

УДК 616.379-008.64:615.252.349

DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154857

Соколова Л.К., Пушкарев В.М.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Перспективы использования ресвератрола для лечения сахарного диабета и его осложнений

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(8):761-768. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154857

Резюме. Ресвератрол характеризуется широким спектром фармакологических эффектов и обладает множественной биологической активностью в отношении хронических заболеваний, как противовоспалительное, противоопухолевое, антидиабетическое, нейро- и кардиопротекторное средство. Ресвератрол оказывает положительный эффект при сахарном диабете (СД) и диабетических осложнениях сосудов, что обусловлено его способностью усиливать опосредованную оксидом азота вазодилатацию. Продукты, богатые ресвератролом, оказывают защитный эффект при таких возрастных заболеваниях, как СД 2-го типа, атеросклероз, рак, артрит, катаракта, остеопороз, артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Эффекты ресвератрола свидетельствуют о его перспективности в качестве диетической добавки, позволяющей улучшить состояние больных тяжелыми хроническими заболеваниями, а также для профилактики этих заболеваний у здоровых людей и замедления процессов старения.

Ключевые слова: ресвератрол; сахарный диабет; атеросклероз; рак; старение; артериальная гипертензия; болезнь Альцгеймера

Ресвератрол (РСВ) — (3,4',5'-тригидрокситрансстильбен) представляет собой нефлавоноидное полифенольное фитоалексиновое соединение, относящееся к классу стильбеноидов, которое впервые было выделено из корней *Veratrum grandiflorum*. РСВ состоит из двух ароматических колец, связанных метиленовым мостиком, и существует в виде цис- и трансстереоизомеров. Биологически активной является только транс-изоформа. Стильбеноиды синтезируются из фенилаланина [1]. РСВ метаболизируется цитохромом P450 до его моногидроксилированной формы, пикеатаннола. Этот метаболит обладает более сильной активностью, чем РСВ, из-за наличия большего количества гидроксильных групп, что усиливает ингибирование ядерного фактора каппа-В (NF-κB), индуцирующего воспалительные процессы в организме [2].

РСВ — один из наиболее изученных стильбенов, обнаруженных в винограде и красном вине. Однако РСВ также содержится в других растениях, таких как арахис, фисташки и различные ягоды. В настоящее время основным источником РСВ являются корни многолетнего растения *Polygonum cuspidatum*.

РСВ обладает множественной биологической активностью в отношении хронических заболеваний, как противовоспалительное, противоопухолевое, антидиабетическое, нейро- и кардиопротекторное средство [3].

В организме РСВ быстро абсорбируется, с пиком концентрации в плазме через 30 минут после перорального потребления, и около 70–75 % поглощения происходит путем трансэпителиальной диффузии. Хотя РСВ быстро абсорбируется, его системная биодоступность составляет менее 1 %. Глюкуронирование и сульфатирование в кишечнике и печени — основные пути метаболических превращений РСВ, ограничивающие его доступность [4].

Кроме пассивной диффузии РСВ может поглощаться с помощью других механизмов. Связываясь с транспортерами, такими как альбумин или липопротеины, РСВ становится доступным для его внутриклеточных мишеней без затрат энергии по градиенту концентрации, а также путем эндоцитоза, опосредованного липидами. Поглощение РСВ усиливается в присутствии других растительных

натуральных продуктов, таких как флавоноиды или смесь растительных полифенолов. Кроме того, молекулы, такие как кверцетин и катехин, действуют синергически с ресвератролом, подавляя пролиферацию опухолевых клеток [5].

Положительные эффекты РСВ отмечены при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), раке, сахарном диабете (СД), ожирении, амилоидозе и др. «Французский парадокс» (французы, несмотря на их приверженность к диете с высоким содержанием жиров, демонстрируют относительно низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний) объясняют более интенсивным потреблением во Франции вина с высокой концентрацией РСВ. РСВ оказывает противовоспалительный, антиоксидантный, антигликемический, противовирусный, антитромботический, канцеростатический, нейропротекторный эффекты, усиливает вазодилатацию и клиренс β -амилоидных пептидов, защищает хрящевую ткань, задерживает старение организма [2, 6].

Важными мишенями РСВ в клетке являются: сиртуин-1 (SIRT1), аденозинмонофосфат-активируемая киназа (AMPK), ядерный фактор каппа-В и Keap-1/Nrf2 (Kelch-like ECH-associated protein 1/Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2). Высокий профиль безопасности РСВ в сочетании с его положительными эффектами делает его подходящим кандидатом для защиты организма от вредных последствий гипергликемии. Существует множество

доказательств, что РСВ обладает терапевтическим потенциалом в отношении СД и его осложнений, в частности повышает чувствительность к инсулину, улучшает функцию сосудистого эндотелия [6].

