

В.С. Кисличенко, д.ф.н., професор, **В.Ю. Кузнецова**, к.ф.н., кафедра хімії природних сполучень
Національного фармацевтичного університету, г. Харків

Унікальні властивості ресвератрола: від кардіопротекції до уповільнення старіння

Ресвератрол (3,5,4-тригідроксистильбен) – природний фітоалексин, синтезуваний деякими рослинами як захист від паразитів, бактерій, грибів і володіє рядом фармакологічних ефектів, а саме: антиоксидантним, кардіопротекторним, протипухлинним, протизапальним, нейропротекторним і др. Вперше ресвератрол був виділений японським вченим Такаока з *Veratrum grandiflorum* в 1940 р.

В наші часи основним джерелом ресвератрола є плоди (шкірка) винограду культурного (*Vitis vinifera*, родини Vitaceae) [20], хоча це сполучення виявлено і виділено з ряду представників родів *Polygonum* і *Vaccinium*. В значущій кількості ресвератрол міститься і в червоному вині (в середньому 0,2-5,8 мг/л), тоді як в білому його значущо менше – 0,05-1,8 мг/л. В природі це біологічно активне сполучення присутнє як в вільній, так і в глікозильованій формі. Глікозильований ресвератрол володіє кращою розчинністю і стабільністю, добре всмоктується з траварного тракту людини і метаболізується в печінці з утворенням водорозчинних кон'югатів: транс-ресвератрол-3-О-глюкуроніда і транс-ресвератрол-3-О-сульфата, екскретуваних з сечею. Найвище вміст ресвератрола в сироватці крові після застосування *per os* в дозі 1 мг/кг спостерігалося через 1,5 ч (2,7 мг в об'ємі плазми). Екскреція з сечею продовжилася більше 10 ч і складала 26% от отриманої дози. Період напіврозпаду ресвератрола в плазмі крові був рівний 8-14 хв, його метаболітів – близько 9,2 ч [16].

Існуючі в світовій літературі дані свідчать про позитивну роль ресвератрола в профілактиці і ліанні ожиріння і цукрового діабету (СД). Дослідження, проведені на тваринах, підтверджують позитивний вплив ресвератрола на вуглеводний і ліпідний обмін і його здатність знизити ризик розвитку стеатогепатиту, основними причинами якого є СД і ожиріння. Так, у мишей прийом ресвератрола супроводжувався зменшенням маси тіла, а також зменшенням рівня глюкози, холестерину, вільних жирних кислот і тригліцеридів в сироватці крові [1, 14, 17, 19].

Гіпоглікемічний ефект ресвератрола характеризується кількома механізмами: інгібуванням розщеплення складних вуглеводів і всмоктування глюкози в кишечнику, захистом панкреатических β -кліток от деструкції і стимуляцією їх секреторної активності, активацією інсулінових рецепторів периферических тка-

ній, а також регуляцією вивільнення глюкози печінкою. Ключовим механізмом протидіабетических ефектів ресвератрола, ймовірно, є його здатність стимулювати активність аденозинмонофосфатактивуючої протеїнкінази, що призводить до зменшення накопичення жиру, підвищенню чутливості до інсуліну, збільшенню кількості і якості значущих показателів мітохондрій, уповільненню фізическої виснаженості [6, 18].

Існують також ряд досліджень, докзавших ефективність ресвератрола в відношенні вуглеводного обміну пацієнтів з СД 2 типу.

Так, в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні А. Movahed і соавт. вивчали ефективність ресвератрола в знизенні рівня глюкози в крові на фоні стандартного антидіабетического ліання у пацієнтів з СД 2 типу. В цьому дослідженні в загальній кількості були включені 66 пацієнтів з СД 2 типу, яких випадковим чином розподілили на 2 групи: 1-ю – з додаванням ресвератрола в дозі 1 г/сут в течение 45 днів і 2-ю – контрольовану, де учасники отримували плацебо.

Через 45 днів ліанції ресвератролом значущо знизилась систоліческе артеріальне тиск (САД), рівні глюкози в крові натощак, глікозильованого гемоглобіна і резистентність до інсуліну, в те час як рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВП) був значущо вище порівняно з початковим. В групі плацебо порівняно з базовими показателями були підвищені рівні глюкози натощак і вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНП). Дослідження показало, що додавання ресвератрола до стандартної ліанції оказувало цілий ряд протидіабетических ефектів у пацієнтів з СД 2 типу [21].

