

УДК 616.1/4-085.356

Казаков Ю.М., Чекаліна Н.І., Петров Є.Є.

МІСЦЕ ЕВЕЛОРУ (РЕСВЕРАТРОЛУ) У АНТИОКСИДАНТНІЙ ТЕРАПІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У огляді представлено основні ефекти флавоноїду, фітоалексину ресвератролу (Евелору) при різних захворюваннях, у розвитку яких бере участь вільнорадикальне окислення. Наведені основні етапи утворення активних форм кисню, реактивних молекул, первинних та вторинних радикалів, висвітлені механізми перекисного окислення ліпідів, що є основним фактором ураження біологічних мембран. Надано класифікацію природних антиоксидантів й антиоксидантних препаратів та спектр їхньої біологічної дії. Зазначено місце флавоноїдів та, безпосередньо, ресвератролу (Евелору) у системі антиоксидантного захисту. За даними численних наукових досліджень, продемонстровано доцільність широкого клінічного застосування ресвератролу (Евелору) при різних патологічних процесах.

Ключові слова: ресвератрол, Евелор, вільнорадикальне окислення, антиоксиданти.

Дана робота являється фрагментом НДР «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF-kB опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет II типу», 2011-2013 рр., номер державної реєстрації 0111U001774.

Розвиток будь-яких патологічних процесів у організмі супроводжується порушеннями на різних рівнях — від молекулярного до органного та системного. Але, незважаючи на різноманітність захворювань, деякі механізми їх формування мають універсальний характер.

Одним з таких феноменів є порушення структури і функції клітинних мембран, від стану яких залежать трансмембранний транспорт речовин, енергетичний баланс, рецепторна функція, тривалентність життя клітин [3].

Найбільш вагомим фактором, що ушкоджує мембрани, є активація вільнорадикального окислення (ВРО), яке залежить від трьох складових: утворення активних форм кисню (АФК), інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [1,2].

До АФК належать вільні радикали (O_2^- , OH^\cdot , RO_2^\cdot), пероксид водню (H_2O_2), синглетний кисень (O_2), озон (O_3), гіпохлорит (ClO^-), пероксинітрит ($NOOH$) та ін. [1]. АФК утворюються при окисному фосфорилуванні у мітохондріях під час синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), коли замість чотирьохелектронного перетворення 1 молекули кисню (O_2) у 2 молекули води (H_2O), ($O_2 + 4H^+ + 4e^- \rightarrow 2H_2O$), дуже незначна частина O_2 піддається одноелектронному відновленню, результатом якого є супероксид аніон-радикал (O_2^-). З O_2^- в організмі утворюються H_2O_2 , ClO^- та гідроперекиси ліпідів. У присутності металів зі змінною валентністю (Fe^{2+} , Cu^{2+}) з них утворюються вторинні вільні радикали (ВР) — OH^\cdot , $NOOH$, тощо (схема 1) [2,12,25].

АФК відіграють важливу роль у багатьох фізіологічних і біохімічних процесах: регуляції тону судин, клітинній проліферації й сигналіngu, синтезі гормонів, простагландинів, жовчних та жирних кислот, фагоцитозі, апоптозі, окисненні гемоглобіну, тощо. Проте в умовах впливу на організм хімічного забруднення, іонізуючого ви-

промінювання, гіпоксії, гіпероксигенації, токсичних речовин, при імунних розладах, запальних процесах швидкість утворення АФК значно підвищується [2,6,25].

ВР мають високу реактивну здатність за рахунок наявності на зовнішній оболонці молекули одного неспареного електрону. Мішенню ВРО є ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи. Найбільш реактивним ВР є OH^\cdot , який, віднімає водень у органічних сполук, утворюючи також високореактивний органічний вільний радикал (R^\cdot). За даними численних сучасних наукових досліджень, ВРО, а саме перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), є головною причиною ураження біологічних мембран з порушенням їхньої структури та функції, що може приводити до загибелі клітин, глибоких ушкоджень тканин та органів [1,3,6,10].

ПОЛ являє собою каскад реакцій ВРО неетерифікованих жирних кислот (ЖК) з утворенням R^\cdot ЖК, які реагують з киснем, утворюючи пероксид-радикал, здатний віднімати водень у ЖК. Тож реакція має ланцюговий характер і може продовжуватися, не потребуючи подальшої дії ініціюючих факторів [1,3,17,20].

У фізіологічних межах, ПОЛ, що призводить до утворення нестійких гідроперексидів ЖК, сприяє їхньому вимиванню й оновленню мембран. Посилення ПОЛ веде до масивної деградації гідроперексидів з утворенням альдегідів, які є стійкими сполуками з цитотоксичними властивостями. Альдегіди модифікують макромолекули, що порушує структуру та функції біологічних мембран. На внутрішньоклітинному рівні ВРО призводить до ушкодження органел, ДНК, переважно мітохондріальної, оскільки ВР утворюються переважно в мітохондріях [10].

