

УДК 518.19:612.8:615.356

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Стрига О. А., *Рубан О. І.

**ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РЕСВЕРАТРОЛУ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

*Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

gorchakovan@ukr.net

Представлена робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № державної реєстрації 0111U009417.

Лікувальні властивості винограду відомі з давніх часів. В художній літературі в творах Гомера, Горація, Омара Хайяма, Петрарки, Гете, Байрона головним чином прославляли властивості виноградних вин. Авіцена стверджував, що помірне вживання червоного вина корисно для здоров'я. Як сировину головним чином застосовували сухий екстракт листя червоного винограду для створення препаратів з метою лікування варикозної хвороби і підвищеної чутливості нижніх кінцівок. Ці показання зазначені в інструкціях препаратів анталостакс, венкорсер, евалар, що випускаються в таблетках та капсулах. Крім того, були створені препарати з екстракту виноградних кісточок під назвами солгар, екстракт виноградних кісточок, екстракт виноградних кісточок з чорницею та морквою, які також призначали при варикозній недостатності.

Зараз отримали препарат зі шкірки ягід червоного винограду культурного (*Vitis vinifera*, родина Vitaceae) – ресвератрол, який завдяки вмісту фенольних сполук є флавоноїдом [5]. Вперше про ресвератрол згадали в 1939 році в статті японського вченого Мічіо Такаока. В Україні ресвератрол був ліцензований як евелор та велатрол. В природі ресвератрол є в вільному та глікозильованому вигляді, саме останній має кращу розчинність, стабільність, добре всмоктується з травного каналу і метаболізується в печінці. Продукти його перетворення це транс-ресвератрол-3-О-глюкуронад та транс-ресвератрол-3-О-сульфат, які екскретуються з сечею. Найбільший вміст ресвератролу в крові спостерігається через 1,5 години [19].

Вперше ресвератрол був виділений з коренів чемериці білої (*Veratrum grandiflorum*) в 1940 році. Ресвератрол може бути отриманим з сосни, арахісу, синтезуватися в рослинах при висушуванні, впливі озону, важких металів, ультрафіолетового випромінювання, нападу комах, при грибкових інфекціях рослин [7,22].

В 1963 році ресвератрол отримали з коренів горця гребінчастого, який застосовують в традиційній китайській та японській медицині. Ресвератрол в значній кількості міститься в шкірці винограду, в меншій – в кісточках і плодоніжці. Ресвератрол присутній в червоному вині (0,2-5,8 мг/л або 0,1-14,3 мг/л), горіхах, горці гострокінцевому, какао-бобах, ягодах, які містять рослинні пігменти та комплекс

антиоксидантів (шовковиця, чорниця, лохина, журавлина, суниця), в листях і квітах орхідеї, евкالیпту, гнетума та інших. Фінські вчені знайшли ресвератрол в корі сосни, японські та естонські дослідники – в коренях ревеня. З ягід винограду ідентифікували ресвератрол армянські, білоруські вчені, з коренів горця татарського – російські [6].

Ресвератрол (3,5,4-тригідростільбен) – це фітоалексин групи рослинних поліфенолів. Ресвератрол існує у вигляді цис- та транс-ізомеру, а в природі частіше перебуває у вигляді глікозидованих форм. Сільбени – складова частина поліфенолів винограду в представленні транс-ресвератролом та е-вініферином [4]. Рідше зустрічаються птеростільбенти, що містять 1-2 метилові групи. Транс ресвератрол – сульфат, що містить сульфатну групу [14].

Перші експериментальні дослідження визначили антиоксидантну дію ресвератролу. При його введенні було встановлено пониження рівня малонового діальдегіду в моноклеарних клітинах крові та тромбоцитах, що були пошкоджені пероксинітридом. Також антиоксидантна дія ресвератрола була стверджена на підставі виявлення пригнічення окислювального стресу в тромбоцитах, плазмі, лімфоцитах, що викликав цислапін [8,104]. За антиоксидантною дією ресвератрол в червоному вині перевищував вплив еталонного антиоксиданту токоферолу в 50 разів, вітаміну С в 20 разів, коензиму Q в 18 разів, бета-каротину в 5 разів [15]. Ресвератрол в пошкодженому нерві знижує рівень малонового діальдегіду та сумарну пероксидазну активність [3,92]. Молекулярний механізм дії ресвератролу залежить від взаємодії з ліпідами мембран [61,98].

Ресвератрол зменшує концентрацію водню, гідроксильних та супероксидних радикалів, знижує вміст показників перекисного окислення ліпідів та підвищує рівень антиоксидантних компонентів, захищаючи клітини від руйнування вільними радикалами. Як і інші поліфеноли, ресвератрол може взаємодіяти без поляризації з вільними радикалами, переводячи їх в неактивну форму, захищаючи мембрани клітин від стресу. Крім того, ресвератрол проникає в мембрани і взаємодіє з зарядженими групами фосфоліпідів на поверхні мембран та проникаючи в мембранний бішар з неполярними ацильними ланцюгами. Виявлено також, що у старих щурів ресвератрол значно змінює склад жирних кислот, рівень цераміду, активність сфінгомієлінази, а також перекисного окиснення ліпідів в плазматичних мембранах гепатоцитів, що також впливає на їх мембранні властивості [82].

При пошкодженні нерва індуються певні конформаційні зміни жирних кислот, зменшується їх насиченість, кількість молекул з трансформаціями, порушуючи порядок кінцевих фрагментів насичених і ненасичених жирних кислот, що сприяє підвищенню текучості мембрани. Стабілізуючий ефект ресвератролу на мембрани пов'язують з інактивацією мембранозв'язаних ферментів – фосфоліпази A2 та протеїнкінази C. Не виключено є можливість реалізації прямої дії ресвератролу на порядок жирних кислот в фосфоліпідах мембрани [38].

У чоловіків з опастістю при порівнянні призначення ресвератролу в дозі 150 мг/кг на добу та плацебо ресвератрол активував АМФК, підвищуючи рівень SIRT1-1 та PGC-1, активуючи цитрат-синтазу без зміни вмісту в мітохондріях, а також активував в м'язах дихання. При цьому ресвератрол збільшував інтраміоцитомоллярні рівні ліпідів, знижуючи внутрішньопечінковий рівень ліпідів, глюкози, тригліцеринів, активність аланінамінотрансферази та концентрацію маркерів запалення, знижуючи комплекс НОМА, обмежуючи рівень калорій [89]. При призначенні ресвератролу в більшій дозі (500 мг/кг) знижується рівень тригліцеридів [18].

Антиоксидантні властивості ресвератрола підтверджені також даними щодо зниження окиснення ліпопротеїнів високої щільності, а також індукцією утворення антиоксидантів [16]. В експериментах на клітинній культурі HL-60 ресвератрол інгібував 12-О-тетрадекапонфорбол 13 ацетат, який є індуктором утворення вільних радикалів [59].

При цьому знижувалась продукція активних форм кисню та простагландинів [67]. Антиоксидантні властивості ресвератролу певною мірою пояснюють його антисклеротичну властивість. Крім зниження активності 3-гідроки-3-метил-глутарилко-А-редуктази, що бере участь в синтезі холестерину і падінні рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності на фоні підвищення холестерину ліпопротеїдів високої щільності, ресвератрол може потенціювати гіполіпідемічну дію статинів [29,103].