Ще одне перспективне відкрите рандомізоване контрольоване клініческе дослідження було проведено Ж.К. Bhatt і соавт. з метою перевірити гіпотезу, що додавання ресвератрола до ліанції уповільнює глікеміческий контроль і зв'язані з ним фактори ризику у пацієнтів з СД 2 типу. В дослідженні були включені 62 пацієнта з СД

2 типа. Участников рандомизировали в группу наблюдения и группу контроля. Пациенты последней принимали только таблетированные сахароснижающие препараты, в то время как в группе наблюдения больные СД получали ресвератрол (250 мг/сут) в добавление к стандартной сахароснижающей терапии в течение 3 мес. Было показано, что у пациентов с СД 2 типа добавление ресвератрола в течение 3 мес значительно снижает уровень гликозилированного гемоглобина ($9,99 \pm 1,50$ против $9,65 \pm 1,54$; $p < 0,05$), САД ($139,71 \pm 16,10$ против $127,92 \pm 15,37$; $p < 0,05$), уровень общего холестерина ($4,70 \pm 0,90$ против $4,33 \pm 0,76$; $p < 0,05$). Не наблюдалось существенных изменений массы тела, уровней ЛПВП и ЛПНП. **Таким образом, установлено, что ресвератрол имеет высокую эффективность в улучшении гликемического контроля и, возможно, может с успехом применяться как вспомогательный компонент для лечения и контроля СД [22].**

С. И. Пиняевым и соавт. установлена антиоксидантная активность ресвератрола, которая выражалась в снижении уровня малонового диальдегида в мононуклеарных клетках крови и тромбоцитах, поврежденных пероксинитритом, а также вызванного цисплатином окислительного стресса в тромбоцитах, плазме и лимфоцитах [7].

Ресвератрол обеспечивает защиту основных компонентов клеток от разрушительного воздействия свободных радикалов за счет выраженных антиоксидантных свойств. Он оказывает противовоспалительное действие, защищая эндотелий сосудов от негативного влияния различных медиаторов воспаления. За счет повышения уровня сиртуинов, так называемых гормонов молодости, ресвератрол положительно влияет на метаболические процессы, происходящие в эндотелии сосудов, увеличивая время жизни клеток и замедляя их старение. Ресвератрол способствует поддержанию гладкости и эластичности кожи, стимулируя синтез коллагеновых волокон, предотвращая преждевременное старение кожи.

Известно, что молекулярный механизм действия полифенолов зависит от их структуры, а также от взаимодействия с липидными мембранами. Кроме того, структура полифенолов влияет на их интеркаляции в межмембранное пространство, где они взаимодействуют с радикалами, переводя последние в неактивную форму и тем самым защищая мембраны от окислительного стресса. Стильбены преимущественно взаимодействуют с полярными группами липидов, а некоторые из их производных, как сообщается, проникают и во внутренние области мембраны. При исследовании характера проникновения ресвератрола в мембраны установлено, что за счет полярных групп он может взаимодействовать с заряженными группировками фосфолипидов на поверхности мембраны, однако большая его часть (свыше 90%) проникает в пространство бислоя и взаимодействует с неполярными ацильными цепями. Увеличение количества молекул ресвератрола, проникших в мембрану, приводит к повышению ее жесткости. Положительное влияние ресвератрола опосредовано и через его воздействие на обмен липидов в мембранах. Установлено, что у старых крыс прием ресвератрола вызывает значительные изменения в составе жирных кислот, уровне церамида, активности сфингомиелиназы, а также перекисном окислении липидов в плазматических мембранах гепатоцитов, что также может оказывать влияние на их конформационные свойства. В настоящее время достаточно подробно описаны процессы взаимодействия ресвератрола с модельными мембранами, но недостаточно исследований, проведенных *in vivo* на различных

