорошо известно, что в ответ на повреждение ткани эндотелиальными клетками, лейкоцитами и макрофагами индуцируется высвобождение ряда провоспалительных факторов, которые запускают каскад тканевых реакций. Активируется хемотаксис, повышается проницаемость капилляров, формируется очаг воспаления, в пределах которого осуществ-

вляются фагоцитоз, лизис, апоптоз с последующим восстановлением разрушенной ткани. Важную роль в этом сложном каскаде реакций играют так называемые медиаторы воспаления, к которым относятся разнообразные провоспалительные хемокины и цитокины, такие как фактор некроза опухоли — альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины-1, -6, -8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), РФК, адгезивные молекулы эндотелия (ICAM-1, VCAM-1), интегрины и другие физиологически активные соединения. Эти медиаторы воспаления индуцируют адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, высвобождение протеаз, образование метаболитов арахидоновой кислоты, активацию процесса свертывания крови. Особое значение при этом имеет внутриклеточная трансдукция с активацией факторов и путей транскрипции, таких как NF- $\kappa$ B, Keap1/Nrf2/ARE, MAPK-киназы, определяющих уровень экспрессии провоспалительных генов, обеспечивающих формирование воспалительной реакции [1, 8, 52].

NF- $\kappa$ B представляет собой гетеродимерный комплекс белков, которые находятся в цитоплазме и неактивны, будучи связанными со специфическим ингибиторным белком I $\kappa$ B. В условиях активации комплекса происходит фосфорилирование белка I $\kappa$ B с помощью специфических киназ IKK и последующей протеасомной деградации. Высвободившийся активный NF- $\kappa$ B поступает в ядро клетки, где связывается со специфической таргетной последовательностью ДНК, определяя процесс транскрипции контролируемых генов [2, 45, 86]. Сегодня ясно, что фактор NF- $\kappa$ B играет ключевую и многогранную роль в развитии воспалительной реакции. С одной стороны, будучи стимулированным рядом провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , ИЛ-6 и др., NF- $\kappa$ B активирует образование арахидоновой кислоты с последующим увеличением синтеза простагландинов, тромбоксанов, простаглицлинов и лейкотриенов — активных индукторов воспалительного процесса [8]. Следует подчеркнуть, что эффективность данного каскада обеспечивается активностью таких ферментов, как фосфолипаза A2, циклооксигеназа (ЦОГ) и липоксигеназа (ЛОГ), которые наряду с NF- $\kappa$ B служат многообещающими мишенями для действия флавоноидов. И действительно, показано, что целый ряд флавоноидов ингибирует указанные ферменты, нарушая образование эйкозаноидов и ослабляя тем самым развитие воспалительной реакции [1, 8, 25, 36, 52]. С другой стороны, установлено, что фактор транскрипции NF- $\kappa$ B таргетирует гены хемокинов, цитокинов, иммунных рецепторов, молекул клеточной адгезии, инициирующие мощный провоспалительный эффект [81]. Поэтому способность флавоноидов ингибировать транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B является одним из многообещающих подходов к объяснению механизма противовоспалительного действия этих растительных полифенолов.

Очевидно, нельзя не отметить и возможную роль в развитии воспаления уже упоминавшейся сиг-

нальной системы Keap1/Nrf2/ARE, контролирующей состояние внутреннего гомеостаза посредством регулирования различных этапов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза [3, 9, 61]. Регуляторная роль указанной системы в отношении развития воспалительного процесса четко прослеживается в экспериментах на нокаутных по Nrf2 животных [6]. Не исключено, что противовоспалительное действие различных флавоноидов, в том числе флаванолов, флавонолов, изофлавонов, обусловлено активацией системы Keap1/Nrf2/ARE [3, 79].

