

D. Bonnefont-Rousselot (Пер. с англ.)

Ресвератрол и сердечно-сосудистые заболевания

Увеличение количества случаев кардиоваскулярных заболеваний стимулировало проведение исследований веществ, которые могли бы улучшить состояние сердечно-сосудистой системы. Среди них ресвератрол — полифенольное соединение, содержащееся в наибольшем количестве в винограде и красном вине. Ресвератрол известен своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, способностью повышать активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Ресвератрол способен поглощать свободные (*OH, O₂⁻) и перекисные радикалы, которые могут ограничивать процессы перекисного окисления липидов. Кроме того, в эндотелиальных клетках аорты быка при индуцированном глюкозой оксидативном стрессе ресвератрол восстанавливал активность диметиларгининдиметиламиногидролазы — фермента, расщепляющего эндогенный ингибитор eNOS, называемый асимметричным диметиларгинином. Таким образом, ресвератрол может повысить доступность оксида азота и уменьшить эндотелиальную дисфункцию, отмечаемую при сахарном диабете. Доклинические исследования позволили идентифицировать молекулярные мишени (SIRT-1, AMPK, Nrf2, NFκB и др.), однако количество клинических исследований на людях ограничено и возникают трудности в интерпретации результатов ввиду применения ресвератрола в высоких дозах в научных исследованиях, тогда как красное вино содержит более низкие его концентрации. При обсуждении потенциального благотворного влияния ресвератрола на течение сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, артериальная гипертензия, инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) следует сравнить результаты доклинических и клинических испытаний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ресвератрол.

Введение

Ввиду высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ожидаемый показатель смертности от них во всем мире к 2030 г. может составить >23,6 млн человек (Lasslett L.J. et al., 2012). Ресвератрол является нефлавоноидным полифенольным соединением, которое представляет собой производное стильбена. Это фитоалексин, вырабатываемый растениями и присутствующий в частности в винограде и красном вине. Ресвератрол может играть потенциальную защитную роль в отношении ССЗ, обуславливая феномен «французского парадокса», характеризующийся низкой заболеваемостью ССЗ среди населения Франции, употребляющего значительное количество насыщенных жиров в сочетании с умеренным потреблением красного вина (Repaud S., de Lorgeril M., 1992). Даже если комбинация полифенолов, а не один лишь ресвератрол, может объяснить этот парадокс, ресвератрол является перспективным соединением в силу своего защитного действия на стенки сосудов против окисления, воспаления, окисления тромбоцитов и образования тромба (Delmas D. et al., 2005; Smoliga J.M. et al., 2011). Тем не менее, могут возникать некоторые трудности в интерпретации результатов при применении ресвератрола в высоких дозах, которые часто используют в научных исследованиях, тогда как красное вино содержит низкие его концентрации (Cottart C.H. et al., 2014; Zordoky B.N. et al., 2015). Кроме того, несмотря на резко увеличившееся количество опубликованных результатов исследований ресвератрола, лишь немногие представляют из себя клинические испытания на людях (Smoliga J.M. et al., 2011). Таким образом, необходимо проведение долгосрочных хорошо контролируемых клинических испытаний с целью подтвердить благотворное влияние ресвератрола на течение ССЗ.

Ресвератрол как антиоксидант, способный улучшить обмен оксида азота *in vitro*

Один из кардиопротекторных механизмов ресвератрола обусловлен его способностью повышать активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что способствует вазодилатации (Leikert J.F. et al., 2002; Wallerath T. et al., 2002). Как отмечено ниже, в экспериментах *in vitro* в условиях, имитирующих сахарный диабет (СД), то есть в присутствии глюкозы в высоких концентрациях, косвенно показано потенциально благотворное влияние ресвератрола на эндотелиальную функцию путем улучшения биодоступности оксида азота (NO).

СД — хорошо известный фактор риска развития ССЗ, характеризующийся хронической гипергликемией, микро- и макрососудистыми осложнениями, в том числе ускоренно развивающимся атеросклерозом, накоплением липидов в интиме артерий, хроническим воспалением и оксидативным стрессом (Saad M.I. et al., 2015). Это сочетается с эндотелиальной дисфункцией, провоспалительным фенотипом, внутриклеточным оксидативным стрессом и последующими изменениями метаболического пути NO (Lin K.Y. et al., 2002). Физиологическая роль NO состоит в улучшении вазодилатации и снижении агрегации тромбоцитов, накоплении лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), что способствует подавлению развития и прогрессирования атеросклероза (Li H., Förstermann U., 2000). Ресвератрол может проявлять полезные свойства в качестве как антиоксиданта, так и регулятора метаболизма NO. Следует отметить, что ресвератрол существует в двух изомерных формах — транс- и цис-ресвератрол — с превращением транс-изомера в цис-форму при ультрафиолетовом облучении; при этом транс-ресвератрол является основной биологически активной формой (Wallerath T. et al., 2002).