В доклінічних дослідженнях встановлено, що ресвератрол знижує рівень загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), підвищуючи рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [40]. У пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань ресвератрол в дозі 350 мг/добу разом з статинами, призначають для первинної профілактики знижував рівень окислених ЛПНЩ та холестерину ЛПНЩ на 20% та 4,5% [90,91].

Ресвератрол проявляє протиатеросклеротичну дію на різних етапах розвитку атеросклерозу, активізує SIRT-1 (клас III-гістонів деацетилази, ендотеліальну NO-синтазу (eNOS)), Nrf2, елемент антиоксидантної відповіді (ARE) та вміст фактору некрозу пухлини-альфа. Встановлено зниження експресії молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1) шляхом інгібіції активації шляху NF-κB [34]. Ресвератрол також запобігає утворенню пінястих клітин шляхом інгібіції експресії НАДФН-оксидази-1 та утворенню моноцитарного хемотоксичного протеїну-1 в макрофа-

гах, які оброблені полісахаридом завдяки впливу на шляхи Akt та forkhead box O3a [69].

Реалізації протиатерогенної дії ресвератролу сприяє інгібіція міграції і проліферації клітин гладеньких м'язів судин [36,62].

Рослинні поліфенольні засоби можуть впливати на ланцюг біохімічних реакцій вивільнення інсуліну, захищають бета клітини від пошкоджуючих ендогенних речовин завдяки антиоксидантним властивостям. Флавоноїди можуть гальмувати всмоктування глюкози, тому внаслідок наявності фенольних груп ресвератрол регулює рівень глюкози в різних органах і тканинах [10]. Ресвератрол в дозі 250-1000 мг/добу знижував рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності у хворих цукровим діабетом II типу [17]. Цукровий діабет – фактор ризику серцево-судинних захворювань, який характеризується не лише гіпоглікемією, але й розвитком оксидативного стресу і ендотеліальної дисфункції зі змінними метаболічного шляху оксиду азоту [80]. Ресвератрол показаний при цукровому діабеті як антиоксидант та регулятор метаболізму оксиду азоту. В умовах оксидативного стресу, індукованого глюкозою, ресвератрол впливає на механізми, що беруть участь в утворенні оксиду азоту [37]. Ресвератрол регулює активність диметиларгініндиметиламіногідроксилази після індукованого глюкозою оксидативного стресу в клітинах ендотелію аорти бика [105].

Завдяки антиоксидантній, гіпохолестеринемічній дії, а також встановленому гіпоглікемічному ефекту був проведений ряд клінічних досліджень, що довели ефективність ресвератролу при цукровому діабеті 2 типу [17]. Реалізацію гіпоглікемічного ефекту пояснювали інгібіцією розщеплення складних вуглеводів та всмоктування глюкози, а захистом панкреатичних бета-клітин від дисфункції та стимуляцією їх секреторної активності, активацією інсулінових рецепторів периферичних тканин, регуляцією вивільнення глюкози печінкою. Вважають, що ключовим механізмом дії ресвератролу в реалізації протидіабетичного ефекту є його здібність стимулювати активність аденозин-монофосфатактивууючої протеїнкінази, що веде до зменшення накопичення жиру і підвищення чутливості до інсуліну, зростання кількості та якісних показників мітохондрій та фізичної активності [17]. У хворих при проведенні фармако-терапії за участю ресвератролу покращувався глікемічний контроль.

Була показана здібність ресвератролу безпосередньо поглинати гідроксильні та супероксидні радикали, що були генеровані гама-радіолізом води. При цьому знижувався радикал-індукований трансресвератрол та продукти його окиснення [24]. Також ресвератрол мав захисний ефект щодо перекисного окиснення ліпідів, що було стверджено реалізацією захисного ефекту ресвератролу проти окиснення міцел лінолеата викликаного гідроксильними радикалами, генерованим радіолізом [77].

Наведені експериментальні дані, що стверджують захисний ефект ресвератролу при оксидативному стресі. Разом з тим, ресвератрол може проявляти протекторний вплив не тільки внаслідок протиатеросклеротичної дії, але і завдяки ендотелі-

опротекції, регулюючи метаболізм NO. Встановлено, що ресвератрол при глюкозоопосередкованому оксидативному стресі попереджає утворення асиметричного диметиларгініну, який негативно впливає на метаболізм NO завдяки активації ферменту диметиларгініндиметиламіногідролази, що руйнує асиметричний диметиларгінін. Крім того, ізоформа ферменту диметиларгініндиметиламіногідролази, розщеплює асиметричний диметиларгінін, перетворює його в цитрулін, який затримує інгібіцію ендотеліальної NO-синтази, попереджає виникнення ендотеліальної дисфункції [37].

Прекондиціонування серця ресвератролом забезпечувало кардіопротекцію, про що свідчило зниження розміру площі некротизованого міокарду. Кардіопротекція ресвератролу була усунена як N-nitro-L-аргініном метиловим ефіром та аміногуанідином, що стверджує те, що ресвератрол забезпечує кардіопротекцію по типу ішемічного preconditionування через синтазу оксиду азоту [2]. Включення ресвератролу в стандартну фармакотерапію ішемічної хвороби серця – зі стабільною стенокардією або гострим коронарним синдромом протягом 1 року в дозі 8 мг та 16 мг показало, що ресвератрол сприяв підвищенню рівня адинопектину, зниженню інгібітора активатора плазміногену та рівня ліпідів в крові [91].

Позитивний ефект ресвератролу при серцево-судинних захворюваннях значною мірою пов'язаний з ендотеліозалежною вазодилатацією, зниженням артеріального тиску, попередженням гіпертрофії серця за рахунок зниження гемодинамічних навантажень. Встановили в клінічних дослідженнях, що при прийомі значних доз ресвератролу (150 мг/добу) та вище знижується САТ, в той же час як рівень ДАТ не змінюється [63]. Плейотропні ефекти ресвератролу на серцево-судинну систему пов'язують з впливом на аденозинмонофосфатактивуючу протеїнкіназу, зниженням оксидативного стресу, доступністю оксиду азоту.

У пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда ресвератрол також мав кардіопротекторну дію, що стверджується тенденцією до підвищення фракції викиду лівого шлуночка та поліпшенням діастолічної фракції, функції ендотелію, зниженням рівня ЛПНЩ [66].

Ресвератрол володіє також протизапальною дією завдяки експресії мікро-РНК, у яких є протизапальна дія (мікро-РНК-663) та пригніченням дії (мікро-РНК-155) [58]. Протизапальну дію ресвератрола пояснюють активацією Nrf2 та пригніченням продукції прозапального цитокіну в кардіоміоцитах, що зменшує індуковане ендотоксинами пошкодження міокарду у мишей [42]. Протизапальну дію ресвератролу підтверджують результати експериментів про захисний ефект препарату щодо ендотелію судин від негативного впливу медіаторів запалення, в першу чергу від експресії і прозапальних цитокінів, інгібуючи активність фактору некрозу пухлин ФНП-альфа, С-реактивного білку в плазмі крові [100].

Ресвератрол може інгібувати активність тих ферментів, що приймають участь у механізмах запалення. Ресвератрол блокує активність ліпоксигенази та

циклооксигенами, особливо транс-ресвератрол, що веде до зниження синтезу метаболітів арахідонової кислоти, гідроксигептадекатетраєнової кислоти, гідроксиейкозатетраєнової кислоти, тромбоксану В2 [70,71]. Вважають також, що ресвератрол має імунomodуючий ефект, що полягає в пригніченні активності Т та В-лімфоцитів, макрофагів в зниженні їх проліферації, продукції антитіл та секвестрації лімфоцитів [83].

