

Ефекти ресвератролу в нормі та за різних патологій

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

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

Резюме. Огляд присвячено висвітленню ефектів ресвератролу (PCB) у нормі та, надто, за патологічних станів людини. Наведено дані щодо синтезу, метаболізму PCB, його біодоступності та механізмів дії. PCB характеризується широким спектром фармакологічних ефектів і множинною біологічною активністю щодо хронічних захворювань як протизапальний, протипухлинний, антидіабетичний, нейро- та кардіопротекторний засіб. PCB спрямовує позитивний вплив за цукрового діабету (ЦД) та діабетичних судинних ускладнень, що обумовлено його здатністю посилювати опосередковану оксидом азоту вазодилатацію. Продукти, багаті на PCB, спрямовують 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 PCB 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 (PCB) [1]. PCB — 3,4',5-тригідрокси-транс-стильбен — є нефлавоноїдною поліфенольною сполукою, що належить до класу стильбеноїдів, яку вперше було виділено з коренів *Veratrum grandiflorum*. Молекула PCB 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]. PCB метаболізується цитохромом Р450 (CYP1B1) до його моногідроксилованої форми, пікеатанолу. Цей метаболіт є активнішим за PCB через наявність більшої кількості гідроксильних груп, що підсилює пригнічення активності ядерного чинника NF-кВ, який індукує запальні процеси в організмі [3]. PCB — 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 PCB 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: zdlovado@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 транsepітеліальної 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, зображеніми холестерином (рафтами), і внаслідок взаємодії цих транспортерів з їх рецепторами на клітинній мембрани. 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, пригнічуячи проліферацію пухлинних клітин і посилюючи апоптоз [6].

Фаза II метаболізму PCB і його метabolітів відбувається в печінці. У сечі виявлено п'ять різних метаболітів: моносульфат PCB, дві ізомерні форми моноглюкороніду PCB, моносульфат дигідро-PCB, моноглюкоронід дигідро-PCB [7]. Більшість метаболітів PCB у плазмі крові є PCB-3-O-сульфатом, PCB-4-O-глюкоронідом і PCB-3-O-глюкоронідом, і всі вони мають дуже низьку біоактивність, хоча PCB-3-O-сульфат проявляє α -преферентну антагоністичну активність щодо рецептора естрогенів. Крім того, надзвичайно швидка кон'югація сульфату кишечником/печінкою є етапом, що обмежує біодоступність PCB. Показано, що сульфати та глюкороніди 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 ліпофільні 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, амілойдогенезу тощо. «Французький парадокс» (французи по-при 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 -амілойдних пептидів, захищає хрящову тканину, затримує старіння організму [3, 9]. Високий профіль безпеки PCB у поєданні 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 мембраниного потенціалу, транскрипції ДНК, активності ферментів, секреції різноманітних чинників, апоптозу, мітохондріальні активності та внутрішньоклітинного іонного гомеостазу. Дія PCB включає модуляцію внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію з ініціацією молекулярних механізмів,

що впливають на сигнальні білки кальцію, на плазматичну мемрану, цитоплазму, ендоплазматичний ретикулум і мітохондрії [10]. PCB може діяти як ліганд для трансмембраних 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. PCB потенційно збільшує концентрацію кальцію в ендоплазматичному ретикулумі (ЕР) за рахунок модуляції SERCA, але може також сприяти зменшенню або стабілізації вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо, модулюючи ICC. Є вагомі докази, що PCB сприяє загальному гомеостазу кальцію в умовах дисфункції клітин [12]. PCB 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 PCB збільшує рефрактерний період і знижує поріг мембральної деполяризації. Гіперполаризація мембрани у відповідь на дію PCB також спостерігається в клітинах гладенької мускулатури (SMC), приводячи до розширення судин, що дозволяє використовувати PCB у лікуванні найрізноманітніших розладів, включаючи гіпертонію, шлуночкову аритмію, інфаркт міокарда, спричинений шлуночковою тахікардією та фібриляцією. Є припущення, що здатність PCB викликати ендотелій-залежну гіперполаризацію 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. PCB регулює SERCA за допомогою активації SIRT1, додатково поповнюючи запаси кальцію та гальмуючи транспорт кальцію в клітину. PCB може виявитися корисним за захворювань, пов'язаних зі зниженням рів-

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

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

Найважливіші ефекти PCB 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 (PAMP) 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 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].

