



КАРДИО- И ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛИФЕНОЛОВ

Ж.С. ЛЕСОВАЯ
М.В. ПОКРОВСКИЙ

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: zhannaesovaya@yandex.ru

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями показано, что повышенное потребление с пищей овощей и фруктов, богатых полифенольными соединениями, приводит к достоверному снижению преждевременной смертности от ряда заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и онкологических. Вместе с тем, четкие доказательные механизмы, объясняющие данное утверждение, остаются невыясненными. Свидетельством того являются эпидемиологические исследования с разноречивыми результатами.

Ключевые слова: полифенолы, флавоноиды, катехины, эндотелий сосудов.

В настоящее время ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире становятся кардиометаболические расстройства. Негативные привычки, неправильное питание, малоподвижный образ жизни способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [20].

Целью данного обзора явилось обобщение последних исследований в области кардио- и эндотелиопротективных свойств различных групп полифенолов, содержащихся в пищевых продуктах, их биодоступности, механизма действия, а также перспективности их применения в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС).

Многочисленные исследования показывают связь средиземноморской диеты с долголетием и высоким уровнем качества жизни. Действительно, благодаря обилию фруктов и овощей, умеренному потреблению вина средиземноморская диета обеспечивает поступление в организм большого количества полифенолов, предположительно необходимых биологически активных соединений, которые могут оказывать благотворное влияние на организм, в частности, на сердечно-сосудистую систему. Было установлено, что богатые полифенолами пищевые источники, такие как виноград-производные продукты, какао, чай, уменьшают среднее артериальное давление у больных с артериальной гипертензией [3, 5, 14, 21].

Ряд исследований доказывает, что употребление красного вина, содержащего большое количество полифенолов, вызывает стойкое улучшение функции эндотелия [7, 12].

Многочисленные исследования, проведенные за последние десять лет, подтверждают благотворное влияние полифенолов на здоровье, особенно на сердечно-сосудистую систему, в основном благодаря своим антиоксидантным свойствам [1, 4, 8, 12, 21].

Данные соединения обладают также сосудорасширяющим эффектом, могут улучшать липидный обмен и снижать уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Они проявляют противовоспалительный эффект, могут изменять пути апоптоза клеток в эндотелии сосудов [15].

Последние патенты, касающиеся полифенолов винограда, отражают тенденцию к использованию натуральных биологически активных веществ (БАВ), с минимальным использованием тяжелых процессов их извлечения и органических растворителей. Использование натуральных растительных БАВ в клинических испытаниях самостоятельно или совместно с синтетическими препаратами получает все более широкое распространение [3].

Одной из важных задач многочисленных современных исследований является объяснение механизма защитного действия полифенолов на сосудистую стенку [1, 2, 4, 5, 9, 12, 14, 15, 18, 21, 22].

Так, один из механизмов благотворного влияния богатых полифенолами натуральных продуктов связан с их прямым воздействием на кровеносные сосуды, в частности, на эндотелиальные клетки.

Действительно, было показано, что полифенолы чая, винограда, ягод активируют эндотелиальные клетки, продуцирующие вазопротективные факторы, что проявляется в увеличении концентрации оксида азота (NO) в плазме и уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [8, 16, 17].

Экспериментальные и клинические исследования также доказывают, что постоянное потребление богатых полифенолами натуральных продуктов способно улучшить

эндотелиальную дисфункцию и за счет уменьшения окислительного стресса, связанного с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как гипертония [17].

Ежедневное потребление очищенной вытяжки антоцианов из кожицы красного винограда повышало общую концентрацию антиоксидантов в сыворотке крови крыс как в нормальных физиологических условиях, так и во время индукции окислительного стресса [10].

Некоторые исследования показывают, что экстракт винограда оказывает защитное действие на миокард при экспериментальных реперфузионных аритмиях, которые остаются одной из важных причин внезапной смерти [9, 13, 24].

Виноградные экстракты обладают мощным антиоксидантным свойствами *in vitro*. Но существует ряд исследований, свидетельствующих о том, что антиоксидантные свойства экстракта винограда проявляются неодинаково в условиях *in vitro* и *in vivo* [6, 22].

