

Ефекти ресвератролу в нормі та за різних патологій

Л.К. Соколова,
В.М. Пушкар'юв,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Огляд присвячено висвітленню ефектів ресвератролу (РСВ) у нормі та, надто, за патологічних станів людини. Наведено дані щодо синтезу, метаболізму РСВ, його біодоступності та механізмів дії. РСВ характеризується широким спектром фармакологічних ефектів і множинною біологічною активністю щодо хронічних захворювань як протизапальний, протипухлинний, антидіабетичний, нейро- та кардіопротекторний засіб. РСВ справляє позитивний вплив за цукрового діабету (ЦД) та діабетичних судинних ускладнень, що обумовлено його здатністю посилювати опосередковану оксидом азоту вазодилатацію. Продукти, багаті на РСВ, справляють захисний ефект за таких вікових захворювань, як ЦД 2-го типу, серцево-судинні захворювання, у тому числі атеросклероз, деякі типи раку, артрит, катаракта, артеріальна гіпертензія та когнітивні порушення. Ефекти РСВ 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 та уповільнення процесів старіння.

Ключові слова: ресвератрол, запальні процеси, цукровий діабет, ожиріння, серцево-судинні захворювання, рак, старіння, когнітивні порушення.

Загальна характеристика ресвератролу

У відповідь на різноманітні стреси, такі як УФ-опромінення, інфекція або інші патогенні впливи, рослини виробляють ефективні захисні сполуки — фітоалексини, одним з яких є ресвератрол (РСВ) [1]. РСВ — 3,4',5-тригідрокси-транс-стильбен — є нефлавоноїдною поліфенольною сполукою, що належить до класу стильбеноїдів, яку вперше було виділено з коренів *Veratrum grandiflorum*. Молекула РСВ складається з двох ароматичних кілець, зв'язаних метиленовим містком, і існує у вигляді цис- і транс-

стереоізомерів. Біологічно активною є лише транс-ізоформа. Стильбеноїди синтезуються з фенілаланіну [2]. РСВ метаболізується цитохромом P450 (CYP1B1) до його моногідроксильованої форми, пікеатанолу. Цей метаболіт є активнішим за РСВ через наявність більшої кількості гідроксильних груп, що підсилює пригнічення активності ядерного чинника NF-κB, який індукує запальні процеси в організмі [3]. РСВ — один із найбільш вивчених стильбенів, виявлених у винограді та червоному вині, хоча він також міститься в інших рослинах, таких як арахіс, фісташки та різні ягоди. Зараз основним джерелом РСВ є коріння багаторічної рослини *Polygonum cuspidatum*.

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

PCB володіє множинною біологічною активністю щодо хронічних захворювань як протизапальний, протипухлинний, протидіабетичний, нейро- та кардіопротекторний засіб [4].

В організмі PCB швидко абсорбується, з піком концентрації в плазмі через 30 хвилин після перорального вживання, і близько 70-75% поглинання відбувається шляхом трансепітеліальної дифузії. Хоча PCB легко абсорбується, його системна біодоступність становить менше від 1%. Глюкуронування та сульфатування в кишечнику та в печінці – основні шляхи метаболічних перетворень PCB, що обмежують його доступність [5]. Крім пасивної дифузії, PCB може поглинатися за допомогою інших механізмів. Зв'язуючись із транспортерами, такими як альбумін або ліпопротеїни (LDL), PCB стає доступним для його внутрішньоклітинних мішеней без витрат енергії, за градієнтом концентрації, шляхом ендоцитозу, опосередкованого ліпідними острівцями, збагаченими холестерином (рафтами), і внаслідок взаємодії цих транспортерів з їх рецепторами на клітинній мембрані. Поглинання PCB посилюється в присутності інших рослинних натуральних продуктів, таких як флавоноїди або суміш рослинних поліфенолів. Крім того, молекули, такі як кверцетин і катехін, діють синергічно з PCB, пригнічуючи проліферацію пухлинних клітин і посилюючи апоптоз [6].

Фаза II метаболізму PCB і його метаболітів відбувається в печінці. У сечі виявлено п'ять різних метаболітів: моносультат PCB, дві ізомерні форми моноглюкороніду PCB, моносультат дигідро-PCB, моноглюкуронід дигідро-PCB [7]. Більшість метаболітів PCB у плазмі крові є PCB-3-О-сультатом, PCB-4-О-глюкуронідом і PCB-3-О-глюкуронідом, і всі вони мають дуже низьку біоактивність, хоча PCB-3-О-сультат проявляє α -преферентну антагоністичну активність щодо рецептора естрогенів. Крім того, надзвичайно швидка кон'югація сультату кишечником/печінкою є етапом, що обмежує біодоступність PCB. Показано, що сультати та глюкуроніди можуть перетворюватися на PCB у тканинах-мішенях, таких як печінка. Крім того, метаболіти PCB зазнають ентерогепатичної рециркуляції, що робить можливою їх декон'югацію в тонкому кишечнику та реабсорбцію [8]. У ссавців PCB широко метаболізується та швидко елі-

мінується, що пояснює його слабку біодоступність попри ліпофільну природу. З метою поліпшення низької водорозчинності PCB, його поглинання, транспорту через мембрани та в зв'язку з низькою біодоступністю розроблено різні методичні підходи та синтезовано різні похідні. Ці підходи включають наноінкапсуляцію PCB у ліпідних наноносіях або ліпосомах, наноемульсії, міцели, включення в полімерні частинки, тверді дисперсії та нанокристали. Крім того, отримано позитивні результати на кількох синтетичних похідних, що містять різні замісники, такі як метоксильні, гідроксильні групи або галогени на ароматичних кільцях PCB [8]. Результати, наведені в літературі, є обнадійливими, але вимагають додаткових досліджень *in vivo* для підтримки клінічних застосувань.

Позитивні ефекти PCB відзначено для серцево-судинних захворювань (ССЗ), різних видів раку, діабету, ожиріння, амілоїдогенезу тощо. «Французький парадокс» (французи попри прихильність до дієти з високим вмістом жирів демонструють відносно низький рівень ССЗ) пояснюють інтенсивнішим споживанням у Франції вина з високою концентрацією PCB. PCB справляє протизапальний, антиоксидантний, антигіперглікемічний, противірусний, антитромботичний, канцеростатичний і нейропротекторний ефекти, посилює вазодилатацію та кліренс β -амілоїдних пептидів, захищає хрящову тканину, затримує старіння організму [3, 9]. Високий профіль безпеки PCB у поєднанні з його позитивними ефектами робить його привабливим кандидатом на засіб для захисту організму від шкідливих наслідків гіперглікемії. Безліч доказів свідчать, що PCB має терапевтичний потенціал щодо цукрового діабету (ЦД) і його ускладнень, зокрема, підвищує чутливість до інсуліну та поліпшує функцію судинного ендотелію [9].

Механізми дії PCB, ймовірно, є плейотропними. PCB є потужним регулятором геномних і не геномних процесів, включаючи регуляцію мембранного потенціалу, транскрипції ДНК, активності ферментів, секреції різноманітних чинників, апоптозу, мітохондріальної активності та внутрішньоклітинного іонного гомеостазу. Дія PCB включає модуляцію внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію з ініціацією молекулярних механізмів,

Огляди

що впливають на сигнальні білки кальцію, на плазматичну мембрану, цитоплазму, ендоплазматичний ретикулум і мітохондрії [10]. РСВ може діяти як ліганд для трансмембранних білків, включаючи кальцієві канали VGCC (voltage-gated calcium channels) та кальцієву АТФазу плазматичної мембрани (PMCA) [11]. Всередині клітини канали, що активуються виходом кальцію (CRAC), кальцієва АТФаза сарко-/ендоплазматичного ретикулуму (SERCA) та внутрішньоклітинні кальцієві канали (ICC) визначають гомеостаз іонів кальцію. РСВ потенційно збільшує концентрацію кальцію в ендоплазматичному ретикулумі (ER) за рахунок модуляції SERCA, але може також сприяти зменшенню або стабілізації вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо, модулюючи ICC. Є вагомі докази, що РСВ сприяє загальному гомеостазу кальцію в умовах дисфункції клітин [12]. РСВ потужно модулює концентрацію внутрішньоклітинного кальцію в клітинах, що збуджуються, за допомогою різних механізмів, які контролюють вхід кальцію, вивільнення та наповнення кальцієвих депо та активацію чутливих до кальцію молекул. У міоцитах РСВ збільшує рефрактерний період і знижує поріг мембранної деполяризації. Гіперполяризація мембран у відповідь на дію РСВ також спостерігається в клітинах гладенької мускулатури (SMC), приводячи до розширення судин, що дозволяє використовувати РСВ у лікуванні найрізноманітніших розладів, включаючи гіпертонію, шлуночкову аритмію, інфаркт міокарда, спричинений шлуночковою тахікардією та фібриляцією. Є припущення, що здатність РСВ викликати ендотелій-залежну гіперполяризацію SMC може компенсувати патологічну відсутність або дисфункцію синтази оксиду азоту ендотелію (eNOS) в циклооксигенази-1 (COX-1) [13, 14].