Відбувається пригнічення експресії СД28, СД80 та посилення викиду інтерлейкіну 10. Імунomodуючі властивості ресвератролу пропонують застосовувати в корекції аутоімунних захворювань, алергії, а також реакції відторження трансплантату. Ресвератрол також вважають рослинним гормоном – фітоалексином з естрогенною дією, за структурою подібним до диетилстильбестролу, який може зв'язуватися з рецепторами естрогенів та активувати транскрипцію естрогензалежних генів [21].

Ресвератрол проявляє естрогенну активність, зв'язується з тими ж рецепторами що і естрадіол, хоча активність ресвератрола менша, ніж у естрадіола (3-10 мкМ ресвератролу відповідають 0,1нМ естрадіолу). Ресвератрол можна призначити в значній дозі і він буде діяти сильніше естрадіолу. Крім того, слід зазначити, що на відміну від естрадіолу, який може провокувати розвиток ряду гормонзалежних пухлин та його призначення може бути пов'язане з розвитком раку молочної залози, ресвератрол може мати протипухлинну дію. Так, ресвератрол інгібує рибонуклеїн-редуктазу, синтез ДНК, блокує розмноження пухлинних клітин. При цьому ресвератрол конкурує з естрадіолом, за місце зв'язку на рецепторах, що знижує стимулюючий вплив естрадіолу на клітини гормонзалежних пухлин.

В значних концентраціях ресвератрол є агоністом естрадіолу і в експериментах з фолікулами щурів затримує початок клімаксу [55].

Фітоестрогенна активність ресвератролу обумовлює його призначення при остеопорозі, при менопаузі. Препарат підвищує кількість остеобластів в кістковій тканині, інтенсифікує остеогенез на фоні зменшення адипоцитів [75].

Ресвератрол має антипроліферативну дію на гіперпластичні процеси, попереджає окиснення ліпопротеїдів низької щільності, укріплює кісткову тканину, має нейропротекторну, протизапальну, антиатерогенну дію. Плануючи профілактику і корекцію менопаузальних розладів, зменшуючи вегетативні скарги і всі складові процесу старіння, необхідно звернути увагу на ресвератрол, як складову терапію.

Однією зі складових частин сучасних стратегій лікування клімактеричного синдрому є ефективна корекція ранніх клімактеричних розладів (емоційно-психічних, та вазомоторних), які розвиваються під час менопаузи, та одночасне попередження метаболічних порушень, які ведуть до різних ускладнень клімактеричного періоду – остеопорозу і атеросклерозу. Провідним методом корекції клімактеричного синдрому є замісна гормональна терапія, яка зменшує розвиток вазомоторних реакцій та депресії, знижує ризик остеопорозу, ішемічної хвороби серця та інших захворювань, асоційованих зі старінням. При

протипоказаннях до гормональної терапії признають засоби рослинного походження та біологічно активні домішки з вмістом фітоестрогенів. При прийомі цих засобів побічні реакції зустрічаються рідко. Подібним засобом може бути ресвератрол, що уповільнює процеси старіння, зменшує руйнування колагену, підвищує тонус та еластичність шкіри.

Антитромботичний ефект ресвератрола реалізується за естрогеноподібним впливом, пов'язаним з пониженням синтезу холестерину, пригніченням агрегації колагену, тромбіну, аденозиндифосфату (АДФ) в ендотелії капілярів [99]. Дослідження щодо властивостей ресвератролу гальмувати процесі старіння було почато з того, що ресвератрол подовжує життя дріжджів *Saicharomyscense revisiae* завдяки активації експресії деацетилази гістонів сіртуїну 2 (SIRT2) [82]. Анксиолітичний ефект ресвератролу був отриманий в досліджах на дрозофілах та визначено, що сіртуїни не тільки змінюють щільність гістонної упаковки, але і беруть участь у відновленні пошкодженої ДНК під впливом ультрафіолетового опромінення, усуненні вільних радикалів. Сіртуїни зменшують контроль над щільністю розташування гістонів, що призводить до експресії генів, які реалізують механізми старіння, адже з віком виробляється більша кількість вільних радикалів за рахунок ушкодження мітохондрій та порушення їх дихання. У ссавців функцію SIRT2 виконує SIRT1, саме за рахунок активації SIRT1 подовжується життя риб та ссавців [57]. При цьому поліпшується функція мітохондрій у керацитах ресвератрол пригнічує ацетилювання субодиниці P63 через SIRT1 за участю кіназ. Ацетилювання активується дією цитокінів [25]. Крім того, уповільнення процесів старіння ресвератролом пояснюють підвищення рівня цАМФ, активності простагландинів та SIRT-1 [13].

Важливим є доказ геронтологічних властивостей ресвератролу. Це пов'язано як з запобіганням ризику виникнення серцево-судинних захворювань, при його призначенні так і з підтримкою гладкості та еластичності шкіри, стимуляцією росту колагенових волокон в більшому ступені ніж коензим Q. Існує точка зору про доцільність прийому ресвератролу особам масою 50 кг в дозі 250 мг. Ресвератрол може стимулювати експресію гену SIRT1 [20], посилюючи утворення його продуктів-діацетилаз, гістонових білків. Ген SIRT1 грає ключову роль в регуляції обміну ліпідів та глюкози, контролює секрецію інсуліну, запалення, оксидативний стрес та функції ендотелію. Завдяки підвищенню кількості мітохондрій в клітинах організму, транс-ресвератрол сприяє підвищенню енергетичного потенціалу та активації сенсомоторних функцій організму. Доведено, що завдяки активації SIRT1 ресвератрол впливає на патогенез жирового гепатиту печінки, що може бути використано в клініці [30]. Внаслідок активації SIRT1 ресвератрол має позитивний вплив на клітини підшлункової залози, що має значення в профілактиці цукрового діабету та метаболічного синдрому [95].

Одні з перших клінічних досліджень були присвячені ствердженню кардіопротективної дії ресвератролу. У Франції був визначений «французький парадокс»: помірне вживання вина з червоного ви-

нограду, яке містить фенольні сполуки (в тому числі, ресвератрол), має позитивний вплив на серцево-судинну систему. При цьому понижується тромботворення, рівень холестерину, тригліцеридів, розслаблюється стінка судин [31,37]. В експерименті було встановлено, що ресвератрол є не тільки індуктором ферменту NO-синтази та підвищує рівень NO. Надалі в експерименті на моделі ішемії-реперфузії серця показали, що ресвератрол може попереджати реперфузійні порушення ритму серця завдяки поліфенолам. Ресвератрол не тільки запобігав виникненню порушень ритму серця, але скорочував кількість цих порушень, тривалість виникнення шлуночкової тахікардії, шлуночкових фібриляцій, підвищував рівень NO, при цьому знижував активність лактат-дегідрогенази в крові коронарного синусу [43]. Ендотеліопротекторну дію пов'язують саме з активацією фермента eNOS – ендотеліальної NO-синтази [49]. При цьому в крові значно підвищується рівень таких антиоксидантів як глутатіон в моноцитах і лімфоцитах крові [64].