Так, в одном из экспериментов изучалось взаимодействие супероксид аниона с четырьмя различными полифенолами красного вина и этанолом. Скорости реакции были определены при 37°C и pH 7,4 с использованием методов конкурентных спиновых ловушек и электронной парамагнитной резонансной спектроскопии (ЭПР). Было установлено, что полифенолы могут оказывать эффект, только если содержание определенного чистого вещества достигает достаточно высокой концентрации в плазме крови. В концентрациях же, обнаруживающихся *in vivo*, «захват» супероксида полифенолами и этанолом является незначительным. Кроме того, инкубирование культивируемых клеток эндотелия с катехином, эпикатехином, галловой кислотой, кверцетином (5 мкмоль/л) или этанолом 0.05% (v/v) не вызывает существенного увеличения производства NO этими клетками. Таким образом, наблюдаемые антиатерогенные свойства флавоноидов, должно быть, вызваны и другим механизмом, помимо прямого «захвата» супероксид аниона и влияния на производство эндотелием NO [6].

Другим предметом широкого изучения являются полифенольные соединения чая [1, 11, 14, 18, 19, 21, 23].

Эпидемиологические исследования представляют убедительные данные о том, что потребление зеленого чая является компонентом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [11, 14, 21].

Ряд проведенных исследований имели целью определение конкретных компонентов флавоноид-содержащих напитков, обуславливающих эндотелиопротективные эффекты. Так, флавоноиды, содержащиеся в чае, могут быть разделены на два подкласса, флаван-3-олы (катехины) и флавонолы. Флаван-3-олы существуют в виде мономерных и полимерных форм. Мономеры флаван-3-олов, найденные в зеленом чае, включают, эпикатехин (ЭК), эпигаллокатехин (ЭГК), эпикатехингаллат (ЭКГ), и эпигаллокатехин галлат (ЭГКГ), тогда как полимерные формы включают теафлавины и теарубигины. Наиболее обильно содержание в чае флавонолов, включая кверцетин и кемпферол [1].

Так, изучение эндотелиопротективных эффектов эпикатехина (ЭК) выявило улучшение поток-опосредованной дилатации плечевой артерии и микроциркуляции на пальце, продолжительность которого наблюдалась в течение четырех часов после приема чистого ЭК [18].

Аналогичные результаты наблюдались также при применении ЭГКГ. Кроме того, в соответствии с результатами измерений концентрации ЭГКГ в плазме крови эффект не сохранялся в следующие две недели применения ЭГКГ дважды в день. Напротив, при применении чая эндотелиопротективный эффект наблюдался более продолжительно. Предположительно, более пролонгированное действие чая в сравнении с чистым ЭГКГ обусловлено за счет других компонентов чая [23].

Результаты других контролируемых исследований, проведенных у 340 испытуемых с документированным инфарктом миокарда, и 340 лиц контрольной группы показали, что в группе пациентов, употребляющих больше одной чашки чая в день, снижение риска сердечно-сосудистой патологии составило 44%. Потребление кофе не выявило достоверного снижения риска данных заболеваний [19].

Исследования механизма действия полифенолов чая показывают, что пигменты чая существенно тормозят окисление ЛПНП, индуцированное Cu^{2+} , Fe^{2+} в эксперименте *in vitro*. Исследования *in vivo*, показали, что чай может предотвратить свертывание крови, способствуя растворению фибриногена, препятствует агрегации тромбоцитов, снижает уровень эндотелина, защищает ЛПНП-индуцированные повреждения в клетках эндотелия, и предотвращает атеросклероз коронарных артерий [4, 5].

Для определения молекулярного механизма регулирования гена ингибитора активатора плазминогена I-1 (PAI-1) полифенолами зеленого чая (ПЗЧ) эндотелиальные клетки аорты крупного рогатого скота инкубировались с ПЗЧ. PAI-1, как известно, играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз и гипертония.