Важнейшие эффекты ресвератрола в организме здоровых людей и при различных заболеваниях

1. Воспалительные процессы

Воспаление — это ответ на патогены и повреждение тканей. Клеточные повреждения или связанные с патогенами молекулярные структуры, экспрессируемые микробами, распознаются иммунными клетками (макрофагами, лейкоцитами, нейтрофилами и тучными клетками), которые мобилизуются к месту повреждения (рис. 1). Эти клетки затем выделяют различные воспалительные медиаторы, которые включают цитокины, гистамин, оксид азота (NO), лейкотриены и простагландины. Однако длительные воспалительные и окислительные реакции часто приводят к хроническому воспалению, для которого характерны аномальное накопление воспалительных клеток и высвобождение медиаторов воспаления, наряду с опосредованными ROS токсическими окислительными реакциями, разрушающими липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Хроническое воспаление является основной причиной старения и тяжелых заболеваний, таких как диабет, панкреатит, фиброз печени, сердечно-сосудистые заболевания,

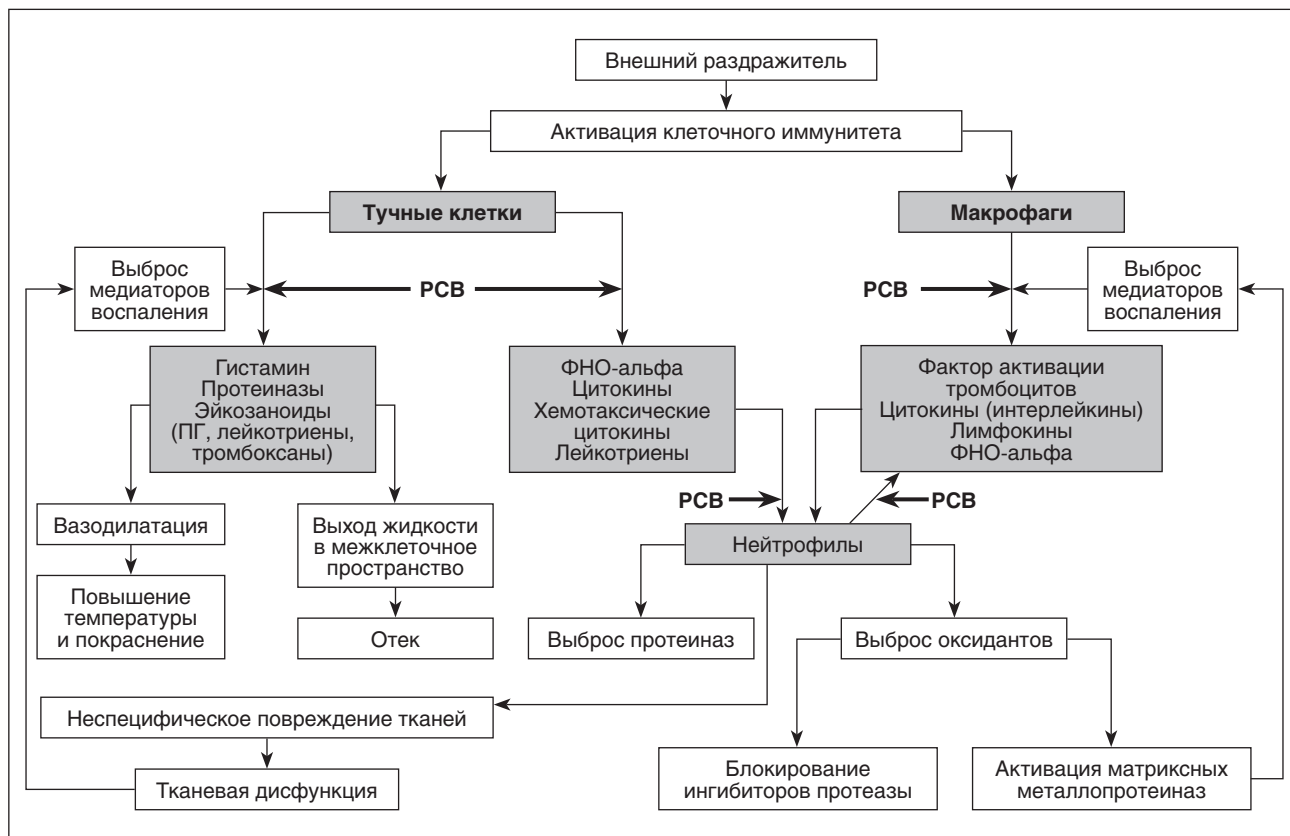


Рисунок 1. Схема блокирования или торможения ресвератролом (PCSV) воспалительных процессов (atoverol.ru)

нейродегенеративные расстройства и рак [7].

РСВ обладает широким спектром фармакологических эффектов, включая защиту клеток от окислительного стресса, которая достигается благодаря непосредственному антиоксидантному действию РСВ и непрямым индуцированием клеточной антиоксидантной системы. РСВ, выступая в роли «мусорщика» (скавенджера), удаляет первичные ROS/RNS и вторичные органические радикалы, используя механизмы HAT (hydrogen atom transfer) и SPLET (sequential proton loss electron transfer). Кроме того, РСВ также модулирует несколько клеточных антиоксидантных путей, влияя на статус клеточного редокс-потенциала [4].

В исследованиях, проведенных на мышах, было показано, что РСВ значительно подавляет содержание маркеров воспаления, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), циклооксигеназа-2 (COX-2) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Кроме того, РСВ ингибирует инфильтрацию нейтрофилов в мезентериальных лимфатических узлах и уменьшает количество CD3⁺ Т-клеток, которые экспрессируют TNF- α и интерферон-гамма. В исследовании с использованием модели колита было установлено, что добавление РСВ ослабляет хроническое воспаление толстого кишечника с уменьшением провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 (IL-1 β), IL-10, TNF- α , а также iNOS, COX-2 и простагландин Е-синтазы-1 (PGES-1) посредством подавления сигнального пути p38 MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) [3].