Ресвератрол прекодиціонує міокард для боротьби з ішемією реперфузією, переключаючи сигнали смерті внаслідок ішемії реперфузії в сигнали виживання шляхом активації Akt та Bcl-2 [32]. Застосування ресвератролу в експерименті на моделі інфаркту міокарду внаслідок оклюзії лівої передньої нисхідної коронарної артерії зменшує розміри інфаркту і поліпшує функцію серця [28,39,52].

Встановлений захисний ефект ресвератролу після інфаркту міокарду в усуненні серцево-судинних ускладнень, що пов'язані з ішемічною хворобою серця [41,53,101]. Антиішемічний вплив реалізується завдяки активації регулятора енергетичного обміну, ендотеліальної NO-синтази, фактору росту ендотелію та внаслідок пригнічення оксидативного стресу [85,106].

Ефективність ресвератролу при ішемії пояснюють інгібіцією агрегації тромбоцитів, прекодиціуванням м'язової тканини до ішемії-реперфузії, потенціальною регенерацією тканин в зоні інфаркту [74]. Експериментально показано, що ресвератрол захищає від шкідливого впливу реперфузії міокарду після ішемії, зменшуючи розміри інфаркту та знижуючи аритмію [48,81,84].

Захисний вплив ресвератролу на міокард пов'язували з впливом на ген довголіття SIRT1, активація якого сприяла захисту кардіоміоцитів від ішемічних пошкоджень, регулювала їх стресостійкість [87]. В досліджах *in vitro* при моделюванні ішемії-реперфузії ресвератрол достовірно знижував апоптоз кардіоміоцитів порівняно з контролем. Паралельно визначили пониження експресії генів, які відповідають за утворення мозкового натрійуретичного пептиду, ядерного фактору NF-KB2, E-селектину, тропоніну та фактору некрозу пухлин-альфа, кардіоміоцитами *in vitro* [93].

Антигіпертензивний ефект ресвератрола встановлений в досліджах на тваринах в дозі 10-320 мг/кг/добу протягом 14 днів до 10 тижнів в залежності від дослідження [106]. В експериментах на щурах з резистентністю до інсуліну ресвератрол знижував артеріальний тиск в дозах 5-10 мг/кг на добу

[78]. Вважають, що механізми антигіпертензивної дії ресвератролу можуть бути ендотелійзалежними за участю регулятора енергетичного обміну SIRT-1 та Nrf2 [106]. Внаслідок відбувається вазодилатація, підвищення експресії та активності eNOS [60,96]. Антигіпертензивний ефект ресвератролу також пояснюють його ендотелійзалежними механізмами, такими як інгібіція скоротливості клітин гладеньких м'язів шляхом активації регуляції енергетичного обміну – AMPK, що веде до інгібіції індукованого ангіотензинов II-фосфорилування, специфічної для міозинфосфатази субодиноці 1 типу та легкого ланцюга мозку [26]. Клінічними дослідженнями встановили, що ресвератрол знижує артеріальний тиск тільки при введенні в дозі 150 мг/добу та вище [63].

Одним з останніх результатів за визначенням фармакодинаміки ресвератрола є дані щодо протипухлинної активності препарату, який може попереджати розвиток пухлин або затримувати їх ріст. Визначили, що прийом ресвератролу може затримувати розвиток раку шкіри у мишей [50]. Надалі встановили як профілактичну дію ресвератролу стосовно неоплазми, так і лікувальну – знешкодження злоякісних клітин, наприклад, оральної-сквамозної карциноми [35], а також злоякісної меланоми [23]. На культурі тканин молочної залози встановили, що ресвератрол діє на три стадії канцерогенезу [50].

Ресвератрол роз'єднує Wnt-сигнальні шляхи диференціації та розвитку пухлинних клітин на рівні блокади транскрипції генів-мішеней, розриваючи зв'язок на рівні β -катеніну в активації ферментативної субодиноці теломерази у ракових та ствольних клітинах [47]. Виявлена активність ресвератролу щодо апоптозу у ракових клітинах, гальмування неоангіогенезу у пухлині, *in vitro* виявлено вплив на ракові клітини підшлункової залози. На рак шлунку і шкіри ресвератрол діє безпосередньо [12,14,76].

Ресвератрол також призначають при раку передміхурової та молочної залози, хоча він не є показаним як андроген та фітоестроген [51,72].

Механізм протипухлинної дії пов'язують з регуляцією внутрішньоклітинних білків. Так, ресвератрол здатний індукувати експресію проапоптичного білку в пошкоджених ділянках кишки [88]. Є дані щодо комплексної терапії β -клітинної лімфоми [54,73], раку прямої кишки [11], раку простати [94], раку легень, шлунку, підшлункової залози [45] за участю ресвератролу. Були визначені механізми проапоптичної дії ресвератролу. Стільбен-індукований апоптоз ракових клітин обумовлений перебуванням мембранного рецептору ресвератролу біля аргінін-гліцин-аспартат сайту інтегрину-альфа- β 3. В досліді *in vitro* ресвератрол викликає активацію та нуклеарну транслокацію мітоген-активуємої протеїнкінази з наступним фосфорилуванням Ser-16 білку p53 та включенням апоптозу. Під впливом ресвератролу ЦОГ-2 акумулювалася в ядрі, де взаємодіяла з білками ZEPK1/2 та p53. Проапоптичну дію ресвератролу поєднують з включенням індукції внутрішньоядерного накопичення ЦОГ-2, що веде до активації білку p53. Завдяки взаємодії ресвератролу з рецепторами апоптозу на поверхні багатих керамідами ділянках мембрани, індукується апоп-

тоз, активується керамідо-сфінгомеліновий шлях, що веде до накопичення керамідів та подальшій активації кіназного каскаду. Можливий запуск ресвератролом альтернативних механізмів клітинної загибелі, таких як аутофагія, реплікативне старіння або мітотична катастрофа пухлинних клітин [33].

В той же час ресвератрол знижує апоптоз в скелетних м'язах, в зв'язку з чим висловлюється думка щодо можливості його ефективності для попередження і лікування саркопенії, тобто для профілактики зниження маси та функціональних здібностей м'язів у осіб похилого віку [68].

Певне значення має дослідження впливу ресвератролу на нервову систему, тому що встановили зниження ризику виникнення при його вживанні таких нейродегенеративних захворювань як хвороба Альцгеймера, Паркінсона [79]. При хворобі Альцгеймера встановили, що ресвератрол інгібує агрегацію бета-амілоїду, підвищує активність ферменту кінази мітоген-активованої протеїнкінази, що сприяє відновленню нервових клітин [44,46]. Експериментально доведено, що ресвератрол прискорює регенерацію нервових зв'язків в пошкоджених ділянках мозку, відновлює когнітивні здібності неврологічних хворих. Ресвератрол здатний зв'язувати іони міді, чим разом з антиоксидантною дією пояснюється його нейропротекторний ефект, може зменшувати кількість бляшок, що спостерігається при нейродегенеративних захворюваннях, при цьому посилюється моторика та когнітивна функція [56].

Сучасно антиоксидантний стрес грає ключову роль в патогенезі ішемічного інсульту та інших нейродегенеративних захворювань. Гідроперекиси та вільні радикали, що утворюються, руйнують мембрани та структуру мітохондрій та нервонів в цілому. Руйнування ліпідної основи мембрани, вихід значної кількості жирних кислот активує утворення ейкозаноїдів, що сприяє агрегації формених елементів, утворення фактору агрегації тромбоцитів, що погіршує ішемічний процес [1]. Антиоксидантна фармакотерапія є одним з оптимальних напрямків розвитку стратегій нейропротекції.