Относительно оксидативного стресса в предыдущих экспериментах показана способность ресвератрола непосредственно поглощать гидроксильные (*OH) и супероксидные (O₂⁻) радикалы, генерируемые гамма-радиолизом воды — методом, позволяющим количественно управлять продукцией свободных радикалов. Это поглощающее действие отмечено одновременно при исчезновении радикал-индуцированного транс-ресвератрола и сопутствующего образования продуктов окисления ресвератрола, выявленного методом масс-спектрометрии (в конкретных экспериментальных условиях это в основном пикеатаннол и 3,5-дигидроксибензойная кислота) (Samont L. et al., 2010; 2012). Способность транс-ресвератрола поглощать радикалы проявилась в ингибировании перекисного окисления липидов. Действительно, ресвератрол проявлял защитный эффект против окисления мицелл линолеата, вызванного *OH-радикалами, генерированными радиолизом. Пикеатаннол, тем не менее, проявлял более эффективное антиоксидантное действие, вероятно из-за наличия дополнительной гидроксильной группы; в этих условиях более эффективное поглощение липидных перекисных радикалов *LOO отмечено при применении пикеатаннола, нежели ресвератрола (Rhayem Y. et al., 2008).

Метаболизм NO зависит от баланса между двумя явлениями — формированием асимметричного диметиларгинина (asymmetric

dimethylarginine — ADMA) при катаболизме белков с помощью протеина метилтрансферазы II и активностью диметиларгининдиметиламиногидролазы (dimethylarginine dimethylaminohydrolyase — DDAH), фермента, участвующего в катаболизме ADMA. Действительно, ADMA отрицательно влияет на производство NO из L-аргина с помощью eNOS, усиливая разобщение последней.

Изоформа фермента DDAH2, расщепляя ADMA, превращает его в цитруллин, который задерживает ингибирование eNOS. Поскольку DDAH2 ингибируется оксидативным стрессом, ADMA больше не катаболизируется в этих условиях и накапливается в клетке, что приводит к существенному ингибированию eNOS и эндотелиальной дисфункции (Lin K.Y. et al., 2002; Scalera F. et al., 2005). Оксидативный стресс также приводит к разобщению eNOS, особенно в связи со снижением доступности тетрагидробиоптерина (кофактора eNOS), иницирующего производство $O_2^{\cdot-}$ вместо NO (Frombaum M. et al., 2012).

С целью узнать, может ли ресвератрол предотвратить образование ADMA в условиях высокого глюкозоопосредованного оксидативного стресса, эндотелиальные клетки аорты быка инкубировали в присутствии/отсутствии ресвератрола при 0, 1; 0,5; 1 или 10 мкМ в присутствии 25 мМ глюкозы в течение 24 ч. Результаты показали, что оксидативный стресс, индуцированный инкубацией с высоким содержанием глюкозы (условия, имитирующие патологические состояния при СД), приводит к ингибированию активности DDAH и что ресвератрол восстанавливает активность DDAH в зависимости от дозы. Ресвератрол восстанавливал экспрессию DDAH только в условиях оксидативного стресса, а не в обычных условиях (Frombaum M. et al., 2011). Отмечено отсутствие эффекта ресвератрола на экспрессию или активность аргиназы (фермента, катализирующего аргинин в орнитин и мочевины), тогда как сообщалось о связи между повышенной активностью аргиназы и развитием эндотелиальной дисфункции (Bivalacqua T.J. et al., 2001; White A.R. et al., 2006).

Чувствительность DDAH к оксидативному стрессу, вызванному высокой концентрацией глюкозы, можно объяснить наличием остатков цистеина в активном центре DDAH (Hong L., FastW., 2007). Одновременно с ингибированием DDAH условия оксидативного стресса, вызванного 24-часовой инкубацией с 25 мМ глюкозы, усиливает внутриклеточную продукцию ADMA, причем последняя снижается в присутствии ресвератрола (Frombaum M. et al., 2011). Это позволяет сделать вывод, что ресвератрол регулирует активность DDAH после индуцированного глюкозой оксидативного стресса в эндотелиальных клетках аорты быка. Об аналогичных наблюдениях относительно путей DDAH/ADMA сообщали Q. Yuan и соавторы (2010).

Как указано ранее в отношении кислородных радикалов, более высокая эффективность пикаетаннола отмечена относительно способности восстанавливать биодоступность NO. **В целом положительный эффект ресвератрола либо путем прямого поглощения кислородных радикалов, либо за счет повышения биодоступности NO *in vitro* является потенциально выгодным для лечения при ССЗ** (Frombaum M. et al., 2012).

Преимущества ресвератрола в лечении ССЗ: примеры доклинических и клинических исследований Антиатеросклеротические эффекты

Атеросклероз преимущественно поражает интиму артериального сосуда и характеризуется отложением внеклеточных липидов, пролиферацией и миграцией ГМК, а также хроническим воспалением. Это приводит к сужению просвета сосуда и/или образованию тромба и в результате к развитию клинических событий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания периферических артерий, инсульт (Glass C.K., Witztum J.L., 2001). В связи с участием липидов, особенно липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в атеросклеротическом процессе ресвератрол может представлять интерес в плане улучшения липидного профиля. В некоторых доклинических исследованиях показано, что ресвератрол может изменить этот профиль, в частности за счет снижения уровней триглицеридов и холестерина (ХС) ЛПНП в плазме крови, а также за счет повышения уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (Göçmen A.Y. et al., 2011).

