

ТРАНС-РЕЗВЕРАТРОЛ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

Д.И. ПИСАРЕВ
О.О. НОВИКОВ
Г.В. ВАСИЛЬЕВ

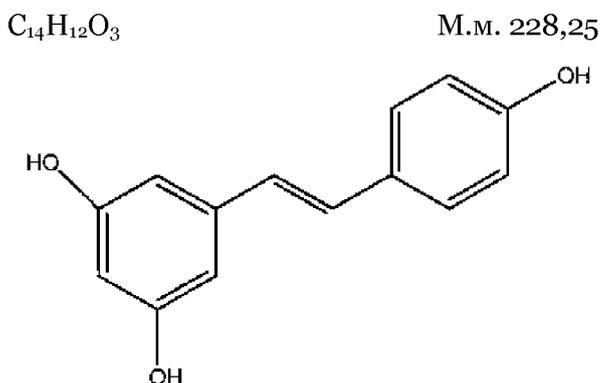
*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Авторами представлена краткая характеристика транс-резвератрола. Данное соединение является полифенолом, обладает широким спектром биологической активности и представляет большой научный интерес.

Ключевые слова: транс-резвератрол, полифенолы, фитостильбены.

Среди природных биологически активных веществ полифенольной природы обладающих значительным физиологическим потенциалом, выделяются фитостильбены, и в первую очередь, резвератрол.



Резвератрол (3, 5, 4'-тригидрокси-*транс*-стильбен) – это фитоалексин полифенольной природы, производное стильбена. Установлено, что в кожуре винограда он вырабатывается в ответ на экстремальные воздействия – низкие температуры, ультрафиолетовое излучение, травмы, грибковые и микробные контаминации и др. [1-3].

Для извлечения резвератрола из растительного сырья используются различные полярные органические растворители: этанол, ацетон, этилацетат, диэтиловый эфир, метанол, смесь ацетона с метанолом [4, 5].

Помимо резвератрола из растительного сырья были выделены его гликозиды (пицеид), метильные, окси-, оксиметильные производные и их гликозиды [6, 7].

Для идентификации и количественного определения 3, 5, 4'-тригидрокси-*транс*-стильбена используются в основном спектральные и хроматографические методы. Наиболее приемлемым вариантом является использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Метод ВЭЖХ был применен для определения содержания резвератрола в винах, виноградном соке и виноградных косточках. Хроматографическое разделение достигнуто на силикагеле С18 (100 x 2,0 мм), мобильной фазой служил 18%-й ацетонитрил при расходе 0,4 мл/мин. Кривая калибровки была линейна в диапазоне концентраций 5-1000 нг/мл. Этим методом определено содержание резвератрола в различных винах, виноградном соке и виноградных косточках [8].

Также было проведено определение содержания *транс*-резвератрола в экстракте кожицы арахиса с помощью ВЭЖХ на колонке, заполненной силикагелем. В качестве подвижной фазы использовали систему метанол – вода в соотношении 1:1. Скорость потока составляла 1,5 мл/мин. УФ-детекцию проводили при длине волны 320 нм. Содержание резвератрола (3, 5, 4'-тригидрокси-стильбена) составило 91,4±7,3 мкг/г су-



хого экстракта кожицы арахиса и $9,07 \pm 0,72$ мкг/г сухой кожицы арахиса, что значительно выше содержания данного соединения в вине [9].

Португальские исследователи предложили использовать для анализа резвератрола в вине оригинальный электрохимический биосенсор. Но предложенный метод имеет ряд существенных недостатков: образцы вин необходимо было предварительно очищать, а пробы концентрировать хроматографически [10-13].

Метод хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) применялся для анализа содержания резвератрола в корнях горца змеиноного (*Polygonum cuspidatum*). Разделение было выполнено на алюминиевых пластинах, покрытых силикагелем 60F-254. В качестве подвижной фазы использовалась система хлороформ-этилацетат-муравьиная кислота (2,5:1,0:0,1). После разделения пластины были высушены и просканированы с использованием сканера Camag TLC scanner III в режиме абсорбции при $\lambda = 313$ нм и обработаны Cats software версия 4.03. В результате разделения получалось компактное пятно для этого вещества ($R_f = 0,40 \pm 0,03$). Предел обнаружения резвератрола составил 27 нг/пятно [14].

