

Ресвератрол и Полидатин из Горца Японского

Горец Остроконечный (биол. название: *Polygonum cuspidatum* Sieb et Zucc.), называемый также Горец Японский или Мексиканский Бамбук является членом семейства Гречиховых и широко распространен в Азии и Северной Америке. Интерес к *Polygonum Cuspidatum* увеличился благодаря высокой концентрации ресвератрола и его гликозида, полидатин (polydatin) в корне [Vastano et al. 2000, Chu et al. 2005].

В результате ряда исследований были оценены антиоксидантная способность экстракта Горца Остроконечного [Hsu et al. 2007, Masaki et al. 2005], а также его противовоспалительная активность, такая как ингибирование транскрипционного фактора NF-кВ [Kumar et al. 1998, Manna et al. 2000, Zhao et al. 2003].

Полифенолы, включая антоцианы, флавоноиды и стильбены, представляют собой одну из наиболее распространенных и повсеместных групп метаболитов растений и являются неотъемлемой частью рациона человека. Они признаны за их благоприятное воздействие на состояние здоровья людей, например, в лечении и профилактике рака, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Широкий спектр, обнаруженных в лабораторных условиях, биологических свойств считается результатом мощного антиоксидантного эффекта, что было описано в многочисленных публикациях [Sies 2010].

Ресвератрол (3,4',5-тригидрокси-транс-стильбен) (рис. 1) нефлавоноид полифенол, найденный в нескольких источниках питания, таких как семена винограда, ягод, арахис, красное вино и Горец Остроконечный.



Рис. 1. Химическая структура Ресвератрола и Полидатина.

Было предположено, что ресвератрол способствует возможности, богатой полифенолами средиземноморской диете, снижать возникновение возрастных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, рак и деменция [Frankel et al. 1993, Dorozynski 1997].

В обоснование этой гипотезы, ресвератрол обладает широким спектром полезных эффектов, включая кардиопротекторные, нейропротекторные, antimикробные и химопревентивные свойства.

Ресвератрол подавляет вазоактивные пептиды, такие как эндотелины, ингибирует

окисленный липопротеин низкой плотности и циклооксигеназы, ингибитирует очищение и нейротоксичность бета-амилоида, модулирует апоптотические сигнальные пути и активирует сиртуин и АМФ-активируемую протеинкиназу, которые влияют на ограничение калорийности и эффект долголетия [Albani et al. 2010].

Ресвератрол содержит как транс- так и цис-изомер. Многочисленные доклады свидетельствуют о том, что транс-ресвератрол является более устойчивой формой в природе и наиболее биологически активной формой этой молекулы. Транс-ресвератрол может быть легко превращен в цис-ресвератрол при воздействии УФ-излучения и нестабилен при воздействии высоких рН. В дополнение к изомерам ресвератрола, производные ресвератрола, которые включают его гликозилированные, пренилированные, метилированные и гидроксилированные модификации были также связаны с полезными воздействиями на организм [Shakibaie et al. 2009, Cottart et al. 2010].

В частности, **полидатин (polydatin)**, также известный как пицеид (piceid) (ресвератрол-3-O-β-моно-D-глюкозид) является **глюкозидом ресвератрола**, в котором группа глюкозид соединены в положении С-3 заместителей гидроксильной группы. Эта замена приводит к конформационным изменениям молекулы, что приводит к изменениям в биологических свойствах. Полидатин более устойчив к ферментативному окислению, чем ресвератрол; растворим в воде; и, в отличие от ресвератрола, который проникает в клетку пассивно, проникает в клетку с помощью активного механизма с использованием носителей глюкозы [Fabris et al. 2008]. Это свойство делает молекулу полидатина, наделенной большей биодоступностью по сравнению с ресвератролом.

Ресвератрол, как известно, имеет различные полезные свойства, такие как противораковые, антиоксидантные, противовоспалительные и снижающие уровень холестерина, а также профилактические воздействия на сердечно-сосудистые заболевания. Было доказано, что ресвератрол подавляет пролиферацию широкого спектра опухолевых клеток человека *in vitro*, что привело к многочисленным доклиническим исследованиям на животных, чтобы оценить его противораковый профилактический и терапевтический потенциал. Кроме того, сообщалось, что ресвератрол обладает иммуномодулирующими свойствами, обладает антиоксидантной и противовоспалительной активностью Shakibaie et al. 2009, Bertelli & Das 2009, Gullett et al. 2010].

В частности, Petro в своем обзоре [2010] указывает на потенциальное терапевтическое использование ресвератрола при аутоиммунных заболеваниях, через модуляцию Th17 и Treg клеток. Подобно ресвератролу, полидатин способен поглощать свободные радикалы, ингибировать агрегацию тромбоцитов, и окислять Липопротеиды низкой плотности (ЛНП) [Mikulski & Molski 2010, Du et al. 2009].