Хроническое воспаление также активирует Toll-подобные рецепторы, экспрессируемые на макрофагах, вызывая перепроизводство воспалительных медиаторов. Последние активируют транскрипционные факторы, такие как NF- κ B, ядерный фактор активированных Т-клеток, Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) и белок-активатор 1, которые либо прямо, либо косвенно регулируются через MAPK. Кроме того, активируются несколько ферментов, таких как I κ B-киназа, iNOS, COX-2 и 5-LOX (липоксигеназа) [7].

РСВ ингибирует активность транскрипционных факторов NF- κ B и AP-1, которые непосредственно регулируют экспрессию и активность COX и iNOS. Кроме того, РСВ ингибирует: PGD2, PGE2 и его синтазу PGES-1, провоспалительные интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-18 (провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству IL-1), TNF- α , интерферон- γ и связанный с ним транскрипционный фактор STAT-1, матриксные металлопротеиназы MMP-2, -3, -9, -13, молекулы адгезии E-selectin, ICAM-1, VCAM1/2, протеинкиназы PKC- β 2, p38MAPK, ERK, I κ B α . В то же время он стимулирует: активность гормона роста, экспрессию гемоксигеназы-1 (индукция которой является адаптивным защитным механизмом клеток и тканей против повреждений при различных расстройствах, сопровождающихся воспалением и окислительным стрессом), eNOS, Nrf2 (регулятор клеточной устойчивости к оксидантам), а также гистоновую деацетилазу

SIRT1 [7].

2. Сахарный диабет

РСВ оказывает положительный эффект при диабете и диабетических осложнениях сосудов. Исследования, проведенные на грызунах в качестве моделей диабета, показали, что хроническое введение РСВ снижает гипергликемию, улучшает толерантность к глюкозе, ослабляет дислипидемию и диабетическую кардиомиопатию, защищает β -клетки поджелудочной железы [3].

Результаты клинических исследований показали, что РСВ значительно снижает уровень глюкозы натощак в плазме по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2-го типа. Низкие дозы РСВ (0,01 ммоль/л) не влияли на уровень глюкозы, высокие (0,44 ммоль/л) — существенно снижали его.

Данные исследований с участием 153 пациентов показали, что ресвератрол значительно снижает НОМА-IR [6].

В клиническом исследовании 62 пациента с СД 2-го типа получали РСВ перорально (250 мг/сут) в течение трех месяцев. Результаты показали, что лечение значительно уменьшало концентрацию гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и систолическое артериальное давление у пациентов с СД 2-го типа [3].

РСВ эффективно подавлял экспрессию глюконогенных ферментов, в частности фосфоенолпируваткарбокскиназы, и снижал количество глюкозо-6-фосфата, а также увеличивал экспрессию гликолитических генов пируваткиназы и стерол-связывающего регуляторного белка (SREBP1c), подавляя синтез гликогена в печени. Уровни дислипидемии, свободных жирных кислот, триацилглицерина и ApoB/ApoA1 регулировались посредством усиления ресвератролом активности AMPK. Активируя AMPK, РСВ также снижает симптомы гестационного СД [3].

РСВ улучшал реакцию инсулинорезистентных мышечных с ожирением на инсулин, стимулируя фосфорилирование Akt в жировой ткани и печени. Лечение ресвератролом усиливало в мышцах активацию AMPK — контролера клеточной энергии, регулирующей синтез белка, метаболизм липидов и глюкозы, а также повышало поглощение глюкозы, стимулируя транслокацию везикул GLUT4 из цитозоля к плазматической мембране в скелетных мышцах и жировой ткани. Увеличение поглощения глюкозы, наблюдаемое при лечении РСВ, зависит от никотинамид-зависимой деацетилазы (SIRT), активирующей AMPK [8].

Эти результаты показали, что диетический РСВ характеризуется многообещающими защитными эффектами от СД.

3. Кардиопротекторные свойства РСВ

Эпидемиологические исследования выявили связь между умеренным потреблением красного вина, богатого РСВ, и пониженным уровнем перекисного окисления липидов, а также снижением риска ССЗ у здоровых мужчин [4]. Один из кардио-

протекторных механизмов РСВ обусловлен его способностью повышать регуляцию eNOS, что способствует опосредованной оксидом азота вазодилатации [9].

СД — известный фактор риска кардиоваскулярной патологии. Он характеризуется хронической гипергликемией, микро- и макрососудистыми осложнениями, включая ускоренный атеросклероз, накопление липидов в артериальной интиме, хроническим воспалением и окислительным стрессом. Физиологические функции NO включают улучшение вазодилатации, снижение агрегации тромбоцитов, рекрутирования лейкоцитов и пролиферации клеток гладких мышц, что способствует ингибированию образования и прогрессирования атеросклероза [10]. РСВ проявляет позитивные эффекты как в качестве антиоксиданта, так и в качестве регулятора метаболизма NO. В условиях окислительного стресса подавляется активность eNOS, и РСВ восстанавливает ее, влияя на ферментные системы, связанные с метаболизмом NO [9].

