

© Пальцын А.А., 2021

УДК 616-092

Пальцын А.А.

Ресвератрол

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», 123995, Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1

Ресвератрол (Resveratrol) – природный плохо растворимый полифенол. Синтезируется многими растениями, название получил по растению, из которого был впервые выделен: *Veratrum grandiflorum*. Считается, что Ресвератрол в растениях выполняет функцию защиты от бактерий, грибов, ультрафиолета. Очень популярный и спорный объект медицинских исследований и публикаций. «Подозревается» во многих профилактических и лечебных действиях. Каждый год последнего десятилетия о **Р** появляется более тысячи сообщений, нередко с противоречащими результатами. Данный обзор – попытка выбрать для читателя по возможности достоверную и медицински значимую информацию.

Ключевые слова: ресвератрол, полифенолы, лекарственные растения, биоактивность, биодоступность, гормезис, терапевтические мишени, неинвазивные пандемии, оксидативный стресс, антиоксиданты, антивозрастное действие

Для цитирования: Пальцын А.А. Ресвератрол. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65(1): 116-123.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.116-123

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Поступила 26.05.2020

Принята к печати 21.01.2021

Опубликована 10.03.2021

Paltsyn A.A.

Resveratrol

Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Moscow 125315, Russian Federation.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow 123995, Russian Federation

Resveratrol is a natural, poorly soluble polyphenol. Resveratrol is synthesized by many plants and was named after the plant, from which it was originally isolated, *Veratrum grandiflorum*. Resveratrol is considered protective against bacteria, fungi, and ultraviolet. It is a very popular and disputable subject of medical studies and publications. It is «suspected» in many preventive and curative actions. Each year over the past decade, more than a thousand reports of resveratrol have been published, often with conflicting results. This review is an attempt to choose for the reader, to the extent possible, reliable and medically relevant information.

Keywords: resveratrol, polyphenols, medicinal herbs, bioactivity, bioavailability, hormesis, therapeutic targets, noninvasive pandemic, oxidative stress, antioxidants

For citation: Paltsyn A.A. Resveratrol. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(1): 116-123. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.116-123

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 26.05.2020

Accepted 21.01.2021

Published 10.03.2021

Введение

Ресвератрол (**Р**) – природный плохо растворимый полифенол. Синтезируется многими растениями. На-

звание получил по растению, из которого был впервые выделен: *Veratrum grandiflorum*. Считается, что в растениях он выполняет функцию защиты от бактерий, гри-

бов, ультрафиолета. Очень популярный и спорный объект медицинских исследований и публикаций. «Позревает» во многих профилактических и лечебных действиях. Каждый год последнего десятилетия о **P** появляется более тысячи сообщений, нередко с противоречивыми результатами. Этот обзор – попытка выбрать для читателя по возможности достоверную и медицински значимую информацию.

P содержится в коже и косточках винограда, чае, во многих других ягодах и фруктах: яблоках, малине, чернике, сливе, орехах, арахисе. Содержание **P** повышается в лекарственных и съедобных растениях, находящихся в состоянии стресса. **P** может быть выделен из этих биологических источников и очищен или синтезирован в несколько этапов с высоким выходом. Для производства аптечных капсул часто используют в качестве источника **P** Рейнутрию японскую (*Reynoutria japonica*).

Два предыдущих абзаца объясняют особое положение **P** среди лекарств. Человек лечился им ещё до «изобретения» медицины, т.е. в те далёкие времена, когда выбирал лекарства не сознанием, а вкусом (языком). В размышлениях о медицинской роли **P** полезно учитывать многотысячелетний опыт его пищевого использования.

С «высоты» современных знаний о **P** его практическое использование в ряде национальных кулинарных культур и традиций вполне разумно. Более того, большое число современных экспериментальных и клинических исследований лишь объясняют, уточняют в принципе известные положения – насыщают теорией по большей части не изменившуюся в своей сути практику.

Медицинская и кулинарная позиции **P** конечно связаны не только со свойствами вещества, но и с историей его познания и использования человеком. Научные исследования убеждают в полезности дальнейшего развития этой связи. Допускаю, что результаты развития окажутся ценнее для медицины, чем для кулинарии, у которой опыт общения с **P** тысячекратно больше и, соответственно, меньше «белых пятен».

Медицински-интересных эффектов действия **P** несколько. Все они осуществляются по схеме гормезиса, т.е. при контакте производят незначительное повреждение, включающее значительную восстановительную реакцию организма. Иными словами – **P** чуть-чуть ядовит. Защитная реакция на контакт с ним (самолечебный эффект организма) часто существенно превышает по величине-силе вызвавший её стимул и, следовательно, позволяют организму в дальнейшем компенсировать действие фактора более ядовитого, разрушительного, вредного, чем тот, который включил гормезисную реакцию.