Ряд исследований выдвигает гипотезу, что пицеид может иметь биомедицинские свойства, аналогичные и выше, чем у ресвератрола: анти-канцерогенный эффект и ингибирование агрегации тромбоцитов и окисление ЛНП [Afzali et al 2010].

Кроме того, недавнее исследование, проведенное на мононуклеарных клетках периферической крови человека продемонстрировало способность этих полифенольных соединений к уменьшению продуцирования интерлейкин-17 [Cua et al. 2010, Lanzilli et al. 2012].

Resveratrol and Polydatin from *Polygonum cuspidatum*

Polygonum cuspidatum Sieb et Zucc., commonly called Japanese knotweed or Mexican bamboo, is a member of the Polygonaceae family that is widely distributed in Asia and North America. Interest in ***Polygonum cuspidatum*** has increased owing to the **high concentration of resveratrol and its glycosides, polydatin**, in the root [Vastano et al. 2000, Chu et al. 2005].

In traditional Chinese medicine, *Polygonum cuspidatum* is called *Hu Zhang* and is used as natural supplement for arthralgia, chronic bronchitis, jaundice, amenorrhea, and high blood pressure [Shanghai 2001].

Several studies have evaluated the antioxidant capacity of *Polygonum cuspidatum* extract [Hsu et al. 2007, Masaki et al. 2005], and anti-inflammatory activities such as inhibition of NF- κ B have been reported [Kumar et al. 1998, Manna et al. 2000, Zhao et al. 2003].

Polyphenols, including anthocyanins, flavonoids, and stilbenes, constitute one of the most abundant and ubiquitous group of plant metabolites and are an integral part of the human diet. They are recognized for their beneficial implications in human health such as in the treatment and prevention of cancer and cardiovascular and neurodegenerative diseases. The wide range of biological effects exhibited is generally believed to be the outcome of their powerful antioxidant properties in vitro, which are described in numerous publications [Sies 2010].

Resveratrol (3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene) (Fig. 1) is a non-flavonoid polyphenol found in several dietary sources, such as grape seeds, berries, peanuts, red wine and *Polygonum cuspidatum*.



Fig. 1. Chemical structure of Resveratrol and Polydatin.

It has been hypothesised that resveratrol contributes to the ability of polyphenols-rich Mediterranean diet to reduce the incidence of age-related diseases such as coronary heart disease, cancer and dementia [Frankel et al. 1993, Dorozynski 1997].

In support of this hypothesis, resveratrol displays a broad variety of beneficial effects including cardioprotective, neuroprotective, anti-microbial and chemopreventive properties. Resveratrol has been shown to down-regulate vasoactive peptides such as endothelins, to inhibit oxidised low-density lipoprotein and cyclooxygenase, to inhibit the clearance and neurotoxicity of beta-amyloid, to modulate apoptotic signalling pathways and to activate sirtuin and AMP-activated protein kinase which are believed to be involved in the caloric restriction-longevity effect [Albani et al. 2010].

Resveratrol exists as both the trans- and cis-isomer with numerous reports suggesting trans-resveratrol to be the more stable form in nature and the most bioactive form of this molecule. Trans-resveratrol can be readily converted to cis-resveratrol when exposed to UV light and is unstable when exposed to high pH. In addition to resveratrol isomers, derivatives of resveratrol that include its glucosylated, prenylated, methylated, and hydroxylated modifications have been linked with beneficial activities [Shakibaei et al. 2009, Cottart et al. 2010].

In particular, **Polydatin**, also known as piceid (resveratrol-3-O- β -mono-D-glucoside) is a **glucoside of resveratrol** in which the glucoside group bonded in position C-3 substitutes a hydroxyl group. This substitution gives rise to conformational changes of the molecule, resulting in changes in the biological properties. Polydatin is more resistant to enzymatic oxidation than resveratrol, is soluble in water and unlike resveratrol, which penetrates the cell passively it, enters the cell via an active mechanism using glucose carriers [Fabris et al. 2008]. This property makes polydatin a molecule endowed with greater bioavailability respect to resveratrol.