Ураження мембран є найважливішим маркером тяжкості патологічного процесу в тканинах, тому необхідним компонентом лікування більшості захворювань є засоби, які попереджають

такі, часто необоротні, зміни [1,6].

Активізація процесів ПОЛ сприяє формуванню різноманітної патології органів і систем людини. При цьому ПОЛ є патогенетичним компонентом як патологічних станів, що маніфестують як в напрямку розвитку запальних процесів організму (пневмонії, хронічні обструктивні захворювання легень, нефрити, гепатити, васкуліти, артрити та ін.), так і в напрямку формування дисметаболических (дістрофічно-дегенеративних) та фіброзно-склеротичних процесів (метаболический синдром, атеросклероз, ІХС, ураження опорно-рухового апарату та ін.). Виявлено зв'язок між розвитком онкологічних захворювань і активізацією процесів пероксидації при зниженні АОЗ [2,5,6,12].

Інтенсифікації ВРО протистоїть система АОЗ (схема 2) [17]. Вона має майже універсальний характер у більшості біологічних систем — від рослин до людини. Система АОЗ складається з речовин, які діють на різні ланки ланцюга ВРО. У АОЗ беруть участь як ферменти-каталізатори захисних реакцій, так і деякі вітаміни і мікроелементи.

У складі системи природного АОЗ можна виділити наступні складові:

1) ендogenous антиоксиданти

– ферменти (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ферменти тіоредоксину, ферменти системи глутатіону).

СОД нейтралізує O_2^- , каталаза — H_2O_2 , аналогічно діють ферменти тіоредоксину. SH-групи білків, що забезпечує їхню функціональну активність. Система глутатіону забезпечує біотрансформацію ксенобіотиків, стабілізацію SH-груп білків, знешкодження токсичних продуктів ПОЛ, відновлення гідроперекисів ліпідів.

– неферментні — (білірубін, тіоли (глутатіон, α -ліпоєва кислота, N-ацетилцистеїн, убихінон (кофермент Q10), тіоредоксин, НАДФ та НАДН).

2) метал-зв'язуючі білки (альбумін, церулоплазмін, ферритин, міоглобін);

3) харчові антиоксиданти (аскорбінова кислота, α -токоферол, β -каротин, лікопін, лютеїн, поліфеноли — флавоноїди, та ін.) [1,5].

На сьогодні розроблено значну кількість як природних, так і синтетичних препаратів, котрі обмежують активність ВРО. Антиоксиданти (АО) активно вивчаються та застосовуються у комплексній терапії при різних захворюваннях.

Класифікація АО (за Оковитим С.В., 2009).

1. Антирадикальні засоби.

1.1. Ендogenous сполуки: α -Токоферол (вітамін Е), β -Каротин (провітамін А), ретинол (вітамін А), кислота аскорбінова (вітамін С), глутатіон відновлений (татионіл), кислота α -ліпоєва (тіоктаcid), карнозин, убихінон (кудесан).

1.2. Синтетичні препарати: інонол (дибунол), тиофан, ацетилцистеїн (АЦЦ), пробукол (фенбутол), сукцинобукол (AGI-1067), диметилсульфоксид (димексид), тирилазад мезилат (фридокс), емоксипін, оліфен (гіпоксен), ехінохром-А

(гістохром), церовів (NXY-059).

2. Антиоксидантні ферменти та їхні активатори.

2.1. Препарати супероксиддисмутази (ерисод, орготеїн (пероксинорм)).

2.2. Препарати фероксидази церулоплазміну (церулоплазмін).

2.3. Активатори антиоксидантних ферментів (натрію селеніт (селеназа)).

3. Блокатори утворення вільних радикалів (алопуринол (мілурит), оксипуринол, антигіпоксанти) [5].

Окрему групу складають нові перспективні АО поліфеноли. Їх отримують з природних джерел, а також шляхом хімічного синтезу. За хімічною будовою усі поліфеноли об'єднуються наявністю бензольного ядра, бокові гідроксильні та інші групи зумовлюють різноманітність властивостей фенольних сполук [4,5].

Поліфеноли є компонентами рослин, де відіграють численні регулюючі й захисні функції. Практично усі поліфеноли мають високу хімічну активність та широкий спектр біологічних ефектів. Найбільш широким представництвом у рослинах та спектром біологічної дії володіють представники поліфенолів — флавоноїди. Флавоноїди — природні барвники, харчові антиоксиданти, дубильні речовини. Діючи на різні біологічні мішені — від білків до низькомолекулярних сполук та іонів, флавоноїди гальмують ВРО або шляхом знищення ВР, або попереджаючи їхнє утворення, що зумовлює їхню високу АО активність (табл.1) [5,16]. Більшість флавоноїдів виявляє антибактеріальну (протимікробну) дію. Найбільш відомими представниками цієї групи є рутин, силімарин, куркумін, кверцетин, ресвератрол [4,7,15].