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

У дослідженнях на миших показано, що PCB значно пригнічує вміст маркерів запалення, таких як індуцибельна синтаза оксиду азоту (iNOS), циклооксигеназа-2 (COX-2) і чинник некрозу пухлин α (TNF- α). Крім того, PCB 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 PCB послаблює хронічне запалення товстого кишечника зі зменшенням кількості прозапальних цитокінів, 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 (міто-ген-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 I-кappa-B-кіназа (IKK), iNOS, COX-2 і 5-LOX (ліпоксигенази) [15].

PCB пригнічує активність транскрипційних чинників NF- κ B й AP-1, які безпосередньо регулюють експресію й активність COX і iNOS. Крім того, PCB пригнічує: PGD2, PGE2 і його синтазу PGES-1, прозапальні інтерлейкіни IL-1 β , IL-6, IL-18 (прозапальний цитокін, 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, фосфорилювання I κ B α . Водночас він стимулює: активність гормону росту (GH), експресію гемоксигенази-1 (індукція якої є адаптивним захисним механізмом клітин і тканін проти пошкоджень внаслідок різних розладів, що супроводжується 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 PCB і його захист β -клітин підшлункової залози. Вплив ресвератролу на зниження глюкози в крові виявлено в щурів із діабетом, індукованім стрептозотоцином (STZ) і STZ із нікотинамідом [16]. PCB 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, PCB 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 PCB за ЦД1 стосується скелетних м'язів. На моделях тварин із ЦД1 показано, що PCB послаблює дисфункцію м'язів [19]. Одним із механізмів дії PCB за патологічних станів скелетних м'язів є стимуляція біогенезу мітохондрій і посилення ліпідного обміну. За іншими даними, PCB 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 PCB знижував його вміст у скелетних м'язах [19]. Примітно, що PCB впливає на скелетну мускулатуру, посилюючи експресію GLUT4 і внутрішньоклітинний транспорт глюкози [18]. Також PCB знижує глюконеогенез і стимулює глікогенез у печінці, що приводить до зниження продукції глюкози печінкою. Слід зазначити, що вплив PCB на печінку пов'язаний із підвищенням рівня інсуліну в крові. Крім того, PCB здійснює протекторні ефекти щодо тканини печінки [18].

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

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

PCB ефективно пригнічував експресію глюконеогенних ферментів, зокрема фосфоенолпіруваткарбоксикінази, та знижував кількість глукозо-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/АроAI регулювалися через посилення PCB активності AMPK. Активуючи AMPK, PCB також зменшував симптоми гестаційного ЦД [4].

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

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

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

Є дані, що перинатальне харчування є ключовим чинником, що визначає сприйнятливість 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 нездоро-вою комплекцією тіла в дорослого потомства. Для них більшою є ймовірність розвитку інсульнорезистентності, ЦД2 і навіть ЦД1 у ранньому віці та ССЗ у дорослому віці [27, 28].

Відомо, що перорально прийнятий PCB добре абсорбується та швидко метаболізується, без вираженої токсичності. Клінічні дослідження показали, що добавка PCB 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 пацієнток із прееклампією), які отримували добавки PCB [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 PCB перед вагітністю та під час вагітності значно знижувало гіперглікемію та інсульнорезистентність, поліпшувало виживання плода та зменшувало масу тіла на час народження. PCB посилює активацію AMPK і знижує активність глукозо-6-фосфатази у вагітних мишах C57BL/KsJ-лептин (db/+), а також в їх потомства [28]. Дослідження на зразках людини впливу інкубації PCB на резистентність до інсуліну та плацентарне запалення, пов'язане з ГЦД, показало, що PCB

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

Приймання PCB 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 PCB 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 PCB зменшувало масу тіла та жирову масу в потомства. Він послаблював гіперлептинемію та поліпшував сигналінг лептину в гіпоталамусі. Введення PCB із 3-го по 12-й ембріональні дні перешкоджало виникненню в ембріонах окисного стресу та апоптозу та знижувало рівень холестерину в крові та тригліциридів у вагітних самиць із діабетом [35]. Це свідчить, що вживання PCB може поліпшувти метаболізм ліпідів як у матері, так і в потомства.