Два ключових білки, що опосередковують цей механізм, — це PMCA, яка викачує кальцій із клітини, коли вона присутня у високих концентраціях, і SERCA, яка поповнює запас кальцію в саркоплазматичному ретикулумі з цитоплазми. РСВ регулює SERCA за допомогою активації SIRT1, додатково поповнюючи запаси кальцію та гальмуючи транспорт кальцію в клітину. РСВ може виявитися корисним за захворювань, пов'язаних зі зниженням рів-

ня регуляції SIRT1 [11]. Крім того, РСВ сприяє апоптозу ракових клітин шляхом індукції кальпаїн-залежного механізму деградації.

Мішенями РСВ у клітині є: NAD⁺-залежна, гістон-деацетилаза класу III сіртуїн 1 (SIRT1), аденозинмонофосфат-активована кіназа (АМПК), NF-κB і Keap-1/Nrf2 (Kelch-like ECH-associated protein 1 / Nuclear factor (erythroid-derived 2) - like 2) тощо. Стосовно судинної функції мають особливе значення рецептор естрогену (ER), SIRT1, Nrf2 та АМПК [14].

Найважливіші ефекти РСВ в організмі здорових людей і за різних захворювань

1. Запальні процеси

Запалення — це відповідь на патогени та пошкодження тканин. Клітинні пошкодження або пов'язані з патогенами молекулярні структури (РАМР) експресуються мікробами, розпізнаються імунними клітинами (макрофагами, лімфоцитами, нейтрофілами та тучними клітинами), які мобілізуються до місця пошкодження. Ці клітини потім виділяють різні запальні медіатори, які включають цитокіни, гістамін, оксид азоту (NO), лейкотрієни та простагландини. Проте тривалі запальні й окислювальні реакції часто призводять до хронічного запалення, для якого характерно аномальне накопичення запальних клітин і вивільнення медіаторів запалення поряд із опосередкованими ROS токсичними окисними реакціями, які руйнують ліпіди, білки та нуклеїнові кислоти. Хронічне запалення є основною причиною старіння й тяжких захворювань, таких як діабет, панкреатит, фіброз печінки, ССЗ, нейродегенеративні розлади, рак [15]

РСВ справляє широкий спектр фармакологічних ефектів, включаючи захист клітин від окисного стресу, який досягається завдяки безпосередній антиоксидантній дії РСВ і непрямим індукуванням клітинної антиоксидантної системи. РСВ, виступаючи в ролі скавенджера, видаляє первинні ROS/RNS і вторинні органічні радикали, використовуючи механізми НАТ (hydrogen atom transfer) і SPLET (sequential proton loss electron transfer). Крім того, РСВ також модулює кілька клітинних антиоксидантних шляхів, впливаючи на статус клітинного редокс-потенціалу [5].

У дослідженнях на мишах показано, що РСВ значно пригнічує вміст маркерів запалення, таких як індукцибельна синтаза оксиду азоту (iNOS), циклооксигеназа-2 (COX-2) і чинник некрозу пухлин α (TNF- α). Крім того, РСВ пригнічував інфільтрацію нейтрофілів у мезентеріальних лімфатичних вузлах і зменшував кількість CD3⁺ Т-клітин, які експресували TNF- α й інтерферон- γ (IFN- γ). У дослідженні з використанням моделі коліту встановлено, що додавання РСВ послаблює хронічне запалення товстого кишечника зі зменшенням кількості прозапальних цитокинів, включаючи інтерлейкін-1 (IL-1 β), IL-10, TNF- α , а також iNOS, COX-2 і простагландин-Е-синтазу-1 (PGES-1), за допомогою пригнічення сигнального шляху p38 MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа) [4].

Хронічне запалення також активує Toll-подібні рецептори, що експресуються на макрофагах, викликаючи надпродукцію запальних медіаторів. Останні активують транскрипційні чинники, такі як NF- κ B, ядерний чинник активованих Т-клітин (NFAT), Nrf2 і білок активатор 1 (AP-1), які або прямо, або опосередковано регулюються через MAPK. Крім того, активуються кілька ферментів, таких як І-карра-В-кіназа (IKK), iNOS, COX-2 і 5-LOX (ліпоксигенази) [15].

РСВ пригнічує активність транскрипційних чинників NF- κ B й AP-1, які безпосередньо регулюють експресію й активність COX і iNOS. Крім того, РСВ пригнічує: PGD₂, PGE₂ і його синтазу PGES-1, прозапальні інтерлейкіни IL-1 β , IL-6, IL-18 (прозапальний цитокин, що належить до сімейства IL-1), TNF- α , інтерферон- γ і пов'язаний із ним транскрипційний чинник STAT-1, матриксні металопротеїнази MMP-2, -3, -9, -13, молекули адгезії E-selectin, ICAM-1, VCAM1/2, протеїнкінази PKC- β 2, p38MAPK, ERK, фосфорилування I κ B α . Водночас він стимулює: активність гормону росту (GH), експресію гемоксигенази-1 (індукція якої є адаптивним захисним механізмом клітин і тканин проти пошкоджень внаслідок різних розладів, що супроводжуються запаленням та оксидативним стресом), eNOS, Nrf2 (регулятор клітинної стійкості до оксидантів), а також деацетилазу гістонів SIRT1 [15].

2. Діабет

Діабет 1-го типу (ЦД1) — це хронічний стан, що виникає внаслідок автоімунного руйнування β -клітин підшлункової залози, які виробляють інсулін. Дослідження на тваринах чітко показали антигіперглікемічний ефект РСВ і його захист β -клітин підшлункової залози. Вплив ресвератролу на зниження глюкози в крові виявлено в щурів із діабетом, індукованим стрептозотоцином (STZ) і STZ із нікотинамідом [16]. РСВ поліпшує антиоксидантну активність у β -клітинах підшлункової залози за рахунок підвищення вмісту антиоксидантів, включаючи супероксиддисмутазу, каталазу та глутатіон-S-трансферазу, захищаючи тканину залози від вільнорадикальних сполук [16]. Крім того, РСВ пригнічує розщеплення PARP, блокуючи активність каспази-3 і, отже, гальмує апоптоз β -клітин, що приводить до підвищення рівня інсуліну та зниження рівня глюкози в крові за ЦД1 [17, 18].

Інша важлива дія РСВ за ЦД1 стосується скелетних м'язів. На моделях тварин із ЦД1 показано, що РСВ послаблює дисфункцію м'язів [19]. Одним із механізмів дії РСВ за патологічних станів скелетних м'язів є стимуляція біогенезу мітохондрій і посилення ліпідного обміну. За іншими даними, РСВ також здійснює протизапальну дію, знижуючи рівні NF- κ B, IL-1 β та IL-6. Окислювальний стрес — ще один чинник, що провокує міопатію, яка виникає разом із запаленням за ЦД1, і РСВ знижував його вміст у скелетних м'язах [19]. Примітно, що РСВ впливає на скелетну мускулатуру, посилюючи експресію GLUT4 і внутрішньоклітинний транспорт глюкози [18]. Також РСВ знижує глюконеогенез і стимулює глікогенез у печінці, що приводить до зниження продукції глюкози печінкою. Слід зазначити, що вплив РСВ на печінку пов'язаний із підвищенням рівня інсуліну в крові. Крім того, РСВ здійснює протекторні ефекти щодо тканини печінки [18].