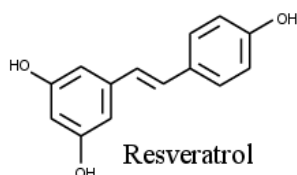
Володіючи знаннями про біохімізм ПОЛ і АОЗ, були винайдені й продовжують активно вивчатися та впроваджуватися численні препарати та біологічно активні речовини антиоксидантної дії.

Доказова база глибоких наукових досліджень ефективності АО при різноманітних захворюваннях, які, у синергізмі з базисною терапією, здатні уповільнити розвиток патологічного процесу, сприяти швидшому відновленню ушкоджених структур організму та зменшити медикаментозне навантаження на хворого, не залишає сумнівів у важливості широкого застосування АО у клінічній медицині, попри їхню відсутність у стандартних лікувальних протоколах. Процес впровадження АО як обов'язкового компоненту медикаментозної терапії триває, доказом чого може бути застосування розчинної форми кверцетину (корвітину) при гострих коронарних синдромах, аскорбінової кислоти при лікуванні препаратами заліза, пробуколу у лікуванні атеросклерозу, тощо [5,7].

Серед інших АО, що на сьогодні застосовуються у медицині, особливої уваги заслуговує ресвератрол.

Ресвератрол (3,5,4'-тригідроксі-транс-стільбен), вид натурального фенолу, фітоалексин, що продукують деякі рослини у відповідь на вплив патогенів — бактерій або грибів. Він міститься у шкірці винограду, деяких фруктів, у какао, арахісі, різних рослинах, особливо у корінні Фаллопії Японської (Горця Гострокінцевого). Червоне вино містить від 0,1-до 14,3 мг/л [8]. Ресвератрол також отримано шляхом хімічного синтезу та за допомогою біотехнологічного синтезу [11].

Вперше про ресвератрол зазначено у статті японського науковця Michio Такаока у 1939 році, який виділив його з Чемериці Білої [19]. Назва речовини походить з трьох частин: «рес» — від «резорцінол», назви класу молекул, до яких належить ресвератрол; «вератр» — скорочення латинської назви Чемериці (*Veratrum*), «ол» — застосовується для зазначення гідрофільних груп, яких ресвератрол містить три (рис 1).



C₁₄H₁₂O₃

Рис. 1. Хімічна формула ресвератролу.

В Україні єдиною ліцензованою формою ресвератролу є Евелор, представлений компанією «Medochemie Ltd».

Найновіші дослідження ресвератролу (Евелору), що активно проводяться у різних країнах світу, демонструють його високу активність як антиоксиданта та геропротектора. Виявлена здатність ресвератролу збільшувати тривалість життя плодових мушок, нематод, деяких риб [22]. Проте на сьогодні недостатньо часу та досліджень для оцінки можливості продовження життя у людини за допомогою ресвератролу, хоча безліч позитивних ефектів, якими він володіє, продовжує з'являтися на шпальтах наукових видань.

Ресвератрол (Евелор) блокує ПОЛ, підвищує активність ферментів циклооксігенази і ліпоксігенази, факторів транскрипції, таких як NF-κB або AP1, що беруть участь у процесі запалення [17,18,23,24].

Ресвератрол (Евелор) володіє антиатерогенною дією, що обумовлено його здатністю знижувати рівень холестерину в крові, та протизапальною дією [7,8]. Це сприяє зниженню кількості інфарктів, інсультів та інших серцево-судинних захворювань. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що введення ресве-

ратролу (Евелору) викликало істотне зменшення обсягу некротизованого міокарду у тварин, обумовленого перев'язкою коронарних судин [16]. Дані клінічних та експериментальних досліджень демонструють також здатність ресвератрола (Евелора) запобігати рестенозуванню коронарних судин після коронарного шунтування та ендovasкулярного стентування [22].

Ресвератрол (Евелор) посилює репаративні процеси, що відновлює структурну і функціональну цілісність ендотелію судин, зменшує інсулінорезистентність, окислювальний стрес та активує шлях Akt у хворих на цукровий діабет (ЦД) [9,13]. Здатність ресвератролу істотно сповільнювати розвиток дисфункції серцево-судинної системи в умовах ЦД пов'язують також з активацією синтезу оксиду азоту та АМФ-кінази [22,24]. Ресвератрол (Евелор) покращує гостроту зору, ефективний при ретинопатії у хворих на діабет і гіпертонію [7,9,13].

