

**УДК 57.04**

## **ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РЕСВЕРАТРОЛА В МОДЕЛИ ФЕТРОВОЙ ГРАНУЛЕМЫ**

*Трибрат Н. С., Румянцева З. С., Горбунов А. А., Ибрагимова М. А.,  
Джелдубаева Э. Р., Хусаинов Д. Р., Велишаева О. В.*

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь,  
Республика Крым, Россия  
E-mail: miu-miu07@mail.ru*

В статье показана противовоспалительная эффективность ресвератрола в модели фетровой гранулемы. Продемонстрирована антиэкссудативная и антипролиферативная противовоспалительная активность ресвератрола при пероральном его приеме в сравнении с противовоспалительной активностью классических нестероидных противовоспалительных препаратов - напроксеном и ибупрофеном. Кроме того, показана зависимость антиэкссудативной и антипролиферативной противовоспалительной эффективности ресвератрола от его дозы. Приведены предполагаемые механизмы противовоспалительной активности ресвератрола.

**Ключевые слова:** ресвератрол, ибупрофен, напроксен, противовоспалительная активность.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Нарушение микроциркуляции и формирование отека относятся к основным «классическим» признакам начала воспалительной реакции, возникшей в ходе эволюции живой ткани на местное повреждение. В формировании острой воспалительной реакции принимают участие многочисленные медиаторы и модуляторы воспаления (гистамин, серотонин, лизосомальные ферменты, простагландины (ПГ), кинины, цитокины и др.), образование и стадийное выделение которых отражает не только характер и интенсивность повреждающего (провоспалительного) фактора, но и длительность его воздействия. Любое изменение соотношения образования указанных биогенных веществ способствует переходу острого воспаления в хроническую фазу с преобладанием пролиферативного компонента тканевой реакции [1]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают тормозящее влияние на развитие любого вида воспалительных реакций вне зависимости от характера повреждающего фактора, фазы и стадии процесса. В этой связи при оценке потенциального НПВП целесообразным является исследование его действия как на моделях острого экссудативного, так и хронического пролиферативного воспаления.

Вместе с тем, в настоящее время препараты из группы НПВС широко применяются как в неврологии, так и в ортопедии, стоматологии, а также среди назначений терапевтов в широком спектре патологических процессов, сопровождающихся болевым синдромом. Вместе с тем, широкое применение

препаратов из группы НПВС нередко сопровождается появлением побочных явлений, в числе которых на первом месте стоят кровотечения из области желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также нарушения кровообращения в почках, бронхоспазм, задержка воды. Кровотечения, сопровождаемые длительным приемом препаратов из группы НПВС, требуют более тщательного контроля их приема, поэтому прием таких средств ограничен, согласно инструкции, 3–5 днями применения. Причиной кровотечений является неселективная блокада циклооксигеназы (ЦОГ1), регулирующей функциональное состояние слизистой органов ЖКТ. Кроме того, блокада ЦОГ1 сопровождается вакантным преобладанием лейкотриенов, в числе которых медленно реагирующие субстанции анафилаксии, что в дальнейшем может привести к бронхоспазму [2].

Вместе с тем, в настоящее время является актуальным поиск препаратов, имеющих высокий профиль безопасности наряду с высокой противовоспалительной эффективностью и доступной ценой. Одним из таких кандидатов в препараты могут выступать природные компоненты, обладающие противовоспалительными свойствами и подавляющими как экссудативную фазу воспалительного процесса, так и пролиферативную. В ряде случаев, при приеме природных веществ, побочные явления сводятся к минимуму проявлений. Одним из таких возможных веществ, обладающих противовоспалительной активностью является ресвератрол – природный флавоноид, содержащийся в наибольшем количестве в кожуре винограда. Ресвератрол обладает широкой биологической эффективностью – тормозит апоптоз, обладает антиканцерогенным эффектом, проявляет тропность к гормональной системе, поддерживая уровень эстрогенов на функционально значимом уровне, обладает кардиопротекторным действием, нейро- гепато-нефропротекторными свойствами, снижает уровень сахара в крови, изменяет чувствительность тканей к инсулину, что делает его полезным при наличии сахарного диабета второго типа (СД2), значительно улучшает липидный профиль, и, естественно, являясь антиоксидантом, тормозит процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижает концентрацию малонового диальдегида (МДА), регулирует уровень ферментов-антиоксидантов и, в том числе, обладает противовоспалительной активностью [3].