Подводя итоги обзора, отметим, что сегодня не вызывает сомнений благоприятное влияние пищевых флавоноидов на организм человека, обусловленное их высокой биологической активностью. В последние десятилетия установлено, что рассмотренными выше видами действия биологическая активность флавоноидов отнюдь не исчерпывается. Кроме антиоксидантного и противовоспалительного эффектов известны такие виды активности, как противоопухолевая, противоишемическая, антигипертензивная, противодиабетическая, противомикробная, противовирусная, антитромбогенная, эстрогенная, нейротропная и др. Это косвенно подтверждается огромным количеством эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы. В то же время существует много проблем, препятствующих как целенаправленному клиническому применению флавоноидов, так и созданию на их основе индивидуальных высокоэффективных лекарственных препаратов. Первая из них определяется особенностями фармакокинетики флавоноидов. Подавляющее большинство выявленных видов фармакологической активности подтверждено в экспериментах *in vitro*, а достигнуть их адекватной концентрации в организме ввиду особенностей метаболизма удается далеко не всегда. К существенному же повышению дозировки большинство клиницистов относится с оправданной настороженностью по причине возможных и пока не установленных побочных эффектов. Кроме того, механизмы их фармакологического действия, учитывая современные подходы к требованиям доказательной медицины, нуждаются в дальнейшем углубленном комплексном изучении. И все же нам близок оптимистический взгляд на перспективу клинического применения флавоноидов, что, кроме выявленного многообразия биологической активности, обусловлено относительной дешевизной получения лекарственных препаратов и большой распространенностью этих пищевых полифенолов в окружающей нас, то есть близкой нам, природе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // Химия растит. сырья. – 2012. – № 4. – С. 61–78. [Azarova OV,