РСВ справляє позитивний ефект за діабету та діабетичних судинних ускладнень. Дослідження, проведені на гризунах — моделях діабету, показали, що хронічне введення РСВ знижує гіперглікемію, поліпшує толерантність до глюкози, послаблює дисліпідемію та діабетичну кардіоміопатію, захищає β -клітини підшлункової залози [4].

Огляди

Результати клінічних досліджень показали, що РСВ значно знижує рівень глюкози натще в плазмі порівняно з плацебо в пацієнтів із ЦД2. Низькі дози РСВ (0,01 ммоль/л) не впливали на рівень глюкози, високі (0,44 ммоль/л) — його істотно знижували. Дані досліджень за участю 153 пацієнтів показали, що РСВ значно знижує НОМА-IR [9]. В іншому дослідженні 62 пацієнти із ЦД2 отримували РСВ перорально протягом 3 місяців. Результати показали, що лікування значно зменшувало в них рівень глікованого гемоглобіну та систолічний артеріальний тиск [4].

РСВ ефективно пригнічував експресію глюконеогенних ферментів, зокрема фосфоенолпіруваткарбоксікінази, та знижував кількість глюкозо-6-фосфату, а також збільшував експресію гліколітичних генів піруваткінази та стерол-зв'язуючого регуляторного білка (SREBP1c), пригнічуючи синтез глікогену в печінці. Рівні ліпідів, вільних жирних кислот, триацилгліцерину та АроВ/АроАІ регулювалися через посилення РСВ активності АМПК. Активуючи АМПК, РСВ також зменшував симптоми гестаційного ЦД [4].

РСВ поліпшував реакцію інсулінорезистентних мишей з ожирінням на інсулін, стимулюючи фосфорилування Akt у жировій тканині та печінці. У м'язах лікування ресвератролом посилювало активацію АМПК — контролера клітинної енергії, яка регулює синтез білка, метаболізм ліпідів і глюкози, а також підвищувало поглинання глюкози, стимулюючи транслокацію везикул GLUT4 із цитозолу до плазматичної мембрани в скелетних м'язах і жировій тканині [20]. Збільшення поглинання глюкози внаслідок лікування РСВ залежить від нікотинамід-залежної деацетилази (SIRT), що активує АМПК [21].

Передклінічні та клінічні дані свідчать, що добавка РСВ допомагає протидіяти діабету. Механізми його дії включають активацію сиртуїнів та естрогенних рецепторів, що сприяє транслокації транспортерів глюкози типу 4 (GLUT4) на мембрану та стимулює поглинання глюкози. РСВ також сприяє вазодилатації, що може послабити інсулінорезистентність за ЦД2. Показано, що внаслідок відновлення порушеної ендотелій-залежної вазодилатації РСВ посилює перфузію скелетних м'язів кров'ю, тим самим полегшуючи доглядання та вико-

ристання глюкози, внаслідок чого поліпшується чутливість до інсуліну. Отже, поліпшення кровообігу вазоактивними речовинами, такими як РСВ, може відігравати роль у запобіганні або зменшенні резистентності до інсуліну [22].

Є дані, що перинатальне харчування є ключовим чинником, що визначає сприйнятливність до метаболічних порушень [23]. Зокрема, приблизно одна з шести вагітностей ускладнюється гестаційним ЦД (ГЦД). Половина жінок дітородного віку та 20-25% вагітних в Європі мають зайву масу тіла або ожиріння [24]. Показано [25, 26] що ожиріння в матерів і жінок із ГЦД асоціюється з z-показником маси тіла немовляти на момент народження та в 6 місяців, ожирінням у дитинстві та нездоровою комплекцією тіла в дорослого потомства. Для них більшою є ймовірність розвитку інсулінорезистентності, ЦД2 і навіть ЦД1 у ранньому віці та ССЗ у дорослому віці [27, 28].

Відомо, що перорально прийнятий РСВ добре абсорбується та швидко метаболізується, без вираженої токсичності. Клінічні дослідження показали, що добавка РСВ знижує захворюваність на ГЦД, поліпшує ліпідний профіль і рівень глюкози в крові через 60 днів [29]. Також час і дози препаратів для контролю артеріального тиску були значно меншими в жінок із гестозом (у пацієток із прееклампсією), які отримували добавки РСВ [30].

Експерименти на тваринах показали, що вживання ресвератролу може поліпшити метаболізм глюкози у вагітних, а також у потомства. Приймання ресвератролу протягом всієї вагітності дозволяє знизити масу тіла матері, поліпшити толерантність до глюкози та збільшити об'єм кровообігу в артерії матки, знизити відкладення тригліцеридів у печінці та зменшити запалення плаценти в приматів [31]. На генетичній мишачій моделі ГЦД показано, що вживання РСВ перед вагітністю та під час вагітності значно знижувало гіперглікемію та інсулінорезистентність, поліпшувало виживання плода та зменшувало масу тіла на час народження. РСВ посилює активацію АМПК і знижує активність глюкозо-6-фосфатази у вагітних мишей C57BL/KsJ-лептин (db/+), а також в їх потомства [28]. Дослідження на зразках людини впливу інкубації РСВ на резистентність до інсуліну та плацентарне запалення, пов'язане з ГЦД, показало, що РСВ

здатний зменшити запалення плаценти, спровоковане ліпополісахаридами (LPS), зі зниженням експресії генів TNF- α , IL-6 та IL-8 у плаценті. [32] Лікування РСВ значно зменшувало експресію та секрецію прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-1 α/β , IL-8, і моноцитарного білка хемоатрактанта 1 (MCP-1) у плаценті та жировій тканині людини. Це приводило до відновлення порушеного сигналіngu інсуліну та поглинання глюкози в скелетних м'язах у вагітних. Отже, вживання РСВ матерями сприяло обміну глюкози під час вагітності та в потомства.

Приймання РСВ вагітними мишами посилювало енерговитрати та чутливість до інсуліну, що було пов'язано з ростом активності в бурій жировій тканині та перетворенням на буру білої жирової тканини [33]. Вживання РСВ під час вагітності та лактації зменшувало масу тіла, рівень лептину в сироватці крові, масу вісцеральної та підшкірної жирової тканини матері, причому ці ефекти були більш вираженими в самиць потомства, що свідчить про сексуально-диморфний вплив [34]. Також материнське вживання РСВ зменшувало масу тіла та жирову масу в потомства. Він послаблював гіперлептинемію та поліпшував сигналінг лептину в гіпоталамусі. Введення РСВ із 3-го по 12-й ембріональні дні перешкоджало виникненню в ембріонах окисного стресу та апоптозу та знижувало рівень холестерину в крові та тригліцеридів у вагітних самиць із діабетом [35]. Це свідчить, що вживання РСВ може поліпшувати метаболізм ліпідів як у матері, так і в потомства.

Введення РСВ матері під час вагітності та лактації гальмувало розвиток гіпертонії в дорослого потомства спонтанно гіпертонічних щурів, поліпшуючи біодоступність оксиду азоту. Вживання РСВ прискорювало відновлення серця після ішемії/реперфузійного ушкодження та знижувало рівень супероксиду в самців і самиць потомства щурів, що зазнали пренатальної гіпоксії [36].

Пояснити сприятливий вплив вживання РСВ матір'ю можуть кілька механізмів. Це пригнічення реакції запалення в плаценті та зниження рівня ембріонального окисного стресу [31] завдяки його протизапальним та антиоксидантним властивостям. Це послаблення гіперлептинемії та поліпшення сигналіngu

лептину в гіпоталамусах потомства. Інший можливий механізм — епігенетичні модифікації. РСВ модулював метилювання лізину 9-го гістону H3 (H3K9) та ацетилювання в промуклеарах зиготи. Приймання РСВ під час вагітності індукувало гіперметилювання промотора BRCA-1 і зменшувало експресію BRCA-1 у тканинах молочної залози щурів [28].