объектах. Результаты исследований свидетельствуют, что повреждение нерва индуцирует определенные конформационные изменения жирных кислот, уменьшая их насыщенность, количество молекул с трансконформациями, разупорядочивая концевые сегменты как насыщенных, так и ненасыщенных жирных кислот, что способствует повышению текучести мембраны. При действии ресвератрола в концентрации 1×10^{-3} и 1×10^{-5} моль/л установлено, что исследуемые показатели дозозависимо стабилизировались, хотя и отличались от контрольных значений. Предполагается, что обнаруженные эффекты ресвератрола многокомпонентны и определяются, с одной стороны, его полифенольной природой, способностью связывать и нейтрализовать свободные радикалы, уменьшая концентрацию пероксида водорода, гидроксильных и супероксиданион-радикалов, снижая интенсивность процессов перекисного окисления липидов, усиливая действие антиоксидантных ферментов; с другой стороны, стабилизирующий эффект ресвератрола может быть связан с инактивацией мембраносвязанных ферментов, таких как фосфолипаза А2 и протеинкиназа С. Вполне возможно, что ингибирование данных ферментов под действием ресвератрола сопровождается изменением внутримолекулярного порядка липидов. Не исключено прямое стереохимическое влияние ресвератрола на упорядоченность цепей жирных кислот в фосфолипидах мембраны [8, 12].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании S. Timmers и соавт. сравнивалось влияние применения ресвератрола 150 мг/сут и плацебо в течение 30 дней на различные показатели у 11 мужчин с ожирением. В мышцах ресвератрол значительно активировал АМФК, повышал уровни SIRT1 и PGC-1, увеличивал активность цитрат-синтазы без изменения митохондриального содержания, а также улучшал мышечное митохондриальное дыхание. Помимо этого, ресвератрол повышал интрамиоцеллюлярные уровни липидов и снижал внутривнутрипеченочное содержание липидов, глюкозы, триглицеридов, аланинаминотрансферазы и маркеров воспаления. После приема ресвератрола снижались САД, отмечалось также уменьшение индекса НОМА. **Таким образом, было показано, что 30 дней употребления ресвератрола вызывает метаболические изменения в организме человека, страдающих ожирением, имитируя эффект ограничения калорий [23].**

Имеющиеся на сегодня многочисленные данные литературы свидетельствуют о защитных эффектах ресвератрола в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Ресвератрол стимулирует эндотелийзависимую релаксацию, вызывает вазодилатацию, снижает АД и, как следствие, предотвращает гипертрофию сердца за счет снижения гемодинамической нагрузки. **Есть доказательства того, что ресвератрол может действовать непосредственно на кардиомиоциты, подавляя их гипертрофический рост, а также вызывать антиатеросклерогенный и противотромбозный эффекты.**

Группой авторов в базах данных PubMed, EMBASE, MEDLINE и Кокрановского сотрудничества был проведен поиск опубликованных до января 2014 г. рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние ресвератрола на САД и диастолическое АД (ДАД). В метаанализ были включены 6 исследований, в которых участвовали в общей сложности 247 пациентов. Анализ показал, что при потреблении более высоких доз ресвератрола (≥ 150 мг/сут) значительно снижался показатель САД ($-11,90$ мм рт. ст.; 95% ДИ от $-20,99$ до $-2,81$; $p = 0,01$), в то время как более низкая доза ресвератрола не оказывала существенного влияния на данный параметр. **Таким образом, был сделан вывод о том,**

что потребление ресвератрола в более высокой дозе значительно уменьшает САД, в то время как для уровня ДАД на фоне приема ресвератрола не отмечено существенных изменений [24].

По всей видимости, ресвератрол обладает также плейотропными механизмами действия на сердечно-сосудистую систему, наиболее изученным из которых является способность регулировать эту систему благодаря активирующему воздействию на аденозинмонофосфатактивируемую протеинкиназу. Кроме того, ресвератрол является мощным антиоксидантом, он обуславливает снижение оксидативного стресса, увеличивает образование и биодоступность оксида азота, подавляет агрегацию тромбоцитов. Немаловажным в патогенезе сердечно-сосудистой патологии считается воспалительный компонент, угнетение развития которого также присуще ресвератролу. J.C. Nwachukwu и соавт. [2] установили, что ресвератрол снижает синтез основных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-6), участвующих в патогенезе как сердечно-сосудистых заболеваний, так и других патологических процессов в период постменопаузы, в том числе остеопороза и СД [9, 10, 11, 15].

К. Magyar и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали кардиопротекторное действие ресвератрола у 40 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Участников рандомизировали в 2 группы. Пациенты группы наблюдения получали ресвератрол в дозе 10 мг/день в течение 3 мес, больные группы контроля — плацебо. При приеме ресвератрола в течение 3 мес фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) показала тенденцию к увеличению. В то же время к концу периода наблюдения у пациентов, получавших ресвератрол, диастолическая функция ЛЖ значительно улучшилась ($p < 0,01$). Было также обнаружено значительное улучшение функции эндотелия ($p < 0,05$). Уровень ЛПНП значительно снизился ($p < 0,05$) в группе ресвератрола. В группе плацебо уменьшилась способность к трансформации красных кровяных клеток и значительно увеличилась агрегация тромбоцитов ($p < 0,05$), в то время как лечение ресвератролом предотвратило эти неблагоприятные изменения.

Результаты данного исследования демонстрируют, что применение ресвератрола приводит к улучшению диастолической функции ЛЖ, функции эндотелия, обеспечивает снижение уровня ЛПНП и дает дополнительную защиту от неблагоприятных изменений гемореологических показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца [25].

