

© Н. І. Чекаліна

УДК 616. 1/. 4-002:615. 356

Н. І. Чекаліна

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕСВЕРАТРОЛУ (ЕВЕЛОРУ)

(Огляд літератури)

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Дана робота являється фрагментом НДР «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF- κ B опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет II типу», 2011-2013 рр., № держ. реєстрації 0111U001774.

Однією з найактуальніших проблем медицини є продовження тривалості та якості життя людини, що вкрай важливо в умовах екологічних, техногенних впливів, хронічного стресу в сучасному суспільстві. Відповідно, одним з напрямків вирішення цієї проблеми є пошуки засобів ефективного подолання таких пандемій сьогодення, як онкологічні захворювання, атеросклероз, цукровий діабет, тощо [1,3].

Більшість хвороб мають певні спільні патогенетичні механізми, що реалізуються на різних рівнях, від органного до субмолекулярного. Тож, є доцільним розробка та застосування препаратів, що мають універсальну коригуючу дію [2]. Саме таким вимогам відповідає ресвератрол.

Ресвератрол – (3,4,5-тригідрокси-транс-стильбен), біофлавоноїд, фітоалексин, що в природних умовах виробляється рослинами за умов їхнього інфікування бактеріями або грибами [6,31]. Ресвератрол знайдено у винограді, горці гострокінцевому, арахісі, тощо – більше, ніж у 70 видах рослин. У червоному вині міститься 0,1-14,3 мг/л ресвератролу. Вперше про ресвератрол було зазначено у 1939 році у статті японського вченого Michio Такаока.

В Україні єдиною ліцензованою формою ресвератролу є евелор, представлений компанією «Medochemie Ltd».

Одним з найважливіших ефектів ресвератролу (евелору) є гальмування процесів старіння. Дослідники Гарвардського університету виявили серію молекулярних перетворень, які призводять до старіння усіх без виключення еукаріот [24]. Відомо, що гістони, які розташовані щільно, гальмують перезапис інформації з ДНК на РНК, і гени перебувають у неактивному стані. За щільність упаковки гістонів відповідають білки групи сіртуїнів. У лабораторії американського вченого Девіда Сінклера було встановлено та опубліковано у 2003 році у журналі «Nature», що ресвератрол суттєво подовжує життя дрожжей *Saccharomycetes cerevisiae*, та вказано механізм цього впливу – активація експресії гена

деацетилази гістонів сіртуїну 2 (SIRT2) [31]. Пізніше подібні дослідження дали позитивний результат на нематодах, дрозофілах, проте у 2011 році з'явилася публікація С. Burnett (et al.) в журналі «Nature» про відсутність подібних ефектів у SIRT2 та впливу на нього ресвератролу в окремих дослідженнях, але зазначено, що можуть бути інші механізми, за якими реалізується ефект ресвератролу щодо антистаріння.

Подальші дослідження довели, що сіртуїни не тільки змінюють щільність гістонної упаковки, але й беруть участь у відновленні пошкодженої ДНК під впливом ультрафіолетового опромінення, вільних радикалів, тощо. Беручи участь у відновленні ДНК, сіртуїни зменшують контроль над щільністю розташування гістонів, що й призводить до експресії генів, які можуть реалізовувати ряд механізмів старіння [19,24]. Слід зазначити, що з віком клітини виробляють більшу кількість вільних радикалів за рахунок прогресуючого зношення мітохондрій і, відповідно, порушення функції внутрішньоклітинного дихання [33].

У ссавців функцію, аналогічну SIRT2, відіграє SIRT1 [20]. Численні наукові дослідження демонструють високу ефективність ресвератролу (евелору) щодо активації SIRT1 та продовження тривалості життя – від риб до ссавців, що є ключовим фактором його геропротекторної дії.

Доведено, що ресвератрол (евелор) здатен гальмувати старіння шкіри. У кератиноцитах ресвератрол пригнічує ацетилювання субоддиниці p53 через SIRT1, безпосередньо за участю (с-Jun N-terminal kinases, с-Jun N-кінцових кіназ). Ацетилювання p53 активується дією цитокінів, ультрафіолетовим опроміненням, в умовах теплового й осмотичного шоку. JNK беруть участь у диференціюванні й апоптозі Т-лімфоцитів та мають також назву «мітоген-активуємі протеїнкінази» (MAPK) [9,27]. Тож, цей механізм, поряд з іншими ефектами активації SIRT1, доводить перспективність застосування ресвератролу (евелору) в дерматології та косметології.