Відмічені ендотеліопротекторні властивості ресвератролу (Евелору) у пацієнтів з метаболічним синдромом. Після завершення лікування, ефект спостерігається близько 3-х місяців [13].

Ресвератрол (Евелор) володіє гепатопротекторними властивостями, що проявляється у нормалізації біохімічних показників, які характеризують білковосинтетичну функцію печінки, що надто чутлива до ушкоджуючих впливів. Гістологічна картина також підтверджує відсутність морфологічних змін клітин печінки в умовах прийому ресвератрола [14].

В останні роки доведено, що під впливом ресвератролу (Евелору) відбувається перебудова нейрогуморальної регуляції — змінюється концентрація у крові гормонів щитоподібної, підшлункової залози, кори наднирків [22].

Важливим ефектом ресвератролу (Евелору) є посилення синтезу оксиду азоту, який відіграє важливу роль у регуляції кровотоку в органах і тканинах. Крім того, під впливом ресвератролу відзначалося збільшення надходження глюкози у м'язи з посиленням її метаболізму та зниження її рівня у крові [7,9,22].

Можна вважати також, що дія ресвератролу (Евелору) пов'язана з перебудовою механізмів нейрогуморальної регуляції та активацією ключових механізмів запобігання пошкодження і руйнування клітинної структури [10].

Так, нещодавно група фахівців лабораторії Девіда Сінклера з Гарвардського університету дійшла висновку, що під впливом ресвератролу підвищується швидкість утворення мітохондрій та посилюються їхні функції, а також збільшується вміст коферменту нікотинаміду - деніндинуклеотиду в м'язовій тканині [8]. Одним з важливих наслідків таких змін є збільшення синтезу макроергічних сполук, необхідних для більшості фізіологічних процесів.

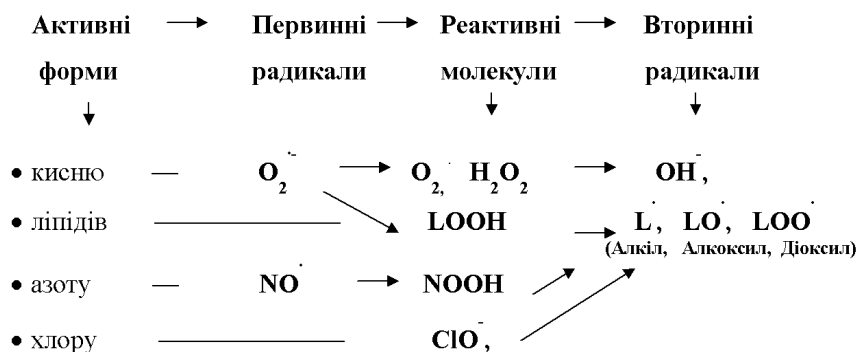


Схема 1. Основні активні форми кисню, азоту, хлору [1].

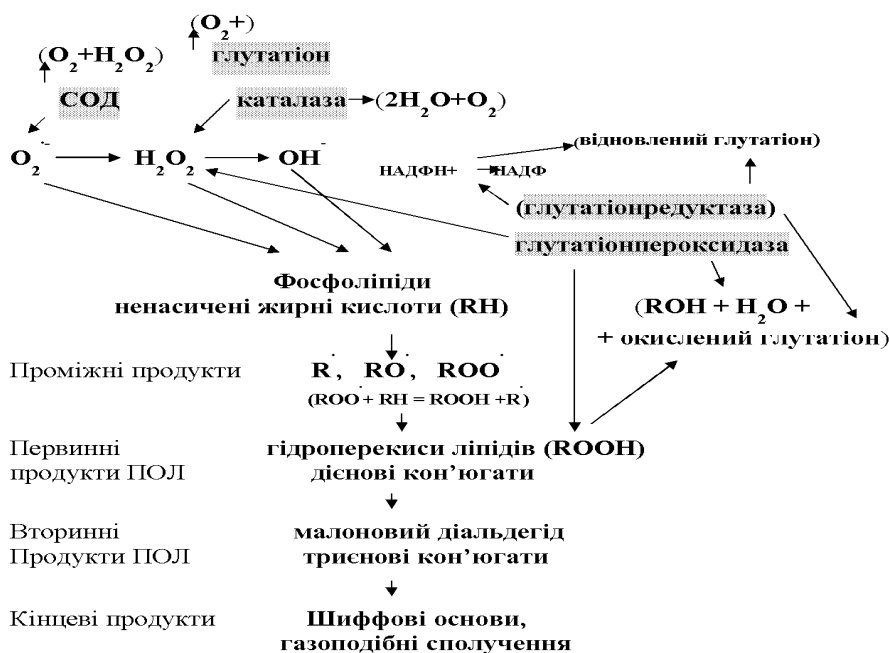


Схема 2. Основні етапи ПОЛ та АОЗ (За Proctor P.H., 1984, з модифікацією).