Повышенное содержание PAI-1 в плазме крови было определено при атеросклеротических поражениях сосудов, а также при ишемической болезни сердца. Экспрессия PAI-1 оценивалась методом иммуноблоттинга и иммуноферментного твердофазного анализа. При этом наблюдалось, что процесс секреции PAI-1 был значительно снижен и зависел от времени и дозы ПЗЧ. Подавление секреции PAI-1 заметно восстанавливало медикаментозно иггированную фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K). Кроме того, наблюдалось увеличение активации протеинкиназы Akt. Эти результаты свидетельствуют о том, что ПЗЧ препятствуют выходу PAI-1 из эндотелиальных клеток через PI3K/Akt пути, что может способствовать защите сердечно-сосудистой системы [11].

Другие исследования демонстрируют отсутствие положительного эффекта в лечении катехином взрослых мышей с развившимся атеросклерозом, связанным со старением сосудов, так как дислипидемия вызывала необратимые нарушения сосудистой стенки. В частности, применение катехина увеличивало степень эндотелиальной дисфункции и усилило адгезию лейкоцитов в группе мышей старше 12 месяцев, в отличие от группы 9-месячных мышей, где, в результате такого же лечения, все сосудистые маркеры были нормализованы [2].

Выводы. В целом, наблюдения показывают, что богатые полифенолами натуральные продукты имеют потенциал для улучшения функционирования кровеносных сосудов и, следовательно, для защиты сосудистой системы, что свидетельствует об их фармакотерапевтической перспективе и предопределяет необходимость поиска и фармакологического изучения веществ из данной группы соединений. А также требуют дальнейшего изучения механизма их действия на различных экспериментальных моделях.

Литература

1. Erdman, J.W. Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop / J.W. Erdman, D. Balentine, L.Arab et al. // J. Flavonoids and Heart Health. – May 31-June 1. – 2005. – Washington. – D.C. J. Nutr. – Vol. 137. – P.718-737.
2. Gendron, M.E. Late chronic catechin antioxidant treatment is deleterious to the endothelial function in aging mice with established atherosclerosis / M.E. Gendron, J.F. Théorêt, A.M. Mamarbachi et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2010. – Jun. Vol. 298(6). – P. 2062-2070.
3. Gollücke, A.P. Use of grape polyphenols for promoting human health: a review of patents / A.P. Gollücke, D.A. Ribeiro // Recent Pat Food Nutr Agric. – 2012. – Apr. Vol. 1, № 4(1). – P. 26-30.
4. Gresele, P. Resveratrol, at concentrations attainable with moderate wine consumption, stimulates human platelet nitric oxide production / P. Gresele, P. Pignatelli, G. Guglielmini et al. // J Nutr. – 2008. – Sep. Vol. 138(9). – P. 1602-1608.
5. Han, C. Studies on tea and health / C. Han // Wei Sheng Yan Jiu. – 2011. – Nov. Vol. 40(6). – P. 802-805.
6. Huisman, A. Wine polyphenols and ethanol do not significantly scavenge superoxide nor affect endothelial nitric oxide production / A. Huisman, A. Van De Wiel, T.J. Rabelink et al. // J Nutr Biochem. – 2004. – Jul. Vol. 15(7). – P. 426-32.
7. Idris Khodja, N. Grape-derived polyphenols improve aging-related endothelial dysfunction in rat mesenteric artery: role of oxidative stress and the angiotensin system / N. Idris Khodja, T. Chataigneau, C. Auger et al. // PLoS One. – 2012. – № 7(2). – P. 320-339.
8. Khoo, N.K. Dietary flavonoid quercetin stimulates vasorelaxation in aortic vessels / N.K. Khoo, C.R. White, L. Pozzo-Miller et al. // Free Radic Biol Med. 2010. – Aug. Vol. 1, № 49(3). – P. 339-347.
9. Liang, Y. Protective effect of grape seed proanthocyanidins extracts on reperfusion arrhythmia in rabbits / Y. Liang, J. Qiu, H.Q. Gao et al. // J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). – 2009. – Jun. № 55(3). – P. 223-230.
10. Lionetto, M.G. Effect of the daily ingestion of a purified anthocyanin extract from grape skin on rat serum antioxidant capacity / M.G. Lionetto, M.E. Giordano, A. Calisi et al. // Physiol Res. – 2011. – № 60(4). – P. 637-645.
11. Liu, J. Green tea polyphenols inhibit plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in endothelial cells / J. Liu, C. Ying, Y. Meng et al. // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2009. – Oct. № 20(7). – P. 552-557.
12. Mulvihill, E.E. Citrus flavonoids and the prevention of atherosclerosis / E.E. Mulvihill, M.W. Huff // Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2012. – Oct. № 1.
13. Oliboni, L.S. Hepatoprotective, cardioprotective, and renal-protective effects of organic and conventional grapevine leaf extracts on Wistar rat tissues / L.S. Oliboni, C. Dani, C. Funchal et al. // An Acad Bras Cienc. – 2011. – Dec. № 83(4). – P. 1403-1411.
14. Pasten, C. Polyphenols downregulate PAI-1 gene expression in cultured human coronary artery endothelial cells: molecular contributor to cardiovascular protection / C. Pasten, N.C. Olave, L. Zhou et al. // Thromb Res. – 2007. – № 121(1). – P. 59-65.
15. Quiñones, M. The polyphenols, naturally occurring compounds with beneficial effects on cardiovascular disease / M. Quiñones, M. Miguel, A. Aleixandre // Nutr Hosp. – 2012. – Jan-Feb. № 27(1). – P. 76-89.
16. Schini-Kerth, V.B. Polyphenol-induced endothelium-dependent relaxations role of NO and EDHF / V.B. Schini-Kerth, C. Auger, N. Etienne-Selloum et al. // Adv Pharmacol. – 2010. Vol. 60. – P. 133-175.