Ресвератрол (евелор) має протипухлинну дію. Як показали наукові дослідження, він роз'єднує Wnt-сигнальні шляхи (від англ. wingless) диференціації та розвитку пухлинних клітин на рівні блокади транскрипції генів-мішеней, розриваючи зв'язок

на рівні β -катенін – білок TCF4 (Hui-Jue C). Блокуючи Wnt-сигналінг, ресвератрол опосередковано гальмує мітоз ракових клітин та участь β -катеніну в активації ферментативної субоднини теломерази у ракових та ствольних клітинах [15]. Виявлена активність ресвератролу (евелору) щодо апоптозу у ракових клітинах, гальмування неоангіогенезу у пухлині, *in vitro* виявлено його вплив на ракові клітини підшлункової залози [4,5,7,2128]. Найбільш вагомі результати відносно протипухлинної активності ресвератролу отримано при пухлинах шлунково-кишкового тракту та шкіри, де є можливість його безпосередньої контактної дії, а також при нейробластомах [4,7]. Проте, є дані про доцільність блокади сітруїнів при раку передміхурової та молочної залоз, де ресвератрол не є показаним як потенційний андроген та фітоестроген [17,26].

Володіючи здатністю зв'язувати іони міді, а також, завдяки своїм потужним антиоксидантним властивостям, ресвератрол має нейропротекторний ефект, зменшуючи кількість бляшок, притаманних нейродегенеративним захворюванням у мозку експериментальних тварин, посилюючи моторну та когнітивну функцію [18].

Важливим ефектом ресвератролу (евелору) є кардіопротекторна та вазопротекторна активність, що пов'язана з ендотеліопротекторною, дезагрегантною, антиоксидантною та протизапальною дією й опосередкована декількома молекулярними механізмами. Отримані наукові результати щодо гіполіпідемічної дії ресвератролу, інгібіції ангіотензин-II-індукованої проліферації фібробластів під його впливом [25,30].

Дані наукових досліджень свідчать, що ресвератрол (евелор) має ендотеліопротекторну дію за рахунок активації ферменту eNOS [16,23]. Недостатня продукція NO у судинному руслі може бути пов'язана з недостатністю L-аргініну, зі зниженням активності NO-синтази, з підвищенням вмісту її інгібіторів, й особливо, з надлишком вільних радикалів кисню, що утворюють з NO пероксинітрил (ONOO⁻) [26]. Пероксинітрил руйнує мембрани та ДНК клітин, сприяє мутаціям та перекисному окисненню ліпідів. Оксидативний стрес, що виникає за таких умов, активує хемокіни, фактори росту, фактор транскрипції NF- κ B (nuclear factor kappa B), який, поряд з іншими факторами впливу, підвищує експресію адгезивних молекул ендотелію (ICAM-1, VCAM-1) [1,2]. Ресвератрол блокує циклооксігеназу та ліпооксігеназу, гальмуючи процес запалення, а також активує супероксиддисмутазу 2 (СОD2), яка перетворює супероксид-аніон радикал (O²⁻) у H₂O₂, що забезпечує його антиоксидантну активність [9,28,29].

Численні дослідження свідчать про тісний зв'язок між системним запаленням, оксидативним стресом та атеросклеротичним ураженням судинної стінки. На сьогодні важливим фактором активації процесу запалення в організмі вважають підвищення транскрипції NF- κ B [1,11]. Сімейство NF- κ B регулює експресію генів у В-клітинах, відіграє важливу роль

у розвитку багатьох захворювань, у патогенезі яких беруть участь цитокіни: IL2, IL6, IL8, IL12, TNF [1]. Інгібування транскрипції NF- κ B призводить до зниження активності запального процесу, що є перспективним у розробці лікувальних підходів.