Атеросклероз преимущественно поражает интиму стенки артериального сосуда. Он характеризуется отложением внеклеточных липидов, пролиферацией и миграцией клеток гладкой мускулатуры, а также хроническим воспалением. Это вызывает сужение просвета, образование тромбов, что приводит к заболеваниям сосудов. В атеросклеротическом процессе участвуют липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) [11]. Некоторые доклинические исследования показали, что РСВ может улучшать липидный профиль путем снижения в плазме уровней триглицеридов и ЛПНП-холестерина, а также увеличения содержания холестерина липопротеидов высокой плотности. Кроме того, РСВ может увеличивать экспрессию ЛПНП-рецепторов в гепатоцитах, способствуя дальнейшему снижению уровня ЛПНП-холестерина в крови. Антиоксидантные свойства РСВ приводят к уменьшению окисления ЛПНП, непосредственно участвующих в атерогенезе, индуцируя несколько эндогенных антиоксидантных систем [12] и противовоспалительные процессы [13]. К антиатерогенным свойствам РСВ также относится ингибирование миграции клеток гладких мышц [14]. Все эти данные указывают, что РСВ воздействует на основные факторы, участвующие в атеросклеротическом процессе.

В целом положительные эффекты РСВ при ССЗ объясняются прямым связыванием кислородсодержащих радикалов и повышением биодоступности NO. РСВ также ингибирует перекисное окисление липидов.

Несколько доклинических исследований на животных моделях выявили положительные эффекты РСВ в отношении ССЗ, с идентификацией множественных молекулярных мишеней для РСВ — SIRT-1, AMPK, ядерного фактора Nrf2, NF-κB и др. [9].

Несколько микроРНК обладают кардиопротекторными свойствами, а РСВ является регулятором

этих микроРНК, особенно при ишемии миокарда [15].

В целом действие РСВ приводит к подавлению апоптоза и активации эндотелия и сосудов при воспалении и улучшает эндотелиальную функцию [9]. Было показано, что РСВ уменьшает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) путем ингибирования активации NF-κB [16]. РСВ также противодействует образованию пенных клеток, подавляя экспрессию NADPH-оксидазы-1, и образованию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в макрофагах посредством воздействия на пути Akt и FoxO3a [17].

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска ССЗ [18]. Антигипертензивные эффекты РСВ отмечены для нескольких животных моделей АГ. Следует отметить, что относительно низкие дозы РСВ (5–10 мг/кг/день) значительно снижают АД на моделях животных с гипертонией и резистентностью к инсулину [19]. Это свидетельствует о том, что РСВ может оказаться более эффективным для пациентов с СД или метаболическим синдромом. Высокие дозы РСВ снижают высокое АД и предотвращают сердечную гипертрофию и сократительную дисфункцию — две структурные и функциональные аномалии, связанные с АГ [20].

Механизмы, связанные с антигипертензивными свойствами РСВ, коррелируют с его антиоксидантными свойствами, активацией AMPK, SIRT-1 и Nrf2. Это приводит к повышенной экспрессии и активности eNOS, улучшению биодоступности NO и вазодилатации [21].

4. Ожирение

РСВ обладает значительным потенциалом в качестве средства против ожирения за счет понижающей регуляции адипогенных процессов [22, 23]. Показано, что РСВ подавлял дифференцировку адипоцитов, снижая экспрессию PPARγ и перилипиновых белков, которые являются двумя ключевыми регуляторами адипогенеза и липогенеза [3].

Введение РСВ (1–30 мг/кг массы тела) в течение 10 недель дозозависимо уменьшало прирост массы тела [22]. РСВ значительно уменьшал вес подкожной и эпидидимальной жировой ткани у мышей на HFD, но не влиял на бурю жировую ткань. Кроме того, РСВ значительно уменьшает накопление капель жира в жировой ткани. В другой работе показано, что добавление РСВ эффективно тормозило увеличение массы тела, массы висцеральной жировой ткани, содержания триацилглицеридов плазмы, свободных жирных кислот, глюкозы, TNF-α и MCP-1 посредством подавления галанин-опосредованных сигнальных модуляторов (GalR1, GalR2, PKCδ, Cys-D, E2F1 и p-ERK) и экспрессии адипогенных факторов (PPARγ, C/EBPα, SREBP1c, LXR, FAS, LPL, aP2 и лептина) [23].

Доклинические исследования продемонстрировали положительные эффекты РСВ в плане предотвращения метаболических нарушений, вызванных ожирением. В частности, благоприятные эффек-

ты наблюдались у грызунов в отношении функции митохондрий, чувствительности к инсулину и снижения накопления жира в печени. Эти эффекты могут быть связаны с активацией оси АМПК-SIRT1-PGC-1 α . Действие РСВ особенно выражено у животных на HFD или HCD (диета с высоким содержанием холестерина), и показано, что РСВ особенно эффективен при реверсировании метаболических нарушений на ранней стадии их развития. Клинические испытания обнаружили благоприятные эффекты у пациентов с избыточным весом/ожирением и СД 2-го типа [24].

