

ФИТОАЛЕКСИН РЕСВЕРАТРОЛ: ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И АНТИМИКОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Шейко Е.А.¹, Сытников Д.М.²

¹доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии

Медицинской академии им. С.И. Георгиевского КФУ

²старший научный сотрудник Биотехнологического научно-учебный центра Одесского
национальный университет имени И. И. Мечникова

lenasheyko@mail.ru

Введение. В последние годы в медицине интенсивно ведутся исследования по изучению химического состава и бактерицидных свойств многих растений. Значительный интерес представляет возможность применения растительных экстрактов, обладающих антимикробными свойствами, для борьбы с антибиотикоустойчивыми штаммами патогенных микроорганизмов. Природный стильбен ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистильтбен) занимает центральное место в широких исследованиях природных полифенолов, являясь фитоалексином, который активно синтезируется в некоторых растениях. В природе чаще встречается в виде гликозидированных форм. Ресвератрол может синтезироваться в растениях при высушивании, воздействии ультрафиолетового излучения, озона, тяжелых металлов. Целью данной работы является изучение антибактериальных и антимикотических свойств ресвератрола. Полученные данные могут быть чрезвычайно полезны в контексте поиска потенциальных природных терапевтических веществ.

Результаты исследований. Впервые ресвератрол был выделен из корней чемерицы белой (*Veratrum grandiflorum*) в 1940 году. В 1963 году ресвератрол был получен из корней горца гребенчатого (*Polygonum cuspidatum*). Его содержание в корнях *Polygonum cuspidatum* достигает 2,8 мг на грамм сухого веса. В 1992 году финскими учеными при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ ресвератрол был обнаружен в коре сосны (*Picea abies*). Общее количество обнаруженных стильбенов и их гликозидов составило 1–6% от сухой массы. Японские ученые извлекли ресвератрол из ревения корейского (*Rheum undulatum*). Эстонские

исследователи обнаружили *trans*-ресвератрол в корнях ревеня черноморского (*Rheum rhaponticum*). Кожица винограда (*Vitis vinifera* L.) содержит от 50 до 100 мкг ресвератрола на грамм сухого веса, косточки и плодоножки – около 6 мкг/г. Сок красного винограда содержит 0,5 мг/л ресвератрола. Было установлено, что помимо винограда *trans*-ресвератрол содержится в орехах, какао-бобах, в ягодах, содержащих растительные пигменты и комплекс антиоксидантов (шелковица, черника, голубика, клюква, земляника и др.), в листьях и цветках орхидеи, эвкалипта, гнетума и других растений. Кроме того, ресвератрол удалось обнаружить в корнях горца татарского (*Polygonum tataricum*). Интерес к этому соединению значительно возрос после 1992 года, когда было доказано его кардиопротекторное действие. С этого момента количество работ, посвященных изучению и описанию свойств ресвератрола, достигло нескольких тысяч.

Биологическая активность полифенолов как потенциальных природных лекарственных соединений широко изучается. В настоящее время существует большой массив данных о различных аспектах влияния ресвератрола в живых системах, однако, до сих пор не создано точной картины механизмов реализации действия полифенолов как на организменном и тканевом, так и на клеточном и субклеточном уровнях. Широко известна антибактериальная, противовирусная и противогрибковая активность полифенола. Согласно данным М.М. Chan с соавт., ресвератрол в концентрации 171–342 мг/мл ингибировал рост *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, в концентрации 25–50 мг/мл – пяти штаммов грибов-дерматофитов. В концентрации 15 мг/мл ресвератрол прекращал ползучий рост *Proteus mirabilis*, снижая его вирулентность действием на белок-трансмиссер сигнальной системы бактерий. Ресвератрол ингибировал рост шестнадцати штаммов *Helicobacter pylori* *in vitro*, в том числе штамм, несущий цитотоксин-ассоциированный ген (CagA+). Полифенол в низких концентрациях (1–10 мкмоль/л) усиливал фагоцитоз *Candida albicans* макрофагами; в концентрации более 10 мкмоль/л уменьшал фагоцитоз *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, действуя как через TLR-2 рецепторы моноцитов, так и независимо от них. Авторы считают, что снижение фагоцитоза имеет позитивный противовоспалительный эффект при бактериальных инфекциях. Ресвератрол оказался синергистом по отношению к аналогам нуклеозидов при ингибировании вируса иммунодефицита человека. Также было проведено исследование влияния ресвератрола на динамику роста культуры *Yarrowia lipolytica*. Внесение ресвератрола в середине логарифмической фазы роста (15 часов культивирования) культуры *Y. lipolytica* не оказывало значительного влияния на динамику роста. В дальнейших исследованиях было проведено изучение выживаемости дрожжей *Y. lipolytica* W29 и влияния ресвератрола (30 мкМ и 300 мкМ) на этот параметр. Результаты исследований показали, что ресвератрол в концентрации 300 мкМ снижал выживаемость клеток более, чем на 60 %, в то время как в концентрации 30 мкМ стильбен значительного эффекта не оказывал.

Выводы. Исходя из полученных данных, ресвератрол обладает выраженной антимикробной активностью в отношении ряда возбудителей заболеваний человека. Соединение может ингибировать рост некоторых видов микроорганизмов, среди них могут быть и клинически значимые, такие как *P. aeruginosa*, представители рода *Bacillus* и грибы *C. albicans*. Однако МПК ресвератрола для изученных возбудителей была равной или превышала 100 мкг/мл. Следует отметить, что высокие МПК >100 мкг/мл в целом характерны для многих растительных экстрактов. Такие вещества могут применяться для лечения инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми штаммами бактерий. Принимая во внимание определенное сходство *Y. lipolytica* с патогенным штаммом *Candida albicans*, в частности, способность образовывать обуславливающие потенциальную патогенность мицелий и псевдомицелий, можно рассматривать этот модельный объект в качестве обещающей тест-системы для скрининга потенциальных антифунгальных препаратов природного происхождения. В свою очередь, в дальнейших исследованиях ресвератрола представляет интерес оценка его потенциального противовирусного действия.