Есть сообщения, что по такой схеме осуществляется лечебное действие **P** при вызванных оксидативным стрессом склеротических изменениях в клетках сосудистой стенки. Стресс повышает образование реактивных форм кислорода (ROS) мембрано-связанным ферментным комплексом NADPH oxidase (никотинамид аденин динуклеотид фосфат оксидаза). **P** (в адекватной дозе) ингибирует продукцию ROS этим комплексом, уменьшает воспаление, оказывает кардиопротективное действие [1, 2].

ROS некогда считали однозначно вредными виновниками разрушительного оксидативного стресса. Позже стали различать в оксидативном стрессе, в зависимости от концентрации ROS эустресс и дистресс. Эустресс – низкий уровень содержания ROS, действует как редокс-сигнал, необходимый для нормальной, физиологической функции клеток. Противоположный ему – дистресс развивается при избыточном накоплении ROS и означает утрату специфической, сигнальной функции. Происходит классический переход количества в качество, специфический регулятор (мессенджер) при увеличении его содержания становится неспецифическим разрушителем [3]

Наиболее обсуждаемое явление в медицинской истории **P** – Французский парадокс. Идея приобрела особую популярность в общественном сознании после рекламного интервью, директора французского института вина, профессора Сержа Рено в ноябре 1991 г. американскому телеканалу CBS. Факты, сообщенные им, были точными: французские мужчины, потребляют значительно больше насыщенных жиров, чем американские мужчины, но в среднем более стройные и умирают от болезней сердца и опухолей заметно реже американцев. Рено объяснил этот парадокс присутствием **P** и других полифенолов в регулярно потребляемом французами красном вине. Поздние исследования нашли и другие, влияющие на результат факторы. Например: французы не всегда, но часто «наслаждаются едой», а американцы не всегда, но часто «вводят в организм необходимые для поддержания жизни макро- и микромолекулы». Однако и сегодня французский парадокс с красным вином на флаге не опровергнут. Более того, он так популярен и велик, что скрыл в своей тени «американский парадокс». В литературе такого понятия нет, только потому, что США привыкли и навязали миру привычку «считать соринки в чужом глазу». А суть американского парадокса в том, что при максимальных сравнительно с другими странами тратах на здоровье, у них максимально распространены современные неинфекционные пандемии: метаболический синдром, диабет, рак, сердечно-сосудистые, и нейро-дегенеративные заболевания.

Молекула **P**, состоящая из двух фенольных колец (полифенол) с тремя гидроксильными группами, приспособлена природой для удаления свободных радикалов и связывания металлов. Такая структура молекулы обуславливает её антиоксидантное действие. Накопление при нагрузках конечных продуктов гликирования (КПГ) предрасполагает к хроническому оксидативному стрессу с его разрушительными последствиями. В недавнем обзоре двадцати девяти исследований, заслуживающих доверия по методике и техническому уровню, было показано торможение **P** продукции КПГ или продукции рецепторов к ним и соответственно снижение разрушительного действия оксидативного стресса, воспаления, атеросклероза, инсулин устойчивости [4]. По выводу авторов обзора, **P** существенно снижает концентрацию КПГ, предотвращает обусловленные ими осложнения. Влияние **P** осуществлялось по мнению авторов всех оригинальных работ и авторов обзора через ядерный фактор NF- κ B - фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Значительно раньше было показано, что **P**, как и другие сиртуин-активирующие вещества, увеличивает продолжительность жизни нематод и насекомых [5].

Антиоксидантное и антивозрастное биологическое действие **P** похоже на такое же действие caloric restriction (умеренного питания) – главный путь осуществления через белок SIRT1 (NAD-зависимая деацетилаза) – нейропротективный и продляющий жизнь. Авторы исследовали действие **P** на гетерозиготных и трансгенных по болезни Альцгеймера мышей. Животные получали корм с добавлением 100 мг/кг **P** с 2 мес в течение 10 мес. Введение **P** индуцировало полную защиту от потери памяти и патологии мозга у трансгенных мышей и улучшало когнитивную функцию у гетерозиготных мышей. **P** повышал любопытство и уменьшал беспокойство в обеих линиях животных – свидетельствовал о хорошем самочувствии. **P** уменьшал содержание бета-амилоида (A β) и тау-белка в гиппокампе трансгенных животных. Анализом протеостаза установили в обеих сравниваемых группах: увеличение содержания разрушающего амилоид фермента – неприлизина, уменьшение содержания амилоидогенной секретазы, увеличение протеосомной активности. В обеих группах благотворное действие **P** выражалось также повышением как при физической нагрузке уровня АМФК, повышением подавляющего апоптоз фактора SIRT1, активацией PGC-1 α . Работа, на мой взгляд, убеждает в повышении **P** устойчивости организма и защите его от нейродегенерации, накопления aberrантных белков. А для нормальных гетерози-

готных животных прием **P** просто способствует хорошему здоровью. Однако, обращаю внимание читателя на высокую дозу **P** – 100 мг/кг.