ТСХ описана как способ анализа *транс*-резвератрола в растительных экстрактах и лекарственных формах методом хроматографии в тонком слое сорбента. Недостатком данного способа являются: его непригодность для анализа смеси изомеров резвератрола, эмпирический выбор подвижной фазы, длительная пробоподготовка, сложное аппаратное оформление [15].

Биологическая активность транс-резвератрола

Для резвератрола в настоящее время доказан исключительно широкий спектр фармакологического действия.

Антиатерогенное действие резвератрола заключается в способности увеличивать содержание в крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижать содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина [16, 17].

Полифенольное происхождение резвератрола обуславливает его выраженное антиоксидантное действие [18-21]. Именно с его антиоксидантным свойством связывают кардиопротективный эффект от длительного применения красного виноградного вина [22-24], а также противоопухолевое, хемопреентивное, противовоспалительное и нейропротективное действие [25, 26].

Рядом работ установлено позитивное влияние данного фитостильбена на агрегацию тромбоцитов [27].

Для резвератрола как вещества стильбеновой структуры характерно фитоэстрогенное действие. Он подавляет связывание эстрадиола эстрогеновыми рецепторами, что, в свою очередь, активирует транскрипцию эстрогензависимых генов. В некоторых типах клеток резвератрол ведет себя как суперантагонист, т. е. вызывает больший эффект, чем эстрадаол. Резвератрол также увеличивает экспрессию нативных эстрогенрегулируемых генов [28]. В целом резвератрол проявляет различные степени антагонизма по отношению к эстрогеновым рецепторам, что позволяет использовать его для коррекции различных гормональных расстройств.

С его эстрогенными свойствами ассоциируют противоопухолевую активность при раке груди [29]. Также у резвератрола выявлена собственная противоопухолевая активность, заключающаяся в подавлении пролиферации малигнизированных эпителиальных клеток [30, 31].

Эксперименты показывают, что он ингибирует рибонуклеотидредуктазу и подавляет синтез ДНК млекопитающих, напрямую блокируя размножение опухолевых клеток.

Резвератрол в комбинации с другими соединениями рекомендуют для профилактики и лечения различных новообразований [32, 33].

Установлено хемопреентивное (хемопротективное) и радиопротективное действие данного фитоалексина [34-38]. Продукты, содержащие резвератрол, рекомендованы в составе диет при комплексной химиотерапии онкозаболеваний [39, 40].

Резвератрол наряду с кверцетином вызывает индукцию апоптоза в клетках лимфомы человека линии Namalwa [41]. Это подтверждается соответствующим повы-



шением количества гиподиплоидных клеток, накоплением мобильных липидных доменов и активацией каспазы-3.

В комбинации с флюконазолом доказан синергизм резвератрола при грибковой контаминации (*Candida albicans*), в том числе на резистентные штаммы [42].

Существуют данные о противовоспалительном действии резвератрола [43, 44]. Установлены гепатопротекторные свойства резвератрола [45].

Резвератрол оказывает синергетическое действие на аналоги нуклеозидов при ингибировании человеческого вируса иммунодефицита.