По сообщениям I.J. Cho и соавторов (2008), ресвератрол также может потенцировать гипохолестеринемическое действие

правастатина путем снижения уровня 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — фермента, участвующего в начальных стадиях биосинтеза ХС. Кроме того, ресвератрол может повышать экспрессию рецепторов ЛПНП в гепатоцитах *in vitro*, тем самым способствуя дальнейшему снижению уровня ХС ЛПНП в крови (Yashiro T. et al., 2012).

Антиоксидантные свойства ресвератрола проявлялись также в снижении окисления ЛПВП (процесса, непосредственно участвующего в атерогенезе), индукции нескольких эндогенных антиоксидантных систем, а также в противовоспалительном действии (Witztum J.L., Steinberg D., 1991; Berrougui H. et al., 2009; Ramprasath V.R., Jones P.J., 2010). Антиатерогенные свойства ресвератрола также включают ингибирование миграции ГМК (Lin Y.C. et al., 2014). Все это свидетельствует о том, что ресвератрол воздействует на основные факторы атеросклеротического процесса.

Соответственно выявлено несколько потенциальных целей, связанных с благотворным влиянием ресвератрола на течение ССЗ. Ресвератрол прежде всего активизирует SIRT-1 (класс III гистонов деацетилазы), eNOS, Nrf2 и элемент антиоксидантного ответа (antioxidant response element — ARE), а также снижает выработку фактора некроза опухоли- α . Глобальное действие ресвератрола, таким образом, заключается в уменьшении выраженности эндотелиального апоптоза, активации эндотелия и сосудистого воспаления, а также улучшении функции эндотелия (Haskó G., Pacher P., 2010). Эффект ресвератрола отмечен на первых этапах атерогенного процесса. Действительно, он снижает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) путем ингибирования активации пути NF- κ B (Deng Y.H. et al., 2011). Ресвератрол может также противодействовать образованию пенных клеток путем ингибирования экспрессии НАДФН-оксидазы-1 и производству моноцитарного хемотаксического белка (monocyte chemoattractant protein)-1 в макрофагах, обработанных липополисахаридом, посредством воздействия на пути Akt и forkhead box O3a (Park D.W. et al., 2009).

Воздействие ресвератрола на воспаление может включать модификацию экспрессии микро-РНК, которые могут обладать противовоспалительными (например микро-РНК-663) или провоспалительными свойствами (например микро-РНК-155) (Latruffe N. et al., 2015). В отношении противовоспалительного действия ресвератрола также показано, что он активизирует Nrf2 и подавляет продукцию провоспалительного цитокина в кардиомиоцитах, тем самым смягчая индуцированное эндотоксинами повреждение миокарда у мышей, что могло бы предстать собой потенциальный способ профилактики кардиомиопатии, индуцированной сепсисом (Hao E. et al., 2013). Другой эффект ресвератрола, который мог бы способствовать его антиатерогенному действию, — ингибирование миграции и пролиферации ГМК сосудов (El-Mowafy A.M. et al., 2008; Lin Y.C. et al., 2014).

Результаты клинических исследований показали либо отсутствие влияния на липидный профиль, как сообщалось в мета-анализе семи клинических исследований A. Sahebkar (2013), либо благоприятное воздействие. **Например, применение ресвератрола в дозе 250–1000 мг/сут снижало уровень ХС ЛПНП у больных СД 2-го типа. Кроме того, лечение с применением ресвератрола снижало уровень триглицеридов в плазме крови у здоровых мужчин с ожирением (доза ресвератрола 150 мг/сут) и у здоровых взрослых курильщиков (доза ресвератрола 500 мг/сут)** (Timmers S. et al., 2011; Bhatt J.K. et al., 2012; Vo S. et al., 2013). У пациентов с высоким риском ССЗ, получающих статины с целью первичной профилактики, ресвератрол (в дозе 350 мг/сут ресвератролобогащенного виноградного экстракта (ВЭ), содержащего 8 мг ресвератрола) способствовал снижению уровня окисленных ЛПНП и ХС ЛПНП на 20,0 и 4,5% соответственно (Tomé-Carneiro J. et al., 2012). Тем не менее, антиатеросклеротический эффект ресвератрола не должен быть ограничен воздействием на профиль липидов плазмы крови и нуждается в подтверждении в масштабных клинических испытаниях.

Антигипертензивное действие

Артериальная гипертензия (АГ) — основной фактор риска развития ССЗ (Smulyan H. et al., 2016). Антигипертензивное действие ресвератрола отмечено в нескольких моделях АГ у животных после его применения в дозе 10–320 мг/кг/сут в течение от 14 дней до 10 нед, в зависимости от исследований (Zordoky B.N.

et al., 2015). Следует отметить, что при применении ресвератрола в относительно низких (5–10 мг/кг/сут) дозах значительно снижало артериальное давление в моделях, где АГ ассоциировалась с резистентностью к инсулину (Rivera L. et al., 2009). Это позволило предположить, что ресвератрол будет более эффективным у пациентов с СД или метаболическим синдромом. В нескольких исследованиях ресвератрол вводили до развития АГ. Так, V.W. Dolinsky и соавторами (2013) отмечено, что в высоких дозах он снижает высокое артериальное давление и предотвращает гипертрофию сердца в двух животных моделях АГ (крысах со спонтанной АГ и мышах после инфузии ангиотензина II).