Існують різні напрямки впливу на транскрипційну активність NF- κ B: стимуляція протеїна PPAR γ , інгібіторного білку I κ Bs, блокування MAP-кіназного шляху (мітоген-активуємі кінази), блокада сигнального каскаду PL3k/Akt (фосфатидилинозитол-3-кіназа / протеїнкіназа B), інгібіція кіназ IKK β , IKKs, Jnk, інгібіція TAK1 білку (протеїнкінази), пригнічення експресії білка Gadd45b, активація транскрипційних факторів FOXO (Forkhead box протеїни), активація сітруїнів [2,13]. Саме через SIRT1 ресвератрол (евелор) активує FOXOs, посилюючи транслокацію FOXOs у ядро та регулює транскрипцію, блокуючи NF- κ B-сигналінг. SIRT6, деацетилюючи гістон H3, знижує NF- κ B-залежну експресію генів [1,12].

Важливим медіатором метаболічних ефектів ресвератролу (евелору) є γ коактиватор PGC-1 α в пероксисомах [19, 27]. Цей коактиватор контролює мітохондріальний біогенез та дихання, підвищує адаптивний термогенез у жировій тканині [20,27]. Відома здатність SIRT1 до ацетилювання та активізації PGC-1 α (проліфератор активатор гама кофактор 1 альфа) [13]. Ресвератрол підвищує активність SIRT1 та PGC-1 α в експерименті в умовах дієти з високим вмістом жирів (HFD), забезпечуючи ендотеліопротекцію та зменшення перекисного окиснення ліпідів [10,13,34]. Активація PGC-1 α та SIRT1 ресвератролом є наслідком активації ним аденозин-монофосфат активованої протеїнкінази (AMPK), що визначено *in vivo* [6,8]. AMPK є ключовим регулятором метаболізму усього організму, що забезпечує підвищення рівня NAD⁺, PGC-1 α та Sirt1 [8,12]. У експериментальних дослідженнях встановлено, що AMPK-дефіцитні миші резистентні до метаболічних ефектів ресвератрола [34]. Отже, AMPK є ключовим медіатором метаболічних ефектів ресвератролу.

Отримані наукові дані, що ресвератрол (евелор) інгібує різні фосфодієстерази, наслідком чого є підвищення у клітинах аденозинмонофосфату (сAMP), який діє як вторинний месенджер в каскаді за участю AMPK/SIRT1/PGC-1 α . [14,35]. Підвищення сAMP призводить до активації окиснення жирних кислот, мітохондріального біогенезу, мітохондріального дихання та глюконеогенезу [22,33]. Саме це, а також належність ресвератролу (евелору) до міметиків калоричної рестрикції, зумовлює його протидіабетичну дію [6].

Ресвератрол (евелор) проявляє естрогенну активність, зв'язуючися з тими ж рецепторами, що й естрадіол. У чоловіків ресвератрол підвищує рівень тестостерону у 2,7 рази [32]. Як фітоестроген ресвератрол попереджає остеопороз [6].

Ресвератрол підвищує гостроту зору, покращує стан сітківки, відновлює білковосинтезуючу функцію печінки. Виявлено його гальмівний вплив на реплікацію вірусів групи герпесу та синергізм з

препаратами проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) [6].

Враховуючи можливі опосередковані ефекти ресвератролу (евелору) щодо різних органів та систем, продовжуються активні пошуки його клінічної ефективності у багатьох наукових лабораторіях світу.

Таким чином, є вагоме наукове підґрунтя для широкого клінічного застосування

ресвератролу (евелору). Діючи на глибокі механізми клітинного метаболізму, ресвератрол виявляє високу антиоксидантну, протизапальну, гіполіпідемічну, антиагрегаційну активність, реалізує ендотеліопротекторну, кардіопротекторну, протидіабетичну, протипухлинну, нейропротекторну, остеопротекторну, офтальмопротекторну, гепатопротекторну дію, що ставить його у перші ряди перспективних біорегуляторів та геропротекторів.