Ресвератрол рекомендують застосовувати в якості нейропротектору при епілептичних захворюваннях і клінічних порушеннях діяльності нервової системи [86]. У ресвератролу також визначили протимікробну, протигрибкову, протівірусну дію [27,65,97].

На українському ринку з'явилась біологічна домішка вератрол в капсулах, що містять в 1 капсулі 200 мг ресвератролу. Ресвератрол малотоксичний, ефективний фітоестроген, може бути рекомендований в комплексах фармакотерапії серцево-судинних захворювань, хвороб обміну речовин – цукрового діабету, опасистості, дисліпідемії.

В періоді менопаузи при розвитку клімактеричного синдрому з'являються неврологічні симптоми, розлади діяльності серцево-судинної системи, остеопороз тощо внаслідок зниження секреції естрогенів. При цьому також змінюється стан шкіри і слизової оболонки статевих органів, розвивається атрофічний вульвовагініт [9]. Частіше призначають замісну гормональну терапію. Разом з тим рекомен-

дують вітамінні засоби (препарати вітамінів D, E) та рослинні засоби, в тому числі ресвератрол завдяки антибактеріальній, протизапальній, антиоксидантній дії [102].

Однак потенційні можливості ресвератролу повністю не визначені. Вважається можливим його

призначення в нових лікарських формах – гелях, кремах, супозиторіях при атрофічних ураженнях слизової оболонки статевих органів, прямої кишки, а також при стоматологічних хворобах в зв'язку з можливістю мультифакторного ефекту – протизапального, протимікробного, метаболічного.

Література

1. Belousova M.A. Novyye antioksidanty kak neyroprotektory pri ishemicheskikh povrezhdeniyah golovnoy mozga i neyrodegenerativnykh zabolevaniyakh / M.A. Belousova, E.A. Korsakova, E.A. Gorodetskaya [i dr.] // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. – 2014. – Т. 77, № 11. – С. 36-44.
2. Danilenko L.M. Kardioprotektivnyie efekty resveratrola pri iemicheskikh i reperfuzionnykh povrezhdeniyah miokarda / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Ros. mediko-biol. vestnik imeni akad. I.P. Pavlova. – 2015. – № 4. – С. 30-34.
3. Devina E.A. Sravnitel'naya otsenka antioksidantnogo deystviya resveratrola i enigalokatehin gallata pri oksidativnom stresse, indutsirovannom sigaretnym dyimomv alveolyarnykh makrofagah / E.A. Devina, A.D. Taganovich // Laboratornaya diagnostika. – 2011. – № 1. – С. 13-17.
4. Zaytsev G.P. Fltoaleksini vlnogradu I vishni / G.P. Zaytsev, Yu.V. Grishin, V.E. Mosolkova [ta in.] // Vinogradstvo i vinodelie. – 2015. – Т. 45. – С. 110-112.
5. Kuznetsova V.Yu. Vivchennya blololchno aktivnykh rechovin I stvorenniya na Yih osnovi lkarskikh zasoblv: avtofef. kand. farm. nauk / V.Yu. Kuznetsova. – Harklv, 2006. – 26 s.
6. Moiseev D.V. Razrabotka i validatsiya metodiki opredeleniya resveratrola v Polygonum tataricum L metodom VEZhK / D.V. Moiseev // Sovremennaya meditsina i faratsevtika: analiz i perspektivy razvitiya. Materialy II mezhdunar. nauchn-prakt. konf. Moskva, 28 dekabrya 2011g – 2011. – M: «Sputnik», 2012. – С. 130-134.
7. Moiseeva A.M. Fitoaleksini resveratrol: metody opredeleniya, mehanizmy deystviya, perspektivy klinicheskogo primeneniya / A.M. Moiseeva // Vestnik farmatsii. – 2012. – № 1. – С. 63-73.
8. Pinyaev S.I. Vliyanie resveratrola na konformatsionnoe sostoyanie zhirnykh kislot i uroven perekisnogo oksleniya lipidov v povrezhdennykh somaticheskikh nervah / S.I. Pinyaev, N.A. Melnikova // Vestnik VGU, seriya «Himiya. Biologiya. Farmatsiya». – 2016. – № 2. – С. 78-85.
9. Reznichenko N.A. Patogeneticheskoe obosnovanie ispolzovaniya resveratrola, vitaminov D i E dlya korrektsii postmenopauzalnykh rasstroystv / N.A. Reznichenko, E.A. Maylyan // Problemy stareniya i dolgoletiya. – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 178-191.
10. Ruban E.A. Perspektivy sozdaniya protivodiabeticheskikh preparatov na osnove polifenolov i mehanizmy gipoglikemicheskogo deystviya i fapmakokinetika / E.A. Puban, N.E. Kolesnik, G.D. Slipchenko // Annals of Mechnicov institute. – 2015. – № 4. – С. 17-24.
11. Araugo J.R. Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines / J.R. Araujo, P. Gonzalves, F. Martel // Nutrition Research. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 77-87.
12. Athar M. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention / M. Athar, J.H. Back, X. Tany // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2007. – Vol. 224, № 3. – P. 274-283.
13. Baur J.A. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet / J.A. Baur, K.J. Pearson, N.I. Price [et al.] // Nature. – 2006. – Vol. 444. – P. 337-342.
14. Baur J.A. Therapeutic potential of resveratrol: the vivo evidence / J.A. Baur, D.A. Sinclair // Nat. Resourc. Drug Discov. – 2006. – № 5. – P. 493-501.
15. Bavaresco I. Role of viticultural factors on stilbene concentration of grapes and wine / I. Bavaresco // Drugs. Exp. Clin. Res. – 2003. – № 29. – P. 181-187.
16. Berrougui H. A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: inhibition of lipid peroxidation and enplacement of cholesterol efflux / H. Berrougui, G. Greyder, S. Louned [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 207, № 7. – P. 420-427.
17. Bhatt J.K. Resveratrol supplementation improves process glycemc control in type 2 diabetes mellitus / J.K. Bhatt, S. Thomas, M.J. Nanjan // Nutr. Res. – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 537-541.
18. Bo S. Antiinflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-overtrial / S. Bo, G. Circone, A. Castiglione [et al.] // Curr. med. chem. – 2013. – Vol. 20, № 10. – P. 1323-1331.
19. Boocock D.J. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent / D.J. Boocock, G.E. Faust, K.R. Patel [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16, № 6. – P. 1246-1252.
20. Borra M.T. Mechanism of human SIRT activation by resveratrol / M.T. Borra, B.C. Smith, J.M. Denu // J. Biol.Chem. – 2005. – Vol. 280, № 17. – P. 17187-17195.
21. Bowers J.L. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta / J.L. Bowers // Endocrinology. – 2000. – № 141. – P. 3657-3667.
22. Bavaresco L. Role of viticultural factors on stilbene concentrations of grapes and vine / L. Bavaresco // Drugs Exp. Clin. Res. – 2003. – № 28. – P. 181-187.
23. Caltagirone S. Flavonoids apigenin and quercetin inhibit melanoma growth and metastatic potential / S. Caltagirone, C. Rossi, A. Poggi [et al.] // Int. J. Cancer. – 2000. – № 87. – P. 595-600.
24. Camont L. Radical-induced oxidation of trans-resveratrol / L. Camont, F. Colin, M. Couturier [et al.] // Biochemie. – 2012. – Vol. 94, № 3. – P. 741-747.
25. Cao C. SIRT1 conbers protection against UVB and H2O2 indced cell death via modulation of P53 and JNK in cultured skin keratinocytes / C. Cao, S. Lu, R. Kivin [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2009. – Vol. 19, № 9. – P. 3632-3643.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