5. Когнитивные нарушения

РСВ, как антиоксидант, может влиять на ткани мозга, модулируя развитие болезни Альцгеймера. Показано, что РСВ ингибирует образование А β -фибрилл. Соединение ускоряет клиренс и метаболизм β -амилоида (А β) через каскад АМПК, а также может индуцировать аутофагическую и лизосомальную деградацию А β [25]. РСВ в силу своей антиоксидантной и противовоспалительной активности может эффективно противодействовать амилоидному каскаду, снижая А β -зависимое продуцирование ROS и нейровоспаление [26]. Кроме того, опосредованная РСВ активация SIRT1 может приводить к прямому деацетилированию таубелка, способствуя его деградации в протеасомах, а сам РСВ непосредственно снижает токсичность фосфо-тау [27].

Ограничение поступления в организм питательных веществ (калорий) способствует высвобождению нейротрофического фактора мозга, нейротрофина, который участвует в противодействии когнитивной дисфункции [28]. РСВ эффективно имитирует калорийное ограничение, индуцируя экспрессию SIRT1, который, в свою очередь, приводит в действие каскад зависимых от PGC-1 α событий, улучшающих функционирование митохондрий, их биогенез и стимулирующих удаление ROS [29].

Механизмы, с помощью которых РСВ ослабляет нейровоспаление, до сих пор не совсем ясны. Основной путь, по-видимому, связан с сиртуин-зависимым арестом ядерного фактора NF- κ B, что блокирует активацию микроглии [30].

РСВ предотвращает дисфункцию митохондрий, вызываемую железом, путем ингибирования GSK-3 β (механизм, подавляющий гиперфосфорилирование тау) и снижения пероксидации липопротеинов и липидов посредством его антиоксидантной активности в качестве скавенджера [27].

Плохая перфузия головного мозга при СД 2-го типа может способствовать когнитивным нарушениям. Потребление РСВ улучшало цереброваскулярную чувствительность при гиперкапнии. Даже единичная доза — 75 мг РСВ — способна улучшить состояние нейрососудов и когнитивные характеристики при СД 2-го типа [31].

Применение РСВ снижает негативный эффект ишемии/реперфузии сосудов мозга путем инги-

бирования провоспалительного цитокина, IL-1 β и активации инфламмасом NLRP3, снижения окислительного стресса и торможения апоптоза. РСВ модулирует активацию SIRT1, экспрессию гена дегликазы (DJ-1/PARK7), сигнальные пути PI3K/Akt/GSK-3 β и ERK/CREB, а также баланс MMP-9/TIMP-1 у мышей и крыс [32–34]. Ингибирование воспаления, апоптоза, окислительного стресса, перекисного окисления липидов, повреждения ДНК, дисфункции митохондрий, инфаркта и отеков головного мозга, нарушения когнитивных и моторных функций связано с противоишемической активностью РСВ [35].

Было подтверждено, что употребление РСВ (250 или 500 мг/сут) усиливает мозговое кровообращение у взрослых людей. Кроме того, введение этого соединения модулирует функции мозга у здоровых пожилых людей, улучшая метаболизм глюкозы [36] и вазорелаксацию путем стимуляции синтеза eNOS и NO.

Эти данные подтверждают, что РСВ может иметь серьезный потенциал в качестве нейропротектора [37].

6. Старение

Старение часто определяется как естественное многофакторное явление, характеризующееся дегенеративными процессами и последующим сужением физиологических функций. Старение является основным фактором риска неинфекционных хронических заболеваний, включая СД, ССЗ, рак и неврологические заболевания [29, 38]. Исследования показали, что продукты, богатые РСВ, оказывают защитный эффект при таких возрастных заболеваниях, как атеросклероз и другие ССЗ, рак, артрит, катаракта, остеопороз, СД 2-го типа, АГ и болезнь Альцгеймера [39]. Полученные данные свидетельствуют, что РСВ является потенциальным кандидатом в качестве агента, тормозящего возрастные изменения путем модуляции процессов старения, включая повреждение систем и органов продуктами ROS, воспаление, истощение теломер, сенесценцию клеток [37].

Было высказано предположение, что механизм, способствующий долголетию в случае применения РСВ, связан с калорийным ограничением. РСВ повышает стабильность ДНК и продлевает на 70 % жизнь дрожжей, активируя деацетилазу Sir2 (индуцируемую недостатком энергии), имитируя таким образом эффекты ограничения калорий [4].

Кроме того, РСВ удлинял продолжительность жизни посредством активации Sir2, а также индукции SIRT1-зависимой аутофагии у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans* [4].

РСВ оказывает положительное влияние на поддержание длины теломерных участков [40]. При этом РСВ стимулирует экспрессию геликазы WRN (Werner syndrome RecQ like helicase) — фактора поддержания теломер, увеличивает через SIRT1-зависимый путь активность теломеразы и предохраняет теломеры и ДНК от ROS-зависимых повреждений

благодаря своим свойствам скавенджера радикалов [27, 40].

7. Рак

Ряд исследователей изучали канцеростатические эффекты РСВ при раке молочной железы (РМЖ) [41, 42]. Показано, что РСВ может ингибировать пролиферацию клеток РМЖ человека и способствовать их смерти, используя множественные пути, включая апоптоз, остановку клеточного цикла в S-фазе и аутофагию. РСВ индуцирует гибель клеток как в чувствительных, так и в нечувствительных к каспазе-3 клетках рака. Препарат стимулировал аутофагию, активируя неканонические (независимые от Beclin-1) сигнальные пути в обеих клеточных линиях. Молекулярный механизм, включающий аутофагию, вызванную РСВ, был связан с подавлением фосфорилирования Akt и mTOR/S6K [41]. В другой работе обнаружили, что комбинация РСВ и рапамицина может быть новой комбинаторной стратегией терапии РМЖ [42].