Есть данные о благоприятном действии **P** в меньшей концентрации [6]. Авторы исследовали, может ли снижение **P** концентрации ROS в мозге крыс повлиять на когнитивные нарушения при экспериментальной ранней болезни Альцгеймера, вызванной ангиотензином II. Самцы с вызванной ангиотензином II моделью болезни Альцгеймера, получали в течение 2 нед популярное гипотензивное средство лозартан (10 мг/кг) или **P** (10мг/кг). В обеих сравниваемых группах снижалось кровяное давление, продукция ROS, увеличивалось содержание BDNF в гиппокампе, улучшалась гиппокамп-зависимая память. Авторы подчеркивают, что **P**, воспроизводя все положительные эффекты лозартана, действует всё же несколько слабее.

Привожу результаты педантично организованного и проведенного немецкими врачами исследования действия **P** на когнитивные и физические способности пожилых людей [7]. Двадцать три (9 женщин) здоровых участника с избыточным весом (BMI, 25–30 кг/м², возраст 50–75 лет) получали в течение 26 нед **P** (в 4 капсулах, по 2 на прием с суммарным количеством **P** 200 мг/сут). В контроле всё так же, только вместо **P** – плацебо, внешне не отличимое от **P**. При анализе результатов субъект и исследователь не знали из какой группы анализируемый человек. Статистически значимые отличия результатов в группе **P** сравнительно с плацебо были следующими. Улучшение настроения. Улучшение памяти в финале исследования в сравнении с исходной и в сравнении с финальной в группе плацебо ($p < 0.05$). По данным функциональной магнитно-резонансной томографии существенно увеличилась функциональная коннективность гиппокампа. Резко снизилось содержание гликированного гемоглобина и повысилось содержание лептина в группе **P**. Не обнаружено значимых различий опыта и контроля по содержанию глюкозы, инсулина, липидному профилю, маркерам воспаления, BDNF, IGF-1. Уменьшилось содержание жира ($1.2 \pm 3\%$ SD), а в группе плацебо увеличилось ($0.9 \pm 3\%$ SD), различие статистически значимо ($p = 0.033$) Снизилось сравнительно с плацебо систолическое и диастолическое давление.

P оказался эффективным антиоксидантным препаратом в эксперименте, модулирующим частое сегодня заболевание – жировое перерождение печени. Авторы исследовали лечебное действие **P** при оксидативном стрессе, воспалении и нарушении липидного метаболизма, созданных высокожировой диетой. Самцов C57BL/6 содержали на высоко жировой диете в те-

чение 8 нед. В результате сформировался отчетливо выраженный стеатоз (жировая инфильтрация) печени. Затем мыши получали *reg/os* в течение 4 нед **P** в дозе 100мг/кг. У животных нормализовались: общий сывороточный холестерин, липопротеины высокой плотности, концентрация глюкозы, инсулина, аланина, аспартат аминотрансферазы, аминотрансферазы, существенно нормализовалась структура печени. Авторы объясняют положительные изменения терапевтическим действием **P**, снижением оксидативного стресса, воспаления, поглощения жирных кислот. [8]. Обращаю внимание читателя на высокую дозу **P**.

При диабете 2-го типа гипергликемический стресс сочетается с оксидативным и результатом такого взаимодействия закономерно становятся сосудистые осложнения. Увеличивается содержание ROS. Если они не удаляются антиоксидантными ферментами (супероксиддисмутазами), развивается оксидативный стресс – ROS разрушают макромолекулы [9]. Оксидативный стресс – ведущий патогенный фактор многих возрастных болезней: диабета, рака, хронической почечной недостаточности, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных болезней [10]. Есть публикации сообщающие об эффективности применения в этих условиях **P** [11].