Несмотря на значительную изученность этого природного вещества, в доступной литературе не встречались исследования, посвященные оценке противовоспалительных свойств ресвератрола, а именно оценке его влияния на экссудативную и пролиферативную фазы воспаления, также не было найдено в доступной литературе сравнительного анализа противовоспалительного эффекта ресвератрола и других препаратов из ряда НПВС. Поэтому целью настоящей работы явилась оценка противовоспалительной эффективности ресвератрола в модели фетровой гранулемы, позволяющей выявить как антиэкссудативный потенциал, так и противопролиферативный.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» КФУ имени В. И. Вернадского в 2022 году

Исследование, посвященное оценке противовоспалительной активности ресвератрола, было выполнено в два этапа. На первом этапе оценивали антиэкссудативную и противопролиферативную активность ресвератрола и других классических препаратов из группы НПВС, имеющих различную тропность к ЦОГ1 и ЦОГ2. Первая часть исследования выполнена на 28 беспородных крысах-самках, в возрасте 8 месяцев, массой 250–300 г, линии *Wistar*.

Животные были разделены на 4 равноценные группы:

Первая группа (n=7) – биологический контроль, интактная группа (К);

Вторая группа (n=7) получала перорально напроксен в дозе 20 мг/кг (Н);

Третья группа (n=7) получала перорально ибупрофен в дозе 20 мг/кг (И);

Четвертая группа (n=7) получала перорально ресвератрол в дозе 20 мг/кг (Р).

Выбор препаратов обусловлен их различной тропностью к ЦОГ1 и ЦОГ2.

Так, если ибупрофен имеет одинаковую тропность к ЦОГ1 и ЦОГ2 и обладает умеренными противовоспалительными свойствами, то напроксен имеет иной профиль тропности к изоформам ЦОГ, а также обладает более сильным противовоспалительным действием, подавляя как экссудативную фазу воспаления, так и пролиферативную (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Характеристика циклооксигеназы 1 и циклооксигеназы 2 [2]**

Препарат	Соотношение ингибирования ЦОГ2/ЦОГ1
Ацетилсалициловая кислота	166
Диклофенак натрия	0,7
Ибупрофен	15
Флурбипрофен	1,3
Индометацин	60
Напроксен	0,6
Ацетоминофен	7,4
Пироксикам	150
Мелоксикам	0,8

Исходя из таблицы 1 видно, что соотношение ЦОГ2/ЦОГ1 у ибупрофена и напроксена значительно отличаются.

Напроксен оказывает выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, обусловленное ингибированием ЦОГ и блокадой синтеза простагландинов, тормозит агрегацию тромбоцитов.

Напроксен и напроксен натрия быстро всасываются из ЖКТ, его биодоступность *in vivo* практически полная – 95 %.  $T_{1/2}$  напроксена для различных лекарственных форм находится в диапазоне от 12 до 17 ч.

Ибупрофен оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Незбирательное блокирует ЦОГ1 и ЦОГ2, нарушая метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество

простагландинов как в здоровых тканях, так и в очаге воспаления, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления.

Для оценки противовоспалительной активности ресвератрола всем животным внедряли фетровый диск под кожу. Для этого выбривали участок кожи, под который в дальнейшем имплантировали фетровый диск. В период вшивания фетрового диска животные находились в условиях газового наркоза. Кожу разрезали скальпелем, после чего под кожу внедряли стерильную фетровую пластинку, массой 23 мг, после чего кожу зашивали. Все манипуляции с животными проводились в асептических условиях. Длительность имплантации фетрового диска составила 7 суток, в течение которых все животные осуществляли пероральный прием НПВС и ресвератрола ежедневно.