Ресвератрол (Евелор) сприяє збільшенню утворення тестостерону у чоловіків та проявляє естрогенну активність у жінок, зв'язуючись з тими ж самими рецепторами, що і естрадіол. Як усі фітоестрогени, ресвератрол зменшує ризик остеопорозу у жінок у період менопаузи [22].

Було доведено в експерименті, що ресвератрол (Евелор) проявляє хіміопрофілактичну активність щодо різних видів раку. Ресвератрол накопичується, переважно, в епітеліальних клітинах вздовж травного тракту. Є дані, що у пацієнтів з колоректальним раком після лікування ресвератролом у метастатично уражених тканинах печінки маркери апоптозу зросли на 39%, у порівнянні з тканинами пацієнтів, які отримували плацебо [14,19].

Ресвератрол (евелор) стимулює утворення колагену, що є перспективним у дерматології та косметології, поліпшує клінічні симптоми ХОЗЛ за рахунок АО дії, має протівірусну, протимікробну та імуномодулюючу активність, тощо [15,22,24].

На науковій базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, що є підрозділом ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», проводяться наукові дослідження ефективності Евелору при ішемічній хворобі серця (стенокардії) та аутоімунному тиреоїдиті. Вивчаються його протизапальні, ендотеліопротекторні властивості, вплив на ліпідний спектр сироватки крові, гемокоагуляцію, тиреоїдну функцію, рівень утворення антитіл, функціональні показники стану центральної гемодинаміки, кровопостачання міокарду, васкуляризацію щитоподібної залози, тощо. Поряд з відомими маркерами оцінки зазначених параметрів, досліджується вплив Евелору на фактори транскрипції та їхні блокатори, дисбаланс у системі яких лежить в основі формування системного запалення, інсулінорезистентності, атерогенезу, тощо.

Пацієнти груп дослідження приймали 100 мг Евелору 1 раз на день на протязі двох місяців. Вибір дози був зумовлений даними багатьох клінічних досліджень, що демонструють оптималь-

не вживання ресвератролу (Евелору) здоровою людиною у дозі не менш, ніж 30 мг, ефективну дозу, за якою слід очікувати реалізацію клінічних ефектів Евелору у хворих — 75–150 мг та враховуючи, що доза 300–600 мг рекомендована у онкологічній практиці з метою активації апоптозу ракових клітин [14, 15, 18, 19, 22].

Отримано проміжні результати, які демонструють зменшення судинного опору з уповільненням швидкості кровотоку у артеріях щитоподібної залози під впливом Евелору, що корелює зі зниженням активності імунного запалення та

свідчить про зменшення щільності тиреоїдної тканини. Відмічена тенденція до зростання вільного тироксину у крові у межах фізіологічних норм, що актуально в умовах сучасної тенденції до збільшення питомої ваги клінічного та субклінічного гіпотиреозу в суспільстві внаслідок екологічних впливів. Також при застосуванні Евелору відмічено зниження рівню холестерину у сироватці крові та зменшення атерогенного індексу. Ці та наступні результати досліджень будуть опубліковані у наукових медичних виданнях.

Таблиця 1.

Деякі високоактивні форми та сполучення кисню й природні антиоксиданти, що їх нейтралізують (За Percival M., 1998, з доповненнями Оковитого С.В., 2009).

Антиоксидант	ОН ⁻	O ₂ ⁻	O ₂ ⁻	H ₂ O ₂	Перекиси ліпідів
Аскобінова кислота (вітамін С)	+	+	-	+	-
β-каротин (провітамін А)	-	-	+	+	+
α-токоферол (вітамін Е)	-	-	-	+	+
α-ліпоева кислота	+	-	+	+	-
СОД	-	+	-	-	-
Каталаза	-	-	-	+	-
Глутатіон	+	+	-	+	-
Глутатіонпероксидаза	-	-	-	-	+
Глутатіонтрансфераза	-	-	-	-	+
Убіхінон (кофермент Q ₁₀)	-	-	-	+	+
Церулоплазмін	-	+	-	-	-
Флавоноїди (рослинного походження) (Евелор)	+	+	-	+	+

Механізми дії цього унікального флавоноїду важко класифікувати через багаторівневий регуляторний вплив на організм та широкий спектр біологічної активності, але не можна недооцінити.