Эпителиальные клетки рака предстательной железы (РПЖ) обладают большим количеством кальциевых каналов, которые опосредуют множественные клеточные процессы, такие как канцерогенез, пролиферация и миграция клеток [3]. Таким образом, модулирование гомеостаза кальция играет важную роль в лечении РПЖ. Недавно было показано, что РСВ может ингибировать клеточную пролиферацию и выживаемость клеток PC-3 и DU145 рака предстательной железы посредством регуляции STIM1 (stromal interaction molecular 1), который действует как датчик кальция в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Обработка ресвератролом снижала экспрессию STIM1, препятствуя взаимодействию STIM1 с ионным каналом TRPC1 (Transient receptor potential cation channel subfamily C member 1), который может тормозить приток Ca^{2+} и индуцировать гибель клеток РПЖ [43]. Кроме того, лечение ресвератролом вызывало ER-стресс, уменьшая содержание кальция в хранилищах ER и снижая депо-управляемый вход кальция. Было также показано, что РСВ индуцирует гибель аутофагической клетки путем активации AMPK и ингибирования пути Akt/mTOR [43].

В другой работе продемонстрировали канцеростатические свойства РСВ в нечувствительных к андрогенам высокоагрессивных клетках РПЖ человека PC-3M-MM2. Результаты показали, что РСВ отрицательно влияет на пролиферацию раковых клеток предстательной железы, индуцируя апоптоз, а также существенно ингибирует их инвазивность и миграцию. Кроме того, РСВ усиливал экспрессию опухолевых супрессоров, маспина и PDCD4 (programmed cell death 4), подавляя путь Akt/микроРНК-21 [44].

Введение РСВ (20 мг/кг массы тела) в течение пяти недель вызывало значительное торможение роста опухоли предстательной железы, а также заболеваемость и число метастазов легких у трансгенных мышей.

Как было показано на трех клеточных линиях колоректальной карциномы человека — Caco-2, HCT-116 и HT-29, РСВ также обладает значительной противоопухолевой активностью в отношении рака толстой кишки [45]. РСВ индуцировал апоптоз путем активации каспазы-3 и поли(ADP-рибоза)-полимеразы (PARP). Было также показано, что РСВ эффективно индуцирует цитотоксические эффекты с помощью ROS-зависимого апоптоза и аутофагии в клетках рака толстой кишки HT-29 и COLO-201. Инкубация клеток HT-29 и COLO-201 с ресвератролом провоцирует апоптоз путем повышения уровня каспазы-8, -3 и PARP, но не влияет на уровни антиапоптотических белков Вах и Bcl-xL. Кроме того, РСВ вызывает гибель клеток путем аутофагии, повышая уровень белка LC3 II и увеличивая формирование аутофагосом [45].

В исследованиях *in vivo* показано, что РСВ значительно подавляет развитие рака толстой кишки. Аналогичным образом лечение ресвератролом значительно уменьшало множественность опухолей (количество опухолей на животное).

Таким образом, РСВ показал большой потенциал в качестве перспективного агента для лечения рака толстой кишки и других типов опухолей.

Выводы

Таким образом, противовоспалительный, антиоксидантный, антигликемический, канцеростатический, кардио- и нейропротекторный эффекты РСВ свидетельствуют о его перспективности в качестве диетической добавки, позволяющей улучшить состояние больных тяжелыми хроническими заболеваниями, а также для профилактики этих заболеваний у здоровых людей и замедления процессов старения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Poulouse SM, Thangthaeng N, Miller MG, Shukitt-Hale B. Effects of pterostilbene and resveratrol on brain and behavior. *Neurochem Int.* 2015 Oct;89:227-33. doi: 10.1016/j.neuint.2015.07.017.
2. Oyenihni OR, Oyenihni AB, Adeyanju AA, Oguntibeju OO. Anti-diabetic effects of resveratrol: The way forward in its clinical utility. *J Diabetes Res.* 2016;2016:9737483. doi: 10.1155/2016/9737483.
3. Tsai HY, Ho CT, Chen YK. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene. *J Food Drug Anal.* 2017 Jan;25(1):134-147. doi: 10.1016/j.jfda.2016.07.004.
4. Truong VL, Jun M, Jeong WS. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors.* 2018 Jan;44(1):36-49. doi: 10.1002/biof.1399.
5. Latruffe N, Lançon A, Frazzi R, et al. Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Aug;1348(1):97-106. doi: 10.1111/nyas.12819.