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

Пояснити сприятливий вплив вживання PCB 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 сигналінгу

лептину в гіпоталамусах потомства. Інший можливий механізм — епігенетичні модифікації. PCB модулював метилювання лізину 9-го гістону Н3 (H3K9) та ацетилювання в пронуклеарах зиготи. Приймання PCB під час вагітності індукувало гіперметилювання промотора BRCA-1 і зменшувало експресію BRCA-1 у тканинах молочної залози шурів [28].

3. Кардіопротекторні властивості PCB

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між помірним споживанням червоно-го вина, багатого на PCB, і зниженим рівнем перекисного окислення ліпідів, а також зменшенням ризику ССЗ у здорових чоловіків [5]. Один із кардіопротекторних механізмів PCB 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]. PCB справляє позитивні ефекти як антиоксидант та як регулятор метаболізму NO. В умовах окисного стресу пригнічується активність eNOS, і PCB 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 PCB може поліпшувати ліпідний профіль шляхом зниження в плазмі рівнів тригліциридів і LDL-холестерину, окислених oxLDL та аполіпопротеїну B-100 (ApoB), а також збільшення вмісту HDL-холестерину [40].

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

Обговорюються кілька потенційних механізмів поліпшення PCB 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 активування SIRT1, що потенційно може привести до зворотного транспорту холестерину та поліпшення ліпідного гомеостазу [40]. До анти-атерогенних властивостей PCB також належить пригнічення міграції клітин гладеньких м'язів [43]. Усі ці дані свідчать, що PCB впливає на основні чинники, які беруть участь в атеросклеротичному процесі.

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

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

До загальних прозапальних біомаркерів, що визначались у клінічних дослідженнях PCB, 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 зачлені до ССЗ, що визначались у тестах із PCB 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 PCB протягом 30 днів приводило до помірного зниження в дорослих людей з ожирінням рівнів лептину, лейкоцитів і раніше згаданих IL-6 і TNF α в плазмі крові [40].

Гіпертензія є основним чинником ризику ССЗ [47]. Антигіпертензивні ефекти PCB визначено на декількох тваринних моделях гіпертонії. Слід зазначити, що відносно низькі дози PCB (5-10 мг/кг/день) значно знижували артеріальний тиск на моделях тварин із гіпертонією та резистентністю до інсуліну. Це свідчить, що PCB може виявитися більш ефективним для пацієнтів із ЦД або метаболічним синдромом. Високі дози PCB 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 PCB, корелюють із його антиоксидантними властивостями, активацією AMPK, SIRT1 і Nrf2. Це приводить до підвищеної експресії та активності eNOS, поліпшенню біодоступності NO та вазодилатації [49].

Механізми, за допомогою яких PCB може знижувати артеріальний тиск (AT), 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 AT зазвичай виявляють лише зниження систолічного AT (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 PCB 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 PCB, який по-довжує виживання, поліпшує діастолічну або систолічну функцію, зменшує негативне ремоделювання передсердь і лівого шлуночка, по-ліпшує гемодинаміку та енергетику серця та підвищує здатність до фізичного навантаження [40]. Вживання 20 мг PCB на добу протягом 60 днів призводило до значного зниження вмісту натрійуретичного пептиду b -типу (BNP) у пацієнтів зі стенокардією, що говорить про по-ліпшення функції лівого шлуночка [52].

PCB 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 PCB із певними продуктами, такими як арахіс, виноград, ягоди тощо, переважна більшість досліджень, що стосуються позитивних ефектів PCB, використовували набагато більші концентрації, ніж це мало б місце за допомогою дієтичних підходів.