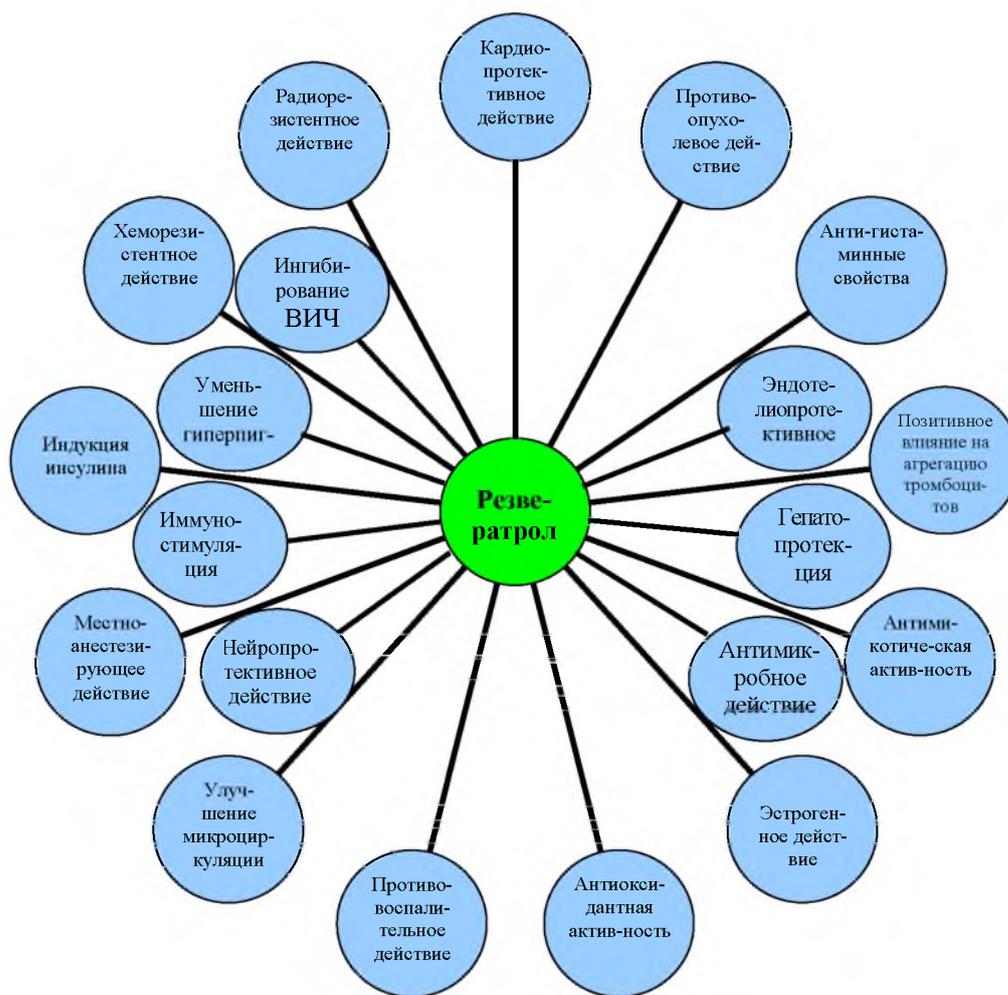


Рис. Фармакологические эффекты резвератрола

В России резвератрол известен как компонент биологически активных добавок (БАД) пище «Неогален резвератрол» (капсулы массой 500 мг) (ТУ 9197-064-75234508-08), «Ресвератрол-Форте» (капсулы по 350 мг) (ТУ 9197-001-29296174-08), «Трансверол молодые сосуды» (капсулы по 100 мг) (ТУ 9197-026-77480016-09).

На рисунке обобщены известные фармакологические эффекты резвератрола.

Итак, перспектива исследования 3, 5, 4'-тригидроксистильбена очевидна. Низкая токсичность и прогнозируемый терапевтический эффект создаваемых на его основе препаратов позволяют прогнозировать широкую возможность их применения в медицине.

Литература

1. Jeandet, P. Y. The production of resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) by grape berries in different developmental stages / P. Y. Jeandet, R. A. Bessis, B. C. Gautheron // Am. J. Enol. Vitic. – 1991. – Vol. 42, № 1. – P. 41-46.



