

Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, Н. В. Савченко, О. А. Стрига

## Механізми кардіо- та вазопротекторної дії ресвератролу

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

*Ключові слова: ресвератрол, кардіопротекція, вазопротекція, механізми дії*

Останні роки характеризуються підвищеною увагою до ресвератролу, який може бути рекомендований як харчова домішка для підвищення ефективності лікування різних захворювань, так і як основа для розробки нових лікарських препаратів [1]. Підвищена увага до ресвератролу пов'язана зі згадкою про феномен «французький парадокс». У 1992 році в журналі «Lancet» були опубліковані результати досліджень французьких учених Сержа Рено (Serge Renaud) і Мішеля де Лоргеніла (Michel de Lorgeuil), які показали, що у французів спостерігається низький рівень смертності від серцево-судинних захворювань, незважаючи на значне захоплення жирною їжею та безконтрольне паління [2]. Цей феномен пов'язують зі значним вживанням червоного сухого вина, що містить велику кількість ресвератролу [3]. Підвищення уваги до ресвератролу є також результатом повідомлення Д. Синглера (D. Sinclair) у журналі «Nature» у 2003 році, де доводиться здатність ресвератролу подовжувати тривалість життя внаслідок його благодійного впливу на життєво важливі органи та системи, у тому числі серцево-судинну [4]. Ресвератрол присутній у червоному натуральному вині (за різними даними 0,1–14,4 мг/л).

Ресвератрол (транс-3,5,4'-тригідростильбен) продукується стильбенсинтазою рослин як захист проти паразитів, грибів чи бактерій, або у відповідь на механічне пошкодження. Значна кількість ресвератролу міститься в винограді (здебільшого в шкірці, менше – у кісточках і плодоніжці). Разом з тим, ресвератрол знайдений у багатьох рос-

линах – коренях чемериці, горця гребінчастого, сосни, арахісу тощо. Ресвератрол є в квітах і листях східних рослин, таких як евкаліпт, канадський ялик та інших. Його загальна будова представлена двома ароматичними кільцями, які з'єднані метиловим подвійним зв'язком, що є частиною структури резорцинолу, чим обумовлена сама назва «ресвератрол» [5]. У природі ресвератрол існує у вигляді цис- і транс-ізомерів з різною біологічною активністю, а також як бета-глікозильоване похідне стильбену [6]. У рослинах превалює трансформація ресвератролу, з якою пов'язують його головну антиоксидантну властивість [7].

Розгорнуті дослідження антиоксидантних властивостей ресвератролу були розпочаті після виявленого зв'язку між патогенезом серцево-судинних захворювань і розвитком оксидативного стресу [8–9]. Одними з перших були проведені експерименти щодо виявлення впливу ресвератролу на стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в крові й органах експериментальних тварин і пацієнтів зі захворюваннями серцево-судинної системи. У цілому позитивні ефекти ресвератролу в разі таких захворювань пояснюють як прямим зв'язком з кисеньвміщуючими радикалами, інгібіцією перекисного окиснення ліпідів, так і підвищенням біодоступності NO. Проведені епідеміологічні дослідження довели, що існує зв'язок між вживанням червоного, багатого ресвератролом, вина та зниженням ризику активації перекисного окиснення ліпідів у хворих з захворюваннями серцево-судинної системи [10]. Поступово виявили, що за антиоксидантним впливом ресвератрол перевищує токоферолу ацетат (еталонний антиоксидант) у 50 разів, кислоту аскорбінову в

20 разів, коензим Q у 28 разів, бета-каротин у 5 разів [11]. Зважаючи на те, що антиоксидантний ефект сполук супроводжує їхню гіполіпідемічну дію, надалі встановили здатність ресвератролу знижувати рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і загальноно холестерину в крові. Клінічні дослідження довели добру переносимість ресвератролу [12–13].

У механізмі дії ресвератролу виділяють основні та допоміжні патобіохімічні мішені (більше 20). Серед основних виділяють сиртуїн-1 (SIRT-1, клас ферментів гістонових деацетилаз людини), що регулює процеси старіння, транскрипції, апоптозу, стійкості до стресу, відповідає за тривалість життя. Таргетну дію ресвератролу забезпечують також НАД<sup>+</sup>, похідне ядерного еритроїдного фактора 2 (Nrf2) та ядерний фактор «каппа-бі» (NF-κB), АМР активована протеїнкіназа (АМПК). Ресвератрол може безпосередньо активувати SIRT-1 або діяти на біохімічні процеси опосередковано, підвищуючи концентрацію НАД, яка, у свою чергу, залежить від ступеня інгібування фосфодіестерази [14–16].

Багатогранна дія сполуки зумовлює вплив на численні патогенетичні ланки, забезпечуючи захист серцево-судинної системи не тільки від звичних артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця й атеросклерозу, але й від проявів метаболічного синдрому та цукрового діабету.

Здатність ресвератролу знижувати артеріальний тиск доведена на різних моделях гіпертензії, включаючи гіпертензію спонтанно гіпертензивних щурів, гіпертензію, викликану введенням ангіотензину, ренальну гіпертензію, ДОКСА-сольову гіпертензію та ін. Вплив ресвератролу на судини може проявлятися як його протиішемічною, так і антигіпертензивною дією залежно від дози, що означається. На моделі артеріальної гіпертензії ресвератрол за умов курсового введення протягом від 14 днів до 10 тижнів у дозах 10–320 мг/кг/добу викликав зниження артеріального тиску [17]. У клінічній практиці встановлено, що ресвератрол має гіпотензивний ефект у вищих дозах (понад 150 мг/добу).

Ефект більш виражений у хворих, в яких діагностували артеріальну гіпертензію в комбінації з дисліпідемією [18].

Завдяки впливу на синтез ендотеліальної NO-синтази ресвератрол сприяє утворенню NO і викликає розширення судин, здійснює реалізацію антигіпертензивної, протисклеротичної та антитромботичної дії, адже попереджає агрегацію й адгезію тромбоцитів [19]. Було встановлено, що саме ресвератрол і червоне вино, яке його містить, підвищують експресію eNOS в ендотеліальних клітинах [20–21]. У цих клітинах ресвератрол завдяки впливу на ген SIRT-1 та активації eNOS може індукувати мітохондріальний біогенез, ймовірно нормалізуючи паракринну та транспортну функції ендотеліоцитів і знижуючи продукцію мітохондріальних АФК навіть за умов цукрового діабету [22]. Відповідно специфічна дія ресвератролу на ендотелій може бути реалізована внаслідок надекспресії SIRT-1, що веде до посилення експресії eNOS [23]. Тобто, ця дія ресвератролу на eNOS є SIRT-1-залежною, що підтверджується дослідженням впливу ресвератролу на фактори транскрипції як зворотні мішені SIRT-1 [24].