- Galaktionova LP. Flavonoids: anti-inflammatory mechanism of action. *Khimiya rastitel'nogo syrya*. 2012;(4):61-78. (In Russ.)]
2. Герштейн Е.С., Щербачев А.М., Ошкина Н.Е., и др. Ключевые компоненты NF-κB-сигнального пути в опухоли больных раком молочной железы // Вестник ТГУ. – 2013. – Т. 18. – № 6. – С. 3292–3297. [Gerstein ES, Shcherbakov AM, Oshkina NE, et al. Key NF-κB system components in tumors of breast cancer patients. *Vestnik TGU*. 2013;18(6):3292-7. (In Russ.)]
  3. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Ткачев В.О. Редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень. Обзор // Биохимия. – 2013. – Т. 78. – № 1. – С. 27–47. [Zenkov NK, Meshchikova EB, Tkachev VO. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system as a pharmacological target. The review. *Biokhimiya*. 2013;78(1):27-47. (In Russ.)]
  4. Лемза А.Е. Роль сигнальной системы антиоксидант — респонсивный элемент в механизмах модулирования воспаления фенольными антиоксидантами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2014. [Lemza AE. *The role of the signaling system the antioxidant-responsive element in the mechanisms modulating inflammation by phenolic antioxidants*. [dissertation] Novosibirsk; 2014. (In Russ.)]
  5. Лехович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент. Обзор // Биохимия. – 2006. – Т. 71. – № 9. – С. 1183–1198. [Lyakhovich VV, Vavilin VA, Zenkov NK, Meshchikova EB. Active defense under oxidative stress. Antioxidant-responsive element. The review. *Biokhimiya*. 2006;71(9):1183-098. (In Russ.)]
  6. Меньщикова Е.Б., Ткачев В.О., Зенков Н.К. Редокс-чувствительная сигнальная система Nrf2/ARE и ее роль при воспалении // Мол. биол. – 2010. – Т. 44. – № 3. – № 389–404. [Meshchikova EB, Tkachev VO, Zenkov NK. Redox-dependent signaling system Nrf2/ARE in inflammation. *Molekulyarnaya biologiya*. 2010;44(3):389-404. (In Russ.)]
  7. Родионов Г.Г., Хурцилава О.Г., Плужников Н.Н., и др. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство. – СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2012. [Rodionov GG, Khurtsilava OG, Pluzhnikov NN, et al. *Oxidative stress and inflammation: a pathogenetic partnership*. Saint Petersburg: Severo-Zapadnyi gosudarstvennyi meditsinskiy universitet im. I.I. Mechnikova; 2012. (In Russ.)]
  8. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. – Пушкино: Synchrobook, 2013. [Tarakhovskiy YuS, Kim YuA, Abdrasilov BS, Muzafarov E.N. *Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine*. Pushchino: Synchrobook; 2013. (In Russ.)]
  9. Ткачев В.О., Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Механизм работы сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE. Обзор // Биохимия. – 2011. – Т. 76. – № 4. – С. 502–519. [Tkachev VO, Meshchikova EB, Zenkov NK. Mechanism of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system. The review. *Biokhimiya*. 2011;76(4):502-19. (In Russ.)]