2. Langcake, P. C. The production of resveratrol and the viniferins by grapevines in response to ultraviolet irradiation / P. C. Langcake, R. J. Pryce // *Phytochemistry*. – 1977. – Vol. 16, № 8. – P. 1193-1196.
3. Okuda, T. C. Trans-Resveratrol concentrations in berry skins and wines from grapes grown in Japan / T. Okuda, K. Yokotsuka // *Am. J. Enol. Vitic.* – 1996. – Vol. 47, № 1. – P. 93-99.
4. Isolation and Identification of stilbenes in two varieties of *Polygonum cuspidatum* / B. C. Vastano [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – Vol. 48, is. 2. – P. 253-256.
5. Method for the quantitative extraction of resveratrol and piceid isomers in grape berry skins. Effect of powdery mildew on the stilbene content / A. I. Romero-Perez [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2001. – Vol. 49, is. 1. – P. 210-215.
6. Chemo-enzymatic synthesis and cell-growth inhibition activity of resveratrol analogues / V. Cardile [et al.] // *Bioorg. Chem.* – 2005. – Vol. 33, № 1. – P. 22-33.
7. Vrhovsek, U. Effects of various vinification techniques on the concentration of cis- and trans-resveratrol and resveratrol glucoside isomers in wine / U. Vrhovsek, S. Wendelin, R. Eder // *Am. J. Enol. Vitic.* – 1997. – Vol. 48, № 2. – P. 214-219.
8. Optimisation of sample preparation for the determination of trans-resveratrol and other polyphenolic compounds in wines by high performance liquid chromatography / S. Malovanáb [et al.] // *Anal. Chim. Acta.* – 2001. – Vol. 428, is. 2. – P. 245-253.
9. Development of a reversed-phase high-performance liquid chromatography method for analyzing raras-resveratrol in peanut kernels / J. J. L. Rudolf [et al.] // *Food Chem.* – 2005. – Vol. 89, № 4. – P. 623-638.
10. Direct HPLC analysis of cis and trans resveratrol and piceid isomers in Spanish red *Vitis vinifera* wines / R. M. Lamuela-Raventos [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 1995. – Vol. 43, is. 2. – P. 281-283.
11. Liquid chromatography with multi-channel electrochemical detection for the determination of resveratrol in wine, grape juice and grape seed capsules with automated solid phase extraction / Y. Zhu [et al.] // *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* – 2000. – Vol. 23, is. 10. – P. 1555-1564.
12. Lamuela-Raventos, R. M. Occurrence of resveratrol in selected California wines by a new HPLC method / R. M. Lamuela-Raventos, A. L. Waterhouse // *J. Agric. Food Chem.* – 1993. – Vol. 41, №4. – P. 521-523.
13. Optimisation of sample preparation for the determination of trans-resveratrol and other polyphenolic compounds in wines by high performance liquid chromatography / S. Malovaná, F. J. G. Montelongo, J. P. Pérez [et al.] // *Anal. Chim. Acta.* – 2001. – Vol. 428, №2. – P. 245-253.
14. Isolation and Identification of stilbenes in two varieties of *Polygonum cuspidatum* / B. C. Vastano, Y. Chen, N. Zhu [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – Vol. 48, № 2. – P. 253-256.
15. Babu, S.K. Estimation of trans-Resveratrol in herbal extracts and dosage forms by high-performance thin-layer-chromatography / S.K. Babu, K.V. Kumar, G.V. Subbaraju // *Chem. Pharm. bull.* – 2005. – 53 (6). – P. 691-693.
16. Bradamante, S. Cardiovascular protective effects of resveratrol / S. Bradamante, L. Barenghi, A. Villa // *Cardiovasc. Drug, Rev.* – 2004. – Fall; 22 (3). – P. 169-188.
17. Dong, H.H. New progression in the study of protective properties of resveratrol in anticardiovascular disease / H.H. Dong, H.L. Ren // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2004. – 105 (5-6). – P. 225-229.
18. Olas, B. Resveratrol protects against peroxynitrite-induced thiol oxidation in blood platelets / B. Olas, P. Nowak, B. Wachowicz // *Cell. Mol. Biol. Lett.* – 2004. – 9(4A). – P. 577-587.
19. Olas, B. Resveratrol reduces oxidative stress induced by platinum compounds in blood platelets / B. Olas, B. Wachowicz // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2004. – Sep, 23 (3). – P. 315-326.
20. Szewczuk, L.M. Viniferin Formation by COX-1: Evidence for Radical intermediates during Co-oxidation of Resveratrol / L.M. Szewczuk, S.H. Lee, I.A. Blair // *J. Nat. Prod.* – 2005. – Jan. 68(1). – P. 36-42.
21. Caruso, F. Structural basis for antioxidant activity of trans-resveratrol: ab initio calculations and crystal and molecular structure / F. Caruso, J. Tanski, A. Villegas-Estrada [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2004. – 52(24). – P. 7279-7285.
22. Caimi, G. Chronic renal failure: oxidative stress, endothelial dysfunction and wine / G. Caimi, C. Carollo, R. Lo Presii // *Clin. Nephrol.* – 2004. – 62(5). – P. 331-335.
23. Oak, M.H. Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and green tea / M.H. Oak, J. El Bedoui, V.B. SchM-Kerth // *J. Nutr Biochem.* – 2005. – 16(1). – P. 1-8.
24. Szewczuk, L.M. Mechanism-based inactivation of COX-1 by red wine m-hydroquinones: a structure-activity relationship study / L.M. Szewczuk, T.M. Penning // *J. Nat. Prod.* – 2004. – 67(11). – P. 1777-1782.
25. Schultz, J. Resveratrol may be a powerful cancer-fighting ally / J. Schultz // *J. Natl Cancer Inst.* – 2004. – 96 (20). – P. 1497-1498.