Анализ литературы по **P** демонстрирует существенные различия в категоричности выводов между экспериментальными и клиническими данными. В отличие от определенности нескольких, приведенных выше и множества других экспериментальных результатов, клинические наблюдения итожатся преимущественно сослагательным наклонением. Так метаанализ влияния **P** на когнитивные способности и настроение 329 взрослых людей [12] не позволил вывести категорического заключения, а констатировал лишь, что прием препарата «может улучшить отдельные показатели когнитивной деятельности». Итогом первой международной конференции по **P** в Дании в 2010 г. было заявление рабочей группы, что рассмотренные ею данные «не достаточно убедительные, чтобы рекомендовать введение **P** людям в дозах, превышающих его содержание в пищевых продуктах» [13]. Были и другие публикации с неопределенно-пессимистическими мнениями о **P**.

В 2016 г. Sabine Weiskirchen и Ralf Weiskirchen опубликовали статью с вызывающим названием: «Сколько вина нужно пить, чтобы быть здоровым» [14]. Статья вполне профессиональная. Со знанием обсуждаемого материала. Но, на мой взгляд, с зауженной зоной рассмотрения этого материала. Авторы определили терапевтическую дозу **P** – 1г/сут. Цифра скромная, не

избыточная. Основываясь на содержании **P** в различных пищевых продуктах они перечисляют сколько человек должен потребить того или иного продукта, чтобы получить эту дозу. Результат оказался явно не совместимый с реальностью. Примеры продуктов наиболее богатых **P**, которые пришлось бы проглотить для набора 1г **P**: красное вино – 505-2762л, кожица красных помидор -52,6 кг, красный виноград – 795 кг. Остальные продукты, традиционно считающиеся источником **P**, для получения 1 г/сут, должны поглощаться в ещё более неправдоподобных количествах.

Эта, по первому впечатлению, мощная мина, взорванная под **P**, не произвела, однако, ошутимого эффекта. Так, например, возрастающее число ежегодных публикаций по теме **P**, и после появления статьи продолжает устойчиво возрастать. Причин, на мой взгляд, две. Первая причина, уже ждала Weiskirchen'ов в информационном пространстве, поскольку была выражена в публикации, появившейся ровно за год до их статьи [15]. Публикация большая по объему работы, текста и числу авторов – 26. Русский перевод названия «Меньше значит больше для химио профилактики рака: свидетельство нелинейного дозового ответа для защитных эффектов ресвератрола у людей и мышей». Авторы, почему-то не используя слово гормезис, приводят ещё одно доказательство, конечно давно известного факта, что **P** (подобно огромному числу других влияний) действует по принципу гормезиса. Они даже указывают признак гормезиса: кривая зависимости доза-эффект имеет колоколообразную форму. Авторы представили доказательства, что доза **P**, 0,07мг/кг существенно тормозила рост аденом у животных и клеток колоректального рака человека в культуре. Доза 14 мг/кг слабее влияла на рост аденом *in vivo* и *in vitro*. Торможение роста мышинных и человеческих опухолей, осуществлялось через индукцию АМФК. Гормезисный принцип действия **P** снижает пафос статьи Weiskirchen'ов, поскольку свидетельствует, что как раз большие дозы неэффективны.

Думаю, что статья Sabine Weiskirchen и Ralf Weiskirchen, может быть неожиданно для авторов, не закрыла вопрос о **P**, не только по причине его гормезисного действия. В проблеме **P** есть ещё один важный момент. **P** – это не столько скорая помощь, сколько образ жизни. Его немалый профилактический и лечебный потенциал раскрывается во всей силе только при постоянном или, по крайней мере, весьма длительном применении. Этим словам есть фактические доказательства. Одно из них можно найти в ещё молодом, но очень перспективном направлении исследований, которое назову так: «**P** и кишечная микро-

биота». Об априори предполагаемой связи **P** с кишечной микробиотой пока ещё часто забывают [16], хотя уже достаточно сведений о её значении и праве на исследовательскую разработку. Так после 28 сут умеренного потребления красного вина в моче людей идентифицировали 21 продукт, связанный, по мнению авторов, с таким потреблением и часть этих продуктов аргументировано сочли производными микробиоты [17]. Концентрация **P**-производных увеличивалась к концу 28-дневного курса одинаково как у потребителей обычного красного вина, так и потребителей деалкоголизированного красного вина. Это указывает, что на биодоступность и биотрансформацию **P** алкоголь не влияет. Но, что существенно влияет на биодоступность, биотрансформацию, а ещё проще, на содержание **P** и что не было учтено Weiskirchen'ами — это участие кишечной микробиоты в разнообразных превращениях **P**. В частности, способность увеличить его концентрацию в кишечнике, сравнительно с концентрацией в пище, путем превращения микробиотой (пробиотиком) в **P** другого, содержащегося в винограде глюкозида — псеида [18].