В нескольких исследованиях показана способность ресвератрола вызывать обратный процесс при гипертрофии сердца и сократительной дисфункции — двух структурных и функциональных нарушениях, связанных с АГ (Chan V. et al., 2011; Rimbaud S. et al., 2011).

Механизмы антигипертензивного эффекта ресвератрола могут быть эндотелийзависимыми, с участием AMPK (регулятора энергетического обмена), SIRT-1 и Nrf2 (Zordoky B.N. et al., 2015). Это приводит к вазодилатации за счет повышения доступности NO в связи с повышением экспрессии и активности eNOS (Leikert J.F. et al., 2002; Wallerath T. et al., 2002), и это связано с антиоксидантными свойствами ресвератрола (Gordish K.L., Beierwaltes W.H., 2014). Ресвератрол-индуцированная активация SIRT-1 повышает экспрессию и активность eNOS (Arupachalam G. et al., 2010). Ресвератрол также может активировать AMPK, повышая тем самым производство NO (Dolinsky V.W. et al., 2013).

Сообщалось также об эндотелийнезависимых механизмах ресвератрола, таких как ингибирование сократимости ГМК путем активации AMPK, что приводит к ингибированию индуцированного ангиотензином II фосфорилирования специфической для миозинфосфатазы субъединицы 1-го типа и легкой цепи миозина (Cao X. et al., 2014; Zordoky B.N. et al., 2015).

Что касается клинических исследований, то результаты метаанализа шести рандомизированных контролируемых испытаний (n=247) показали, что ресвератрол в высоких дозах (≥ 150 мг/сут) значительно снижал артериальное давление, тогда как в более низких не оказывал эффекта (Liu Y. et al., 2015). Следует отметить, что антигипертензивное действие ресвератрола, оцененное по повышению ацетилхолин-индуцированной вазорелаксации, было более выраженным при применении ресвератрола пациентам с АГ и дислипидемией (Carrizzo A. et al., 2013).

Влияние на ишемию миокарда

Предложены некоторые механизмы с целью объяснить эффекты ресвератрола в условиях ишемии миокарда. Они включают ингибирование агрегации тромбоцитов, preconditionирование мышечной ткани к ишемии — реперфузии, а также потенциальную регенерацию тканей в области, пораженной инфарктом (Raj P. et al., 2014). Результаты доклинических исследований показали, что предварительная терапия ресвератролом обеспечивала защиту от вредного воздействия реперфузии миокарда после ишемии, в частности за счет уменьшения размера инфаркта и снижения аритмии (Hung L.M. et al., 2004; Shen M. et al., 2006; Shalwala M. et al., 2014). Эффективность таких предварительных курсов лечения позволяет предположить, что ресвератрол может preconditionировать миокард для борьбы с ишемией — реперфузией. Эта предварительная подготовка может действовать путем переклочения сигналов смерти за счет ишемии — реперфузии в сигналы выживания путем активации Akt и Bcl-2 (Das S. et al., 2005).

Эффекты ресвератрола не ограничиваются моделями ишемии — реперфузии, поскольку также проявляются в условиях хронической ишемии. Так, сообщалось о кардиопротекторном эффекте после предварительной терапии ресвератролом в моделях миокарда, полученных вследствие окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии: ресвератрол способствовал уменьшению размера инфаркта и улучшению сердечной функции (Kaga S. et al., 2005; Fukuda S. et al., 2006; Chen Y.R. et al., 2008).

Кроме того, в некоторых исследованиях сообщалось о защитном эффекте ресвератрола после инфаркта миокарда (ИМ), что более актуально для клинической практики, нежели предварительная терапия, поскольку его применение, таким образом, может помочь

устранить сердечно-сосудистые осложнения, связанные с ИБС (Xuan W. et al., 2012; Kanamori H. et al., 2013; Gu X.S. et al., 2014).

Ресвератрол проявляет антиишемический эффект посредством нескольких механизмов: активации AMPK, eNOS и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), а также за счет уменьшения оксидативного стресса (Zordoky B.N. et al., 2015). Действительно, показано, что активация AMPK и/или SIRT-1 с помощью ресвератрола вызывает аутофагию в кардиомиоцитах, что рассматривают в качестве защитного механизма. Аутофагия представляет собой клеточный процесс, с помощью которого удаляются поврежденные компоненты и который может оказывать кардиопротекторное действие, когда хорошо регулируется. Другой ключевой механизм, участвующий в благотворном воздействии ресвератрола при ИМ, — его способность повышать уровень NO, который является мощным сосудорасширяющим средством (вазодилататором), улучшающим кровоснабжение (перфузию) тканей.

Антиоксидантные свойства ресвератрола также играют определенную роль в его протекторном эффекте против ишемии — реперфузии. Действительно, реперфузия после ишемии индуцирует усиленную продукцию активных форм кислорода, ответственных за повреждение тканей, а ресвератрол способен индуцировать антиоксидантные защитные механизмы и ограничивать процессы перекисного окисления липидов в этих условиях (Shen M. et al., 2012).