3. Кардіопротекторні властивості РСВ

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між помірним споживанням червоного вина, багатого на РСВ, і зниженим рівнем перекисного окислення ліпідів, а також зменшенням ризику ССЗ у здорових чоловіків [5]. Один із кардіопротекторних механізмів РСВ обумовлено його здатністю підвищувати регуляцію eNOS, що сприяє опосередкованій оксидом азоту вазодилатації [37].

Діабет — відомий чинник ризику кардіоваскулярної патології. Він характеризується хронічною гіперглікемією, мікро- та макросудинними ускладненнями, включаючи прискорений атеросклероз, накопичення ліпідів в артеріальній інтимі, хронічним запаленням та окислювальним стресом.

Фізіологічні функції NO включають поліпшення вазодилатації, зниження агрегації тромбоцитів, рекрутування лейкоцитів і проліферації клітин гладеньких м'язів, що сприяє пригніченню розвитку та прогресування атеросклерозу [38]. РСВ справляє позитивні ефекти як антиоксидант та як регулятор метаболізму NO. В умовах окисного стресу пригнічується активність eNOS, і РСВ відновлює її, впливаючи на ферментні системи, пов'язані з метаболізмом NO [37].

Атеросклероз переважно уражає інтиму стінки артеріальної судини. Він характеризується відкладанням позаклітинних ліпідів, проліферацією та міграцією клітин гладенької мускулатури, а також хронічним запаленням. Це спричиняє звуження просвіту, утворення тромбів, що призводить до ССЗ. В атеросклеротичному процесі беруть участь ліпопротеїни низької щільності (LDL) [39]. Передклінічні дослідження показали, що РСВ може поліпшувати ліпідний профіль шляхом зниження в плазмі рівнів тригліцеридів і LDL-холестерину, окислених oxLDL та аполіпопротеїну B-100 (ApoB), а також збільшення вмісту HDL-холестерину [40].

Огляди

Крім того, РСВ може посилювати експресію LDL-рецепторів (LDL-R) у гепатоцитах, сприяючи подальшому зниженню рівня LDL-холестерину в крові. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям РСВ гальмує окислення LDL, що безпосередньо беруть участь в атерогенезі, стимулюючи кілька ендogenous антиоксидантних систем [41] і протизапальні процеси [42].

Обговорюються кілька потенційних механізмів поліпшення РСВ ліпідного профілю в людини. До них належать зниження експресії мРНК печінкової 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (HMG-CoA) — ферменту, що бере участь у біогенезі холестерину, та активація SIRT1, що потенційно може привести до зворотного транспорту холестерину та поліпшення ліпідного гомеостазу [40]. До антиатерогенних властивостей РСВ також належить пригнічення міграції клітин гладеньких м'язів [43]. Усі ці дані свідчать, що РСВ впливає на основні чинники, які беруть участь в атеросклеротичному процесі.

У цілому, позитивні ефекти РСВ за ССЗ пояснюються прямим зв'язуванням кисневмісних радикалів і підвищенням біодоступності NO. РСВ також інгібує перекисне окислення ліпідів. Декілька передклінічних досліджень на тваринних моделях виявили позитивні ефекти РСВ щодо ССЗ, з ідентифікацією множинних молекулярних мішеней для РСВ — SIRT1, АМПК, ядерного чинника Nrf2, NF-κB тощо [37]. Показано, що деякі мікроРНК мають кардіопротекторні властивості, і РСВ є регулятором цих мікроРНК, надто за ішемії міокарда [44].

Глобально дія РСВ призводить до пригнічення апоптозу, активації ендотелію та судин у процесі запалення та поліпшує ендотеліальну функцію [37]. Крім того, РСВ знижує експресію молекул адгезії (ICAM-1 і VCAM-1), які сприяють зв'язуванню лейкоцитів з ендотелієм, через пригнічення активації NF-κB [40, 45]. РСВ також протидіє утворенню пінистих клітин, пригнічуючи експресію NADPH-оксидази-1 та утворення моноцитарного хемотаксичного білка 1 (MCP-1) у макрофагах за допомогою дії на шляхи Akt і FoxO3a [46].

До загальних прозапальних біомаркерів, що визначались у клінічних дослідженнях РСВ, належать IL-6, TNF-α, С-реактивний білок (CRP), високочутливий CRP (hsCRP),

Р-селектин, Е-селектин та інтерферон (IFN-γ) у плазмі крові. Інші прозапальні цитокіни, також залучені до ССЗ, що визначались у тестах із РСВ для оцінки ризику атеросклерозу та серцевої недостатності, включають IL-8 (здебільшого як маркер негативних ефектів) і IL-10 (протизапальний чинник і маркер позитивних ефектів), які можуть бути пов'язаними з посиленням активності SIRT1. Інше дослідження показало, що 150 мг добової добавки РСВ протягом 30 днів приводило до помірного зниження в дорослих людей з ожирінням рівнів лептину, лейкоцитів і раніше згаданих IL-6 і TNFα в плазмі крові [40].

Гіпертензія є основним чинником ризику ССЗ [47]. Антигіпертензивні ефекти РСВ визначено на декількох тваринних моделях гіпертонії. Слід зазначити, що відносно низькі дози РСВ (5-10 мг/кг/день) значно знижували артеріальний тиск на моделях тварин із гіпертонією та резистентністю до інсуліну. Це свідчить, що РСВ може виявитися більш ефективним для пацієнтів із ЦД або метаболічним синдромом. Високі дози РСВ знижували високий тиск і запобігали серцевій гіпертрофії та скорочувальній дисфункції — двом структурним і функціональним аномаліям, пов'язаним із гіпертонією [48].

Механізми, пов'язані з антигіпертензивними властивостями РСВ, корелюють із його антиоксидантними властивостями, активацією АМПК, SIRT1 і Nrf2. Це приводить до підвищеної експресії й активності eNOS, поліпшенню біодоступності NO та вазодилатації [49].

Механізми, за допомогою яких РСВ може знижувати артеріальний тиск (АТ), виявлено в передклінічних експериментах, і вони включають посилення утворення ендотеліального NO, зменшення запалення та окислювального пошкодження судин за рахунок збільшення експресії SIRT1 в ендотеліальних клітинах і зменшення притоку Ca²⁺ [50]. Дослідження змін АТ зазвичай виявляють лише зниження систолічного АТ (САТ), а не діастолічного (ДАТ). Проте це не є обмеженням, оскільки вважається, що підвищений САТ є більшою мірою чинником ризику ССЗ, ніж ДАТ [50]. Обстеження хворих на гіпертонічну хворобу показали, що РСВ можна вживати в комплексі з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) для адекватного контролю

АТ без необхідності інших антигіпертензивних препаратів [51].

На численних тваринних моделях ішемічної та не ішемічної серцевої недостатності (СН) показано сприятливий ефект РСВ, який подовжує виживання, поліпшує діастолічну або систолічну функцію, зменшує негативне ремоделювання передсердь і лівого шлуночка, поліпшує гемодинаміку та енергетику серця та підвищує здатність до фізичного навантаження [40]. Вживання 20 мг РСВ на добу протягом 60 днів призводило до значного зниження вмісту натрійуретичного пептиду b-типу (BNP) у пацієнтів зі стенокардією, що говорить про поліпшення функції лівого шлуночка [52].

РСВ є терапевтичним засобом із новим механізмом дії, який виявляється сприятливим для різних станів, пов'язаних із ССЗ і СН. Важливо відзначити, що хоча люди можуть отримувати невелику кількість РСВ із певними продуктами, такими як арахіс, виноград, ягоди тощо, переважна більшість досліджень, що стосуються позитивних ефектів РСВ, використовували набагато більші концентрації, ніж це мало б місце за допомогою дієтичних підходів.