Додатково було показано, що активація eNOS під впливом ресвератролу здійснюється завдяки посттрансляційним модифікаціям – фосфорилування eNOS на ділянці серину Ser-1177 є такою активуючою модифікацією [25–26]. Показано, що ресвератрол підвищує активність eNOS за рахунок фосфорилування за серином у положенні 1177 (Ser1177) у культурах ендотеліальних клітин [27–28]. Для розвитку цього ефекту концентрація ресвератролу повинна бути в межах наномолів, що забезпечить вплив на сигнальний шлях, який включає рецептори естрогену, G-протеїн G2, кавеолін-1 ER2 (Cav-1), тирозинкіназу c-Src та MAP кінази Erk-1/2. У концентраціях, що виражалися в мікромольх ресвератролу, фосфорилування eNOS на Ser-1177 також супроводжувалось активацією деацетилювання eNOS на рівні LYS-496 та LYS-506 [29]. Встановлено, що інгібітором ендогенної eNOS є асиметрич-

ний диметиларгінін [30], який руйнується ферментом диметиларгінін-диметиламіно-гідролазою, що має зворотну залежність від високих концентрацій глюкози, веде до внутрішньоклітинної акумуляції асиметричного диметиларгініну. Цьому процесу можна запобігти за допомогою обробки клітин ресвератролом [31]. Іншим негативним регулятором eNOS є Cav-1, що виявлений *in vitro* в ендотеліальних клітинах і в серці щурів [32–33]. Мішенню ресвератролу є протеїн-протеїнова взаємодія: при зменшенні рівня експресії кавеоліну-1 відбувається eNOS-взаємодія з іншим протеїном, який негативно регулює активність eNOS, а також можливо обмеження взаємодії кавеоліну-1 з eNOS [34].

Ресвератрол може захистити eNOS від розщеплення, яке спостерігається за нестачі її субстрату L-аргініну, кофактора eNOS тетрагідробіоптерину та інгібуванні S-глутатіонування. Недостатність тетрагідробіоптерину в тканинах може виникнути внаслідок дії окиснювальних агентів, таких як пероксинітрит і супероксид, але завдяки антиоксидантній дії ресвератрол запобігає зниженню вмісту кофактора та, як наслідок, розщепленню eNOS. Ресвератрол також може збільшити синтез тетрагідробіоптерину шляхом підвищення активності ферменту, що бере участь у продукції тетрагідробіоптерину [35]. Розщеплення eNOS веде до розвитку оксидативного стресу як головного механізму патогенезу судинних захворювань. Ресвератрол включається в ці процеси, запобігаючи розщепленню eNOS, що дозволяє уникнути оксидативного стресу [35–36].

Можливий також інший шлях розширення судин, незалежний від системи оксиду азоту й ендотелію. Тобто, ресвератрол може активувати AMPK, що веде до інгібування ангіотензину II міозинфосфатази субодиниці 1-го типу та легкого ланцюга міозину [37]. Загалом ресвератрол справляє інгібуючу дію на рецептори ангіотензину II типу 1 у клітинах гладеньких м'язів, що відчувається завдяки активації SIRT-1 [38]. Лікування ресвератролом знижує в сироватці рівень ангіотензину II, ек-

спресію в аорті проренінового рецептора, ангіотензинперетворюючого ферменту та підвищує в сироватці рівень ангіотензину I, експресії ангіотензинперетворюючого ферменту, рецептора ангіотензину II 2-го типу. В осіб похилого віку ресвератрол запобігає розвитку фіброзу судин нирок [39–40].

Відомо, що ендотелін-1 є потужним вазоконстриктором, та його підвищена продукція призводить до судинних захворювань й атеросклерозу. Ресвератрол знижує синтез ендотеліну-1 в ендотеліоцитах і клітинах гладеньких м'язів [41]. Зрозуміло, що обидва процеси, а саме, підвищення продукції NO та зменшення синтезу ендотеліну-1, залучені до вазодилатації та зниження артеріального тиску, що спостерігається під впливом ресвератролу *in vivo*. Здатність ресвератролу підвищувати синтез eNOS і продукцію NO, активацію ендотеліальних клітин натепер пов'язують не тільки з його дією на рецептори естрогенів, але й рецептори активаторів проліферації пероксисом. Це також відбувається завдяки дії ресвератролу на KLF2 (англ. Kruppel like factor 2) через активацію сиртуїну-1 та підвищення рівня ендотеліального фактора росту (VEGF) у серці.

Вазопротекторна дія ресвератролу найбільше пов'язана з впливом на систему оксиду азоту, але слід враховувати його здатність впливати на судинну стінку, активувати АМПК і рецептори естрогену, що входять до різних сигнальних шляхів. Ці процеси регулюються SIRT-1 і факторами транскрипції FOXO1 і FOXO3 [24]. Завдяки структурній подібності до діетилстильбестролу ресвератрол може активувати транскрипцію естрогензалежних генів [42], тож може не тільки підвищувати вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у крові, але й спричиняти місцевий або системний вплив на серцево-судинну систему: запобігти атеросклерозу, стабілізувати рівень С-реактивного білка й здійснювати інші ефекти, подібні до дії естрогенів. Також вище наводили дані щодо посилення ресвератролом взаємодії між рецептором естрогену альфа, кавеоліном-1 і c-Src, у результаті чого прискорюється утворення оксиду азоту [28].