В недавних исследованиях подчеркнута роль микро-РНК в кардиопротекторном действии ресвератрола при ИБС. Эти эндогенные малые некодирующие молекулы РНК содержат менее 25 нуклеотидов и участвуют в сайленсинге (глушении) РНК и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Среди микро-РНК, регулируемых ИМ, имеются члены семейства микро-РНК-29, уровень которых, согласно сообщениям, снижается в области сердца, прилегающей к инфарктной. Эти микро-РНК являются мишенями мРНК, кодирующих белки, которые участвуют в фиброзе. Таким образом, снижение регуляции микро-РНК-29 способствует усилению фиброзной реакции; следовательно, снижение регуляции может индуцировать экспрессию коллагена, тогда как избыточная экспрессия микро-РНК-29 в фибробластах приведет к сокращению экспрессии коллагена, что может представлять собой потенциальный терапевтический путь регулирования развития фиброза сердца (van Rooij E. et al., 2008).

В отличие от многочисленных доклинических исследований, несколько клинических испытаний проведено с целью изучения эффекта ресвератрола у пациентов с ИБС. Так, проведено рандомизированное тройное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование в трех группах с участием пациентов со стабильной стенокардией или острым коронарным синдромом, которое длилось в течение 1 года с применением плацебо (n=25) либо обычного ВЭ (n=25), либо ВЭ, содержащего ресвератрол (n=25). Лечение заключалось в применении ВЭ, содержащего 8 мг ресвератрола, в дозе 350 мг/сут в течение 6 мес, затем — ВЭ, содержащего 16 мг ресвератрола, в дозе 700 мг/сут в течение последующих 6 мес. Результаты показали, что комбинация ВЭ + ресвератрол способствовала повышению уровня адипонектина, снижению ингибитора активатора плазминогена-1, а также снижению уровня липидов в крови. Тем не менее, последний эффект отмечали также в группе ВЭ, что свидетельствует о том, что он может быть связан с другими компонентами ВЭ, помимо ресвератрола (Tomé-Carneiro J. et al., 2013).

Другое исследование проведено у больных ИМ с целью изучения роли ресвератрола во вторичной профилактике (Maguag K. et al., 2012). Это было двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование длительностью 3 мес, включившее 40 пациентов европеоидной расы, перенесших ИМ (26 мужчин, 14 женщин), получавших либо плацебо, либо ресвератрол в дозе 10 мг/сут в комбинации со стандартным лечением. **Ресвератрол способствовал снижению уровня ХС ЛПНП, улучшению систолической функции и функции эндотелия, а также снижению агрегации тромбоцитов. Авторы пришли к выводу, что в сочетании со стандартным лечением терапия ресвератролом пациентов, перенесших ИМ, может быть перспективным способом снижения риска вторичного ИМ.** Действительно, ресвератрол улучшает работу сердца, функцию эндотелия, способ-

ность эритроцитов к деформации и снижает уровень ХС ЛПНП в плазме крови и агрегацию тромбоцитов. Однако слабая биодоступность ресвератрола остается предметом обсуждения с целью повышения его эффективности после перорального введения (Walle T. et al., 2004).

Таким образом, концентрация в крови ресвератрола, введенного перорально в умеренно высокой дозе (100 мг) почти сопоставима с таковой введенного внутривенно в очень низкой дозе (10 мкМ) (Raj P. et al., 2014). С. Militaru и соавторы (2013) оценивали влияние 60-дневного перорального введения добавок ресвератрола, фруктобората кальция (ФК), а также их комбинации пациентам со стабильной стенокардией в рандомизированном двойном слепом активно контролируемом параллельном клиническом исследовании, проведенном в трех группах испытуемых. Сочетание этих двух веществ основано на том, что ФК — пищевая добавка, содержащая кальций, фруктозу и бор в виде сложного эфира сахара-бората — стабилизировала бы деградацию ресвератрола в желудочно-кишечном тракте и повысила бы его противовоспалительные свойства. Применение комбинации ресвератрола и ФК сокращало количество приступов стенокардии и тем самым улучшало качество жизни пациентов. Уровень N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида, биомаркера сердечной недостаточности (СН), был значительно снижен при применении ресвератрола и ФК, при этом их сочетание было наиболее эффективным (на 59,7; 52,6 и 65,5% через 60 дней соответственно). Другое двойное слепое плацебо-контролируемое испытание проведено с участием 40 пациентов европейской расы, перенесших ИМ (Magyar K. et al., 2012). В группе пациентов, получавших ресвератрол в дозе 10 мг/сут в течение 3 мес, отмечено улучшение диастолической функции левого желудочка, улучшение функции эндотелия, снижение уровня ХС ЛПНП и защита от неблагоприятных гемореологических изменений.

Воздействие при СН

При СН сердце не в состоянии обеспечить ткани достаточным количеством кислорода и питательных веществ. Такая ситуация может возникнуть по нескольким причинам (ИМ, АГ, кардиомиопатия и др.). Ремоделирование сердца является ответом на СН, но это также может внести свой вклад в патогенез данной дисфункции (Raj P. et al., 2014).