4. Ожиріння

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

Введення PCB (1-30 мг/кг маси тіла) протягом 10 тижнів дозозалежно зменшувало приріст маси тіла. PCB значно зменшував масу підшкірної й епідідімальної жирової тканини в миші на HFD, але не впливав на буру жирову тканину. Крім того, PCB значно зменшував накопичення крапель жиру в жировій тканині. В іншій праці показано, що додавання PCB 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 , Cys-D, E2F1 і p-ERK) і експресії адипогенних чинників (PPAR γ , C/EBP α , SREBP1c, LXR, FAS, LPL, aP2 і лептину) [53].

Передклінічні дослідження продемонстрували позитивні ефекти PCB 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 AMPK-SIRT1-PGC-1 α . Дію PCB надто виражено в тварин на HFD або HCD (дієта з високим вмістом холестерину) та показано, що PCB 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 PCB. 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

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

Обмеження в надходженні в організм живих речовин (калорій) сприяє вивільненню нейротропного чинника мозку (BDNF), який бере участь у протидії когнітивним порушенням [59]. PCB 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].

Механізми, за допомогою яких PCB послаблює нейрозапалення, наразі остаточно не з'ясовано. Основний шлях, мабуть, пов'язано із сиртуїн-залежним арештом ядерного чинника NF-кВ, що блокує активацію мікроглії [61]. PCB 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]. PCB 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-кВ, а також утворення PGE2, NO та TNF α , секрецію цитокінів і посилює експресію та активність HO1 в астроцитах. Він захищає від Аβ-індукованої токсичності, знижуючи активність GSK-3β і може сприяти кліренсу Аβ. Лікування PCB може впливати на багато ефекторів сигнального шляху, що беруть участь у виживанні клітин (AMPK, PI3K, Akt), запрограмованій загибелі клітин (каспаза-3/12, Bax, MMP-3/9, AIF, цитохром c) і синаптичній пластичності (PKC, ERK1/2) [62].

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

Застосування PCB знижує негативний ефект ішемії/реперфузії судин мозку шляхом пригнічення прозапального цитокіну IL-1 β та активації інфламасом NLRP3, зниження окисного стресу та гальмування апоптозу. PCB модулює активацію SIRT1, експресію гена дегліказі (DJ-1/PARK7), сигнальні шляхи PI3K/Akt/GSK-3β та ERK/CREB, а також баланс MMP-9/TIMP-1 у мишій 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 протиінсультною активністю PCB [66]. Підтверджено, що введення PCB (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 PCB:

1. Знижує амілоїдну невропатологію та поліпшує просторову пам'ять.
2. Знижує олігомеризацію Аβ-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 PCB 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 PCB 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, PCB 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 PCB, 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 PCB 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 PCB сприяє довголіттю, пов'язано з калорійним обмеженням. PCB підвищує стабільність ДНК і подовжує на 70% життя дріжджів, активуючи деацетилазу Sir2 (індукується нестачею енергії), імітуючи таким чином ефект обмеження калорій. PCB подовжував тривалість життя через активацію Sir2 у *C. elegans*, а також індукцію SIRT1-залежної автофагії [5]. PCB 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 PCB відносно раку молочної залози (РМЗ) [74, 75]. Показано, що PCB може пригнічувати проліферацію клітин РМЗ людини та сприяти їх смерті через множинні шляхи, включаючи апоптоз, зупинку клітинного циклу в S-фазі й автофагію. PCB 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 PCB, пов'язано з пригніченням фосфорилювання Akt і mTOR/S6K [74]. В іншій праці виявили, що комбінація PCB 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 PCB 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 PCB знижувала експресію STIM1, тим самим перешкоджаючи взаємодії STIM1 з іонним каналом TRPC1 (Transient receptor potential cation channel subfamily C member 1), який може гальмувати приплів Ca^{2+} і індукувати загибель клітин РПЗ. Також лікування PCB викликало ER-стрес, зменшуючи вміст кальцію в сховищах ER і депо-залежний вхід кальцію. Крім того, показано, що PCB індукує загибель клітини через автофагію шляхом активації AMPK і пригнічення шляху Akt/mTOR [76].