В подкрепление идеи: «**P** — эффективен, как образ жизни» приведу ещё одно яркое свидетельство. В журнале Nature была опубликована статья 27 авторов доказавших, что даже у мышей среднего возраста и находящихся на высококалорийной диете можно приемом **P** улучшить здоровье и продлить срок жизни [19]. «Пожилых» (возраст 1 год) мышей C57BL/6 содержали либо на диете стандартной (ДС), либо на высококалорийной диете (КД — 60% такой же, как стандартная по общей калорийности диеты за счет жира). Такое кормление поддерживалось в течение всей оставшейся жизни животных. Каждая группа (ДС и КД) подразделялась на 2 подгруппы, различающиеся получаемой мышами дозой **P**: 5.2 ± 0.1 или 22.4 ± 0.4 мг. Авторы называют эти величины допустимыми суточными дозами для человека. Через 6 мес обнаружилась отчетливая тенденция увеличения продолжительности жизни и чувствительности к инсулину более выраженная для высокой дозы **P**. Мыши КД увеличивали массу приблизительно до возраста 75 нед, затем наступало медленное снижение. Примерно до этого же возраста (75 нед) прием **P** тормозил увеличение массы. На отдаленных сроках (18-24 мес) различие было незначительным. Кривая смертности животных КД разделялась около возраста 65 нед и в дальнейшем получавшие **P** жили в среднем месяца на 3 дольше. К сроку 114 нед умерли 58% мышей КД; 42% мышей КД+**P** и 42% мышей на стандартной диете. Иными словами, **P** продлил срок жизни животных на высококалорийной диете. Причем в конце жизни эти животные были

сильнее (дольше удерживались на вращающемся круге), чем мыши не получавшие **P**.

Высококалорийная диета у людей — многократно доказанный и проверенный путь ко многим патологическим изменениям, в частности: повышению концентрации в крови глюкозы, инсулина, нарушению липидного профиля крови [20], вероятности развития диабета, сердечно-сосудистой патологии, жировой дистрофии печени. В том же направлении развивались события и у мышей на КД: увеличение содержания глюкозы, инсулина, IGF-1. В группе КД+**P** эти показатели были ниже, как при ДС. У мышей КД группы к возрасту 18 мес резко увеличивалась печень сравнительно с ДС, в группе КД+**P** увеличение печени было незначительным. Резко выраженная жировая дистрофия печени в группе КД, в группе КД+**P** не наблюдалась. «Слепой» метод морфологической оценки (жировых включений, вакуолизации, отека, воспалительных, дегенеративных изменений по шкале от 0 до 4-максимум) дал следующие результаты: ДС — 1,6; КД — 3,2; КД+**P** — 1,2. Подсчет содержания митохондрий в срезах печени показал статистически значимое увеличение в КД+**P** сравнительно с КД; с группой ДС существенной разницы не обнаружили.

Этим исследованием была показана способность продолжительного приема **P** существенно ослабить и даже нейтрализовать распространеннейший самоубийственный порок современного человечества — переедание. Приведенный экспериментальный результат, по сути, полностью подтвердился клиническим исследованием [21]. В группах **P** и плацебо было по 23 человека (в каждой по 9 женщин) с избыточной массой тела, возраст 50-75 лет. **P** — 200 мг/сут или плацебо принимали в течение 26 нед. Сравнение результатов до и после применения курса **P** или плацебо показало следующие статистически значимые результаты: улучшение запоминания слов ($p = 0.038$), уменьшение содержания гликированного гемоглобина, жира, увеличение содержания лептина (для всех показателей $p < 0,05$), увеличение функциональной коннективности гиппокампа.

Антиоксидантное действие **P**, будучи универсальным защитным эффектом, предопределяет, наряду с ним, другие терапевтические мишени, механизмы действия, объекты влияния и корректируемые патологии. К предыдущему сюжету ближе всего метаболический синдром. «Модное» сегодня заболевание, распространенное почти на половину современных американцев старше 50 лет. Есть сообщения, что **P**, активируя SIRT1, действует подобно умеренному питанию, снижает все проявления метаболического синдрома: вес,

кровеное давление, содержание глюкозы, холестерина, липопротеинов в крови, регулируя клеточный энергетический гомеостаз и биогенез митохондрий [22]. Однако результаты недавнего масштабного мета-анализа достоверно подтвердили только один, но очень важный, положительный эффект **P** при метаболическом синдроме – снижение уровня холестерина [23]. Это совсем не плохой результат метаанализа, учитывая значимость уровня холестерина для метаболического синдрома и других патологий. А также тот факт, что в таких проверках воспроизводятся не более 10% результатов из первичных сообщений, опубликованных в самых уважаемых журналах [24].