Література

1. Кайдашев І. П. Активация NF-κB при метаболічному синдромі [Огляд] / І. П. Кайдашев // Фізіологічний журнал. – 2012. – № 1 – С. 93-101.
2. Коничев А. С Молекулярная биология / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова – М. : Академия – 2005. – 397 с.
3. Саприн А. Н. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов / А. Н. Саприн, Е. В. Калинина // Успехи биологии и химии. – 1999. – Т. 39. – С. 289-326.
4. Athar M. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention / M. Athar, J. H. Back, X. Tang // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2007, Nov. – Vol. 224, № 3. – P. 274–283.
5. Aziz M. H. Chemoprevention of skin cancer by grape constituent resveratrol: relevance to human disease / M. H. Aziz, S. Reagan-Shaw, J. Wu [et al.] // FASEB J. – 2005. – Vol. 19. – P. 1193–1195.
6. Baur J. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence / J. A. Baur, D. A. Sinclair // Nat. Rev. Drug Discov. – 2006. – Vol. 5. – P. 493–506.
7. Bhat K. P. Cancer chemopreventive activity of resveratrol / K. P. Bhat, J. M. Pezzuto // Ann. NY Acad. Sci. – 2002. – Vol. 957. – P. 210–229.
8. Canty C. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle / C. Canty, L. Q. Jiang, A. S. Deshmukh [et al.] // Cell. Metab. – 2010. – Vol. 11. – P. 213–219.
9. Cao C. SIRT1 confers protection against UVB- and H₂O₂-induced cell death via modulation of p53 and JNK in cultured skin keratinocytes / C. Cao, S. Lu, R. Kivlin [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2009. – Vol. 13, № 9. – P. 3632–3643.
10. Carling D. A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis / D. Carling, V. A. Zammit, D. G. Hardie // FEBS Lett. – 1987. – Vol. 223. – P. 217–222
11. Fan Y. Regulation of programmed cell death by NF-κB and its role in tumorigenesis and therapy / Y. Fan, J. Dutta, N. Gupta [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2008. – Vol. 615. – P. 223–250.
12. Fulco M. Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT1 through AMPK-mediated regulation of Nampt / M. Fulco, Y. Cen, P. Zhao [et al.] // Dev. Cell. – 2008. – Vol. 14. – P. 661–673.
13. Gerhart-Hines Z. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1α / Z. Gerhart-Hines, J. T. Rodgers, O. Bare [et al.] // EMBO J. – 2007. – Vol. 26. – C. 1913–1923.
14. Gupta N. Repression of B-cell linker (BLNK) and B-cell adaptor for phosphoinositide 3-kinase (BCAP) is important for lymphocyte transformation by rel proteins / N. Gupta, J. Delrow, A. Drawid // Cancer Res. – 2008, Feb 1. – Vol. 68, № 3 – P. 808–814.
15. Hui-Jye C. The β-catenin/TCF complex as a novel target of resveratrol in the Wnt / β-catenin signaling pathway / C. Hui-Jye, H. Le-Shiang, S. Yu-Ting [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 2012. – Vol. 84, № 9. – P. 1143–1153.
16. Imamura G. Pharmacologic preconditioning with resveratrol: An insight with iNOS knockout mice / G. Imamura, A. A. Bertelli, A. Berteliet // Am. J. Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 1996–2003.
17. Jung-Hynes B. Role of sirtuin histone deacetylase SIRT1 in prostate cancer. A target for prostate cancer management via its inhibition? / B. Jung-Hynes, M. Nihal, W. Zhong [et al.] // J. Biol. Chem. – 2009, Feb 6. – Vol. 284, № 6. – P. 3823–3832.
18. Kumar P. Effect of resveratrol on 3-nitropropionic acid-induced biochemical and behavioural changes: possible neuroprotective mechanisms / P. Kumar, S. S. Padi, P. S. Naidu [et al.] // Behav. Pharmacol. – 2006, Sep. – Vol. 17, № 5–6. – P. 485–492.
19. Lagouge M. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1α / Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z. [et al.] // Cell. – 2006. – Vol. 127. – P. 1109–1122.
20. Li Y. Sirt1 inhibition reduces IGF-1/IRS-2/Ras/ERK1/2 signaling and protects neurons / Li Y., Xu W., McBurney M. W. [et al.] // Cell. Metab. – 2008, Jul, 8. – Vol. 1. – P. 38–48.
21. Mathew R., Karp C. M., Beaudoin B. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62 / R. Mathew, C. M. Karp, B. Beaudoin // Cell. – 2009, Jun 12. – Vol. 137, № 6. – P. 1062–1075.
22. Lina Y. Modulation of TRP channels by resveratrol and other stilbenoids / Y. Lina, W. Shenglan, Y. Kogure [et al.] // Mol Pain. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 1186–1194.
23. Li H. F. Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca²⁺-activated K⁺ current in vascular endothelial cells / H. F. Li, S. A. Chen, S. N. Wu [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2000 – Vol. 45. – P. 1035–1045.
24. Oberdoerffer P. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging / P. Oberdoerffer, S. Michan, M. McVay // Cell. – 2008, Nov 28. – Vol. 35, № 5. – P. 907–918.
25. Olson E. R. Inhibition of cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation by resveratrol / E. R. Olson, J. E. Naugle, X. Zhang // Heart. – 2005, March 1. – Vol. 288, № 3. – P. 1131–1138.
26. Provinciali M. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice / M. Provinciali, F. Re, A. Donnini, F. Orlando [et al.] // Int. J. Cancer. 2005. – Vol. 1. – P. 832–841.
27. Puigserver P. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis / P. Puigserver, Z. Wu, C. W. Park // Cell. – 1998. – Vol. 92. – P. 829–839.
28. Ragan-Shaw S. Resveratrol imparts photoprotection of normal cells and enhances the efficacy of radiation therapy in cancer cells / S. Reagan-Shaw, H. Mukhtar, N. Ahmad [et al.] // Photochem. Photobiol. – 2008. – Vol. 84. – P. 415–421.