4. Ожиріння

РСВ має значний потенціал як засіб проти ожиріння за рахунок пригнічення адипогенних процесів [53]. Показано, що РСВ пригнічував диференціювання адипоцитів, знижуючи експресію PPAR γ і периліпінових білків, які є двома ключовими регуляторами адипогенезу та ліпогенезу [4].

Введення РСВ (1-30 мг/кг маси тіла) протягом 10 тижнів дозозалежно зменшувало приріст маси тіла. РСВ значно зменшував масу підшкірної й епідидимальної жирової тканини в мишей на HFD, але не впливав на буру жирову тканину. Крім того, РСВ значно зменшував накопичення крапель жиру в жировій тканині. В іншій праці показано, що додавання РСВ ефективно гальмувало збільшення маси тіла, маси вісцеральної жирової тканини, вмісту триацилгліцеринів у плазмі, вільних жирних кислот (FFA), глюкози, TNF- α і MCP-1 через пригнічення опосередкованих галаніном сигнальних модуляторів (GalR1, GalR2, PKC δ , Сус-D, E2F1 і p-ERK) і експресії адипогенних чинників (PPAR γ , С/EBP α , SREBP1c, LXR, FAS, LPL, aP2 і лептину) [53].

Передклінічні дослідження продемонстрували позитивні ефекти РСВ у запобіганні метаболічних порушень, викликаних ожирінням. Зокрема, сприятливі ефекти спостерігали в гризунів щодо функції мітохондрій, чутливості до інсуліну та гальмування накопичення жиру в печінці. Ці ефекти можуть бути пов'язаними з активацією вісі АМПК-SIRT1-PGC-1 α . Дію РСВ надто виражено в тварин на HFD або HCD (дієта з високим вмістом холестерину) та показано, що РСВ більш ефективний під час реверсування метаболічних порушень на ранній стадії їх розвитку. Клінічні випробування знайшли сприятливі ефекти в пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням і ЦД2 [54]. Також за стеатозу, індукованого HFD, відбувається значне накопичення в печінці та гепатоцитах ліпідних крапель, яке значно пригнічувалося після додавання РСВ. Останній помітно активував експресію SIRT1 і знижував рівні експресії ATF6, Fsp27 β /CIDEC, CREBH і PLIN1, пов'язані з накопиченням ліпідних крапель [55].

5. Когнітивні порушення

РСВ як антиоксидант може впливати на тканини мозку, модулюючи розвиток хвороби Альцгеймера (AD). Показано, що РСВ пригнічує утворення А β -фібрил. Сполука прискорює кліренс і метаболізм β -амілоїду (А β) через АМПК-шлях, а також може індукувати автофагічну та лізосомальну деградацію А β [56]. РСВ у силу своєї антиоксидантної й протизапальної активності може ефективно протидіяти амілоїдному каскаду, знижуючи А β -залежне продукування ROS і нейрозапалення [57]. Крім того, опосередкована РСВ активація SIRT1 може приводити до прямого деацетилювання тау-білка, сприяючи його деградації в протеасомах, а сам РСВ знижує токсичність фосфо-тау [58].

Обмеження в надходженні в організм поживних речовин (калорій) сприяє вивільненню нейротропного чинника мозку (BDNF), який бере участь у протидії когнітивним порушенням [59]. РСВ ефективно імітує калорійне обмеження, індукуючи експресію SIRT1, яка, в свою чергу, приводить в дію каскад залежних від PGC-1 α подій, що поліпшують функціонування мітохондрій, їх біогенез і стимулюють видалення ROS [60].

Огляди

Механізми, за допомогою яких РСВ послаблює нейрозапалення, наразі остаточно не з'ясовано. Основний шлях, мабуть, пов'язано із сиртуїн-залежним арештом ядерного чинника NF-κB, що блокує активацію мікроглії [61]. РСВ запобігає дисфункції мітохондрій, що викликається залізом, шляхом пригнічення GSK-3β (механізм, що пригнічує гіперфосфорилювання тау) та через зниження пероксидації ліпопротеїнів і ліпідів завдяки його антиоксидантній активності як скавенджера [58]. РСВ проявляє потужну антиоксидантну активність як скавенджер вільних радикалів і металів, захищаючи від токсичності NO, знижуючи активність QR2 і збільшуючи кількість ендогенних ферментів, таких як глутатіонпероксидаза, HO-1, AMPK і LKB1. Він також інгібує експресію прозапальних ферментів COX-1/2, знижує активацію NF-κB, а також утворення PGE2, NO та TNFα, секрецію цитокінів і посилює експресію та активність HO1 в астроцитах. Він захищає від Aβ-індукованої токсичності, знижуючи активність GSK-3β і може сприяти кліренсу Aβ. Лікування РСВ може впливати на багато ефекторів сигнального шляху, що беруть участь у виживанні клітин (AMPK, PI3K, Akt), запрограмованій загибелі клітин (каспаза-3/12, Вах, MMP-3/9, AIF, цитохром c) і синаптичній пластичності (PKC, ERK1/2) [62].

Погана перфузія головного мозку за ЦД2 може провокувати когнітивні порушення. Вживання РСВ поліпшувало цереброваскулярну чутливість за гіперкапнії. Навіть одична доза 75 мг РСВ здатна поліпшити стан нейросудин і когнітивні характеристики за ЦД2 [63].

Застосування РСВ знижує негативний ефект ішемії/реперфузії судин мозку шляхом пригнічення прозапального цитокіну IL-1β та активації інфламасом NLRP3, зниження окисного стресу та гальмування апоптозу. РСВ модулює активацію SIRT1, експресію гена деглікази (DJ-1/PARK7), сигнальні шляхи PI3K/Akt/GSK-3β та ERK/CREB, а також баланс MMP-9/TIMP-1 у мишей і щурів [64, 65]. Пригнічення запалення, апоптозу, окисного стресу, перекисного окислення ліпідів, пошкодження ДНК, дисфункції мітохондрій, інфаркту та набряків головного мозку, порушення когнітивних і моторних функцій пов'язано

з протиінсульною активністю РСВ [66]. Підтверджено, що введення РСВ (250 або 500 мг/добу) підсилює мозковий кровообіг у дорослих людей. Крім того, введення цієї сполуки модулює функції мозку в здорових літніх людей через поліпшення метаболізму глюкози та вазорелаксації шляхом стимуляції синтезу eNOS і NO [67].

Досліди на тваринах показали, що РСВ:

1. Знижує амілоїдну невропатологію та поліпшує просторову пам'ять.
2. Знижує олігомеризацію Aβ-пептиду та послаблює когнітивні порушення.
3. Зменшує кількість активованої мікроглії.
4. Знижує рівень сироваткового TNF і посилює когнітивну функцію.
5. Збільшує мікросудинну щільність та зменшує кількість вакуолярних порушень.
6. Поліпшує просторову орієнтацію та продуктивність пам'яті.
7. Підвищує мітохондріальну функцію, поліпшує аеробну ємність і сенсомоторну функцію.
8. Активує AMPK у мозку.
9. Знижує рівень MDA та відновлює активність GSH та AchE.
10. Модулює холінергічну нейротрансмісію та, отже, поліпшує когнітивну функцію.
11. Справляє позитивний вплив на експресію BDNF.
12. Зменшує нейродегенерацію в гіпокампі та запобігає когнітивному спаду [68].

Ці дані підтверджують, що РСВ може мати серйозний потенціал як нейропротектор [69].

6. Старіння

Старіння часто визначається як природне багатофакторне явище, що характеризується дегенеративними процесами та є основним чинником ризику неінфекційних хронічних захворювань, включаючи діабет, ССЗ, рак і неврологічні захворювання [70]. Хоча наявні дані є суперечливими, деякі праці вказують, що лікування РСВ може бути корисним для подовження тривалості життя та гальмування процесу старіння завдяки пригніченню фотостаріння шкіри, спричиненого впливом УФ-В, підвищенню чутливості до інсуліну в старих мишей, підтримці Т-клітинного компартменту та зменшенню кількості прозапальних маркерів у старіючих мишей. Крім того, РСВ підтримує мітохондріальну функцію на тлі високожирової дієти, збільшує довжину теломерів та активність теломерази в аорті, поліпшує аеробну продуктивність і фізичну здатність, зменшує окислювальний стрес, пошкодження печінки та скелетних м'язів [71].