Метаболический синдром предшественник, пособник и движитель диабета II типа, сердечно-сосудистых болезней, когнитивных расстройств. При экспериментальном диабете и в клинике **P** повышает чувствительность к инсулину, уменьшает морфологические изменения β -клеток, увеличивает секрецию инсулина, улучшает метаболические показатели больного, увеличивает экспрессию/активность АМФК и SIRT1 в тканях лиц с диабетом 2-го типа [25]. Жировая ткань – постоянный спутник метаболического синдрома и диабета продуцирует адипокины, способствующие воспалению и инсулин-резистентности [26]. **P** тормозит развитие воспаления, подавляет продукцию цитокинов и инфильтрацию макрофагами [27]. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 24 пациентов (12 – **P**; 12 – плацебо в той же форме) с диагнозом метаболический синдром показало, что **P** (по 500 мг в течение 3 и 90 сут) существенно снизил массу тела, жира, окружность талии, секрецию инсулина [28].

Важно подчеркнуть, что **P** – медаль с двумя медицински-значимыми сторонами: лечение и профилактика. Практически для всех современных неинфекционных пандемий нет особо действенных средств лечения. К исключениям можно отнести только физическую нагрузку. Если иметь в виду массовость действия, значительно более эффективны сегодня методы профилактики. В сфере профилактики **P** особо ценен. Во-первых: тысячелетиями и на миллиардах «испытуемых» проверенным опытом. Во-вторых: дешевой, сравнительно с другими средствами. В-третьих: обширным списком «целей». В-четвертых: сопутствующими применению положительными и, следовательно, усиливающими благоприятное действие средства, эмоциями.

Высокая биоактивность и соответственно быстрый метаболизм **P** ограничивают его лечебный потенциал. Для улучшения фармакокинетики в последнее время

предложено несколько приемов, направленных на повышение эффективности клинического использования **P**. В частности, связывание с наночастицами, липидными носителями и внутри липосом для повышения стабильности в пищеварительном тракте и пролонгированного высвобождения. [29, 30].

Всеобъемлющее значение антиоксидантных свойств **P**, как наиболее общей характеристики его действия не должно отвлекать внимание исследователей от частных: противовоспалительного, кардиопротективного, нейропротективного и противоопухолевого действия. В комплексе они обеспечивают геропротективный эффект [31]. Создается он способностью **P** увеличивать содержание таких факторов как АМПК, SIRT1, PGC-1 α , NF- κ B, антиоксидантные ферменты и регулировать такие процессы как апоптоз, ангиогенез, биогенез митохондрий, глюконеогенез, липидный метаболизм [32].

Благодаря перечисленным выше свойствам в настоящее время появились сообщения об успешном применении **P** при ряде «возрастных» патологических процессов: ожирении, метаболическом синдроме, диабете 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваниях, гипертонической болезни, инсульте, хронической болезни почек, воспалительных заболеваниях, деменции, раке молочной железы, колоректальном раке [33].

В теме клинического применения **P** сложным, противоречивым остается вопрос его биодоступности. Вещество мало растворимо и большая доля введенной *per os* дозы остается в печени [34]. Сегодня есть сообщения о существенном повышении антиоксидантной и противовоспалительной эффективности **P**, примененного в виде нагруженных им наночастиц [35].

Заканчиваю тему **P** в клинике одной из «проклятых» проблем медицины – болезнью Альцгеймера. Ее гуманитарная, медицинская, экономическая и, даже, политическая тяжесть, а также гнетущая, длительная неразрешимость известны. В обширной подборке по этой теме в интернете на сайте <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>, есть, в частности, такой факт, иллюстрирующий трудность задачи. Из 244 препаратов прошедших контроль Национального института здоровья (НИИ) за 10 лет (2002-2012) только один был допущен к использованию на пациентах с до сих пор неясным результатом. В самом свежем обзоре по теме **P** – в лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона [36] отмечается выраженный лечебный эффект **P** при экспериментальной болезни Альцгеймера у грызунов. Однако в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с AD от легкой до умеренной степени тяжести, получавших очень низкую дозу **P** (5 мг/сут) или плаце-

бо в течение 1 года можно было наблюдать всего лишь *меньшее ухудшение* (измеряемое с помощью специальных шкал для оценки прогрессирования AD) у пациентов, получавших **P**, однако и эти скромные изменения не были статистически значимыми. В обзоре публикуются данные о попытках улучшить фармакокинетику **P** созданием его дериватов (имеют в виду гликозилирование, алкилирование, галогенирование, гидроксилирование, метилирование и пренилирование). Авторы полагают, что таким путем удастся получать препараты с повышенной биодоступностью и фармакологической активностью. Эти препараты действовали нейропротективно в экспериментальных моделях болезней Альцгеймера и Паркинсона. Однако, авторы подчеркивают необходимость для них дополнительных предклинических исследований механизмов действия и токсичности.