6. Zhu X, Wu C, Qiu S, Yuan X, Li L. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2017 Sep 22;14:60. doi: 10.1186/s12986-017-0217-z.
7. Dvorakova M, Landa P. Anti-inflammatory activity of natural stilbenoids: A review. *Pharmacol Res*. 2017 Oct;124:126-145. doi: 10.1016/j.phrs.2017.08.002.
8. León D, Uribe E, Zambrano A, Salas M. Implications of resveratrol on glucose uptake and metabolism. *Molecules*. 2017 Mar 7;22(3). pii: E398. doi: 10.3390/molecules22030398.
9. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2016 May 2;8(5). pii: E250. doi: 10.3390/nu8050250.
10. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Diabetes mellitus and atherosclerosis: the role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(7):486-498. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747. (in Ukrainian).
11. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko MD. Mechanisms of pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes: the role of NF- κ B. *Problemy endokrynoyi patologii*. 2017;(60):64-76. doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.10. (in Russian).
12. Berrougui H, Grenier G, Loued S, Drouin G, Khalil A. A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: Inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2):420-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.017.
13. Ramprasath VR, Jones PJ. Anti-atherogenic effects of resveratrol. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul;64(7):660-8. doi: 10.1038/ejcn.2010.77.
14. Lin YC, Chen LH, Varadharajan T, et al. Resveratrol inhibits glucose-induced migration of vascular smooth muscle cells mediated by focal adhesion kinase. *Mol Nutr Food Res*. 2014 Jul;58(7):1389-401. doi: 10.1002/mnfr.201300698.
15. Mukhopadhyay P, Pacher P, Das DK. MicroRNA signatures of resveratrol in the ischemic heart. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan;1215:109-16. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05866.x.
16. Deng YH, Alex D, Huang HQ, et al. Inhibition of TNF- α -mediated endothelial cell-monocyte cell adhesion and adhesion molecules expression by the resveratrol derivative, trans-3,5,4'-trime-thoxystilbene. *Phytother Res*. 2011 Mar;25(3):451-7. doi: 10.1002/ptr.3279.
17. Park DW, Baek K, Kim JR, et al. Resveratrol inhibits foam cell formation via NADPH oxidase 1- mediated reactive oxygen species and monocyte chemotactic protein-1. *Exp Mol Med*. 2009 Mar 31;41(3):171-9. doi: 10.3858/emm.2009.41.3.020.
18. Smulyan H, Mookherjee S, Safar ME. The two faces of hypertension: Role of aortic stiffness. *J Am Soc Hypertens*. 2016 Feb;10(2):175-83. doi: 10.1016/j.jash.2015.11.012.
19. Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol*. 2009 Mar 15;77(6):1053-63. doi: 10.1016/j.bcp.2008.11.027.
20. Dolinsky VW, Chakrabarti S, Pereira TJ, et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct;1832(10):1723-33. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.05.018.
21. Gordish KL, Beierwaltes WH. Resveratrol induces acute endothelium-dependent renal vasodilation mediated through nitric oxide and reactive oxygen species scavenging. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Mar 1;306(5):F542-50. doi: 10.1152/ajprenal.00437.2013.
22. Chang CC, Lin KY, Peng KY, Day YJ, Hung LM. Resveratrol exerts anti-obesity effects in high-fat diet obese mice and displays differential dosage effects on cytotoxicity, differentiation, and lipolysis in 3T3-L1 cells. *Endocr J*. 2016;63(2):169-78. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0545.
23. Kim S, Jin Y, Choi Y, Park T. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochem Pharmacol*. 2011 Jun 1;81(11):1343-51. doi: 10.1016/j.bcp.2011.03.012.
24. De Ligt M, Timmers S, Schrauwen P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jun;1852(6):1137-44. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.11.012.
25. Vingtdoux V, Giliberto L, Zhao H, et al. AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid-beta peptide metabolism. *J Biol Chem*. 2010 Mar 19;285(12):9100-13. doi: 10.1074/jbc.M109.060061.
26. Liu T, Bitan G. Modulating self-assembly of amyloidogenic proteins as a therapeutic approach for neurodegenerative diseases: strategies and mechanisms. *ChemMedChem*. 2012 Mar 5;7(3):359-74. doi: 10.1002/cmdc.201100585.
27. Granzotto A, Zatta P. Resveratrol and Alzheimer's disease: message in a bottle on red wine and cognition. *Front Aging Neurosci*. 2014 May 14;6:95. doi: 10.3389/fnagi.2014.00095.
28. Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol*. 2014 Jan;71(1):55-61. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4781.
29. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
30. Ye J, Liu Z, Wei J, et al. Protective effect of SIRT1 on toxicity of microglial-derived factors induced by LPS to PC12 cells via the p53-caspase-3-dependent apoptotic pathway. *Neurosci Lett*. 2013 Oct 11;553:72-7. doi: 10.1016/j.neulet.2013.08.020.
31. Wong RH, Nealon RS, Scholey A, Howe PR. Low dose resveratrol improves cerebrovascular function in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 May;26(5):393-9. doi: 10.1016/j.numecd.2016.03.003.
32. He Q, Li Z, Wang Y, Hou Y, Li L, Zhao J. Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1-dependent autophagy induction. *Int Immunopharmacol*. 2017 Sep;50:208-215. doi: 10.1016/j.intimp.2017.06.029.
33. Abdel-Aleem GA, Khaleel EF, Mostafa DG, Elberier LK. Neuroprotective effect of resveratrol against brain ischemia reperfusion injury in rats entails reduction of DJ-1 protein expression and activation of PI3K/Akt/GSK3b survival pathway. *Arch Physiol Biochem*. 2016 Oct;122(4):200-213. doi: 10.1080/13813455.2016.1182190.
34. Li Z, Fang F, Wang Y, Wang L. Resveratrol protects CA1 neurons against focal cerebral ischemic reperfusion-induced damage via the ERK-CREB signaling pathway in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2016 Jul-Aug;146-147:21-7. doi: 10.1016/j.pbb.2016.04.007.
35. Singh N, Agrawal M, Dore S. Neuroprotective properties and mechanisms of resveratrol in vitro and in vivo experimental cerebral stroke models. *ACS Chem. ACS Chem Neurosci*. 2013 Aug 21;4(8):1151-62. doi: 10.1021/cn400094w.
36. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Floel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci*. 2014 Jun 4;34(23):7862-70. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014.
37. Li YR, Li S, Lin CC. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *Biofactors*. 2018 Jan;44(1):69-82. doi: 10.1002/biof.1400.