Ресвератрол гальмує проліферацію клітин гладеньких м'язів судин, що викликають різні мітогени. Антипроліферативний ефект на клітини гладеньких м'язів судин характерний для тетрамеру ресвератролу – вітаміну В і для птеростильбену, природного диметильованого еталону ресвератролу. За перорального прийому ресвератролу значно пригнічує гіперплазію інтими каротидної артерії щурів у разі пошкодження. Інтраперитонеальне введення ресвератролу також інгібує розвиток гіперплазії інтими каротидної артерії щурів за її пошкодження [43]. Встановлено, що ресвератрол не тільки пригнічує проліферацію клітин гладеньких м'язів, але й ремоделювання судин. У клітинах гладеньких м'язів аорти щурів ресвератрол понижуює експресію фактора росту пухлин 1 і синтез колагену. У людини в клітинах гладеньких м'язів судин ресвератрол пригнічував експресію матричних металопротеаз, що була викликана фактором некрозу пухлин альфа [44]. Ресвератрол попереджає виникнення жорсткості артерій, що регулюється впливом на SIRTUIN-1 [45]. Таке зменшення жорсткості судин завдяки підвищенню вмісту ендотеліальної NO, зниженню проявів оксидативного стресу є ще одним важливим молекулярним механізмом, який лежить в основі гіпотензивної дії ресвератролу [46–47].

Периваскулярну жирову тканину нині вважають важливим регулятором функції судин завдяки секреції багатьох вазоактивних речовин і виявленню важливості зв'язку між периваскулярною жировою тканиною й eNOS. У дослідках на вагітних мишах встановлено, що порушення NO-залежної вазодилатації не є результатом дисфункції ендотелію, а реалізується в периваскулярній жировій тканині. Дійсно, функція судин у вагітних мишей може нормалізуватися за рахунок фармакологічного впливу на взаємозв'язок цього типу тканини з eNOS. Ресвератрол справляє лікувальний вплив при дисфункції периваскулярної жирової тканини [48]. Викликана ацетилхоліном релаксація аорти

здорових щурів інгібується зміною функціонального стану периваскулярної жирової тканини за умови годування щурів фруктозою або дієти з високим вмістом жирів. Фруктоза та дієта з високим вмістом жирів викликає дисфункцію периваскулярної жирової тканини, що може змінитися в разі перорального лікування ресвератролом (20 мг/кг протягом 8 тижнів). Подібна дисфункція периваскулярної жирової тканини може бути викликана *in vitro* інкубацією периваскулярної жирової тканини з пальмітиновою кислотою. У цьому випадку для нормалізації функцій досліджуваної тканини достатньо додавання в інкубаційне середовище ресвератролу в концентрації 10 ммолей/л. Даному ефекту можна запобігти або інгібітором АМФ-активованої протеїнкінази сполукою С або нікотинамідом як інгібітором SIRT-1 [49].

Ресвератрол може здійснювати вазопротекторний вплив й завдяки здатності запобігати розвитку або зменшувати прояви окиснювального стресу через дію на антиоксидантний фактор транскрипції Nrf2 і посилення головних елементів антиоксидантної системи, враховуючи й оксигеназу-1 [50–52]. Антиоксидантна дія ресвератролу пов'язана з прямим впливом на вміст вільних радикалів, але більше доказів існує відносно його регуляторної дії на експресію генів антиоксидантних ферментів [52]. Ресвератрол може безпосередньо знижувати кількість гідроксильних супероксидних радикалів, що більше визначено саме в трансресвератролу [53]. У дійсності ресвератрол є потужним регулятором генів [54]. У концентрації 0,1 мкмоль/л ресвератрол показав себе як стимулюючий регулятор генів 27 і пригнічуючий регулятор генів 233 в ендотеліальних клітинах, отриманих з культури пупочної вени [55].

В експериментах на культурах клітин встановлено, що ресвератрол підвищує експресію антиоксидантних ферментів, включаючи NAD(P)H, хінон-оксидоредуктазу 1,  $\gamma$ -глутамінцистеїнсинтетазу, супероксиддисмутазу, глутатіонпероксидазу та каталазу [56]. Рес-



вератрол поліпшує мітохондріальний біогенез і таким чином зменшує утворення супероксиду [57]. SIRT-1 і Nrf2 відіграють важливу роль у регуляції експресії редокс генів ресвератролом. Ресвератрол стимулює СОД, каталазу, глутатіонпероксидазу, які необхідні SIRT-1. У той самий час Nrf2 пов'язаний з активацією ресвератролом ГТФ-циклогідролази, НАД-хінооксидредуктази,  $\gamma$ -глутамінцистеїнсинтази,  $\gamma$ -оксигенази 1 [58]. Вивчаючи додаткові механізми впливу ресвератролу на розвиток оксидативного стресу в клітинах гладеньких м'язів, встановили його двохфазну дію на експресію гена оксигенази-1. Так, у разі введення ресвератролу в низькій концентрації (1–10 мкмоль/л) спостерігалась індукція цього процесу, а у великій концентрації ( $\geq 20$  мкмоль/л) – зменшення [59]. Надалі показали, що ресвератрол у клітинах гладеньких м'язів щура та в міокарді викликав залежну від концентрації (1–30 мкмоль/л) регуляцію активності гена оксигенази-1, що в свою чергу регулювалася Nrf2 [60]. Додавання ресвератролу до культури клітин гладеньких м'язів щура в концентраціях 1–30 мкмоль/л призводить до значного підвищуючого впливу на активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази та НАД-хінооксидредуктази, вміст глутатіону [61]. Глутатіон-S-трансфераза та НАД-хінооксидаза є типовими ферментами, що відповідають за детоксикацію реактивних форм кисню та електрофільних ксенобіотиків. Стимуляція утворення клітинних антиоксидантів й антиоксидантних ферментів ресвератролом захищає клітини від оксидативного стресу та оксидант-викликаного цитотоксичності. Ресвератрол (0,1; 0,5; 1,10 мкмоль/л) не тільки пригнічує компоненти оксидативного стресу в разі інкубації ендотеліальних клітин аорти в середовищі з високою концентрацією глюкози (25 ммоль/л), але також відновлює активність диметиларгінін-диметиламіно-гідролази (DDAH), що пов'язано зі значною кількістю залишків цистеїну в активному центрі DDAH. *In vitro* встановили не тільки антиоксидантні властивості рес-

вератролу, але також його можливість підвищувати біодоступність NO в експерименті [62].

Лікування мишей ресвератролом на тлі попереднього впливу катехоламінів призводило до підвищення експресії захисного ядерного еритроїдного фактора 2 (Nrf2), ядерного фактора «каппа-В» (NF- $\kappa$ B) і зниження смерті тварин. Визначено координоване зниження проявів оксидативного стресу, вмісту реактивних форм кисню та зростання активності антиоксидантних ферментів [63]. За введення ресвератролу мишам, в яких викликали оксидативний стрес застосуванням ліполісахариду, встановлено зниження летальності тварин як результат блокади ліпідної пероксидації та підвищення активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази в міокарді й інших тканинах щурів) [52].