Значительные противоречия результатов и мнений о **P** в литературе естественны и не должны оборачиваться пренебрежением к веществу со стороны практической медицины. Главная причина противоречий гормональный принцип действия. Следовательно, при неудаче первый «подозреваемый» должен быть не препарат, а исследователь не сумевший определить и обеспечить создание адекватной дозы препарата. Чтение клинических отчетов часто не дает оснований для уверенного использования результатов в практике. Однако сравнительная безопасность вещества, то обстоятельство, что неудача испытания во многих случаях выражается всего лишь бесполезностью, а не вредом, и, конечно, факт многократно и во многих ситуациях доказанной его эффективности определяют высокую актуальность **P** для современной медицины. Сотни тысяч лет эволюции *Homo sapiens*, предшествующие миллионы лет эволюции гоминид и всего класса млекопитающих протекали с постоянным потреблением **P**. Замечательный успех этой эволюции (до последних полутора веков) убеждает в вероятности открытия ещё не известных положительных воздействий **P** на здоровье.

Литература

(п.п. 1-19; 21-23; 25-36 см. References)

20. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(3): 13-9. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.13-19>
24. Кузнецова Л.В., Бахтина Л.Ю., Малышев И.Ю. Фундаментальные исследования в контексте разработки лекарственных веществ и технологий *Патогенез*. 2018; 16(3): 83-6. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.84-86

References

1. Xia N., Daiber A., Förstermann U., Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174: 1633–46.
2. Salehi B., Mishra A.P., Nigam M., Sener B., Kilic M., Sharifi-Rad M., et al. Resveratrol: a double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*. 2018; 6:E91. 10.3390.
3. Milkovic L., Cipak Gasparovic A., Cindric M., Mouthuy P.A., Zarkovic N. Short overview of ROS as cell function regulators and their implications in therapy concepts. *Cells*. 2019; 8; E793. 10.3390.
4. Hajizadeh-Sharafabad Fatemeh, Sahebkar Amirhossein, Zabetian-Targhi Fateme, Maleki Vahid. The impact of resveratrol on toxicity and related complications of advanced glycation end products: A systematic review. *Biofactors*. 2019; 45(5): 651-65.
5. Wood J.G., Rogina B., Lavu S., Howitz K., Helfand S.L., Tatar M., et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*. 2004; 430: 686–9.
6. Yu-Te Lin, Yi-Chung Wu, Gwo-Ching Sun, Chiu-Yi Ho, Tzyy-Yue Wong, Ching-Huang Lin, et al. Effect of resveratrol on reactive oxygen species-induced cognitive impairment in rats with angiotensin II-induced early Alzheimer's disease. *J Clin Med*. 2018; Oct; 7(10): 329.
7. Witte A.V., Kerti L., Margulies D.S., Floel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J. Neurosci*. 2014; 34(23): 7862-70.
8. Cheng Kang, Song Zhihua, Zhang Hao, Li Simian, Wang Chao, Zhang Lili, et al. The therapeutic effects of resveratrol on hepatic steatosis and lipid-related gene transcriptional expression. is in high-fat diet-induced obese mice by improving oxidative stress inflammation and lipid-related gene transcriptional expression. *Med Mol Morphol*. 2019; 52(4): 187-97.
9. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 2015; 97: 55–74.
10. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 757–72.
11. Mehta J., Rayalam S., Wang X. Cytoprotective effects of natural compounds against oxidative stress. *Antioxidants*. 2018; 7: 147.
12. Marx W., Kelly J.T., Marshall S., Cutajar J., Annois B., Pipingas A., et al. Effect of resveratrol supplementation on cognitive performance and mood in adults: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2018; Jun 1; 76(6): 432-43.
13. Vang Ole. What Is New for Resveratrol? Is a New Set of Recommendations Necessary? *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1290, 1-11.
14. Weiskirchen Sabine, Weiskirchen Ralf. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Adv Nutr*. 2016; Jul; 7(4): 706–18.
15. Scott Edwina Cai Hong, Kholghi Abeer, Andreadi Catherine, Rufini Alessandro, Karmokar Ankur, et al. Less is more for cancer chemoprevention: evidence of a non-linear dose response for the protective effects of resveratrol in humans and mice. *Sci Transl Med*. 2015; Jul 29; 7(298): 298ra117.
16. Chaplin Alice, Carpené Christian, Mercader Josep. Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2018; Nov; 10(11): 1651.
17. Rotches-Ribalta M., Urpi-Sarda M., Llorach R., Boto-Ordoñez M., Jauregui O., Chiva-Blanch G., et al. Gut and microbial resveratrol metabolite profiling after moderate long-term consumption of red