  10. Турпаев К.Т. Роль фактора транскрипции AP-1 в интеграции внутриклеточных сигнальных систем // Мол. биол. – 2006. – № 40. – С. 945–961. [Turpaev KT. Role of transcription factor AP-1 in integration of cell signaling systems. *Molekulyarnaya biologiya*. 2006;(40):945-61. (In Russ.)]
  11. Турпаев К.Т. Сигнальная система Keap1-Nrf2. Механизм регуляции и значение для защиты клеток от токсического действия ксенобиотиков и электрофильных соединений. Обзор // Биохимия. – 2013. – Т. 78. – № 2. – С. 147–166. [Turpaev KT. Keap1-Nrf2 signaling pathway: mechanisms of regulation and role in protection of cells against toxicity caused by xenobiotics and electrophiles. The review. *Biokhimiya*. 2013;78(2):147-66. (In Russ.)]
  12. Чечушков А.В., Ткачев В.О., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Участие редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE в дифференцировке и активации Т-лимфоцитов // Сиб. научн. мед. журнал. – 2012. – Т. 32. – № 5. – С. 21–27. [Chechushkov AV, Tkachev VO, Zenkov NK, Meshchikova EB. Redox-sensitive signaling system Keap1/Nrf2/ARE in differentiation and activation of T lymphocytes. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012;32(5):21-7. (In Russ.)]
  13. Amić D, Davidović-Amić D, Bešlo D. SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids. *Curr Med Chem*. 2007;14(7):827-45. doi: 10.2174/092986707780090954.
  14. Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Structure-activity relationships for antioxidant activities of a series of flavonoids in a liposomal system. *Free Rad Biol Med*. 1998;24(9):1355-63. doi: 10.1016/S0891-5849(97)00458-9.
  15. Atia A, Alrawaiq N, Abdullah A. A review of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1); a multifunctional antioxidant enzyme. *J Appl Pharm Sci*. 2014;4(12):118-22. doi: 10.7324/JAPS.2014.41220.
  16. Bhamre S, Sahoo D, Tibshirani R. Gene expression changes induced by genistein in the prostate cancer cell line LNCaP. *Open Prost Cancer J*. 2010;3:86-98. doi: 10.2174/1876822901003010086.
  17. Bors W, Heller W, Michel C, Saran M. Flavonoids as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies. In: Packer I, Glazer A.N., eds. *Methods in Enzymology*. San Diego: Academic Press; 1990;186. P. 343-55.
  18. Breinholt V, Lauridsen ST, Dragsted LD. Differential effects of dietary flavonoids on drug metabolizing and antioxidant enzymes in female rat. *Xenobiotica*. 1999;29(12):1227-40. doi: 10.1080/004982599237903.
  19. Brown JE, Khodr H, Hider RC, Rice-Evans C. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu<sup>2+</sup> ions: Implications for their antioxidant properties. *Biochem J*. 1998;330(Pt3):1173-78. PMID: PMC1219258.
  20. Bubols GB, da Rocha VD, Medina-Remón A, et al. The antioxidant activity of coumarins and flavonoids. *Mini-Rev Med Chem*. 2013;13(3):318-34. doi: 10.2174/1389557511313030002.
  21. Burda S, Oleczek W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *Agric Food Chem*. 2001;49(6):2774-79. doi: 10.1021/jf001413m. Epub. 2001 May 30.