В большинстве доклинических исследований введение ресвератрола осуществляли до развития СН, что позволило предотвратить гипертрофию сердца и улучшить сердечную функцию (Chen Y.R. et al., 2008; Gu X.S. et al., 2014). Однако в некоторых исследованиях оценивали эффект ресвератрола, введенного после индукции СН, что может иметь большое значение в клинической практике. Например, Н. Капатори и соавторы (2013) индуцировали ИМ у мышей путем окклюзии левой коронарной артерии, а ресвератрол вводили через 4 нед после операции, в то время как фракция выброса в левом желудочке у подопытных животных была значительно снижена (39 и 74% соответственно). Через 2 нед введения ресвератрола (в дозе 50 мг/кг/сут) фракция выброса улучшилась с 39 до 47% соответственно, что, вероятно, связано с уменьшением размера инфаркта и запуском обратного процесса после неадекватного ремоделирования. В недавнем исследовании оценивали влияние ресвератрола в модели АГ у мышей (Gupta P.K. et al., 2014). Его введение в дозе 10 мг/кг/сут после операции уменьшило патологическое ремоделирование сердца и дисфункцию, более того — снизило оксидативный стресс, воспаление, фиброз и апоптоз.

Ресвератрол препятствует нескольким процессам, участвующим в патофизиологии гипертрофии сердца и СН (Zordoky B.N. et al., 2015). Задействованные в этом механизмы включают снижение оксидативного стресса, повышение уровня антиоксиданта глутатиона, активацию eNOS, ингибирование синтеза белка (активацию AMPK и ингибирование Akt), улучшение внутриклеточного обмена ионов кальция (активация экспрессии саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума Са-АТФазы 2а через SIRT-1, а также ингибирование гипертрофической экспрессии генов (Chan A.Y. et al., 2008; Sulaiman M. et al., 2010; Tanno M. et al., 2010). Ресвератрол также индуцирует аутофагию как через AMPK, так и через пути SIRT-1 (Zordoky B.N. et al., 2015).

К сожалению, в свободном доступе не имеется ни одной публикации о влиянии ресвератрола на состояние больных СН.

У пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ, получавших ресвератрол в дозе 10 мг/сут, отмечено улучшение диастолической функции (и небольшое увеличение систолической функции) (Magyar K. et al., 2012). Это свидетельствует о том, что ресвератрол может представлять интерес при лечении дисфункции сердца, индуцированной ИМ.

Заключение

Принимая во внимание благоприятное воздействие при таких состояниях, как АГ, ожирение, воспалительные процессы, СД и дислипидемия, ресвератрол может представлять собой интересный фармакологический подход к лечению при метаболическом синдроме, который ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ. Тем не менее, среди вопросов для обсуждения на основании доклинических и клинических исследований остаются биодоступность и необходимая доза для достижения терапевтического эффекта, а также продолжительность лечения ресвератролом и лучшее время для его начала (большинство исследований показали эффективность ресвератрола при его введении в течение коротких периодов и в качестве профилактического средства) (Raj P. et al., 2014). Таким образом, необходимы дальнейшие крупные контролируемые клинические испытания на людях с целью исследовать эти точки и изучить влияние долгосрочного применения добавок ресвератрола.

Список использованной литературы

- Arunachalam G., Yao H., Sundar I.K. et al.** (2010) SIRT1 regulates oxidant- and cigarette smoke-induced eNOS acetylation in endothelial cells: Role of resveratrol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 393(1): 66–72.
- Berrougui H., Grenier G., Loued S. et al.** (2009) A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. *Atherosclerosis*, 207(2): 420–427.
- Bhatt J.K., Thomas S., Nanjan M.J.** (2012) Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Res.*, 32(7): 537–541.
- Bivalacqua T.J., Hellstrom W.J., Kadowitz P.J., Champion H.C.** (2001) Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum: in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 283(4): 923–927.
- Bo S., Ciccone G., Castiglione A. et al.** (2013) Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Curr. Med. Chem.*, 20(10): 1323–1331.
- Camont L., Collin F., Couturier M. et al.** (2012) Radical-induced oxidation of trans-resveratrol. *Biochimie*, 94(3): 741–747.
- Camont L., Collin F., Marchetti C. et al.** (2010) Liquid chromatographic/electrospray ionization mass spectrometric identification of the oxidation end-products of trans-resveratrol in aqueous solutions. *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.*, 24(5): 634–642.
- Cao X., Luo T., Luo X., Tang Z.** (2014) Resveratrol prevents AngII-induced hypertension via AMPK activation and RhoA/ROCK suppression in mice. *Hypertens. Res.*, 37(9): 803–810.
- Carrizzo A., Puca A., Damato A. et al.** (2013) Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating NO metabolism. *Hypertension*, 62(2): 359–366.
- Chan A.Y., Dolinsky V.W., Soltys C.L. et al.** (2008) Resveratrol inhibits cardiac hypertrophy via AMP-activated protein kinase and Akt. *J. Biol. Chem.*, 283(35): 24194–24201.
- Chan V., Fenning A., Iyer A. et al.** (2011) Resveratrol improves cardiovascular function in DOCA-salt hypertensive rats. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 12(3): 429–436.
- Chen Y.R., Yi F.F., Li X.Y. et al.** (2008) Resveratrol attenuates ventricular arrhythmias and improves the long-term survival in rats with myocardial infarction. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 22(6): 479–485.
- Cho I.J., Ahn J.Y., Kim S. et al.** (2008) Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 367(1): 190–194.
- Cottart C.H., Nivet-Antoine V., Beaudoux J.L.** (2014) Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Mol. Nutr. Food Res.*, 58(1): 7–21.
- Das S., Cordis G.A., Maulik N., Das D.K.** (2005) Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of CREB-dependent Bcl-2 signaling via adenosine A3 receptor activation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 288(1): H328–H335.
- Delmas D., Jannin B., Latruffe N.** (2005) Resveratrol: preventing properties against vascular alterations and ageing. *Mol. Nutr. Food Res.*, 49(5): 377–395.
- Deng Y.H., Alex D., Huang H.Q. et al.** (2011) 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.*, 25(3): 451–457.
- Dolinsky V.W., Chakrabarti S., Pereira T.J. et al.** (2013) Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim. Biophys. Acta*, 1832(10): 1723–1733.