- wine versus dealcoholized red wine in humans by an optimized ultra-high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *J. Chromatogr.* 2012; 1265: 105–13.
18. Basholli-Salihu Mimoza, Schuster Roswitha, Mulla Dafina, Praznik Werner, Viernstein Helmut, Muelle Monika. Bioconversion of piceid to resveratrol by selected probiotic cell extracts. *Bioprocess Biosyst Eng.* 2016; 39(12): 1879–85.
 19. Baur Joseph, Pearson Kevin, Price Nathan, Jamieson Hamish, Lerin Carles, Kalra Avash, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006; 16; 444(7117): 337–42.
 20. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu. Age and gender characteristics of indicators of systemic endotoxemia and their relationship with generally accepted laboratory risk factors for atherosclerosis. 2019; 63(3): 13-9. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.13-19>. (in Russian)
 21. Witte Veronica, Kerti Lucia, Margulies Daniel, Flöel Agnes. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci.* 2014; 4; 34(23): 7862–70.
 22. de Ligt M., Timmers S., Schrauwen P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *Biochim Biophys Acta.* 2015 Jun; 1852(6): 1137-44.
 23. Akbari Maryam, Tamtaji Omid Reza, Lankarani Kamran B, Tabrizi Reza, Dadgostar Ehsan, Haghghat Neda, et al. The effects of resveratrol on lipid profiles and liver enzymes in patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2020; 19: 25.
 24. Kuznetsova L.V., Bukhtina L.Yu., Malyshev I.Yu. Basic research in the context of the development of medical substances and technologies. *Patogenez.* 2018; 16(3): 83-6. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.84-86
 25. Szkudelski T., Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochim. Biophys. Acta,* 2015; 1852 (6): 1145-54.
 26. Kwon H., Pessin J.E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front. Endocrinol.* 2013; 4(71).
 27. Gomez-Zorita S., Fernandez-Quintela A., Lasa A., Hijona E., Bujanda L., Portillo M.P. Effects of resveratrol on obesity-related inflammation markers in adipose tissue of genetically obese rats. *Nutrition.* 2013; 29(11-12): 1374-80.
 28. Mendez-del Villar M., Gonzalez-Ortiz M., Martinez-Abundis E., Perez-Rubio K.G., Lizarraga-Valdez R. Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014; 12: 497–501.
 29. Neves A.R., Lucio M., Martins S., Lima J.L.C., Reis S. Novel resveratrol nanodelivery systems based on lipid nanoparticles to enhance its oral bioavailability. *Int. J. Nanomed.* 2013; 8: 177–87.
 30. Sessa M., Balestrieri M.L., Ferrari G., Servillo L., Castaldo D., D’Onofrio N., et al. Bioavailability of encapsulated resveratrol into nanoemulsion-based delivery systems. *Food Chem.* 2014; 147: 42–50.
 31. Wahl D., Bernier M., Simpson S.J., de Cabo R., Le Couteur D.G. Future directions of resveratrol research. *Nutr. Healthy Aging* 2018; 4: 287–90.
 32. Pannu N., Bhatnagar A. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 109: 2237–51.
 33. Singh A.P., Singh R., Verma S.S., Rai V., Kaschula C.H., Maiti P., et al. Health benefits of resveratrol: evidence from clinical studies. *Med. Res. Rev.* 2019; 39: 1851–91.
 34. Smoliga J.M., Blanchard O. Enhancing the delivery of resveratrol in humans: if low bioavailability is the problem, what is the solution? *Molecules.* 2014; 19: 17154–72.
 35. Vaiserman Alexander, Koliada Alexander, Zayachkivska Alina, Lushchak Oleh. Nanodelivery of Natural Antioxidants: An Anti-aging Perspective. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 447.
 36. Dutra Arbo Bruno, André-Miral Corinne, Nasre-Nasser Raif Gregorio, Schimith Lúcia Emanuéli, Goulart Santos Michele, Dennis Costa-Silva, et al. Resveratrol Derivatives as Potential Treatments for Alzheimer’s and Parkinson’s Disease. *Front. Aging Neurosci.* 17 April 2020 00103

Сведения об авторе:

Пальцын Александр Александрович, доктор биол. наук, проф., лауреат Государственной премии СССР, гл. науч. сотр. НИИОПП, проф. каф. общей патологии и патофизиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.