В іншій праці продемонстровано канцеростатичні властивості PCB у нечутливих до андрогенів, високоагресивних клітинах РПЗ людини PC-3M-MM2. Показано, що PCB негативно впливає на проліферацію ракових клітин передміхурової залози, індукуючи апоптоз, а також істотно пригнічує їх інвазійність і міграцію. Крім того, PCB посилював експресію пухлинних супресорів, маспіну та PDCD4 (programmed cell death 4), пригнічуючи шлях Akt/мікроRNA-21. Введення PCB (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 мишах [77].

На трьох клітинних лініях колоректальної карциноми людини — Caco-2, HCT-116 і HT-29 показано також значну протипухлинну активність PCB відносно раку товстої кишки [78]. PCB індукував апоптоз шляхом активації каспаз-3 і розщеплення полі(ADP-рибоза)-полімерази (PARP). Також показано, що PCB 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 PCB 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, PCB викликає

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

Супресивні ефекти PCB продемонстровано відносно різних видів раку. Проте регуляція пухлинного мікросередовища PCB досліджене 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 злюякіність 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 PCB був застосований для пригнічення прогресування раку, стимульованого стресом мікросередовища пухлини. Останні дані свідчать, що PCB може посилити свій пухлиносупресивний ефект через модуляцію сигнальних шляхів клітинних компонентів (фіробласти, макрофаги та Т-клітини). Також показано, що PCB може пригнічувати злюякіні фенотипи пухлинних клітин, надбані у відповідь на стреси пухлинного мікросередовища [80].

Дослідження впливу PCB на стовбурові клітини остеосаркоми та основні молекулярні механізми показало, що PCB пригнічував життєздатність клітин, здатність до самовідновлення та канцерогенез остеосаркоми, але не справляв значних ефектів на нормальні оскообласти. Лікування PCB 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 PCB. Тобто, PCB може бути перспективним терапевтичним засобом для лікування остеосаркоми [81].

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

Висновок

Протизапальний, антиоксидантний, антигіперглікемічний, канцеростатичний, кардіо- та нейропротекторний ефекти PCB 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, Courot E, Cordelier S. Modulation of phytoalexin biosynthesis in engineered plants for disease resistance. *Int J Mol Sci.* 2013;14:14136-70.
2. Poulose SM, Thangthaeng N, Miller MG, Shukitt-Hale B. Effects of pterostilbene and resveratrol on brain and behavior. *Neurochem Int.* 2015;89:227-33.
3. Oyenihu OR, Oyenihu 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 NY Acad Sci.* 2015;1348(1):97-106.
7. Gambini J, Ingles M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallen 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. Palamy 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.* 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 AMPK 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 endokrynnoy patologii; 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 offspring health. *Exp Physiol.* 2015;100:1421-8.
 24. WHO (2016) Obesity and overweight. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/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, Thorneburg 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, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovsun OI, Tronko MD. Diabetes and atherosclerosis. The role of inflammation in pathogenesis. Mezhdunarodnyi endokrinologicheskiy zhurnal. 2017;13(7):486-98.)
 39. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Механизмы патогенеза атеросклероза у больных диабетом. Роль NF-кВ. Пробл Ендокрин Патол. 2017;2:64-76. (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev 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. Berrougi 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. Ramprasad 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-3,5,4,1-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, Moonherjee 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. Theodouli 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. Vingteux 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, Vargas 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-Otín 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.

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 *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, Mukherjea 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 19.02.2020 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 (PCB) в норме и, особенно, при патологических состояниях

человека. Представлены данные относительно синтеза, метаболизма PCB, его биодоступности и механизмов действия. PCB характеризуется широким спектром фармакологических эффектов и множественной биологической активностью относительно хронических заболеваний как противовоспалительное, противоопухолевое, антидиабетическое, нейро- и кардиопротекторное средство. PCB оказывает положительное влияние при сахарном диабете (СД) и диабетических сосудистых осложнениях, что обусловлено его способностью усиливать опосредованную оксидом азота вазодилатацию. Продукты, богатые PCB, 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 PCB 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.