29. Robb E. L. Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: Specific and progressive induction of MnSOD / E. L. Robb, M. M. Page, B. E. Wiens [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008, March. – Vol. 367, №2. – P. 406–412.
30. Saini H. K. Pharmacological basis of different targets for the treatment of atherosclerosis / H. K. Saini, Y. I. Xu, A. S. Arneja [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 9, №4. – P. 818–839.
31. Shankar S. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential / S. Shankar, G. Singh, R. K. Srivastava [et al.] // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 4839–4854.
32. Shin S. Trans-Resveratrol relaxes the corpus cavernosum ex vivo and enhances testosterone levels and sperm quality in vivo / S. Shin, J. N. Jeon, D. Park // *Arch. Pharm. Res.* – 2008, January. – Vol. 31, № 1. – P. 83–87
33. Tielens A. G. M. Mitochondria as we don't know them / A. G. M. Tielens, C. Rotte, J. J. van Hellemond // *Trends in Biochem. Sci.* – 2002. – Vol. 27, № 11. – P. 564–572.
34. Um J. H. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol / J. H. Um, S. J. Park, H. Kang // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59. – P. 554–563.
35. Xiao B. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP / B. Xiao, M. J. Sanders, E. Underwood [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 472. – P. 230–233.

УДК 616. 1/. 4-002:615. 356

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕСВЕРАТРОЛУ (ЕВЕЛОРУ) (Огляд літератури)

Чекаліна Н. І.

Резюме. Проведено аналіз та систематизація сучасних наукових даних щодо патогенетичних основ клінічної ефективності ресвератролу (евелору). Ресвератрол являє собою біофлавоноїд, фітоалексин, який виробляється рослинами за умов їхнього інфікування бактеріями або грибами. Діючи на глибинні механізми клітинного метаболізму, а саме: процеси транскрипції, продукцію оксиду азоту, вільнорадикальне окислення, клітинне дихання, системне запалення, сигналінг, клітинну проліферацію, білковий синтез, глюконеогенез, продукцію гормонів, тощо, ресвератрол виявляє високу кардіопротекторну, ендотеліопротекторну, протидіабетичну, протипухлинну, нейропротекторну, остеопротекторну, офтальмопротекторну, гепатопротекторну дію, що обґрунтовує доцільність його подальшого вивчення та широкого практичного застосування.

Ключові слова: ресвератрол, евелор, механізми дії, ефекти.

УДК 616. 1/. 4-002:615. 356

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕСВЕРАТРОЛА (ЭВЕЛОР) (Обзор литературы)

Чекалина Н. И.

Резюме. Проведен анализ и систематизация современных научных данных относительно основ клинической эффективности ресвератрола (эвелора). Ресвератрол представляет собой биофлавоноид, фитоалексин, который производится растениями в условиях их инфицирования бактериями или грибами. Действуя на глубинные механизмы клеточного метаболизма, а именно: процессы транскрипции, продукцию оксида азота, свободнорадикальное окисление, клеточное дыхание, системное воспаление, сигналинг, клеточную пролиферацию, белковый синтез, глюконеогенез, продукцию гормонов, ресвератрол обнаруживает высокую кардиопротекторную, эндотелиопротекторную, противодиабетическую, противоопухолевую, нейропротекторную, остеопротекторную, офтальмопротекторную, гепатопротекторную активность, что обосновывает целесообразность его последующего изучения и широкого практического применения.