Кардіопротекторна дія ресвератролу в незначних дозах була встановлена в експериментальних і клінічних дослідженнях [17, 48, 64]. Кардіопротекторні ефекти ресвератролу були підтверджені завдяки вивченню впливу сполуки в першу чергу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, а також на енергетичний обмін і систему оксиду азоту, на експресію генів і нуклеїновий обмін у міокарді. Саме антиоксидантні властивості речовини відіграють важливу роль за ішемії-реперфузії – стані, що супроводжується посиленою продукцією активних форм кисню, відповідальних за пошкодження міокарда. Індукція антиоксидантних захисних механізмів ресвератролом пов'язана з пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів й активацією механізмів антиоксидантного захисту [48].

Кардіопротекторну дію ресвератролу проявляв як за умов ішемії міокарда, так і за серцевої недостатності. За експериментального інфаркту міокарда він зменшує порушення скоротливості міокарда, що зазвичай спостерігаються в разі ішемії – реперфузії [65]. Встановлено, що ресвератрол в умовах ішемії – реперфузії сприяє виживанню тканин міокарда шляхом активації Akt і BCL-2,

зменшує розмір інфаркту та виникнення аритмій [66]. Введення ресвератролу після обширного інфаркту міокарда сприяло підтримці скоротливої здатності серця завдяки активації й АМР-кінази [67].

Ресвератрол крім антиоксидантного впливу на міокард має також ендотеліопротекторний вплив, що є одним з механізмів кардіотропної дії. При цьому включаються всі головні патохімічні ланки – активується АМРК, ендотеліальна NO-синтаза, фактор росту ендотелію судин (VEG<sup>+</sup>). [17]. У зв'язку з тим, що за ішемічних пошкоджень міокарда часто виявляють не тільки прояви оксидативного, але й нітрозуючого стресу, важливим стало підтвердження позитивного впливу ресвератролу на обмін оксиду азоту.

Реалізації кардіопротекторної дії ресвератролу сприяє його антитромбоцитарний вплив. Призначення ресвератролу хворим, що перенесли інфаркт міокарда, сприяло не тільки поліпшенню систолічної функції серця, покращанню функціонального стану ендотелію та зниженню холестерину ЛПНЩ у крові, але також викликало зниження агрегації тромбоцитів. Результати робіт щодо впливу ресвератролу на біохімічні та функціональні показники активності серцево-судинної системи свідчать про доцільність включення ресвератролу в терапію хворих, що перенесли інфаркт міокарда з метою вторинної профілактики, та в терапію пацієнтів з сильною стенокардією. Важливо відмітити, що за умов розвитку серцевої недостатності ресвератрол здатен знижувати рівень мозкового натрійуретичного пептиду, поліпшувати діастолічну функцію лівого шлуночка, функцію ендотелію [68].

У кардіологічній клініці рекомендують приймати натуральний комплекс ресверазин, особливо пацієнтам з порушеннями ліпідного, вуглеводного обміну, надлишковою масою тіла, ожирінням, метаболічним синдромом [69]. Застосування ресвератролу в комплексній фармакотерапії пацієнтів з серцево-судинною патологією може посилити ефективність стандартних підходів.

Здатність ресвератролу нормалізувати функціонування клітин за умов окисного стресу, викликаного гіперглікемією, уже згадували в цьому огляді. Тож буде доцільним коротко розглянути вплив сполуки на інші параметри метаболізму за цукрового діабету II типу, адже зв'язок глюкозоліпотоксичності та розвитку серцево-судинних захворювань не викликає сумнівів. Ресвератрол знижує рівень глюкози в разі гіперглікемії, нормалізує глюкозотолерантність, концентрацію глікованого гемоглобіну, знижує інсулінорезистентність [3].

Вплив ресвератролу на вміст глюкози в крові пов'язують з дією на мікробіоту кишковика, що продемонстровано на мишах з ожирінням [70]. Трансплантація фекальних мікробіотів, отриманих від лікованих ресвератролом здорових мишей, покращує гомеостаз глюкози в мишей з ожирінням і знижує загальний кров'яний тиск, тиск у лівому шлуночку серця та його масу в мишей з гіпертензією, викликану ангіотензином II [71].

Загалом ресвератрол позитивно впливає на ліпідний профіль за умов цукрового діабету II типу. У доклінічних дослідженнях встановлено, що гіполіпідемічна дія ресвератролу пов'язана зі зниженням у плазмі рівня тригліцеридів, ЛПНЩ, а також підвищенням вмісту холестерину ЛПВЩ. Антиоксидантні властивості ресвератролу призводять до зменшення окиснення ЛПНЩ, які беруть участь в атерогенезі [72], гіпертензії та викликаному дієтою метаболічному синдромі. Відома здатність ресвератролу знижувати вміст ЛПНЩ у плазмі крові, що доповнює результати досліджень його сприятливого впливу на серце. У разі призначення ресвератролу хворим з інсулінонезалежним діабетом II типу констатували пониження рівня ЛПНЩ, а також вмісту тригліцеридів у крові хворих на цукровий діабет II типу й у здорових чоловіків, що палять [73–74].

Ресвератрол може підвищити вплив статинів на активність 3-гідрокси-3-метилурацил-КоА-редуктази (ГМГКоА-редуктази) і підвищити експресію рецепторів ЛПНЩ у гепатоцитах, що

веде до пониження рівня ЛПНЩ у крові [75].

Ресвератрол може впливати на адгезію імунних клітин до внутрішньої поверхні судин. Хоча лейкоцити не є постійними клітинами в стінці судин, вони відіграють роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. Активація ендотеліальних клітин підвищує адгезію молекул до їхньої поверхні й веде до клітинної взаємодії та інфільтрації імунних клітин у судинну стінку. Ресвератрол модулює функцію імунних клітин, включаючи CD 4/CD 8, натурального кілеру (NK) клітин, поліморфонуклеарних лейкоцитів і моноцитів. Ресвератрол попереджає взаємодію між клітинами імунної системи й ендотелію, запобігаючи інфільтрації імунних клітин у судинну стінку та зменшуючи запалення в ній [76]. З іншого боку, ресвератрол гальмує експресію й активність зв'язку рецепторів з лейкоцитами, наприклад, із моноцитами. Ресвератрол також знижує експресію молекул адгезії до ендотеліальних клітин. *In vivo* встановлено пониження інфільтрації та поліпшення течії запалення в судинах під впливом ресвератролу [48].