22. Burr ML. Explaining the French paradox. *J R Soc Health*. 1995;115(4):217-19. PMID: 7562866.
23. Cao S, Sofic E, Prior RL. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: Structure — activity relationships. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(5):749-60. doi: 10.1016/S0891-5849(96)00351-6.
24. Chen LF, Greene WC. Shaping the nuclear action of NF-kappaB. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(5):392-401. doi: 10.1038/nrm1368.
25. Chen S. Natural products triggering biological targets — a review of the anti-inflammatory phytochemicals targeting the arachidonic acid pathway in allergy asthma and rheumatoid arthritis. *Curr Drug Targets*. 2011;12(3):288-301. doi: 10.2174/138945011794815347.
26. Cheng IF, Breen K. On the ability of four flavonoids, baicalein, luteolin, naringenin, and quercetin, to suppress the Fenton reaction of the iron-ATP complex. *BioMetals*. 2000;13(1):77-83. PMID: 10831228.
27. Chlebda E, Magdalan J, Merwid-Lad A, et al. Influence of water-soluble flavonoids, quercetin-5'-sulfonic acid sodium salt and morin-5'-sulfonic acid sodium salt, on antioxidant parameters in the subacute cadmium intoxication mouse model. *Exp Toxicol Pathol*. 2010;62(2):105-8. doi: 10.1016/j.etp.2009.02.118. Epub. 2009 Mar 17.
28. Croft KD. The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids. *Ann NY Acad Sci*. 1998;854:435-42. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09922.x.
29. de Lange DW, Verhoef S, Gorter G, et al. Polyphenolic grape extract inhibits platelet activation through PE-CAM-1: An explanation for the French paradox. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(8):1308-14. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00439.x. Epub. 2007 Jun 9.
30. Ding W, Liu Y. Genistein attenuates genioglossus muscle fatigue under chronic intermittent hypoxia by down-regulation of oxidative stress level and up-regulation antioxidant enzyme activity through ERK1/2 signaling pathway. *Oral Dis*. 2011;17(7):677-84. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01822.x. Epub. 2011 Jul 6.
31. Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Cole RN, et al. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap 1 are the sensor regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(18):10908-13. doi: 10.1073/pnas.172398899. Epub. 2002 Aug 22.
32. Elbling L, Weiss RM, Teufelhofer O, et al. Green tea extract and (-)-epigallocatechin-3 gallate, the major tea catechin, exert oxidant but lack antioxidant activities. *FASEB J*. 2005;19(7):807-9. doi: 10.1096/fj.04-2915fje. Epub. 2005 Feb 28.
33. Flohe L, Brigelius-Flohé R, Saliou C, et al. Redox regulation of NF-kappa B activation. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(6):1115-26. doi: 10.1016/S0891-5849(96)00501-1.
34. Galinski CN, Zwicker JI, Kennedy DR. Revisiting the mechanistic basis of the French Paradox: Red wine inhibits the activity of protein disulfide isomerase *in vitro*. *Thromb Res*. 2016;137:169-173. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.003. Epub. 2015 Nov 7.
35. Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza PI, Fraga CG. Antioxidant actions of flavonoids: Thermodynamic and kinetic analysis. *Arch Biochem Biophys*. 2010;501(1):23-30. doi: 10.1016/j.abb.2010.04.005. Epub. 2010 Apr 11.
36. Garcia-Lafuente A, Guillaumon E, Villares A, et al. Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res*. 2009;58(9):537-52. doi: 10.1007/s00011-009-0037-3. Epub. 2009 Apr 21.
37. Halliwell B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and *in vivo* studies? *Arch Biochem Biophys*. 2008;476(2):107-12. doi: 10.1016/j.abb.2008.01.028. Epub. 2008 Feb 7.
38. Henle ES, Han Z, Tang N, et al. Sequence-specific DNA cleavage by Fe2+-mediated Fenton reaction has possible biological implications. *J Biol Chem*. 1999;274(2):962-71. doi: 10.1074/jbc.274.2.962. Epub. 1999 Jan 8.
39. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: Regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24-38. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.028.
40. Hoffmann ME, Mello-Filho AC, Meneghini R. Correlation between cytotoxic effect of hydrogen peroxide and yield of DNA strand breaks in cells of different species. *Biochim Biophys Acta*. 1984;781(3):234-8. PMID: 6704399.
41. Hu M-L. Dietary polyphenols as antioxidants and anticancer agents: More questions than answers. *Chang Gung Med J*. 2011;34(5):449-60. PMID: 22035889.
42. Imlay JA, Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science*. 1988;240(4857):1302-9. doi: 10.1126/science.3287616. Epub. 1988 Jun 3.
43. Jovanovic SV, Steenken S, Hara Y, Simic MG. Reduction potentials of flavonoid and model phenoxyl radicals. Which ring in flavonoids is responsible for antioxidant activity? *J Chem Soc Perkin Transactions*. 1996;2(11):2497-2504. doi: 10.1039/P29960002497.
44. Jung UJ, Kim HJ, Lee JS, et al. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects. *Clin Nutr*. 2003;22(6):561-8. doi: 10.1016/S0261-5614(03)00059-1.
45. Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappa B system: A treasure trove drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(1):17-26. doi: 10.1038/nrd1279.
46. Khan SG, Katiyar SK, Agarwal R, Mukhtar H. Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice: Possible role of cancer chemoprevention. *Cancer Res*. 1992;52(14):4050-2. Published July 1992.
47. Khokhar S, Apenten R.K.O. Iron binding characteristics of phenolic compounds: Some tentative structure-activity relations. *Food Chem*. 2003;81(1):133-40. doi: 10.1016/S0308-8146(02)00394-1.
48. Kobayashi T, Ohta T, Yamamoto M. Unique function of the Nrf2-Keap1 pathway in the inducible expression of antioxidant and detoxifying enzymes. *Methods Enzymol*. 2004;378:273-86. doi: 10.1016/S0076-6879(04)78021-0.
49. Kopacz M, Kuźniar A. Complexes of cadmium (II), mercury (II), and lead (II) with quercetin-5'-sulfonic acid (QSA). *Pol J Chem*. 2003;77:1777-86.
50. Lachman J, Sulc M. Antioxidants and antioxidant activity of red and white wines affected by winemaking and other extrinsic and intrinsic factors. In: O'Byrne P. ed. Red wine