38. Smita S, Lange F, Wolkenhauer O, Kohling R. Deciphering hallmark processes of aging from interaction networks. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Nov;1860(11 Pt B):2706-15. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.07.017.
39. Wahab A, Gao K, Jia C, et al. Significance of resveratrol in clinical management of chronic diseases. *Molecules*. 2017 Aug 18;22(8). pii: E1329. doi: 10.3390/molecules22081329.
40. Jayasena T, Poljak A, Smythe G, Braidy N, Münch G, Sachdev P. The role of polyphenols in the modulation of sirtuins and other pathways involved in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2013 Sep;12(4):867-83. doi: 10.1016/j.arr.2013.06.003.
41. Scarlatti F, Maffei R, Beau I, Codogno P, Ghidoni R. Role of non-canonical Beclin 1-independent autophagy in cell death induced by resveratrol in human breast cancer cells. *Cell Death Differ*. 2008 Aug;15(8):1318-29. doi: 10.1038/cdd.2008.51.
42. He X, Wang Y, Zhu J, Orloff M, Eng C. Resveratrol enhances the anti-tumor activity of the mTOR inhibitor rapamycin in multiple breast cancer cell lines mainly by suppressing rapamycin-induced AKT signaling. *Cancer Lett*. 2011 Feb 28;301(2):168-76. doi: 10.1016/j.canlet.2010.11.012.
43. Selvaraj S, Sun Y, Sukumaran P, Singh BB. Resveratrol activates autophagic cell death in prostate cancer cells via down-regulation of STIM1 and the mTOR pathway. *Mol Carcinog*. 2016 May;55(5):818-31. doi: 10.1002/mc.22324.
44. Sheth S, Jajoo S, Kaur T, et al. Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/MicroRNA-21 pathway. *PLoS One*. 2012;7(12):e51655. doi: 10.1371/journal.pone.0051655.
45. Miki H, Uehara N, Kimura A, et al. Resveratrol induces apoptosis via ROS-triggered autophagy in human colon cancer cells. *Int J Oncol*. 2012 Apr;40(4):1020-8. doi: 10.3892/ijo.2012.1325.

Получено 09.11.2018 ■

Соколова Л.К., Пушкарьов В.М.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Перспективи використання ресвератролу для лікування цукрового діабету та його ускладнень

Резюме. Ресвератрол характеризується широким спектром фармакологічних ефектів і має множинну біологічну активність щодо хронічних захворювань, як проти-запальний, протипухлинний, антидіабетичний, нейро- і кардіопротекторний засіб. Ресвератрол здійснює позитивний ефект при цукровому діабеті (ЦД) та діабетичних ускладненнях судин, що обумовлено його здатністю посилювати опосередковану оксидом азоту вазодилатацию. Продукти, багаті на ресвератрол, надають захисний ефект при таких вікових захворюваннях, як ЦД 2-го

типу, атеросклероз, рак, артрит, катаракта, остеопороз, артеріальна гіпертензія і хвороба Альцгеймера. Ефекти ресвератролу свідчать про його перспективність як дієтичної добавки, що дозволяє поліпшити стан хворих на тяжкі хронічні захворювання, а також для профілактики цих захворювань у здорових людей і уповільнення процесів старіння.

Ключові слова: ресвератрол; цукровий діабет; атеросклероз; рак; старіння; артеріальна гіпертензія; хвороба Альцгеймера

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Perspectives for the use of resveratrol for the treatment of diabetes mellitus and its complications

Abstract. Resveratrol is characterized by a wide range of pharmacological effects and has multiple biological activity against chronic diseases, as an anti-inflammatory, antitumor, anti-diabetic, neuro- and cardioprotective agent. Resveratrol has a positive effect in diabetes mellitus and diabetic vascular complications, due to its ability to enhance nitrogen oxide-mediated vasodilation. Resveratrol-rich foods have a protective effect on age-related diseases such as type 2 diabetes mellitus, atheroscle-

rosis, cancer, arthritis, cataract, osteoporosis, hypertension, and Alzheimer's disease. The effects of resveratrol indicate its potential as a dietary supplement, allowing improve the condition of patients with severe chronic diseases, as well as for the prevention of these diseases in healthy people and slowing down the aging process.

Keywords: resveratrol; diabetes mellitus; atherosclerosis; cancer; aging; hypertension; Alzheimer's disease