26. Cao X. Resveratrol prevents angiotensin II-induced hypertension via AMPK activation and RhoA / Rock suppression in mice / K. Cao, T. Luo, X. Luo, Z. Tang // *Hypertens. Res.* – 2014. – Vol. 37, № 9. – P. 803-810.
27. Chan M.M. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatolytes and bacterial pathogenesis of the skin / M.M. Chan // *Biochem. Pharmacol.* – 2002. – № 63. – P. 90-94.
28. Chen Y.R. Resveratrol attenuates ventricular arrhythmias and improves the long-term survival in rats with myocardial infarction / Y.R. Chen, F.F. Yi, X.Y. Li [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2008. – Vol. 22. – P. 479-485.
29. Cho I.J. Resveratrol attenuated the expression of HMG-CoA-reductase, mRNA in hamsters / I.J. Cho, J.Y. Ann, S. Kim [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 367, № 1. – P. 190-194.
30. Colak Y. SIRT1 as a potential therapeutic target for treatment of nonalcoholic fatty liver disease / Y. Colak, O. Ozturk, E. Senates [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. HY5-HY9.
31. Das D.K. Resveratrol in cardioprotective a therapeutic promise of alternative medicine / D.K. Das, N. Malik // *Mol. Intervent.* – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 36-47.
32. Das S. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of GREB-dependent BCL-2 signaling via adenosine A3 receptor activation / S. Das, G.A. Cordis, N. Maulik, D.K. Das // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 1. – P. 328-335.
33. Delmas D. Resveratrol as a phytochemical inducer of multiple cell death pathways: apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe / D. Delmas, E. Solary, N. Latruffe // *Current medicinal chemistry.* – 2011. – Vol. 18, № 8. – P. 1100-1121.
34. Deng Y.H. Inhibition of TNF- α -mediated endothelial cell-monocyte cell adhesion and adhesion molecules expression by the resveratrol derivative, trans-3,5,4'-trimethoxystilbene / Y.H. Deng, D. Alex, N. Latruffe [et al.] // *Phytother Res.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 451-457.
35. Elatlar T.M. Modulating effect of resveratrol and quercetin on oral cancer cell growth and proliferation / T.M. Elatlar, A.S. Virjii // *Anticancer Drugs.* – 1999. – № 10. – P. 187-193.
36. El-Mowafy A.M. Resveratrol reverses hydrogen peroxide-induced proliferative effects in human coronary smooth muscle cells: a novel signaling mechanism / A.M. El-Mowafy, M.A. Ekhalaf, H.A. El-Kashef // *Arch. Med. Res.* – 2008. – Vol. 39, № 2. – P. 155-162.
37. Frombaum M. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and NO bioavailability: potential benefits to cardiovascular diseases / M. Frombaum, S. LeClanche, D. Bonnefont-Rousselot, D. Borderie // *Biochimie.* – 2012. – Vol. 94, № 2. – P. 269-276.
38. Fujitaka K. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment / K. Fujitaka, H. Orani, F. Jo [et al.] // *Nutr. Res.* – 2011. – Vol. 31, № 11. – P. 842-847.
39. Fukuda S. Resveratrol ameliorates myocardial damage by inducing vascular endothelial growth factor-angiogenesis and tyrosine kinase receptor Flk-1 / S. Fukuda, S. Kaga, L. Zhan [et al.] // *Cell Biochem Biophys.* – 2006. – Vol. 44. – P. 43-49.
40. Gocmen A.Y. Effect of resveratrol on platelet activation in hypercholesterolemic rats: CD40-CD40L system as a potential target / A.Y. Gocmen, D. Burgucu, S. Gumuslu // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 323-330.
41. Gu X.S. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates AMPK and improves cardiac function in heart failure / X.S. Gu, Z.B. Wang, Z. Ye [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 323-325.
42. Hao E. Resveratrol alleviates endotoxin-induced myocardial toxicity via the Nrf2 transcription factor / E. Hao, P. Lang, Y. Chen [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. 69452.
43. Hattori R. Pharmacological preconditioning with resveratrol. Role of nitric oxide / R. Hattori // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2002. – № 282. – P. H1988-H1995.
44. Howes M.J. The role of Phytochemicals in the treatment and prevention of dementia / M.J. Howes, E. Ferry // *Drugs aging.* – 2011. – Vol. 28, № 6. – P. 439-468.
45. Huang X. Resveratrol and its promising antitumor agents / X. Huang, H.L. Zhu // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 429-430.
46. Huber K. After the grape rush: sirtuins as epigenetic drug targets in neurodegenerative disorders / K. Huber, G. Superti-Furga // *Bioorg Med Chem.* – 2011. – Vol. 19, № 12. – P. 3616-3624.
47. 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. LeShang, S. Yu-Ting [et al.] // *Biochemical Pharmacology.* – 2012. – Vol. 84, № 9. – P. 1143-1153.
48. Hung L.M. Resveratrol protects myocardial ischemia-reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms / L.M. Hung, M.J. Su, J.K. Su // *Free. Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 36, № 6. – P. 774-781.
49. Imamura G. Pharmacologic preconditioning with resveratrol. An insight with iNOS knockout mice / G. Imamura, A.A. Bertelli, A. Bertelli [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1996-2003.
50. Jung M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes / M. Jung, L. Cai, G.O. Udean [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 275. – P. 218-220.
51. 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. Nihai, W. Zhong [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 6. – P. 3823-3832.
52. Kaga S. Resveratrol enhances neovascularization in the infarcted rat myocardium through the induction of thioredoxin-1, heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor / S. Kaga, L. Zhan, M. Matsumoto, N. Maulik // *J Mol Cell Cardiol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 813-822.
53. Kanamori H. Resveratrol reverses remodeling in hearts with large, old myocardial infarctions through enhanced autophagy-activating AMP kinase pathway / H. Kanamori, G. Takemura, K. Goto [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2013. – Vol. 82, № 3. – P. 701-713.
54. Khan S.I. Epigenetic events associated with breast cancer and their prevention by dietary components targeting the epigenome / S.I. Khan, P. Aumsuwan, I.A. Khan [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 61-73.
55. Kong X.X. Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis / X.X. Kong, Y.C. Fu, J.J. Xu [et al.] // *Endocrinol. Invest.* – 2011. – Vol. 34, № 11. – P. 374-381.
56. 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. – Vol. 17, № 5-6. – P. 485-492.
57. Lagouge M. Resveratrol improves mitochondrial function and protect against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1- α / M. Lagouge, C. Argmann, Z. Gerhart-Hanes [et al.] // *Cell.* – 2006. – Vol. 1. – P. 38-48.