- and health. New York: Nova Science Publishers; 2009. P. 91-141.
51. Lachman J, Sulc M, Schilla M. Comparison of the total antioxidant status of Bohemian wines during the wine-making process. *Food Chem.* 2007;103(3):802-7. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.09.024.
  52. Lago JHG, Toledo-Arruda AC, Mernak M, et al. Structure-activity association of flavonoids in lung diseases. *Molecules.* 2014;19(3):3570-95. doi: 10.3390/molecules19033570.
  53. Lambert JD, Sang S, Yang CS. Possible controversy over dietary polyphenols: Benefits vs risks. *Chem Res Toxicol.* 2007;20(4):583-5. doi: 10.1021/tx7000515.
  54. Landete JM. Updated knowledge about polyphenols: Functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52(10):936-48. doi: 10.1080/10408398.2010.513779.
  55. Laughton MJ, Halliwell B, Evans PJ, Hoult JR. Antioxidant and pro-oxidant actions of the plant phenolics quercetin, gossypol and myricetin: Effects of lipid peroxidation, hydroxyl radical generation and bleomycin-dependent damage to DNA. *Biochem Pharmacol.* 1989;38(17):2859-64. PMID: 2476132.
  56. Leopoldini M, Marino T, Russo N, Toscano M. Antioxidant properties of phenolic compounds: H-atom versus electron transfer. *J Phys Chem A.* 2004;108(22):4916-22. doi: 10.1021/jp037247d.
  57. Leopoldini M, Russo N, Toscano M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chem.* 2011;125(2):288-306. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.08.012.
  58. Leung HWC, Kuo CL, Yang WH, et al. Antioxidant enzymes activity involvement in luteolin-induced human lung squamous carcinoma CH27 cell apoptosis. *Eur J Pharmacol.* 2006;534(1-3):12-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.01.021. Epub. 2006 Feb 15.
  59. Li AN, Li S, Zhang YJ, et al. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients.* 2014;6(12):6020-47. doi: 10.3390/nu6126020.
  60. Lionetto MG, Giordano ME, Calisi A, et al. Effect of the daily ingestion of a purified anthocyanin extract from grape skin on rat serum antioxidant capacity. *Physiol Res.* 2011;60(4):637-45. PMID: 21574762. Epub. 2011 May 16.
  61. Magesh S, Chen Y, Hu L. Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents. *Med Res Rev.* 2012;32(4):687-726. doi: 10.1002/med.21257. Epub. 2012 May 1.
  62. Malloy MT, McIntosh DJ, Walters TS, et al. Trafficking of the transcription factor Nrf2 to promyelocytic leukemia-nuclear bodies implications for degradation of NRF2 in the nucleus. *J Biol Chem.* 2013;288(20):14569-83. doi: 10.1074/jbc.M112.437392. Epub. 2013 Mar 29.
  63. Martin MÁ, Serrano ABG, Ramos S, et al. Cocoa flavonoids up-regulate antioxidant enzyme activity via the ERK1/2 pathway to protect against oxidative stress-induced apoptosis in HepG2 cells. *J Nutr Biochem.* 2010;21(3):196-205. doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.10.009. Epub. 2009 Feb 5.
  64. Mello-Filho AC, Meneghini R. Iron is the intracellular metal involved in the production of DNA damage by oxygen radicals. *Mutat Res.* 1991;251(1):109-13. doi: 10.1016/0027-5107(91)90220-1.
  65. Nagata H, Takekoshi S, Takagi T, Honma T, Watanabe K. Antioxidative action of flavonoids, quercetin and catechin, mediated by the activation of glutathione peroxidase. *Tohoku J Exp Clin Med.* 1999;24(1):1-11. PMID: 10530620.
  66. Nagura J, Iso H, Watanabe Y, Maruyama K, et al. Fruit, vegetable and bean intake and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The JACC Study. *Br J Nutr.* 2009;102(2):285-92. doi: 10.1017/S0007114508143586. Epub. 2009 Jan 13.
  67. Perron NR, Brumaghim JL. A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochem Biophys.* 2009;53(2):75-100. doi: 10.1007/s12013-009-9043-x.
  68. Perron NR, García CR, Pinzón JR, et al. Antioxidant and pro-oxidant effects of polyphenol compounds on copper-mediated DNA damage. *J Inorg Biochem.* 2011;105(5):745-53. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2011.02.009. Epub. 2011 Feb 26.
  69. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod.* 2000;63(7):1035-42. doi: 10.1021/np9904509. Epub. 2000 May 27.
  70. Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia.* 2011;82(4):513-23. doi: 10.1016/j.fitote.2011.01.018. Epub. 2011 Jan 28.
  71. Puppo A. Effect of flavonoids on hydroxyl radical formation by Fenton-type reactions: Influence of the iron chelator. *Phytochemistry.* 1992;31(1):85-88. doi: 10.1016/0031-9422(91)83011-9.
  72. Rai P, Wemmer DE, Linn S. Preferential binding and structural distortion by Fe<sup>2+</sup> at RGGG-containing DNA sequences correlates with enhanced oxidative cleavage at such sequences. *Nucl Acid Res.* 2005;33(2):497-510. doi: 10.1093/nar/gki192.
  73. Ramos S. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *J Nutr Biochem.* 2007;18(7):427-42. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.004. Epub. 2007 Feb 23.
  74. Ramos-Gomez M, Kwak MK, Dolan PM, et al. Sensitivity of carcinogenesis in increased and chemoprotective efficacy of enzyme inducers is lost in nrf2 transcription factor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(6):3410-15. doi: 10.1073/pnas.051618798.
  75. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992;339(8808):1523-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)91277-F. Epub. 1992 Jun 20.
  76. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med.* 1996;20(7):933-56. doi: 10.1016/0891-5849(95)02227-9.
  77. Ryan P, Hynes MJ. The kinetics and mechanisms of the complex formation and antioxidant behaviour of the polyphenols EGCg and ECG with iron (III). *J Inorg Biochem.* 2007;101(4):585-93. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2006.12.001. Epub. 2006 Dec 12.