Протизапальна дія ресвератролу реалізується завдяки впливу на декілька механізмів. Завдяки активації сиртуїну-1 (III класу гістонів деацетилази, ендотеліальної NOS), Nrf2 (понижує експресію молекул адгезії CAM-1, VCAM-1) та елементу антиоксидантної відповіді (ARE), пониження фактора некрозу пухлин TNF-альфа. Реалізації протизапального ефекту також сприяє його здатність протидіяти утворенню пінистих клітин завдяки інгібіції експресії НАДФН-оксидази-1 і створенню моноцитарного хемотоксичного протеїну-1 у макрофагах. Протизапальна дія також реалізується завдяки пригніченню ресвератролом продукції прозапального цитокіну в кардіоміоцитах та інгібіції міграції й проліферації клітин гладеньких м'язів судин [77–78]. Протизапальну дію пов'язують з інгібіцією циклооксигенази-1, 2, ліпооксигенази та зниженням вмісту прозапальних цитокінів [79].

У зв'язку з низькою біодоступністю за перорального введення ресвератролу

локальне призначення може стати очікуваним методом, що поліпшить ефективність сполуки *in vivo*. Ресвератролом покривають стент, що зменшує стеноз каротидної артерії щура на 65 % [80]. В експериментах на щурах за проведення ангіопластики каротидного синусу призначали ресвератрол у вигляді гелю навколо пошкодженої артерії. Подібне застосування ресвератролу значною мірою запобігло впливу патогенетичних факторів, що ведуть до рестенозу. Цими дослідженнями була визначена антипроліферативна дія ресвератролу. У післяопераційному періоді ресвератрол відновлював ендотелій без проведення реконструктивного ремоделювання. Це були надійні переваги застосування ресвератролу для покриття стентів з метою попередження рестенозів [81].

Низька біодоступність ресвератролу є підґрунтям для його включення до складу топічних засобів. Здатність впливати на естрогенні рецептори сприяє створенню вагінального гелю з ресвератролом, який буде полегшувати проведення корекції вікового дефіциту естрогенів [82]. Нині з цією метою виготовляють гелі, що містять гормональні препарати, які, у свою чергу, не є небезпечними для діяльності життєво важливих органів через абсорбцію з місця застосування. Отримані лікарські топічні форми з ресвератролом можуть мати специфічну цілеспрямовану дію з меншим несприятливим впливом на організм, у тому числі й на серцево-судинну систему.

## Висновок

Таким чином, вплив ресвератролу на серцево-судинну систему полягає в підвищенні продукції NO, зниженні синтезу ендотеліну-1, проявів окиснювального стресу, запобіганні проліферації клітин гладеньких м'язів, ремоделюванні судин і посиленні жорсткості артерій. Крім того, ресвератрол знижує інфільтрацію імунних клітин у судинну стінку та зменшує запалення судинної стінки. Ресвератрол має значну біологічну активність та може застосовуватися не тільки як кардіопротекторний, але й як протизапальний, антидіабетичний, нейротропний, протипухлинний засіб.

1. Фармакологічне обґрунтування розробки нових лікарських препаратів на основі ресвератролу. Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, О. А. Стрига, О. І. Рубан. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4, № 1. С. 21–30.
2. Renaud S., de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992. V. 339, № 8808. P. 1523–1526. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91277-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91277-f).
3. Соколова Л. К., Пушкарев В. М. Перспективы использования ресвератрола для лечения сахарного диабета и его осложнений. *Международный эндокринологический журнал*. 2018. Т. 14, № 8. С. 761–768.
4. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. K. T. Howitz, K. J. Bitterman, H. Y. Cohen et al. *Nature*. 2003. V. 425, № 6954. P. 191–196.
5. Resveratrol. E. Tellone, A. Galtieri, A. Russo et al. *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. 2019. V. 2. P. 107–110.
6. Insights into the properties of the two enantiomers of trans- $\delta$ -viniferin, a resveratrol derivative: Antioxidant activity, biochemical and molecular modeling studies of its interactions with hemoglobin. S. Ficarra, E. Tellone, D. Pirolli et al. *Molecular Biosystems*. V. 12, № 4. P. 1276–1286.
7. Bhullar K. S., Hubbard B. P. Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015. V. 1852, № 6. P. 1209–1218.
8. Free radical reaction products and antioxidant capacity in beating heart coronary artery surgery compared to conventional bypass. A. Gonenc, A. Hacısevki, H. R. Griffiths et al. *Biochemistry (Moscow)*. 2011. V. 76, № 6. P. 677–685.
9. Лысенко В. И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований). *Медицина неотложных состояний*. 2020. Т. 16, № 1. С. 24–35.
10. Truong V. L., Jun M., Jeong W. S. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors*. 2018. V. 44, № 1. P. 36–49.
11. Breuss J. M., Atanasov A. G., Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *International journal of molecular sciences*. 2019. V. 20, № 7. P. 1523.
12. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. S. Seyyedehbrahimi, H. Khodabandehloo, E. N. Esfahani, R. Meshkani. *Acta diabetologica*. 2018. V. 55, № 4. P. 341–353.
13. Bioavailability and safety study of resveratrol 500 mg tablets in healthy male and female volunteers. C. Sergides, M. Chirilă, L. Silvestro et al. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016. V. 11, № 1. P. 164–170.
14. Li H., Xia N., Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric oxide*. 2012. V. 26, № 2. P. 102–110.
15. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. V. W. Dolinsky, S. Chakrabarti, T. J. Pereira et al. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2013. V. 1832, № 10. P. 1723–1733.
16. Gordish K. L., Beierwaltes W. H. Resveratrol induces acute endothelium-dependent renal vasodilation mediated through nitric oxide and reactive oxygen species scavenging. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2014. V. 306, № 5. P. F542–F550.
17. Zordoky B. N., Robertson I. M., Dyck J. R. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015. V. 1852, № 6. P. 1155–1177.
18. Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating NO metabolism. A. Carrizzo, A. Puca, A. Damato et al. *Hypertension*. 2013. V. 62, № 2. P. 359–366.
19. Zhao Y. Z., Vanhoutte P. M., Leung S. W. S. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. 2015. V. 129. P. 83–94.
20. 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. V. 106, № 13. P. 1652–1658.
21. A blend of polyphenolic compounds explains the stimulatory effect of red wine on human endothelial NO synthase. T. Wallerath, H. Li, U. Gödtel-Ambrust et al. *Nitric oxide*. 2005. V. 12, № 2. P. 97–104.
22. Resveratrol induces mitochondrial biogenesis in endothelial cells. A. Csizsar, N. Labinskyy, J. T. Pinto et al. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009. V. 297, № 1. P. H13–H20.
23. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Q. J. Zhang, Z. Wang, H. Z. Chen et al. *Cardiovascular research*. 2008. V. 80, № 2. P. 191–199.
24. Role of SIRT1 and FOXO factors in eNOS transcriptional activation by resveratrol. N. Xia, S. Strand, F. Schluter et al. *Nitric Oxide*. 2013. V. 32. P. 29–35.



25. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2010. V. 459, № 6. P. 793–806.
26. Heiss E., M Dirsch V. Regulation of eNOS enzyme activity by posttranslational modification. *Current pharmaceutical design*. 2014. V. 20, №22. P. 3503–3513.
27. Resveratrol and estradiol rapidly activate MAPK signaling through estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in endothelial cells. C. M. Klinge, K. A. Blankenship, K. E. Risinger et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2005. V. 280, № 9. P. 7460–7468.
28. Resveratrol stimulates nitric oxide production by increasing estrogen receptor  $\alpha$ -Src-caveolin-1 interaction and phosphorylation in human umbilical vein endothelial cells. C. M. Klinge, N. S. Wickramasinghe, M. M. Ivanova, S. M. Dougherty. *The FASEB Journal*. 2008. V. 22, № 7. P. 2185–2197.
29. SIRT1 regulates oxidant- and cigarette smoke-induced eNOS acetylation in endothelial cells: role of resveratrol. G. Arunachalam, H. Yao, I. K. Sundar et al. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010. V. 393, № 1. P. 66–72.
30. Maas R., Böger R., Lüneburg N. ADMA and the role of the genes: lessons from genetically modified animals and human gene polymorphisms. *Pharmacological research*. 2009. V. 60, № 6. P. 475–480.
31. Piceatannol is more effective than resveratrol in restoring endothelial cell dimethylarginine dimethylaminohydrolase expression and activity after high-glucose oxidative stress. M. Frombaum, P. Therond, R. Djelidi et al. *Free radical research*. 2011. V. 45, № 3. P. 293–302.
32. Resveratrol ameliorates high-glucose-induced hyperpermeability mediated by caveolae via VEGF/KDR pathway. C. Tian, R. Zhang, X. Ye et al. *Genes & nutrition*. 2013. V. 8, № 2. P. 231–239.
33. Strategic targets to induce neovascularization by resveratrol in hypercholesterolemic rat myocardium: role of caveolin-1, endothelial nitric oxide synthase, hemeoxygenase-1, and vascular endothelial growth factor. S. V. Penumathsa, S. Koneru, S. M. Samuel et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008. V. 45, № 7. P. 1027–1034.
34. Resveratrol enhances GLUT-4 translocation to the caveolar lipid raft fractions through AMPK/Akt/eNOS signalling pathway in diabetic myocardium. S. V. Penumathsa, M. Thirunavukkarasu, L. Zhan et al. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008. V. 12, № 6a. P. 2350–2361.
35. Li H., Förstermann U. Pharmacological prevention of eNOS uncoupling. *Current pharmaceutical design*. 2014. V. 20, № 22. P. 3595–3606.
36. Li H., Förstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease. *Current opinion in pharmacology*. 2013. V. 13, № 2. P. 161–167.
37. Resveratrol prevents AngII-induced hypertension via AMPK activation and RhoA/ROCK suppression in mice. X. Cao, T. Luo, X. Luo, Z. Tang. *Hypertension Research*. 2014. V. 37, № 9. P. 803–810.
38. SIRT1, a longevity gene, downregulates angiotensin II type 1 receptor expression in vascular smooth muscle cells. R. Miyazaki, T. Ichiki, T. Hashimoto et al. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008. V. 28, № 7. P. 1263–1269.
39. Effects of resveratrol on the renin-angiotensin system in the aging kidney. I. Jang, E. N. Kim, J. H. Lim et al. *Nutrients*. 2018. V. 10, № 11. P. 1741.
40. The protective effect of resveratrol on vascular aging by modulation of the renin-angiotensin system. E. N. Kim, M. Y. Kim, J. H. Lim et al. *Atherosclerosis*. 2018. V. 270. P. 123–131.
41. Effect of red wine and wine polyphenol resveratrol on endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. J. G. Zou, Z. R. Wang, Y. Z. Huang et al. *International Journal of Molecular Medicine*. 2003. V. 11, № 3. P. 317–320.
42. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. B. D. Gehm, J. M. McAndrews, P.Y. Chien, J. L. Jameson. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94, № 25. P. 14138–14143.
43. Resveratrol and quercetin interact to inhibit neointimal hyperplasia in mice with a carotid injury. A. R. Khandelwal, V. Y. Hebert, J. J. Kleinedler et al. *The Journal of nutrition*. 2012. V. 142, № 8. P. 1487–1494.
44. Lee B., Moon S. K. Resveratrol Inhibits TNF- $\alpha$ -Induced Proliferation and Matrix Metalloproteinase Expression in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *The Journal of nutrition*. 2005. V. 135, № 12. P. 2767–2773.
45. Vascular smooth muscle sirtuin-1 protects against diet-induced aortic stiffness. J. L. Fry, L. Al Sayah, R. M. Weisbrod et al. *Hypertension*. 2016. V. 68, № 3. P. 775–784.
46. Resveratrol Ameliorates Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. H. Imamura, T. Yamaguchi, D. Nagayama et al. *Int Heart J*. 2017. V. 58, № 4. P. 577–583. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-373>.
47. The Effects of Resveratrol in Patients with Cardiovascular Disease and Heart Failure: A Narrative Review. G. Dyck, P. Raj, S. Zieroth et al. *International journal of molecular sciences*. 2019. V. 20, № 4. P. 904.
48. Smoliga J. M., Baur J. A., Hausenblas H. A. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. *Molecular nutrition & food research*. 2011. V. 55, № 8. P. 1129–1141.