Показано, що продукти, багаті на РСВ, справляють захисний ефект за таких вікових захворювань, як атеросклероз та інші ССЗ, рак, артрит, катаракта, остеопороз, ЦД2, гіпертонія та хвороба Альцгеймера [72]. Отримані дані свідчать, що РСВ є потенційним кандидатом на засіб, здатний гальмувати вікові зміни шляхом модуляції процесів старіння, включаючи пошкодження систем та органів продуктами ROS, запалення, виснаження теломер, сенесценцію клітин [69].

Припускають, що механізм, за яким РСВ сприяє довголіттю, пов'язано з калорійним обмеженням. РСВ підвищує стабільність ДНК і подовжує на 70% життя дріжджів, активуючи деацетилазу Sir2 (індукується нестачею енергії), імітуючи таким чином ефект обмеження калорій. РСВ подовжував тривалість життя через активацію Sir2 у *C. elegans*, а також індукцію SIRT1-залежної автофагії [5]. РСВ позитивно впливає на підтримання довжини теломерних ділянок хромосом. Причому він стимулює експресію гелікази WRN (Werner syndrome RecQ like helicase) — чинника підтримки теломер, збільшує через SIRT1-залежний шлях активність теломерази та захищає теломери й ДНК від пошкоджень ROS завдяки своїм властивостям скавенджера радикалів [58, 73].

7. Рак

Низка дослідників вивчали канцеростатичні ефекти РСВ відносно раку молочної залози (РМЗ) [74, 75]. Показано, що РСВ може пригнічувати проліферацію клітин РМЗ людини та сприяти їх смерті через множинні шляхи, включаючи апоптоз, зупинку клітинного циклу в S-фазі й автофагію. РСВ індукує загибель клітин як у чутливих, так і в нечутливих до каспази-3 клітинах раку. Препарат стимулював автофагію, активуючи неканонічні (незалежні від Beclin-1) сигнальні шляхи в обох клітинних лініях. Молекулярний механізм, що включає автофагію, викликану РСВ, пов'язано з пригніченням фосфорилування Akt і mTOR/S6K [74]. В іншій праці виявили, що комбінація РСВ і рапаміцину може бути новою стратегією терапії РМЗ [75].

Епітеліальні клітини раку передміхурової залози (РПЗ) мають більшу кількість кальцієвих каналів, які опосередковують множинні клітинні процеси, такі як проліферація,

канцерогенез і міграція [4]. Отже, модулювання гомеостазу кальцію відіграє важливу роль у лікуванні РПЗ. Нещодавно було показано, що РСВ може пригнічувати проліферацію та виживання клітин PC-3 і DU145 РПЗ, регулюючи STIM1 (stromal interaction molecular 1), який діє як датчик кальцію в ендоплазматичному ретикулумі. Обробка РСВ знижувала експресію STIM1, тим самим перешкоджаючи взаємодії STIM1 з іонним каналом TRPC1 (Transient receptor potential cation channel subfamily C member 1), який може гальмувати приплив Ca^{2+} і індукувати загибель клітин РПЗ. Також лікування РСВ викликало ER-стрес, зменшуючи вміст кальцію в сховищах ER і депо-залежний вхід кальцію. Крім того, показано, що РСВ індукує загибель клітини через автофагію шляхом активації AMPK і пригнічення шляху Akt/mTOR [76].

В іншій праці продемонстровано канцеростатичні властивості РСВ у нечутливих до андрогенів, високоагресивних клітинах РПЗ людини PC-3M-MM2. Показано, що РСВ негативно впливає на проліферацію ракових клітин передміхурової залози, індукуючи апоптоз, а також істотно пригнічує їх інвазивність і міграцію. Крім того, РСВ посилював експресію пухлинних супресорів, маспіну та PDCD4 (programmed cell death 4), пригнічуючи шлях Akt/мікроRNA-21. Введення РСВ (20 мг/кг маси тіла) протягом 5 тижнів викликало значне гальмування росту пухлини передміхурової залози, а також захворюваність і число метастазів у легенях в трансгенних мишей [77].

На трьох клітинних лініях колоректальної карциноми людини — Caco-2, HCT-116 і HT-29 показано також значну протипухлинну активність РСВ відносно раку товстої кишки [78]. РСВ індукував апоптоз шляхом активації каспази-3 і розщеплення полі(ADP-рибоза)-полімерази (PARP). Також показано, що РСВ ефективно індукує цитотоксичні ефекти за допомогою ROS-залежного апоптозу й автофагії в клітинах раку товстої кишки HT-29 і COLO 201. Інкубація клітин HT-29 і COLO 201 із РСВ провокує апоптоз через підвищення рівнів каспази-8, -3 і розщеплення PARP, але не впливає на вміст про- та антиапоптотичних білків Bax і Bcl-xL. Крім того, РСВ викликає

Огляди

загибель клітин шляхом автофагії, підвищуючи рівень білка LC3 II і сприяючи формуванню автофагосом [78]. У дослідженнях *in vivo* показано, що РСВ значно пригнічує розвиток раку товстої кишки. Також лікування РСВ значно зменшувало множинність пухлин (кількість пухлин на тварину).

Супресивні ефекти РСВ продемонстровано відносно різних видів раку. Проте регуляція пухлинного мікросередовища РСВ досліджено недостатньо. Мікросередовище пухлини є надзвичайно динамічним і нестабільним. Пухлинні клітини піддаються різним стресам, пов'язаним із прогресуванням раку. Ці стани включають гіпоксію, окислювальний стрес і запальні процеси. Накопичені дані свідчать, що злоякісність пухлини визначається мікросередовищем, в якому перебувають ракові клітини. Гіпоксія, окислювальний стрес і запалення визначено як позитивні регулятори метастатичного потенціалу, стійкості до лікарських препаратів і туморогенних властивостей пухлин [79, 80]. Нещодавно РСВ був застосований для пригнічення прогресування раку, стимульованого стресом мікросередовища пухлини. Останні дані свідчать, що РСВ може посилити свій пухлиносупресивний ефект через модуляцію сигнальних шляхів клітинних компонентів (фіброласти, макрофаги та Т-клітини). Також показано, що РСВ може пригнічувати злоякісні фенотипи пухлинних клітин, надбані у відповідь на стреси пухлинного мікросередовища [80].

Дослідження впливу РСВ на стовбурові клітини остеосаркоми та основні молекулярні механізми показало, що РСВ пригнічував життєздатність клітин, здатність до самовідновлення та канцерогенез остеосаркоми, але не справляв значних ефектів на нормальні остеобласти. Лікування РСВ знижувало синтез цитокінів та пригнічувало сигналінг JAK2/STAT3, що відповідало зниженню маркера стовбурових клітин раку, CD133. Екзогенна активація STAT3 послаблювала ефекти елімінації стовбурових клітин раку на тлі лікування РСВ. Тобто, РСВ може бути перспективним терапевтичним засобом для лікування остеосаркоми [81].

Отже, РСВ має великий потенціал як перспективний засіб для лікування різних типів раку.

Висновок

Протизапальний, антиоксидантний, антигіперглікемічний, канцеростатичний, кардіо- та нейропротекторний ефекти РСВ свідчать про його перспективність як дієтичної добавки, що дозволяє поліпшити стан пацієнтів із тяжкими хронічними захворюваннями, а також для профілактики цих захворювань у здорових людей і уповільнення процесів старіння.