Враховуючи вищенаведене, ресвератрол (Евелор) слід активно застосовувати, поряд з базисною терапією, у кардіології, пульмонології, гастроентерології, нефрології, ендокринології, неврології, офтальмології, онкології, гінекології, андрології, імунології, у практиці лікування інфекційних хвороб, тощо. Усі стани, при яких підвищується ПОЛ, відбувається дисфункція ендотелію, активується імунне запалення, підвищується інсулінорезистентність, знижується імунний захист, відбуваються процеси дегенерації тканин з втратою функціональних властивостей, пухлинна проліферація, є прямими показаннями для його застосування. Ресвератрол (Евелор) перевершує багато відомих антиоксидантів за обсягом позитивних відновлюючих та захисних ефектів, що робить його унікальним мембранопротектором широкого спектру дії.

Універсальні коригуючі властивості цього АО щодо різних органів та систем при різноманітних патологічних процесах, цілий спектр позитивних впливів на організм, здатність гальмувати процеси старіння, відсутність побічних реакцій, безпечність, широкий діапазон лікувальних доз, дозозалежні ефекти, як, наприклад, апоптоз ракових клітин, легкість отримання з природної речовини, можливості хімічного синтезу, економічна доступність, і, що важливо, швидкий розвиток загальнотонізуючого ефекту при його застосуванні робить ресвератрол (Евелор) безперечним

лідером серед АО засобів у лікуванні і профілактиці будь яких патологічних станів.

Література

1. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Сорос. обр. журн. – 2000. – № 12. – С. 13-19.
2. Гуніна Л.М. Оксидативний стрес і його роль в канцерогенезі / Л.М. Гуніна, С.А. Олійник // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 78-89.
3. Климов А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Пресс, 1995. – 304 с.
4. Макарова М. Н. Молекулярная биология флавоноидов. Руководство для врачей / М.Н. Макарова, В.Г. Макаров. – СПб., 2010. – 428 с.
5. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / Оковитый С.В. – Клиническая фармакология. Избранные лекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 602 с.
6. Шаповал Г. С. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода / Г. С. Шаповал, В. Ф. Громова // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 2. – С. 5-13.
7. Andriantsitohaina R. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols / R. Andriantsitohaina, C. Auger, T. Chataigneau // Br. J. Nutr. – 2012. – V. 108, № 9. – P. 1532-1549.
8. Baur J.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence / J.A. Baur, D.A. Sinclair // Nat. Rev. Drug Discov. – 2006. – V. 5, №6. – P. 493-506.
9. Brasnyo P. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients / P. Brasnyo, G.A. Molnár, L. Markó // Br J Nutr. – 2011. – V.106, № 3. – P. 383-389.
10. Demple B. Repair of oxidative damage to DNA: enzymology and biology / B. Demple, L. Harrison // Annu Rev. Biochem. – 1994. – V. 63, № 3. – P. 915-948.
11. Farina A. An improved synthesis of resveratrol / A. Farina, C. Ferranti, C. Marra // Nat. Prod. Res. – V. 20, № 3. – P. 247-252.
12. Fruehauf J. P. Reactive oxygen species: a breath of life or death? / P.J. Fruehauf, L. F. Meyskens // Clin. Cancer Res. – 2007. – V. 13, № 1. – P. 789-794.
13. Fujitakaa K. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment / K. Fujitakaa, H. Otania, F. Joa // Nutrition Research. – V. 31, № 11. – P. 842-847.
14. Howells L.M. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases — safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics / L.M. Howells, D.P. Berry, P.J. Elliott // Cancer Prev. Res. – 2011. – V. 4, № 9. – P. 1419-1425.

15. Iacopinia P. Catechin, epicatechin, quercetin, rutin and resveratrol in red grape: content, in vitro antioxidant activity and interactions / P. Iacopinia, M. Baldib, P. Storchic // *Journ. of Food Comp. and Anal.* – 2008. – V. 21, № 8. – P. 589-598.
16. Percival M. Antioxidants / M. Percival // *Clinical Nutrition Insights.* – 1998. – V. 10. – В Інтернеті: <http://www.acudoc.com/Antioxidants.PDF>.
17. Proctor P. H. Free radicals and disease in man / P. H. Proctor, E. S. Reynolds // *Physiological Chemistry and Physics Medical NMR.* – 1984. – V. 16. – P. 175-195.
18. Robich M.P. Resveratrol improves myocardial perfusion in a swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia / M.P. Robich, R.M. Osipov, R. Nezafat // *Circulation.* – 2010. – V. 122, № 11. – P.142-149.
19. Singh N.P. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) suppresses EL4 tumor growth by induction of apoptosis involving reciprocal regulation of SIRT1 and NF- κ B / N.P. Singh, U.P. Singh, V.L. Hegde // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2011. – V. 55, № 8. – P. 1207-1218.
20. Schreck R. Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review) / R. Schreck, K. Albermann, P. A. Baeuerle // *Free Radic. Res. Commun.* – 1992. – V. 17, № 4. – P. 221-237.
21. Takaoka M. Resveratrol, a new phenolic compound, from *Veratrum grandiflorum* / M. Takaoka // *Nippon Kagaku Kaishi (Journal of the Chemical Society of Japan).* – № 60. – P. 1090-1100.
22. Tomé-Carneiro J. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence / J. Tomé-Carneiro, M. Larrosa, A. González-Sarriás // [Electronic resource] // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448440/>
23. Ungvari Z. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 / Z. Ungvari, Z. Bagi, A. Feher // *American Journal of Physiology.* – 2010. – V. 299, № 1. – P. 18-24.
24. Vernon W. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1/ W. Vernon, Ph.D. Dolinsky, Y.M. Anita // *Circulation.* – 2009. – V. 119, № 12. – P. 1643-1652.
25. Wentworth P. Antibody design by man and nature / P. Wentworth // *Science.* – 2002. – V. 296. – P. 2247-2249.