Таким образом, ресвератрол — это уникальное природное фармакологически активное соединение, которое может быть рекомендовано для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, коррекции дислипидемии, нарушений метаболических процессов в организме, в том числе у пациентов с СД.

Недавно на украинском рынке появилась новая диетическая добавка Вератрол, которая заслуживает особого внимания. Вератрол содержит самое высокое количество ресвератрола в одной капсуле — 200 мг — и может быть рекомендован в качестве дополнительного источника ресвератрола (по 1-2 капсуле в сутки для взрослых)*.

Литература

- Majumdar A.S., Giri P.R., Pai S.A. Resveratrol and melatonin-abated ovariectomy and fructose diet-induced obesity and metabolic alterations in female rats // *Menopause*. — 2014. — Jan 27.
- Nwachukwu J.C., Srinivasan S., Bruno N.E. et al. Resveratrol modulates the inflammatory response via an estrogen receptor-signal integration network // *Elife*. — 2014. — № 3.
- Rayalam S., Della-Fera M.A., Baile C.A. Synergism between resveratrol and other phytochemicals: implications for obesity and osteoporosis // *Mol. Nutr. Food Res*. — 2011. — 55, № 8. — P. 1177-1185.
- Ruan B.F., Lu X.Q., Song J. et al. Derivatives of resveratrol: potential agents in prevention and treatment of cardiovascular disease // *Curr. Med. Chem*. — 2012. — 19, № 24. — P. 4175-4183.
- Резніченко Н.А., Майлян Е.А. Патогенетичне обґрунтування ресвератролу, вітамінів D і E для корекції постменопаузальних розладів (огляд літератури) // *Пробл. старення і довголеття*. — 2014. — № 2. С. 178-191.
- Szkudelski T., Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies // *Biochimica et Biophysica Acta*; 1852 (2015): 1145-1154.
- Пиняев С.И., Мельникова Н.А. Влияние ресвератрола на конформационное состояние жирных кислот и уровень перекисного окисления липидов в поврежденных соматических нервах // *Вестник ВГУ, серия «Химия, биология, фармация»*. — 2016. — № 2. — С. 78-85.
- Vidavalur R., Otani H. et al. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11 (3): 217-225.
- Petrovskiy G., Narasimman G., Dipak K.D. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann NY Acad Sci*. 1215 (2011); 22-23: 1377-1382.
- Robich M.P., Pobert M., Osipov M.D. et al. Resveratrol improves myocardial perfusion in a Swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2010; 122: 142-149.
- Stef G., Csiszar A., Lerea K. et al. Resveratrol inhibition of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance. *J Cardiovascular Pharmacol* 2006; 48 (2): 1-5.
- Fujitaka K., Otani H., Jo F. et al. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. *Nutr Res* 2011; 31 (11): 842-827.
- Зиновьева В.Н., Спасов А.А. Механизмы антиканцерогенных эффектов растительных полифенолов и супрессия опухолевого роста // *Биомедицинская химия*. — 2012. — Т. 58, вып. 3. — С. 257-271.
- Husam G., Chang L.S. A Resveratrol and Polyphenol Preparation Suppresses Oxidative and Inflammatory Stress Response to a High-Fat, High-Carbohydrate Meal *J Clin Endocrinol Metab*, May 2011; 96 (5): 1409-1414.
- Dominique Bonnefont-Rousselot Resveratrol and Cardiovascular Diseases *Nutrients*, 2016; 8: 1-24.
- Boocock D.J. et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jun; 16 (6): 1246-1252.
- Чекаліна Н.І. Патогенетичне обґрунтування клінічної ефективності ресвератролу (Огляд літератури) // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2013. — Вип. 3, т. 2 (103): 51-55.
- Bhatt J.K. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res*. 2012 Jul; 32 (7): 537-541.
- Timmers S. et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab*. 2011 Nov 2; 14 (5): 612-622.
- Кузнецова В.Ю. Вивчення біологічно активних речовин Vitis vinifera та створення на їх основі лікарських засобів: автореф. ... канд. фарм.н. — Харків, 2006. — 26 с.
- Movahed A. et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evid Based Complement Alternat Med*; DOI: 10.1155/2013/851267
- Bhatt J.K., Thomas S., Nanjan M.J. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res*. 2012 Jul; 32 (7): 537-541.
- Timmers S. et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab*. 2011 Nov 2; 14 (5): 612-622.
- Liu Y., Ma W., Zhang P. et al. Effect of resveratrol on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2015 Feb; 34 (1): 27-34.
- Magyar K. et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2012; 50: 179-187.