- El-Mowafy A.M., Alkhalaf M., El-Kashef H.A.** (2008) Resveratrol reverses hydrogen peroxide-induced proliferative effects in human coronary smooth muscle cells: a novel signaling mechanism. *Arch. Med. Res.*, 39(2): 155–161.
- Frombaum M., Le Clanche S., Bonnefont-Rousselot D., Borderie D.** (2012) Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and •NO bioavailability: potential benefits to cardiovascular diseases. *Biochimie*, 94(2): 269–276.
- Frombaum M., Therond P., Djelidi R. et al.** (2011) Piceatannol is more effective than resveratrol in restoring endothelial cell dimethylarginine dimethylaminohydrolase expression and activity after high-glucose oxidative stress. *Free Radic. Res.*, 45(3): 293–302.
- Fukuda S., Kaga S., Zhan L. et al.** (2006) Resveratrol ameliorates myocardial damage by inducing vascular endothelial growth factor-angiogenesis and tyrosine kinase receptor Flk-1. *Cell Biochem. Biophys.*, 44(1): 43–49.
- Glass C.K., Witztum J.L.** (2001) Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*, 104(4): 503–516.
- Göçmen A.Y., Burgucu D., Gümüşlü S.** (2011) Effect of resveratrol on platelet activation in hypercholesterolemic rats: CD40-CD40L system as a potential target. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 36(3): 323–330.
- Gordish K.L., Beierwates W.H.** (2014) Resveratrol induces acute endothelium-dependent renal vasodilation mediated through nitric oxide and reactive oxygen species scavenging. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 306(5): F542–F550.
- Gu X.S., Wang Z.B., Ye Z. et al.** (2014) Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates AMPK and improves cardiac function in heart failure. *Genet. Mol. Res.*, 13(1): 323–335.
- Gupta P.K., DiPette D.J., Supowit S.C.** (2014) Protective effect of resveratrol against pressure overload-induced heart failure. *Food Sci. Nutr.*, 2(3): 218–229.
- Hao E., Lang F., Chen Y. et al.** (2013) Resveratrol alleviates endotoxin-induced myocardial toxicity via the Nr12 transcription factor. *PLoS One*, 8(7): e69452.
- Haskó G., Pacher P.** (2010) Endothelial Nr12 activation: a new target for resveratrol? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 299(1): H10–H12.
- Hong L., Fast W.** (2007) Inhibition of human dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 by S-nitroso-L-homocysteine and hydrogen peroxide. Analysis, quantification, and implications for hyperhomocysteinemia. *J. Biol. Chem.*, 282(48): 34684–34692.
- Hung L.M., Su M.J., Chen J.K.** (2004) Resveratrol protects myocardial ischemia-reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms. *Free Radic. Biol. Med.*, 36(6): 774–781.
- Kaga S., Zhan L., Matsumoto M., Maulik N.** (2005) Resveratrol enhances neovascularization in the infarcted rat myocardium through the induction of thioredoxin-1, heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 39(5): 813–822.
- Kanamori H., Takemura G., Goto K. et al.** (2013) Resveratrol reverses remodeling in hearts with large, old myocardial infarctions through enhanced autophagy-activating AMP kinase pathway. *Am. J. Pathol.*, 182(3): 701–713.
- Laslett L.J., Alagona P.Jr., Clark B.A. 3rd et al.** (2012) The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60(25 Suppl.): S1–S49.
- Latruffe N., Lançon A., Frazzi R. et al.** (2015) Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1348(1): 97–106.
- Leikert J.F., Räthel T.R., Wohlfart P. et al.** (2002) Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation*, 106(13): 1614–1617.
- Li H., Förstermann U.** (2000) Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J. Pathol.*, 190(3): 244–254.
- Lin K.Y., Ito A., Asagami T. et al.** (2002) Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 106(8): 987–992.
- Lin Y.C., Chen L.H., Varadharajan T. et al.** (2014) Resveratrol inhibits glucose-induced migration of vascular smooth muscle cells mediated by focal adhesion kinase. *Mol. Nutr. Food Res.*, 58(7): 1389–1401.
- Liu Y., Ma W., Zhang P. et al.** (2015) Effect of resveratrol on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.*, 34(1): 27–34.
- Magyar K., Halmosi R., Palfi A. et al.** (2012) Cardioprotection by resveratrol: a human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 50(3): 179–187.
- Militaru C., Donoiu I., Craciun A. et al.** (2013) Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition*, 29(1): 178–183.
- Park D.W., Baek K., Kim J.R. et al.** (2009) Resveratrol inhibits foam cell formation via NADPH oxidase 1-mediated reactive oxygen species and monocyte chemoattractant protein-1. *Exp. Mol. Med.*, 41(3): 171–179.