Реферат

МЕСТО ЭВЕЛОРА (РЕСВЕРАТРОЛА) В АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Казakov Ю.М., Чекалина Н.И., Петров Е.Е.

Ключевые слова: ресвератрол, Эвелор, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты.

В обзоре представлены основные эффекты флавоноида, фитоалексина ресвератрола (Евелору) при различных заболеланиях, в развитии которых участвует свободнорадикальное окисление. Приведены основные этапы образования активных форм кислорода, реактивных молекул, первичных и вторичных радикалов, освещены механизмы перекисного окисления липидов, которое является основным фактором поражения биологических мембран. Представлена классификация природных антиоксидантов и антиоксидантных препаратов, спектр их биологического действия. Указано место флавоноидов и, непосредственно, ресвератрола (Эвелора) в системе антиоксидантной защиты. По данным многочисленных научных исследований продемонстрирована целесообразность широкого клинического применения ресвератрола (Эвелора) при различных патологических процессах.

Summary

THE PLACE OF EVELOR (RESVERATROL) IN ANTIOXIDANT THERAPY

Kazakov I.M, Chekalina N.I., Petrov E.E.

Keywords: resveratrol, Evelor, free radical oxidation, antioxidants.

This review presents the main effects of flavonoid phytoalexin resveratrol (Evelor) in various diseases, the development of which involves free-radical oxidation. The main target of free radical oxidation is a biological membrane. Non-esterified fatty acids in the phospholipids of the biological membranes are exposed to the primary and secondary free radicals and reactive molecules. As a result, excess lipid hydroperoxides formed capable act independently on the other fatty acids. The formation of new free radicals is due to reactive fatty acids, and the process becomes cyclical progressive nature. This leads to leaching of the active lipid hydroperoxides of biological membranes, which leads to their structural and functional abnormalities. These and other free radicals and lipid peroxidation products - can damage proteins, organelles, DNA. Reactive hydroxyl anion-radical, hydrogen consuming in organic compounds and forming a highly reactive organic free radical is especially reactive. Lipid peroxidation opposed antioxidant defense system, wherein the enzymes involved - catalysts protective reactions (superoxide dismutase, catalase, glutathione system enzymes, etc.), as well as certain proteins, vitamins and minerals. The activation of free radical oxidation deficiency of antioxidant protection is one of the leading pathogenetic mechanisms of many diseases, as well as a consequence of pathological processes, and damage of various structures, tissues and organs. In this regard, the development and application of drugs with antioxidant activity is an important area of medical science and practice. Currently up preparations antiradical properties - on the basis of synthetic and endogenous compounds, preparations and their antioxidant enzyme activators, blockers of formation of free radicals. A separate group consists of representatives of the new and promising antioxidant polyphenols - flavonoids, which are components of plants, where they perform a lot of regulatory and safety functions. The most well-known representatives of this group are silymarin, curcumin, quercetin. Special attention should resveratrol - phytoalexin produced by some plants in response to pathogens. This substance is also obtained synthetically. In Ukraine, a licensed form of resveratrol is Evelor. Acting on the main elements of the free-radical oxidation, and also thanks to many divergent biological effects of resveratrol (Evelor) has a broad spectrum of therapeutic action. In the experiment, resveratrol helps to significantly extend the life of fruit flies, nematodes, fish, significantly reduces the amount of necrotic myocardium in coronary ligation animals. Data from clinical and experimental studies have demonstrated the ability of resveratrol to prevent restenosis of stented vessels, enhance reparative processes, restore the structural and functional integrity of the, reduce insulin resistance, activate the synthesis of nitric oxide. Marked properties of protection of endothelium by resveratrol (Evelor) are observed in patients with metabolic syndrome. Resveratrol improves visual acuity, has hepatoprotective