49. Pharmacological activation of AMPK ameliorates perivascular adipose/endothelial dysfunction in a manner interdependent on AMPK and SIRT1. Y. Sun, J. Li, N. Xiao et al. *Pharmacol. Res.* 2014. V. 89. P. 19–28.
50. Martínez J., Moreno J. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. *Biochem. Pharmacol.* 2000. V. 59, № 7. P. 865–870.
51. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. S. Leonard, C. Xia, B. Jiang et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V. 309, № 4. P. 1017–1026.
52. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. N. Xia, A. Daiber, U. Förstermann, H. Li. *British journal of pharmacology.* 2017. V. 174, № 12. P. 1633–1646.
53. Radical-induced oxidation of trans-resveratrol. L. Camont, F. Collin, M. Couturier et al. *Biochimie.* 2012. V. 94, № 3. P. 741–747.
54. Xia N., Forstermann U., Li H. Resveratrol as a gene regulator in the vasculature. *Current pharmaceutical biotechnology.* 2014. V. 15, № 4. P. 401–408.
55. Nicholson S. K., Tucker G. A., Brameld J. M. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2008. V. 67, № 1. P. 42–47.
56. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). G. Spanier, H. Xu, N. Xia et al. *J Physiol Pharmacol.* 2009. V. 60, Suppl. 4. P. 111–116.
57. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells. Z. Ungvari, N. Labinskyy, P. Mukhopadhyay et al. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2009. V. 297, № 5. P. H1876–H1881.
58. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. Z. Ungvari, Z. Bagi, A. Feher et al. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2010. V. 299, № 1. P. H18–H24.
59. Mechanism of concentration-dependent induction of heme oxygenase-1 by resveratrol in human aortic smooth muscle cells. S. H. Juan, T. H. Cheng, H. C. Lin et al. *Biochemical pharmacology.* 2005. V. 69, № 1. P. 41–48.
60. Inhibition of neointimal formation by trans-resveratrol: Role of phosphatidylinositol 3-kinase-dependent Nrf2 activation in heme oxygenase-1 induction. J. W. Kim, S. C. Lim, M. Y. Lee et al. *Molecular nutrition & food research.* 2010. V. 54, № 10. P. 1497–1505.
61. Li Y., Cao Z., Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacological Research.* 2006. V. 53, № 1. P. 6–15.
62. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases. M. Frombaum, S. Le Clanche, D. Bonnefont-Rousselot, D. Borderie. *Biochimie.* 2012. V. 94, № 2. P. 269–276.
63. Resveratrol and fish oil reduce catecholamine-induced mortality in obese rats: role of oxidative stress in the myocardium and aorta. P. R. Avila, S. O. Marques, T. F. Luciano et al. *British journal of nutrition.* 2013. V. 110, № 9. P. 1580–1590.
64. Cottart C. H., Nivet-Antoine V., Beaudoux J. L. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Molecular nutrition & food research.* 2011. V. 58, № 1. P. 7–21.
65. Potential of resveratrol in the treatment of heart failure. P. Raj, X. L. Louis, S. J. Thandapilly et al. *Life sciences.* 2014. V. 95, № 2. P. 63–71.
66. Resveratrol attenuates ischemia/reperfusion injury in neonatal cardiomyocytes and its underlying mechanism. S. Sheth, R. X. Wu, L. Zhao et al. *PLoS one.* 2012. V. 7, № 12. P. 151–223.
67. 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. *The American journal of pathology.* 2013. V. 182, № 3. P. 701–713.
68. Cardioprotection by resveratrol: a human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. Magyar K., Halmosi R., Palfi A. et al. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012. V. 50, № 3. P. 179–187.
69. Кушнір С. М. Ефективність компонентів натурального комплексу Ресверазин/Resverasin® у кардіологічній практиці (огляд міжнародної доказової бази). *Практикуючий лікар.* 2017. № 3. С. 29–36.
70. Resveratrol increases glucose induced GLP-1 secretion in mice: a mechanism which contributes to the glycemic control. T. M. A. Dao, A. Waget, P. Klopp et al. *PLoS One.* 2011. V. 6. e20700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020700>.
71. Fecal transplant from resveratrol-fed donors improves glycaemia and cardiovascular features of the metabolic syndrome in mice. T. T. Kim, N. Parajuli, M. M. Sung et al. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2018. V. 315, № 4. P. E511–E519.
72. Li H., Forstermann U. Prevention of atherosclerosis by interference with the vascular nitric oxide system. *Current pharmaceutical design.* 2009. V. 15, № 27. P. 3133–3145.

73. Bhatt J. K., Thomas S., Nanjan M. J. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition research*. 2012. V. 32, № 7. P. 537–541.
74. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. S. Bo, G. Ciccone, A. Castiglione et al. *Current medicinal chemistry*. 2013. V. 20, № 10. P. 1323–1331.
75. Resveratrol increases the expression and activity of the low density lipoprotein receptor in hepatocytes by the proteolytic activation of the sterol regulatory element-binding proteins. T. Yashiro, M. Nanmoku, M. Shimizu et al. *Atherosclerosis*. 2012. V. 220, № 2. P. 369–374.
76. Resveratrol and vascular function. H. Li, N. Xia, S. Hasselwander, A. Daiber. *International journal of molecular sciences*. 2019. V. 20, № 9. P. 2155.
77. Resveratrol alleviates endotoxin-induced myocardial toxicity via the Nrf2 transcription factor. E. Hao, F. Lang, Y. Chen et al. *PLoS one*. 2013. V. 8, № 7. P. e69452.
78. Resveratrol inhibits glucose-induced migration of vascular smooth muscle cells mediated by focal adhesion kinase. Y. C. Lin, L. H. Chen, T. Varadharajan et al. *Molecular nutrition & food research*. 2014. V. 58, № 7. P. 1389–1401.
79. Das S., Das D. K. Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*. 2007. V. 6, № 3. P. 168–173.
80. Novel nanocomposite stent coating releasing resveratrol and quercetin reduces neointimal hyperplasia and promotes re-endothelialization. J. J. Kleinedler J. D., Foley, E. A. Orchard, T. R. Dugas. *Journal of controlled release*. 2012. V. 159, № 1. P. 27–33.
81. Restenosis Inhibition and Re-differentiation of TGFβ/Smad3-activated Smooth Muscle Cells by Resveratrol. Y. Zhu, T. Takayama, B. Wang et al. *Scientific reports*. 2017. V. 7, № 1. P. 1–17.
82. Розлади жіночого здоров'я внаслідок вікового дефіциту естрогенів та їх корекція (огляд літератури). Г. В. Зайченко, О. С. Сініцина, Н. О. Карпенко та ін. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2019. Т.2 5, № 2. С. 211–221.