- Raj P., Louis X.L., Thandapilly S.J. et al.** (2014) Potential of resveratrol in the treatment of heart failure. *Life Sci.*, 95(2): 63–71.
- Ramprasad V.R., Jones P.J.** (2010) Anti-atherogenic effects of resveratrol. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 64(7): 660–668.
- Renaud S., de Lorgeril M.** (1992) Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 339(8808): 1523–1526.
- Rhayem Y., Théron P., Camont L. et al.** (2008) Chain-breaking activity of resveratrol and piceatannol in a linoleate micellar model. *Chem. Phys. Lipids*, 155(1): 48–56.
- Rimbaud S., Ruiz M., Piquereau J. et al.** (2011) Resveratrol improves survival, hemodynamics and energetics in a rat model of hypertension leading to heart failure. *PLoS One*, 6(10): e26391.
- Rivera L., Morón R., Zarzuelo A., Galisteo M.** (2009) Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem. Pharmacol.*, 77(6): 1053–1063.
- Saad M.I., Abdelkhalik T.M., Saleh M.M. et al.** (2015) Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. *Endocrine*, 50(3): 537–567.
- Sahebkar A.** (2013) Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.*, 71(12): 822–835.
- Scalera F., Kielstein J.T., Martens-Lobenhoffer J. et al.** (2005) Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16(4): 892–898.
- Shahwala M., Zhu S.G., Das A. et al.** (2014) Sirtuin 1 (SIRT1) activation mediates sildenafil induced delayed cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *PLoS One*, 9(1): e86977.
- Shen M., Jia G.L., Wang Y.M., Ma H.** (2006) Cardioprotective effect of resveratrol pretreatment on myocardial ischemia-reperfusion induced injury in rats. *Vascul. Pharmacol.*, 45(2): 122–126.
- Shen M., Wu R.X., Zhao L. et al.** (2012) Resveratrol attenuates ischemia/reperfusion injury in neonatal cardiomyocytes and its underlying mechanism. *PLoS One*, 7(12): e51223.
- Smoliga J.M., Baur J.A., Hausenblas H.A.** (2011) Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. *Mol. Nutr. Food Res.*, 55(8): 1129–1141.
- Smulyan H., Mookherjee S., Safar M.E.** (2016) The two faces of hypertension: role of aortic stiffness. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 10(2): 175–183.
- Sulaiman M., Matta M.J., Sunderesan N.R. et al.** (2010) Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 298(3): H833–H843.
- Tanno M., Kuno A., Yano T. et al.** (2010) Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *J. Biol. Chem.*, 285(11): 8375–8382.
- Timmers S., Konings E., Bilet L. et al.** (2011) Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.*, 14(5): 612–622.
- Tomé-Carneiro J., González M., Larrosa M. et al.** (2012) Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol. Nutr. Food Res.*, 56(5): 810–821.
- Tomé-Carneiro J., González M., Larrosa M. et al.** (2013) Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 27(1): 37–48.
- van Rooij E., Sutherland L.B., Thatcher J.E. et al.** (2008) Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105(35): 13027–13032.
- Walle T., Hsieh F., DeLegge M.H. et al.** (2004) High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab. Dispos.*, 32(12): 1377–1382.
- Wallerath T., Deckert G., Ternez T. et al.** (2002) Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 106(13): 1652–1658.
- White A.R., Ryoo S., Li D. et al.** (2006) Knockdown of arginase I restores NO signaling in the vasculature of old rats. *Hypertension*, 47(2): 245–251.
- Witztum J.L., Steinberg D.** (1991) Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 88(6): 1785–1792.
- Xuan W., Wu B., Chen C. et al.** (2012) Resveratrol improves myocardial ischemia and ischemic heart failure in mice by antagonizing the detrimental effects of fractalkine. *Crit. Care Med.*, 40(11): 3026–3033.
- Yashiro T., Nanmoku M., Shimizu M. et al.** (2012) Resveratrol increases the expression and activity of the low density lipoprotein receptor in hepatocytes by the proteolytic activation of the sterol regulatory element-binding proteins. *Atherosclerosis*, 220(2): 369–374.
- Yuan Q., Peng J., Liu S.Y. et al.** (2010) Inhibitory effect of resveratrol derivative BTM-0512 on high glucose-induced cell senescence involves dimethylaminohydrolase/asymmetric dimethylarginine pathway. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 37(5–6): 630–635.
- Zordoky B.N., Robertson I.M., Dyck J.R.** (2015) Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1852(6): 1155–1177.

Публикация подготовлена по материалам: Bonnefont-Rousselot D. (2016) Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*, 8(5): E250.

NP-VERA-PUB-022017-001