ОГЛЯДІ ЛІТЕРАТУРИ

58. Latruffe N. Exploring new ways of regulation by resveratrol involving mRNAs, with emphasis on inflammation / N. Latruffe, A. Lancon, R. Frazzi // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2015. – Vol. 1348, № 1. – P. 97-106.
59. Lee S.K. Evaluation of the antioxidants potential of natural products / S.K. Lee, Z.H. Mbwambo, H. Chung [et al.] // *Comb Chem High Throughput Screen.* – 1998. – № 1. – P. 35-36.
60. Leikert J.F. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells / J.F. Leikert, T.R. Rathel, P. Wohlfart [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 3. – P. 1614-1617.
61. Leopoldini M. The molecular basis of working mechanisms of natural polyphenolic antioxidants / M. Leopoldini N. Russo, M. Toscano // *Food. Chem.* – 2011. – Vol. 125. – P. 288-306.
62. Lin K.Y. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase / K.Y. Lin, A. Ito, T. Asagami [et al.] // *Circulation.* – Vol. 106, № 8. – P. 987-992.
63. Liu Y. Effect of resveratrol on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Liu, W. Ma, P. Zhang [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 34, № 1. – P. 27-34.
64. Losa G.A. Resveratrol modulates apoptosis and oxidation in human blood mononuclear cells / G.A. Losa // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – № 33. – P. 818-823.
65. Machidy G.B. Resveratrol and red wine extracts inhibit the growth of CagA+ strains of *Helicobacter pylori* in vitro / G.B. Machidy, S.L. Pendland, L.R. Chadwick // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – № 98. – P. 1440-1441.
66. Magyar K. Cardioprotection by resveratrol. A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease / K. Magyar, R. Halmosi, A. Palin [et al.] // *Clinical Hemor. and Microcirc.* – 2012. – Vol. 50. – P. 179-187.
67. Martinez J. Effect of resveratrol, a natural polyphenol compound on reactive oxygen species and prostaglandine production / J. Matrinez, J.J. Moreno // *Biochem. Pharmacol.* – 2000. – № 59. – P. 865-870.
68. Marzetti E. Apoptosis in skeletal myocytes: a potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty—a mini-review / E. Marzetti, R. Calvani, R. Bernabei, C. Leeuwenburgh // *Gerontology.* – 2012. – Vol. 58. – P. 99-106.
69. Park D.W. Resveratrol inhibite foam cell formation via NADPH oxidase monocyte chemotactic protein-1 / D.W. Park, K. Baek, J. Kim [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 171-179.
70. Pace-Asciak C.R. The red wine phenols trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis implications for protection against coronary heart disease / C.R. Pace-Asciak // *Clin. Chim. Acta.* – 1995. – № 235. – P. 207-219.
71. Pinto M.C. Resveratrol a potent inhibitor of the dioxygenase activity of lipoxygenase / M.C. Pinto, J.A. Garcia-Barrado, P. Marias // *J. Agric. Food. Chem.* – 1999. – № 47. – P. 4842-4846.
72. Provinaali M. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2 (neutargetic mice) / M. Provinciali, F. Re, A. Donnini [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 1. – P. 832-884.
73. Radvan F.F. Mechanisms regulating enhanced human leukocyte antigen class II-mediated CD4+ T cell recognition of human B-cell lymphoma by resveratrol / F.F.Y. Radwan, L. Zhang, A. Hossain [et al.] // *Leukemia & Lymphoma.* – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 305-314.
74. Raj P. Potential of resveratrol in the treatment of heart failure / P. Raj, X.L. Louis, S.J. Thandapilly // *Life Sci.* – 2014. – Vol. 95, № 2. – P. 63-71.
75. Rayalam S. Syngism between resveratrol and other phytochemicals: implecations for obesity and osteoporosis / S. Rayalam, M.A. Della-Fera, C.A. Baile // *Mol.Nutr. Food. Res.* – 2011. – Vol. 55, № 8. – P. 1177-1185.
76. Reagan-Shaw S. Resveratrol imparts photoprotection of normal cells and enhances the efficiany of radiation therapy in cancer cells / S. Reagan-Shaw, H. Mukhtar, N. Ahmad [et al.] // *Photochem.Photobiol.* – 2008. – Vol. 84. – P. 415-421.
77. Rhayem Y. Chain-breaking activity of resveratrol and piceatanriol in a linoleate micellar model / Y. Rhayem, P. Therond, L. Camont [et al.] // *Chem. Phys. Lipids.* – 2008. – Vol. 155, № 1. – P. 48-50.
78. Rivera L. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats / L. Rivera, R. Moron, A. Zarzuelo, M. Galisteo // *Biochem. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 77, № 6. – P. 1053-1063.
79. Rocha-Gonzalez H.I. Resveratrol: a natural compound with pharmacological potential in neurodegenerative diseases / H.I. Rocha-González, M. Ambriz-Tututi, V. Granados-Soto // *CNS Neurosci Ther.* – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 234-247.
80. Saad M.I. Insights into the molecular endothelial disfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells / M.I. Saad, T.M. Abdellhaleek, M.M. Saleh [et al.] // *Endocrine.* – 2015. – Vol. 50, № 3. – P. 537-567.
81. Shalwala M. in 1 (SIRT1) activation mediates sildenafil induced delayed cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in mice / M. Shalwala, S.G. Zhu, A. Das [et al.] // *PlosOne.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e86977.
82. Shankar S. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential / S. Shankar, G. Singh, R.K. Srivastana [et al.] // *Front. BioSci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 4839-4854.
83. Sharma S. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway / S. Sharma, K. Chopra, S.K. Kulkarni, J.N. Agrewala // *Clin. Exp.Immunol.* – 2006. – № 147. – P. 155-163.
84. Shen M. Cardioprotective effect of resvaratrol pretreatment on myocardial ischemia-reperfusion induced injury in rats / M. Shen, G.L. Gia, Y.M. Wang, H. Ma // *Vascul. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 45, № 2. – P. 122-126.
85. Shen M. Resveratrol attenuates ischemia/reperfusion injury in neonatal cardiomyocytes and its underlying mechanism / M. Shen, L.X. Wu, L. Zhas [et al.] // *PlosOne.* – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. 51223.
86. Shetty S.K. Promise of resveratrol for casing status epilepticus and epilepsy / S.K. Shetty // *Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 131, № 3. – P. 269-286.
87. Sundersan N.R. Emerging roles of SIRT1 diacetylase in regulating cardiomyocyte survival and hypertrophy / N.R. Sundersan, U.B. Pillan, M.P. Gupta // *J. Moll. Cell. Cardiol.* – 2011. – Vol. 51, № 4. – P. 614-618.
88. Tessitore L. Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting box and p21 expression / L. Tessitore, A. Davit, I. Sarotto, G. Caderni // *Carcinogenesis.* – 2000. – № 21. – P. 1619-1622.
89. Timmers S. Caloric restruccion-like effects on 30 days of resveratrol supplementation energy metabolism and metabolic profile in obese humans / S. Timmers, E. Konings, L. Bilet [et al.] // *Cell. Metab.* – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 602-622.