**I. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, Н. В. Савченко, О. А. Стрига**  
**Механізми кардіо- та вазопротекторної дії ресвератролу**

У статті наведено огляд сучасних даних щодо механізмів реалізації кардіо- та вазопротекторної дії ресвератролу. Наведені результати експериментальних і клінічних досліджень, що підтверджують можливість включення ресвератролу в фармакотерапію серцево-судинних захворювань. Вплив ресвератролу на серцево-судинну систему полягає в підвищенні продукції NO, зниженні синтезу ендотеліну-1, проявів оксидативного стресу, запобіганні проліферації клітин гладеньких м'язів, ремоделюванні судин та посиленні жорсткості артерій. Крім того, ресвератрол знижує інфільтрацію імунних клітин у судинну стінку та зменшує запалення судинної стінки. Ресвератрол має значну біологічну активність та може застосовуватися не тільки як кардіопротекторний, але й як протизапальний, антидіабетичний, нейротропний, протипухлинний засіб.

*Ключові слова: ресвератрол, кардіопротекція, вазопротекція, механізм дії*

**A. B. Zaychenko, N. A. Gorchakova, N. V. Savchenko, E. A. Striga**  
**Механизмы кардио- и вазопротекторного действия ресвератрола**

В статье представлен обзор современных данных относительно механизмов реализации кардио- и вазопротекторного действия ресвератрола. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, которые подтверждают возможность включения ресвератрола в фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние ресвератрола на сердечно-сосудистую систему заключается в повышении продукции NO, уменьшении синтеза эндотелина-1, проявлении оксидативного стресса, предупреждении пролиферации гладкомышечных клеток, ремоделировании сосудов. Кроме того, ресвератрол уменьшает инфильтрацию иммунных клеток в сосудистую стенку и уменьшает воспаление сосудистой стенки. Ресвератрол характеризуется значительной биологической активностью и может использоваться не только как кардиопротекторное, но и как противоспалительное, антидиабетическое, нейротропное, противоопухолевое средство.

*Ключевые слова: ресвератрол, кардиопротекция, вазопротекция, механизм действия*

**G. V. Zaychenko, N. O. Gorchakova, N. V. Savchenko, O. A. Striga**  
**Mechanisms of cardio- and vasculoprotective resveratrol action**

The manuscript provides an overview of contemporary data dealing with resveratrol action.

Resveratrol is trans-3,5,4'-trihydroxystilbene and is contained in grapes, cherries, berries, peanuts, pines, plums, some herbs. Its structure consists of two aromatic rings, connecting by methylene double bonds that is the part of resorcinol, from that resveratrol has obtained its name. Resveratrol is produced in plants by the enzyme stilbene synthase in the case of infections or mechanical damages. Resveratrol is present in cis- and trans isomer forms. Trans form of resveratrol is predominant and more stable. There are

---

---

some special targets to resveratrol. Resveratrol activates sirtuin-1 (SIRT-1). Sirtuins are a family of deacetylase enzymes. Other resveratrol targets include nuclear factor erythroid 2-reductase factor 2 (Nrf2) and factor of transcription nuclear factor kappa B (NFkB), AMP-activated protein kinase (AMPK). Resveratrol acts on NAD content that is connected with phosphodiesterase activity. Resveratrol reduces the oxidative load through suppressing NADPH oxidase mediated production of ROS. Resveratrol suppresses oxidation of human low-density lipoproteins as well as reduces lipid peroxidation. Resveratrol activates antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, glutathione-S-transferase in rat myocardium and aorta. One potential cardioprotective mechanism of resveratrol action is the inhibition of low-density lipoproteins oxidation. The beneficial properties of the phenolic compounds in grapes and vine have been extremely studied after the discovery of the phenomena «French Paradox». Vasculoprotective benefits of resveratrol enclose an increase in formation of the vasculoprotective nitric oxide. Such effect was studied in human umbilical vein endothelial cells. Resveratrol induced the expression of endothelial nitric oxide synthase thus leading to an increased NO synthesis. These effects of resveratrol on endothelial cells are fostered by the activation of estrogen receptor and nitrogen-activated protein kinase signaling and additionally mediated by SIRT 1 and the transcription factors FOXO 1 and FOXO 3. The enhancement of eNOS synthesis and NO production was facilitated endothelial cells activity and was connected with interaction with estrogen receptors and peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). Resveratrol also suppressed the expression of vasculoprotective transcription factor Kruppel-like factor 2 via SIRT-1 activation. These alterations were accompanied by diminution of endothelin-1 and increase of NO synthesis and of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the heart of experimental rats. Vasoprotective effects of resveratrol are connected with anti-inflammatory action that is realized by lipoxygenase, cyclooxygenase-1, cyclooxygenase 2 inhibition. Antihypertensive effects of resveratrol have been observed in several animal models and were connected with increase of endothelial NO production decrease of endothelin-1 synthesis, reduce vascular oxidative stress and prevention of smooth muscles proliferation, vascular remodeling and arterial stiffness. Cardioprotective action of resveratrol is connected with its antioxidant, hypolipidemic, anti-inflammatory action.

Resveratrol has low bioavailability that's why it is recommended in topic drugs for use. In cardiologic pharmacotherapy the natural complex resverazine consisting of resveratrol is proposed for the treatment of patients with lipid, carbohydrate metabolism disturbances, in the cases of obesity, metabolic syndrome.

*Key words: resveratrol, cardioprotection, vasoprotection, mechanism of action*

---

Надійшла: 3 червня 2020 р.

Прийнята до друку: 31 серпня 2020 р.

**Контактна особа:** Зайченко Ганна Володимирівна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 34, просп. Перемоги, м. Київ, 03057. Електронна пошта: anna.zajchenko@gmail.com