Список використаної літератури

1. Jeandet P, Clément C, Courrot E, Cordelier S. Modulation of phytoalexin biosynthesis in engineered plants for disease resistance. *Int J Mol Sci*. 2013;14:14136-70.
2. Poulouse SM, Thangthaeng N, Miller MG, Shukitt-Hale B. Effects of pterostilbene and resveratrol on brain and behavior. *Neurochem Int*. 2015;89:227-33.
3. Oyenihni OR, Oyenihni AB, Adeyanju AA, Oguntibeju OO. Antidiabetic effects of resveratrol: the way forward in its clinical utility. *J Diabetes Res*. 2016;2016:9737483.
4. Tsai HY, Ho CT, Chen YK. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene. *J Food Drug Anal*. 2017;25(1):134-47.
5. Truong VL, Jun M, Jeong WS. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors*. 2018;44(1):36-49.
6. Latruffe N, Lançon A, Frazzi R, Aires V, Delmas D, Michaille JJ, et al. Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1348(1):97-106.
7. Gambini J, Ingles M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of resveratrol: In vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:837042.
8. Chimento A, De Amicis F, Sirianni R, Stefania M, Sinicropi MS, Puoci F, Casaburi I, et al. Progress to Improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1381.
9. 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;14:60.
10. Neves AR, Lucio M, Lima JL, Reis S. Resveratrol in medicinal chemistry: A critical review of its pharmacokinetics, drug-delivery, and membrane interactions. *Curr Med Chem*. 2012;19:1663-81.
11. Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, Gupta MP, Periasamy M, Gupta M. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298:H833-43.
12. McCalley AE, Kaja S, Payne AJ, Koulen P. Resveratrol and calcium signaling: molecular mechanisms and clinical relevance. *Molecules*. 2014;19(6):7327-40.
13. Li H, Xia N, Forstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide*. 2012;26:102-10.
14. Li H, Xia N, Hasselwander S, Daiber A. Resveratrol and vascular function. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2155.
15. Dvorakova M, Landa P. Anti-inflammatory activity of natural stilbenoids: A review. *Pharmacol Res*. 2017;124:126-45.
16. Palsamy P, Subramanian S. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic β -cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J. Cell. Physiol*. 2010;224(2):423-32.
17. Ku CR, Lee HJ, Kim SK, Lee EY, Lee MK, Lee EJ. Resveratrol prevents streptozotocin-induced diabetes by inhibiting the apoptosis of pancreatic β -cell and the cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase. *Endocrine J*. 2012;59(2):103-9.
18. Koushki M, Amiri-Dashatan N, Ahmadi N, Abbaszadeh H-A, Rezaei-Tavirani M. Resveratrol: A miraculous natural compound for diseases treatment. *Food Sci Nutr*. 2018;6:2473-90.
19. Chang CC, Yang MH, Tung HC, Chang CY, Tsai YL, Huang JP, et al.

- Resveratrol exhibits differential protective effects on fast- and slow- twitch muscles in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes*. 2011;4(1):60-7.
20. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Бельчина ЮБ, Тронько НД. Активность АМРК в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов. Эффект метформина. Проблемы эндокринной патологии. 2016;4:29-35 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Bel'china YuB, Tron'ko ND. The activity of AMPK in the lymphocytes of patients with diabetes mellitus under the action of hypoglycemic agents. The effect of metformin. *Problemy endokrynnoyi patologiyi*; 2016; 4: 29-35.).
 21. León D, Uribe E, Zambrano A, Salas M. Implications of resveratrol on glucose uptake and metabolism. *Molecules*. 2017;22(3):E398.
 22. Wong RHX, Howe PRC. Resveratrol counteracts insulin resistance-potential role of the circulation. *Nutrients*. 2018;10(9):E1160.
 23. Patel N, Pasupathy D, Poston L. Determining the consequences of maternal obesity for the lymphocytes of patients with diabetes mellitus. *Exp Physiol*. 2015;100:1421-8.
 24. WHO (2016) Obesity and overweight. <http://www.who.int/gho/ncd/riskfactors/overweight/en/>.
 25. Wallack L, Thornburg K. Developmental origins, epigenetics, and equity: moving upstream. *Matern. Child Health J*. 2016;20:935-40.
 26. Baird J, Jacob C, Barker M, Fall CH, Hanson M, Harvey NC, et al. Developmental origins of health and disease: A lifecourse approach to the prevention of non-communicable diseases. *Healthcare*. 2017;5:1-12.
 27. Di Bernardo S, Mivelaz Y, Epure AM, Vial Y, Simeoni U, Bovet P, et al. Assessing the consequences of gestational diabetes mellitus on offspring's cardiovascular health: Mysweetheart cohort study protocol, Switzerland. *BMJ Open*. 2017;7:e016972.
 28. Zheng S, Feng Q, Cheng J, Zheng J. Maternal resveratrol consumption and its programming effects on metabolic health in offspring mechanisms and potential implications. *Biosci Rep*. 2018;38(2):BSR20171741.
 29. Malvasi A, Kosmas I, Mynbaev OA, Sparic R, Gustapane S, Guido M, et al. Can trans resveratrol plus d-chiro-inositol and myo-inositol improve maternal metabolic profile in overweight pregnant patients? *Clin Ther*. 2017;168:e240-7.
 30. Ding J, Kang Y, Fan Y, Chen Q. Efficacy of resveratrol to supplement oral nifedipine treatment in pregnancy-induced preeclampsia. *Endocr Connect*. 2017;6:595-600.
 31. Roberts VH, Pound LD, Thorn SR, Gillingham MB, Thornburg KL, Friedman JE, et al. Beneficial and cautionary outcomes of resveratrol supplementation in pregnant nonhuman primates. *FASEB J*. 2014;28:2466-77.
 32. Tran HT, Liang S, Lim R, Barker G, Lappas M. Resveratrol ameliorates the chemical and microbial induction of inflammation and insulin resistance in human placenta, adipose tissue and skeletal muscle. *PLoS One*. 2017;12:e0173373.
 33. Zou T, Chen D, Yang Q, Wang B, Zhu MJ, Nathanielsz PW, et al. Resveratrol supplementation of high-fat diet-fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring. *J Physiol*. 2017;595:1547-62.
 34. Ros P, Diaz F, Freire-Regatillo A, Argente-Arizon P, Barrios V, Argente J, et al. Resveratrol intake during pregnancy and lactation modulates the early metabolic effects of maternal nutrition differently in male and female offspring. *Endocrinology*. 2017;59:810-25.
 35. Singh CK, Kumar A, Hitchcock DB, Fan D, Goodwin R, LaVoie HA, et al. Resveratrol prevents embryonic oxidative stress and apoptosis associated with diabetic embryopathy and improves glucose and lipid profile of diabetic dam. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:1186-96.
 36. Shah A, Reyes LM, Morton JS, Fung D, Schneider J, Davidge ST. Effect of resveratrol on metabolic and cardiovascular function in male and female adult offspring exposed to prenatal hypoxia and a high-fat diet. *J Physiol*. 2016;594:1465-82.
 37. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2016;8(5):E250.
 38. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ, Тронько НД. Диабет и атеросклероз. Роль процессов воспаления в патогенезе. *Международный эндокринологический журнал*. 2017;13(7):486-98. (Sokolova LK, Puschkarev VM, Puschkarev VV, Kovsun OI, Tronko MD. Diabetes and atherosclerosis. The role of inflammation in pathogenesis. *Mezhdunarodnyi endokrinilgicheskyy zhurnal*. 2017;13(7):486-98.)
 39. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Механизмы патогенеза атеросклероза у больных диабетом. Роль NF-κB. *Пробл Эндокрин Патол*. 2017;2:64-76. (Sokolova LK, Puschkarev VM, Puschkarev VV, Tronko MD. The pathogenesis mechanisms of the atherosclerosis in patients with diabetes. *Probl. Endokrin, Patol*. 2017;2:64-76.)
 40. Dyck GJB, Raj P, Zieroth S, Dyck JRB, Ezekowitz JA. The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: a narrative review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):904.
 41. 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;207:420-7.
 42. Ramprasath VR, Jones PJ. Anti-atherogenic effects of resveratrol. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:660-8.
 43. Lin YC, Chen LH, Varadharajan T, Tsai MJ, Chia YC, Yuan TC, et al. Resveratrol inhibits glucose-induced migration of vascular smooth muscle cells mediated by focal adhesion kinase. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58:1389-401.
 44. Mukhopadhyay P, Pacher P, Das DK. MicroRNA signatures of resveratrol in the ischemic heart. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:109-16.
 45. Deng YH, Alex D, Huang HQ, Wang N, Yu N, Wang YT, et al. Inhibition of TNF- α -mediated endothelial cell-monocyte cell adhesion and adhesion molecules expression by the resveratrol derivative, trans-3,5,4'-trimethoxystilbene. *Phytother Res*. 2011;25:451-7.
 46. Park DW, Baek K, Kim JR, Lee JJ, Ryu SH, Chin BR, et al. Resveratrol inhibits foam cell formation via NADPH oxidase 1-mediated reactive oxygen species and monocyte chemotactic protein-1. *Exp Mol Med*. 2009;41:171-9.
 47. Smulyan H, Mookherjee S, Safar ME. The two faces of hypertension: Role of aortic stiffness. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:175-83.
 48. Dolinsky VW, Chakrabarti S, Pereira TJ, Oka T, Levasseur J, Beker D, et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:1723-33.
 49. Gordish KL, Beierwaltes WH. Resveratrol induces acute endothelium-dependent renal vasodilation mediated through nitric oxide and reactive oxygen species scavenging. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2014;306:F542-50.
 50. Zordoky BN, Robertson IM, Dyck JR. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852:1155-77.
 51. Theodotou M, Fokianos K, Mouzouridou A, Konstantinou C, Aristotelous A, Prodromou D, et al. The effect of resveratrol on hypertension: A clinical trial. *Exp Ther Med*. 2017;13:295-301.
 52. Militaru C, Donoiu I, Craciun A, Scorei ID, Bulearca AM, Scorei RI. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: Effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition*. 2013;29:178-83.
 53. 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;63:169-78.
 54. de Ligt M, Timmers S, Schrauwen P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(6):1137-44.
 55. Zhou R, Yi L, Ye X, Zeng X, Liu K, Qin Y, et al. Resveratrol ameliorates lipid droplet accumulation in liver through a SIRT1/ATF6-dependent mechanism. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51:2397-420.
 56. Vingdoux V, Giliberto L, Zhao H, Chandakkar P, Wu Q, Simon JE, et al. AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid-beta peptide metabolism. *J Biol Chem*. 2010;285:9100-113.
 57. Liu T, Bitan G. Modulating self-assembly of amyloidogenic proteins as a therapeutic approach for neurodegenerative diseases: strategies and mechanisms. *ChemMedChem*. 2012;7:359-74.
 58. Granzotto A, Zatta P. Resveratrol and Alzheimer's disease: message in a bottle on red wine and cognition. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:95.
 59. Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, Preis SR, Chen TC, Vorges D, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol*. 2014;71:55-61.
 60. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-217.
 61. Ye J, Liu Z, Wei J, Lu L, Huang Y, Luo L, 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;553:72-7.
 62. Bastianetto S, Ménard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(6):1195-201.
 63. Wong RH, Nealon RS, Scholey A, Howe PR. Low dose resveratrol improves cerebrovascular function in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(5):393-9.