90. Tome-Carneiro J. 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 / J. Tome-Carneiro, M. Gonzalves, M. Larrosa [et al.] // *Mol Nutr Food Res.* – 2012. – Vol. 56, № 5. – P. 810-821.
91. Tome-Carneiro J. 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 / J. Tome-Carneiro, M. Gonzalez, M. Lanosta [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 37-48.
92. Uchigama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues to thiobarbituric acid test / M. Uchigama, M. Miara // *A habit. Biochem.* – 1978. – Vol. 86. – P. 274-278.
93. Usta E. Resveratrol suppresses apoptosis in intact human cardiac tissue – in vitro model simulating extracorporeal circulation / E. Usta, M. Mustafi, T. Walker, G. Ziemer // *Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 399-409.
94. Van Poppel H. Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements / H. Van Poppel, B. Tombal // *Cancer Manag Res.* – 2011. – P. 91-100.
95. Vetterli L. Resveratrol-activated SIRT1 in liver and pancreatic β -cells: a janus head looking to the same direction of metabolic homeostasis / L. Vetterli, P. Maechler // *Aging (AlbanyNY).* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 444-449.
96. Wallerath T. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase / T. Wallerath, G. Deckert, T. Ternes [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 13. – P. 1652-1658.
97. Wang L.X. Resveratrol glucuronides as the metabolites of resveratrol in humans anti HIV-activity / L.X. Wang // *J. Pharm. Sci.* – 2004. – № 10. – P. 2488-2457.
98. Wang X.Y. Vitamin E and its function in membranes / X.Y. Wang, P.J. Quinn // *Prog. Lipid. Res.* – 1999. – Vol. 38. – P. 309-336.
99. Wang Z. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro / Z. Wang, Y. Huang, J. Zou [et al.] // *Mol. Med.* – 2002. – № 9. – P. 77-79.
100. Xia E.Q. Biological activities of polyphenols from grapes / E.Q. Xia, G.F. Deng, Y.J. Guo [et al.] // *Ind. J. Mol. Sci.* – 2010. – № 11. – P. 622-646.
101. Xuan W. Resveratrol improves myocardial ischemia and ischemic heart failure in mice by antagonizing the detrimental effects of fractalkine / W. Xuan, B. Wu, C. Chen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 11. – P. 3026-3033.
102. Xue Y.Q. Resveratrol oligomers for the prevention and treatment of cancers / Y.Q. Xue, J.M. Di, Y. Luo [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2014. – doi: 10.1155/2014/765832.
103. Yashiro T. Resveratrol increases the expression and activity of the low density lipoproteins receptor in hepatocytes by the proteolytic activation of the sterol regulatory element-binding proteins / T. Yashiro, M. Nanmoku, M. Shimizu [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 220, № 2. – P. 369-374.
104. Yen G.C. Effects of resveratrol and 4-hexylresorcinol on hydrogen peroxide-induced oxidative DNA damage in human lymphocytes / G.C. Yen, P.D. Duh, C.W. Lin // *Free Radic. Res.* – 2003. – № 37. – P. 509-514.
105. Yuan Q. Inhibitory effect of resveratrol derivative BTM-0512 on high glucose-induced cell senescence involves dimethylaminohydrolase/asymmetric dimethylamine pathway / Q. Yuan, J. Peng, S.Y. Liu [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2010. – Vol. 32, № 5-6. – P. 630-635.
106. Zordoky B.N. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases / B.N. Zordoky, I.M. Robertson, J.R. Dyck // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1852, № 6. – P. 1155-1177.

УДК 518.19:612.8:615.356

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РЕСВЕРАТРОЛУ

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Стрига О. А., Рубан О. І.

Резюме. В огляді літератури представлені дані щодо препаратів, які отримують з винограду. Зараз отриманий фітоалексин з шкірки ягід червоного винограду – ресвератрол. Ресвератрол існує в цис- і транс-формах, остання є більш активною. Перші експериментальні дослідження визначили антиоксидантну дію ресвератролу. Ресвератрол також володіє антиатеросклеротичною, кардіопротективною, гіпоглікемічною, протизапальною, естроген-подібною, нейропротекторною, антитромботичною, протипухлинною, протимікробною активністю. Ресвератрол проявляє геронтологічні властивості, що пов'язано з його органопротекторною дією та благодійним впливом на метаболізм. На українському ринку ресвератрол існує у вигляді біологічно активних домішок в капсулах і таблетках. На основі фармакологічних властивостей ресвератролу можливе створення інших лікарських форм препарату, – гелю, крему, суппозиторіїв.

Ключові слова: ресвератрол, червоний виноград, органопротекторна, протипухлинна, протимікробна дія, уповільнення старіння.

УДК 518.19:612.8:615.356

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕСВЕРАТРОЛА

Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Стрыга Е. А., Рубан О. И.

Резюме. В обзоре литературы представлены данные относительно препаратов, которые получают из винограда. Сейчас получен фиталексин из кожуры ягод красного винограда – ресвератрол. Ресвератрол существует в цис- и транс-формах, в последней является более активным. Первые экспериментальные исследования выявили антиоксидантное действие ресвератрола. Ресвератрол также обладает противоатеросклеротической, кардиопротекторной, гипогликемической, противовоспалительной, эстроген-подобной, нейропротекторной, антитромботической, противоопухолевой, противомикробной активностью. Ресвератрол проявляет геронтологические свойства, что связано с его органопротекторным действием и

благоприятным влиянием на метаболизм. На украинском рынке ресвератрол существует в виде биологически активной добавки в капсулах и таблетках под названием вератрол. На основании фармакологических свойств ресвератрола возможно создание других лекарственных форм препарата – крема, геля, суппозитория.

Ключевые слова: ресвератрол, красный виноград, органопротекторное, противоопухолевое, противомикробное действие, замедление старения.

UDC 518.19:612.8:615.356

PHARMACOLOGICAL GROUND OF THE NEW DRUGS' ELABORATION ON THE RESVERATROL BASE

Zaichenko A. V., Gorchakova N. A., Striga E. A., Ruban O. I.

Abstract. The curative properties of grapes are known long since. There are the drugs from the dry leaves, seeds of the grapes. Now the drug resveratrol is obtained from the grapes' peel and other plants. Resveratrol is a phytoalexin of the plant polyphenol group. Resveratrol is in cis- and trans- isomers, in the nature it is in glycosiling form more often. From the first experiments the resveratrol' antioxidant properties have been stated. Resveratrol has cardioprotective properties in the model of ischemia-reperfusion. It was established comparative protective effect as distant preconditioning. The mechanisms of antiischemic effect is connected with resveratrol antioxidant properties. The reduction in the size of myocardial necrosis areas. Resveratrol protects heart and vessels by antiaggregating, hypocholesterinemic actions. Resveratrol reduces cholesterol level, inhibits angiotensin II-induced proliferation of fibroblasts. Resveratrol prevents of NF- κ B transcription. Resveratrol provides cardioprotective action of ischemic preconditioning by nitric oxide synthetase. Resveratrol has hypoglycemic effect. It stimulates glucose transport in C2C12 myotubes by activating AMP-activated protein kinase. Resveratrol has neuroprotective effect by blocking amyloid synthesis and by its antioxidant properties.

Resveratrol has anti-inflammatory effect. It is also connected with antioxidant properties with the blockade cyclooxygenase and lipoxygenase, phosphatase activity. The anti-inflammatory and gerontologic action of resveratrol are connected with activation of sirtuin-1, expression of a gene of deacetylase of histones SIRT 1. Resveratrol has radioprotective action, because it takes part in the restoration of DNA. Resveratrol processes estrogenic activity, has influence in osteoporosis. Resveratrol shows antimicrobial, antiviral, antifungal action. It has antineoplastic influence also. Resveratrol activating the oxidation of fatty acids. The mitochondrial oxidative processes and respiration gluconeogenesis. Now in menopause the doctors prescribed hormonal drugs. Thought they have many adverse effects. It will be useful to create new drugs with resveratrol to treat atrophic changes of mucous for gynecology and proctology.

Keywords: resveratrol, red grapes, organoprotection, antineoplastic, antimicrobial action, deceleration of aging.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 01.08.2017 року