На 8-е сутки извлекали фетровый диск с наросшими грануляциями и экссудатом, после чего производили взвешивание влажной гранулемы и повторное взвешивание сухой гранулемы для определения антиэкссудативной и антипролиферативной активности препаратов.

Так, активности экссудативной фазы определяли по формуле

$$m_{\text{экссудат}} = m_{\text{сырая гранулема}} - m_{\text{высушенная гранулема}}, \quad (1)$$

где  $m_{\text{экссудат}}$  – масса влажной гранулемы (фетрового диска) за вычетом массы сухой гранулемы (высушенного фетрового диска);

После полного высушивания фетровой пластины, осуществляли повторное взвешивание для определения активности пролиферативной фазы воспаления, которую определяли по следующей формуле

$$m_{\text{пролиф.}} = m_{\text{высуш. гранулема}} - m_{\text{исходного фетрового диска}}, \quad (2)$$

где  $m_{\text{пролиф.}}$  – масса сухой гранулемы за вычетом массы самого фетрового диска.

Вторая часть исследования посвящена оценке зависимости антиэкссудативной и антипролиферативной от дозы ресвератрола.

Вторая часть исследования была выполнена на 21 крысе, где оценивали антиэкссудативную и антипролиферативную эффективность:

- ресвератрола в дозе 10 мг/кг;
- ресвератрола в дозе 20 мг/кг;
- ресвератрола в дозе 40 мг/кг.

По аналогии с предыдущим циклом, зашивали фетровый диск под кожу животных, с последующим 7-мисуточным пероральным употреблением ресвератрола в соответствующих дозах, после чего производили взвешивание сухой и влажной гранулем.

Все животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре 18–22°C на подстиле «Рехофикс МК 2000» (на основе початков кукурузы) с естественным 12-тичасовым свето-темновым циклом, свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»).

Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и правилами Европейской конвенции по

защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Статистическая обработка материала проводилась путем вычисления среднего значения исследуемых величин (M) и его ошибки (m).

Оценка достоверности межгрупповых различий полученных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Как было показано в настоящем исследовании, масса влажной гранулемы в контрольной группе животных спустя 7 суток подкожной имплантации составила 280 мг (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Значения масс сухой и влажной гранулемы, полученные в модели фетровой гранулемы у животных различных групп, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, а также ресвератрола в эквивалентной дозе 20 мг/кг, а также в контрольной группе животных**

Исследуемые препараты	Масса влажной гранулемы, мг	% экссудативной фазы от контроля	Масса сухой гранулемы, мг	% пролиферативной фазы от контроля
Контроль	280±23	-	80±4,1	-
Ресвератрол	187±11 p<0,05	66,78 %	55±4,2 p<0,05	68,75 %
Ибупрофен	185±12	66,07 %	53±3,2 p<0,05	66,25 %
Напроксен	137±14 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	48,92 %	35±3,6 p<0,05	37,50 %

*Примечание:* достоверность межгрупповых различий при p<0,05 по непараметрическому критерию Манна-Уитни в сравнении с контрольной группой животных; p<sub>1</sub><0,05 – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни между группой животных, употреблявший напроксен и группами животных, употреблявших ресвератрол и ибупрофен.

Масса влажной гранулемы при приеме исследуемых препаратов была существенно ниже, чем в контроле.

Масса влажной гранулемы в группе животных, употреблявших в течение 7 суток ресвератрол в дозе 20 мг/кг, составила 187 мг, что на 33,21 % (p<0,05) ниже в сравнении с данными этого показателя, зарегистрированными в контрольной группе животных (рис. 1).