Ключевые слова: ресвератрол, эвелор, механизмы действия, эффекты.

UDC 616. 1/. 4-002:615. 356

Pathogenetic Substantiation of Clinical Efficiency of Resveratrol (Evelor) (the Literature Review)

Chekalina N. I.

Summary. The systematic analysis of modern scientific data concerning bases of clinical efficiency resveratrol (Evelor) is carried out. Resveratrol is a type of natural phenol, a phytoalexin produced by several plants. The numerous modern studies of effects of resveratrol on animal and human models have been reported. Many results found that it increased the lifespan of model organisms. There are some most important mechanisms of action of resveratrol (Evelor).

Scientific examinations show high performance of resveratrol (Evelor) concerning activation of sirtuin 1 (SIRT1) and lifetime augmentation. The mechanism of such activity of resveratrol (Evelor) is activation of an expression of a gene of deacetylase of histones SIRT1. Densely packed histones inhibit rewriting of the information from DNA on RNA, and genes are in an inactive state. For package density of histones squirrels of bunch SIRT answer. And also, they are take part in restoration of DNA after damage by action of ultraviolet radiation, the free radicals, etc. Carrying out functions of restoration of DNA, SIRT reduce the control over density of a locating of histones, as result of expressions of genes which can implement a number of mechanisms of ageing.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

In keratinocytes depresses acetylation of subunit p53 through SIRT1 which is labilised by activity of cytokines, ultraviolet radiation, strengthens in the conditions of a thermal and osmotic shock.

Resveratrol (Evelor) has antitumoral activity, disconnecting Wnt-alarm ways of differentiating and development of tumour cells at level of blockage of a transcriptional of genes-targets. Breaking link at level β -katenin-protein TCF4, resveratrol (Evelor) inhibits a mitosis of cancer cells.

Thanks to ability to bind copper ions, and also, thanks to the powerful antioxidatic properties, resveratrol (Evelor) has neuroprotective effect.

Protection of heart and vessels is realizes by antiaggregative, antioxidative and antiinflammatory activity by several molecular mechanisms. Resveratrol (Evelor) reduces cholesterol level, inhibits angiotensin-II-induced proliferation of fibroblasts. Under its influence cyclooxygenase and liooxygenase are quenched, inflammation process is inhibited, and also labilised a superoxide scavenger. Ресвератрол (эвелор) has endothelioprotective activity at the expense of ferment activation eNOS.

Prevention of transcription of NF-kB leads to depression of activity of inflammatory process that is perspective in working out of medical approaches.

A key mediator of metabolic effects of resveratrol (Evelor) is the adenosine-monophosphate activated protein kinase (AMPK). Resveratrol (Evelor) activates FOXOs, enhancing translocation FOXOs in a kern and controls a transcriptional, quenching Nf-kB-signalling. Activation PGC-1 α and SIRT1 by resveratrol (Evelor) is a consequence of activation by it AMPK.

Accessories resveratrol (Evelor) to mimetics of a caloric restriction are predetermined by its antidiabetic activity.

Influencing through the phosphodiesterases on level of cAMP, resveratrol (Evelor) activates an oxidising of fatty acids, the mitochondrial biogenesis, mitochondrial respirations and gluconeogenesis.

Resveratrol (Evelor) shows estrogenic activity, contacting the same receptors, as estradiol. At men resveratrol raises level of testosterone.

Resveratrol raises visual acuity, enriches a retina state, renew of synthesis of protein at liver. Its brake influence on replication of viruses of bunch of herpes. The synergism with drugs against a human immunodeficiency virus is revealed.

The above-stated proves expediency of the further studying and wide practical application of resveratrol (Evelor) as effective medical agent for treatment of many diseases.

Key words: resveratrol, Evelor, mechanisms of action, effects.

Рецензент – проф. Казаков Ю. М.

Стаття надійшла 9. 09. 2013 р.