17. Schini-Kerth, V.B. Vascular protection by natural product-derived polyphenols: in vitro and in vivo evidence / V.B. Schini-Kerth, N. Etienne-Selloum, T. Chataigneau et al. // *Planta Med.* – 2011. – Jul. № 77(11). – P. 1161-1167.
18. Schroeter, H. Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans / H. Schroeter, C. Heiss, J. Balzer et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2006. – Vol. 103. – P. 1024-1029.
19. Sesso, H.D. Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction / H.D. Sesso, J.M. Gaziano, J.F. Buring et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 149. – P.162-167.
20. Soory, M. Nutritional antioxidants and their applications in cardiometabolic diseases / M.Soory // *Infect Disord Drug Targets.* – 2012. – Nov. № 16.
21. Stoclet, J.C. Vascular protection by dietary polyphenols / J.C. Stoclet, T. Chataigneau, M. Ndiaye et al. // *Eur J Pharmacol.* – 2004. – Oct. Vol. 1, № 500(1-3). – P. 299-313.
22. Veskoukis, A.S. The antioxidant effects of a polyphenol-rich grape pomace extract in vitro do not correspond in vivo using exercise as an oxidant stimulus / A.S. Veskoukis, A. Kyparos, M.G. Nikolaidis et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2012. – P. 1858-1867.
23. Widlansky, M. E. Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease / M.E.Widlansky, N.M. Hamburg, E. Anterret et al. // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2007. – Vol. 26. – P.95-101.
24. Zhao, G. The molecular mechanism of protective effects of grape seed proanthocyanidin extract on reperfusion arrhythmias in rats in vivo / G. Zhao, H. Gao, J. Qiu et al. // *Biol Pharm Bull.* – 2010. –№ 33(5). – P. 759-767.

CARDIO- AND ENDOTHELIOPROTECTIVE PROPERTIES OF POLYPHENOLS

ZH.S. LESOVAYA
M.V. POKROVSKIY

*Belgorod National Research
University*

e-mail: zhannaalesovaya@yandex.ru

Numerous epidemiological studies show that high dietary intake of vegetables and fruits, rich in polyphenol compounds leads to a significant reduction in the rate of premature mortality from a number of diseases, especially cardiovascular disease and cancer. However, clear evidence mechanisms that explain this statement remain undefined. Evidence of this are epidemiological studies with mixed results.

Keywords: polyphenols, flavonoids, catechins, vascular endothelium.