Огляди

64. 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;50:208-15.
65. 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;146-147:21-7.
66. Singh N, Agrawal M, Dore S. Neuroprotective properties and mechanisms of resveratrol in vitro and in vivo experimental cerebral stroke models. *ACS Chem Neurosci.* 2013;4:1151-62.
67. 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;34:7862-70.
68. Ma T, Tan MS, Yu JT, Tan L. Resveratrol as a therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:350516.
69. Li YR, Li S, Lin CC. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *Biofactors.* 2018;44(1):69-82.
70. Smita S, Lange F, Wolkenhauer O, Kohling R. Deciphering hallmark processes of aging from interaction networks. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1860:2706-15.
71. Park EJ, Pezzuto JM. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(6):1071-113.
72. Wahab A, Gao K, Jia C, Zhang F, Tian G, Murtaza G, et al. Significance of resveratrol in clinical management of chronic diseases. *Molecules.* 2017;22: E1329.
73. Jayasena T, Poljak A, Smythe G, Braidy N, Munch G, Sachdev P. The role of polyphenols in the modulation of sirtuins and other pathways involved in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2013;12:867-83.
74. 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;15:1318-29.
75. 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;301:168-76.
76. Selvaraj S, Sun Y, Sukumaran P, Singh BB. Resveratrol activates autophagic cell death in prostate cancer cells via downregulation of STIM1 and the mTOR pathway. *Mol Carcinog.* 2016;55:818-31.
77. Sheth S, Jajoo S, Kaur T, Mukherjee D, Sheehan K, Rybak LP, et al. Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/MicroRNA-21 pathway. *PLoS One.* 2012;7: e51655.
78. Miki H, Uehara N, Kimura A, Sasaki T, Yuri T, Yoshizawa K, et al. Resveratrol induces apoptosis via ROS-triggered autophagy in human colon cancer cells. *Int J Oncol.* 2012;40:1020-8.
79. Han Y, Jo H, Cho JH, Dhanasekaran DN, Song YS. Resveratrol as a tumor-suppressive nutraceutical modulating tumor microenvironment and malignant behaviors of cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4): E925.
80. Tafani M, Sansone L, Limana F, Arcangeli T, De Santis E, Polese M, et al. The interplay of reactive oxygen species, hypoxia, inflammation, and sirtuins in cancer initiation and progression. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3907147.
81. Peng L, Jiang D. Resveratrol eliminates cancer stem cells of osteosarcoma by STAT3 pathway inhibition. *PLoS One.* 2018;13(10): e0205918.

(Надійшла до редакції 31.01.2020 р.)

Эффекты ресвератрола в норме и при различных патологиях

Соколова Л.К., Пушкарев В.М., Тронько М.Д.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Обзор посвящен освещению эффектов ресвератрола (РСВ) в норме и, особенно, при патологических состояниях

человека. Представлены данные относительно синтеза, метаболизма РСВ, его биодоступности и механизмов действия. РСВ характеризуется широким спектром фармакологических эффектов и множественной биологической активностью относительно хронических заболеваний как противовоспалительное, противоопухолевое, антидиабетическое, нейро- и кардиопротекторное средство. РСВ оказывает положительное влияние при сахарном диабете (СД) и диабетических сосудистых осложнениях, что обусловлено его способностью усиливать опосредованную оксидом азота вазодилатацию. Продукты, богатые РСВ, оказывают защитный эффект при таких возрастных заболеваниях, как СД 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе атеросклероз, некоторые типы рака, артрит, катаракта, артериальная гипертензия и когнитивные нарушения. Эффекты РСВ свидетельствуют о его перспективности как диетической добавки, которая позволяет улучшить состояние больных тяжелыми хроническими заболеваниями, а также для профилактики этих заболеваний у здоровых людей и замедления процессов старения.

Ключевые слова: ресвератрол, воспалительные процессы, сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, рак, старение, когнитивные нарушения.

The effects of resveratrol in norm and various pathologies

Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Tronko M.D.

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. The review concerns the effects of resveratrol (RSV) in normal and, especially, in pathological conditions of a body. The data on the synthesis, metabolism of RSV, its bioavailability and mechanisms of action are presented. RSV is characterized by a wide range of pharmacological effects and multiple biological activity against chronic diseases, as an anti-inflammatory, anti-tumoral, antidiabetic, neuro- and cardioprotective agent. RSV has a positive effect on diabetes mellitus (DM) and diabetic vascular complications, due to its ability to enhance nitric oxide-mediated vasodilation. Products rich in RSV have a protective effect in age-related diseases such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, including atherosclerosis, some types of cancer, arthritis, cataracts, arterial hypertension and cognitive impairment. The effects of RSV indicate its promise as a dietary supplement that can improve the condition of patients with severe chronic diseases, as well as for the prevention of these diseases in healthy people and slow the aging process.

Keywords: resveratrol, inflammatory processes, diabetes mellitus, obesity, cardiovascular disease, cancer, aging, cognitive impairment.