26. Choi, S.M. An alternative mode of action of endocrine-disrupting chemicals and chemoprevention / S.M. Choi, B.M. Lee / *J. Toxicol. Environ. Health B, Crit. Rev.* – 2004. – 7(6). – P. 451-463.
27. Fukao, H. Effect of trans-resveratrol on the thrombogenicity and atherogenicity in apolipoprotein E-deficient and low-density lipoprotein receptor-deficient mice / H. Fukao, H. Ijiri, M. Miura [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2004. – 15(6). – 441-446.
28. Bhat, K. P. Resveratrol exhibits cytostatic and antiestrogenic properties with human endometrial adenocarcinoma (Ishikawa) cells / K.P. Bhat, J.M. Pezzuto // *Cancer. Res.* – 2001. – Vol. 61, № 16. – P. 6137-6144.
29. Kopp, P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the «French paradox»? / P. Kopp // *Eur. J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 138, № 6. – P. 619-620.
30. Bhat, K. P. Resveratrol exhibits cytostatic and antiestrogenic properties with human endometrial adenocarcinoma (Ishikawa) cells / K. P. Bhat, J. M. Pezzuto // *Cancer. Res.* – 2001. – Vol. 61, № 16. – P. 6137-6144.
31. Aggarwal, B.B. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies / B.B. Aggarwal [et al.] // *Anticancer. Res.* – 2004. – Vol. 24, № 5A. – P. 2783-2840.
32. Shi, T. Effects of resveratrol on gene expression in renal cell carcinoma / T. Shi [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2004. – Vol. 3, is. 9. – P. 882-888.
33. Pace-Asciak, C.R. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease / C.R. Pace-Asciak [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 1995. – Vol. 235, № 2. – P. 207-219.
34. Bhat, K.P. Cancer chemopreventive activity of resveratrol / K. P. Bhat, J. M. Pezzuto // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 957 : Alcohol and wine in health and disease. – P. 210-229.
35. Jang, M.B. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes / M. B. Jang [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 275, № 5297. – P. 218-220.
36. Fulda, S. Sensitization for anticancer drug-induced apoptosis by the chemopreventive agent resveratrol / S. Fulda, K. M. Debatin // *Oncogene.* – 2004. – Vol. 23, is. 40. – P. 6702-6711.
37. Lin, J.K. Chemoprevention of cancer and cardiovascular disease by resveratrol / J. K. Lin, S. H. Tsai // *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China. B.* – 1999. – Vol. 23, № 3. – P. 99-106.
38. Jang, M. C. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes / M. C. Jang [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 275, № 5297. – P. 218-220.
39. Larrosa, M. The grape and wine polyphenol piceatannol is a potent inducer of apoptosis in human SK-Mel-28 melanoma cells / M. Larrosa, F. A. Tomás-Barberán, J. C. Espín // *Eur. J. Nutr.* – 2004. – Vol. 43, № 5. – P. 275-284.
40. Wang, Y.A. The red wine polyphenol resveratrol displays bilevel inhibition on aromatase in breast cancer cells / Y. A Wang [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2006. – Vol. 92, №1. – P.71-77.
41. Su, J.L. Resveratrol induces FasL-related apoptosis through Cdc42 activation of ASK1/JNK-dependent signaling pathway in human leukemia HL-60 cells / J. L. Su [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2005. – Vol. 26, is. 1. – P. 1-10.
42. Jeandet, P. Resveratrol content of wines of different ages: relationship with fungal disease pressure in the vineyard / P. Jeandet [et al.] // *Amer. J. Enol. Viticult.* – 1995. – Vol. 46, № 1. – P. 1-4.
43. Donnelly, L.E. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms / L. E. Donnelly [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, is. 4. – P. 774-783.
44. Murias, M. Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure-activity relationship / M. Murias [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12, is. 21. – P. 5571-5578.
45. Yang, H. Two new hepatoprotective stilbene glycosides from Acer mono leaves / H. Yang, S. H. Sung, Y. C. Kim // *J. Nat. Prod.* – 2005. – Vol. 68, is. 1. – P. 101-103.

TRANS-RESVERATROL – A PERSPECTIVE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE

D.I. PISAREV
O.O. NOVIKOV
G.V. VASILIEV

Belgorod National Research University

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

The authors gave the characteristic to trans resveratrol. This compound is a polyphenol, which has a broad spectrum of biological activity and is of great scientific interest.

Key words: trans-resveratrol, polyphenols, fitostilbeny.