properties, has a positive effect on the function of the endocrine glands, including normalizes the content of androgens and estrogen stimulates the production of collagen. Resveratrol has chemopreventive effects on various forms of cancer, particularly colorectal. Marked antimicrobial and antiviral activity of resveratrol have also been detected. Resveratrol increases the production of energy compounds, increases the rate of formation of mitochondria and their function, activates cellular respiration. We are studying the effectiveness of Evelor with ischemic heart disease, stable angina, and autoimmune thyroiditis. The results obtained demonstrate lowering of the level of blood cholesterol, lower atherogenic index, anti-inflammatory action. Evelor has regulatory effects on thyroid hormone levels. It was revealed decrease in the rate of blood flow in the thyroid arteries under the influence of Evelor in patients with autoimmune thyroiditis, that indicative of reducing resistance in the arteries of the thyroid gland, reducing the density of the thyroid parenchyma. This is an additional marker of decreased activity of the inflammatory process in the thyroid tissue. Given the above, resveratrol (Evelor) should be actively used, along with basic therapy in cardiology, pulmonology, gastroenterology, nephrology, endocrinology, neurology, ophthalmology, oncology, gynecology, andrology, immunology, in the treatment of infectious diseases, and so on. The foregoing demonstrates the advisability of further study as an effective antioxidant and geroprotector and the need of the active implementation of its in clinical practice.

УДК: 616.831. – 001-092:612.822.56

Новак А.С.

СУЧАСНИЙ СТАН ВИВЧЕНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

У статті приведений аналіз сучасних літературних джерел з проблеми патогенетичних аспектів черепно-мозкової травми. Встановлено, що черепно-мозковій травмі присвячено незліченно багато робіт, однак у проблемі ще лишається цілий ряд невирішених питань. Незважаючи на достатню вивченість, ЧМТ та її віддалені наслідки не втрачають своїх лідуючих позицій серед причин втрати працездатності та інвалідизації осіб молодого віку. ЧМТ та її наслідки призводять до широкого спектру неврологічних, нейрофізіологічних та нейропсихологічних порушень. Покладені в основі цих порушень механізми та мозкові кореляції лишаються до кінця не вивченими. Аналіз обтяжується ще й специфікою ЧМТ, при якій, як правило, спостерігається поєднання первинних та вторинних пошкоджень.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, забій головного мозку, апоптоз, струс головного мозку.

Робота виконувалася відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри неврології Харківського національного медичного університету "Створити систему раннього виявлення, корекції та профілактики когнітивних розладів у осіб працездатного віку з органічними та симптоматичними психічними захворюваннями", Державний номер реєстрації – 0107U01392.

Протягом останніх років в Україні, як і в цілому світі, спостерігається збільшення кількості випадків побутового травматизму, стрімке зростання кількості авто- та мототранспорту, що супроводжується зростанням кількості хворих із ЧМТ та її наслідками, 10-20% якої становить тяжка ЧМТ. Все це ускладнюється тим, що порушення, які виникають внаслідок перенесених черепно-мозкових травм, набувають затяжного, прогресивного характеру з тривалою втратою працездатності серед осіб найбільш молодого та працездатного віку [3, 6].

За даними американських експертів, витрати, пов'язані з лікуванням ЧМТ та її наслідків, сягають 50 млрд. доларів на рік [10, 14]. Доля легкої черепно-мозкової травми становить 3,9 млрд. доларів на рік. Після отриманих травм до 50% потерпілих зобов'язані змінити сферу діяльності або перейти на інвалідність. [6, 15].

Уся ця статистика свідчить про те, що проблема черепно-мозкової травми та її наслідків вже давно є не тільки медичною, але й соціально-економічною, оскільки потребує значних витрат як на лікування, так і на соціальну реабілітацію.

Пошкодження головного мозку при ЧМТ поділяється на первинні (вогнищеві та дифузні) та вторинні. До первинних належать пошкодження, що виникають у момент дії механічної енергії (забої, розмозження мозкової тканини, дифузні аксональні пошкодження, первинні внутрішньочерепні гематоми, забої стовбуру головного мозку та ін.). Вторинні пошкодження виникають у результаті неблагосприятливої дії на мозок ряду додаткових внутрішньо- та зовнішньочерепних факторів, які провокують ланцюг складних реактивних процесів, що посилюють важкість первинних пошкоджень [4, 7].

Механізми пошкодження мозку в момент травми добре висвітлені у сучасній літературі [1, 3, 8]. Дія кінетичної енергії на череп призводить до прискорення-гальмування, зсуву та ротації мозку, дифузного аксонального пошкодження. До факторів вторинного ураження мозку належать: гематоми, набряк мозку, гідроцефалія, а також системні ускладнення (гіпоксія-гіперкапнія, анемія, електролітні порушення, інфекції, тощо).

Все це призводить до того, що перенесена ЧМТ, навіть при легкому її ступені, далеко не завжди минає безслідно і ті чи інші наслідки тра-