Resveratrol is known to have various beneficial effects such as anti-cancer, antioxidative, anti-inflammatory, and cholesterol-lowering activities besides prophylactic effects on cardiovascular diseases. Resveratrol has been shown to suppress proliferation of a wide variety of human tumor cells in vitro, which has led to numerous preclinical animal studies to evaluate its cancer preventive and therapeutic potential. Moreover, it has been reported that resveratrol exhibits immunomodulatory properties showing antioxidant and anti-inflammatory activities [Shakibaei et al. 2009, Bertelli & Das 2009, Gullett et al. 2010]. In particular, Petro in its review [2010] point out the potential therapeutic use of resveratrol, for autoimmune disease through the modulation of Th17 and Treg cells. Similarly to resveratrol, polydatin is able to scavenge free radicals, inhibit platelet aggregation, and oxidize LDL [Mikulski & Molski 2010, Du et al. 2009]. A number of studies hypothesise that piceid may have biomedical properties similar to those abovementioned for resveratrol: anti-carcinogenic effects and inhibition of platelet aggregation and LDL oxidation [Afzali et al 2010]. Moreover, a recent study performed on human peripheral blood mononuclear cells has demonstrated the capability of these polyphenolic compounds to decrease interleukin-17 production [Cua et al. 2010, Lanzilli et al. 2012].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Afzali B, Mitchell P, Lechler RI, John S, Lombardi G. Translational mini-review series on Th17 cells: induction of interleukin-17 production by regulatory T cells. *Clinical and Experimental Immunology* 2010; 159 (2): 120-130.
- Albani D, Polito L, Signorini L et al. Neuroprotective properties of resveratrol in different neurodegenerative disorders. *Biofactors* 2010; 36: 370-376.
- Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2009; 54 (6): 468-476. Review.
- Chu X, Sun A, Liu R: Preparative isolation and purification of five compounds from the Chinese medicinal herb *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc by high-speed counter-current chromatography. *Journal of chromatography* 2005, 1097 (1-2): 33-39.
- Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeux JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Molecular Nutrition & Food Research* 2010; 54 (1): 7-16.
- Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nature Reviews. Immunology* 2010; 10 (7): 479-489.
- Dorozynski A. Wine may prevent dementia. *BMJ* 1997; 314: 993.
- Du J, Sun LN, Xing WW, Huang BK, Jia M, Wu JZ, Zhang H, Qin LP. Lipid-lowering effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* in hyperlipidemic hamsters. *Phytomedicine* 2009; 16 (6-7): 652-658.
- Editor Committee of Jiangsu New Medical College: *Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine*. Shanghai, Shanghai Science and Technology Press; 2001: 1329.
- Fabris S, Momo F, Ravagnan G, Stevanato R. Antioxidant properties of resveratrol and piceid on lipid peroxidation in micelles and monolamellar liposomes. *Biophysical Chemistry* 2008; 135 (1-3): 76-83.
- Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993; 24: 1103-1104.
- Gullette NP, Ruhul Amin AR, Bayraktar S, Pezzuto JM, Shin DM, Khuri FR, Aggarwal BB, Surh YJ, Kucuk O. Cancer prevention with natural compounds. *Seminars in Oncology* 2010; 37 (3): 258-281. Review.
- Hsu CY, Chan YP, Chang J: Antioxidant activity of extract from *Polygonum cuspidatum*. *Biological research* 2007, 40 (1): 13-21.
- Kumar A, Dhawan S, Aggarwal BB: Emodin (3-methyl-1,6,8-trihydroxyanthraquinone) inhibits TNF-induced NF-kappaB activation, IkappaB degradation, and expression of cell surface adhesion proteins in human vascular endothelial cells. *Oncogene* 1998, 17 (7): 913-918.
- Lanzilli G, Cottarelli A, Nicotera G, Guida S, Ravagnan G, Fuggetta MP. Anti-inflammatory effect of resveratrol and polydatin by *in vitro* IL-17 modulation. *Inflammation*. 2012; 35 (1): 240-8.
- Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB: Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NFkappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol* 2000, 164 (12): 6509-6519.
- Masaki H, Sakaki S, Atsumi T, Sakurai H: Active-oxygen scavenging activity of plant extracts. *Biological & pharmaceutical bulletin* 1995, 18 (1): 162-166.
- Mikulski D, Molski M. Quantitative structure antioxidant activity relationship of trans-resveratrol oligomers, trans-4, 4'-dihydroxystilbene dimer, trans-resveratrol-3-O-

glucuronide, glucosides: trans-piceid, cis-piceid, trans-astringin and transresveratrol-4'-O-beta-D-glucopyranoside. European Journal of Medicinal Chemistry 2010; 45 (6): 2366-2380.

- Petro TM. Regulatory role of resveratrol on Th17 in autoimmune disease. Int Immunopharmacol. 2010; Aug 12.
- Shakibaei M, Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol addiction: to die or not to die. Molecular Nutrition & Food Research 2009; 53 (1): 115-128. Review.
- Sies, H. Polyphenols and health: update and perspectives. Archives of Biochemistry and Biophysics 2010; 501(1): 2-5.. Review.
- Vastano BC, Chen Y, Zhu N, Ho CT, Zhou Z, Rosen RT: Isolation and identification of stilbenes in two varieties of *Polygonum cuspidatum*. J Agric Food Chem 2000, 48 (2): 253-256.
- Zhao KS, Jin C, Huang X, Liu J, Yan WS, Huang Q, Kan W: The mechanism of Polydatin in shock treatment. Clinical hemorheology and microcirculation 2003, 29 (3-4): 211-217.