78. Schweigert N, Zehnder AJB, Eggen RIL. Clinical properties of catechol and their molecular modes of toxic action in cells, from microorganisms to mammals. *Envir Microbiol.* 2001;3(2):81-91. doi: 10.1046/j.1462-2920.2001.00176.x.
79. Shih PH, Yeh CT, Yen GC. Anthocyanins induce activation of phase II enzymes through the antioxidant response element pathway against oxidative stress-induced apoptosis. *J Agric Food Chem.* 2007;55(23):9427-35. doi: 10.1021/jf071933i. Epub. 2007 Oct 13.
80. Surh YJ. NF-kappa B and Nrf2 as potential chemopreventive targets of some anti-inflammatory and antioxidative phytonutrients with anti-inflammatory and antioxidative activities. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(Suppl 1):269-72. PMID: 18296353.
81. Szelag A, Magdalan J, Kopacz M, et al. Assessment of efficacy of quercetin-5'-sulfonic acid sodium salt in the treatment of acute chromium poisoning: Experimental studies. *Pol J Pharmacol.* 2003;55(6):1097-1103. PMID: 14730106.
82. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: A key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2001;107(1):7-11. doi: 10.1172/JCI11830.
83. Taubert D, Breitenbach T, Lazar A, et al. Reaction rate constants of superoxide scavenging by plant antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 2003;35(12):1599-1607. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.09.005.
84. Tusi SK, Ansari N, Amini M, et al. Attenuation of NF-kappaB and activation of Nrf2 signaling by 1,2,4-triazine derivatives, protects neuron-like PC12 cells against apoptosis. *Apoptosis.* 2010;15(6):738-51. doi: 10.1007/s10495-010-0496-6.
85. van Acker SA, van den Berg DJ, Tromp MN, et al. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radic Biol Med.* 1996;20(3):331-42. doi: 10.1016/0891-5849(95)02047-0.
86. Wilms LC, Kleinjans JC, Moonen EJ, Briedé JJ. Discriminative protection against hydroxyl and superoxide anion radicals by quercetin in human leucocytes *in vitro*. *Toxicol In Vitro.* 2008;22(2):301-7. doi: 10.1016/j.tiv.2007.09.002. Epub. 2007 Sep 14.
87. Yamori Y. Food factors for atherosclerosis prevention: Asian perspective derived from analyses of worldwide dietary biomarkers. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11(2):94-8. PMID: PMC2274856.
88. Yen GC, Duh PD, Tsai HL, Huang SL. Pro-oxidative properties of flavonoids in human lymphocytes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2003;67(6):1215-22. doi: 10.1271/bbb.67.1215.
89. Zhang DD. The Nrf2-Keap1-ARE signaling pathway: The regulation and dual function of Nrf2 in cancer. *Antioxid Redox Signal.* 2010;13(11):1623-6. doi: 10.1089/ars.2010.3301. Epub. 2010 Aug 23.

◆ Информация об авторе

Яков Федорович Зверев — д-р мед. наук, профессор, кафедра фармакологии. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул. E-mail: zver@agmu.ru.

◆ Information about the author

Yakov F. Zverev — Dr. Med. Sci, Professor, Department of Pharmacology. Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: zver@agmu.ru.