Масса влажной гранулемы, после 7-мисуточного употребления ресвератрола в дозе 20 мг/кг была аналогична массе влажной гранулемы, полученной после недельного употребления животными ибупрофена в дозе 20 мг/кг, которая составила 185 мг, что на 33,93 % ( $p < 0,05$ ) ниже в сравнении с данными этого показателя, зарегистрированными в контрольной группе крыс (рис. 1).

Масса влажной гранулемы, после 7-мисуточного употребления напроксена в дозе 20 мг/кг составила 137 мг, что на 51,07 % ( $p < 0,05$ ) ниже, чем данные этого показателя, зарегистрированные в контрольной группе животных. Межгрупповые различия с данными массы влажной гранулемы, зарегистрированной после приема напроксена и ибупрофена, составили 26,73 % ( $p < 0,05$ ), межгрупповые различия между массой влажной гранулемы при приеме напроксена и ресвератрола составили и 25,94 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (см. табл. 2 рис. 1).

Таким образом, все тестируемые препараты подавляли экссудативную фазу воспаления в модели фетровой гранулемы. Однако антиэкссудативная активность ресвератрола в дозе 20 мг/кг проявила аналогичную антиэкссудативную активность ибупрофена. Наибольшую антиэкссудативную активность проявляет напроксен, о чем свидетельствуют самые низкие значения массы фетровой гранулемы и наличие межгрупповой разницы с массами гранулемы, полученными после употребления как ибупрофена, так и ресвератрола.

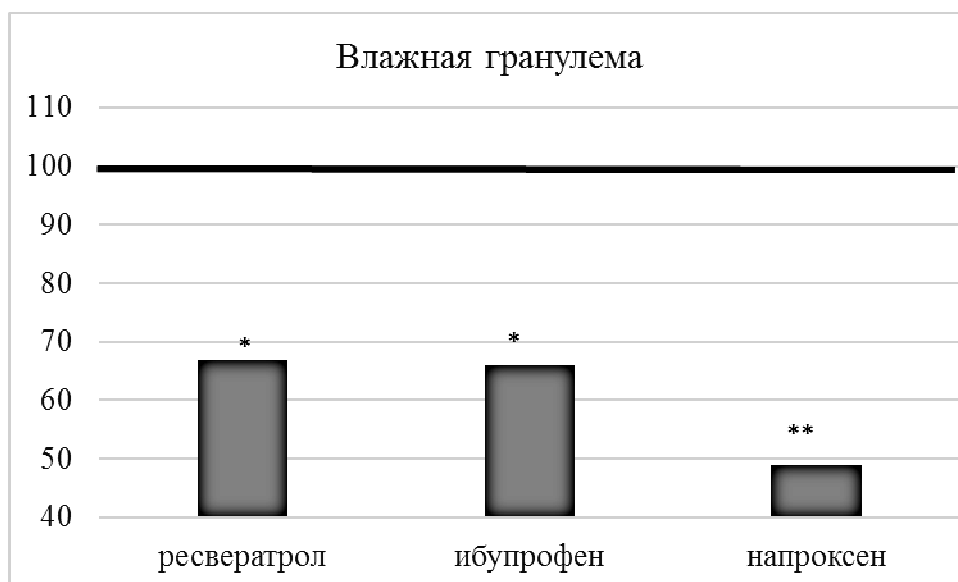


Рис. 1. Значения показателя массы влажной гранулемы, зарегистрированные при приеме исследуемых препаратов в процентах, относительно данных этого показателя, зарегистрированных в контрольной группе, значения которой приняты за 100 %.

*Примечание:* достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни \* при  $p < 0,05$  относительно значений, зарегистрированных в контрольной группе, межгрупповые различия  $\Delta$  – при  $p < 0,05$ , при приеме ресвератрола и напроксена, а также межгрупповые различия при приеме ибупрофена и напроксена.

Масса сухой гранулемы в контрольной группе животных составила 80 мг (см. табл. 2). Практически все тестируемые препараты угнетали пролиферативную фазу воспаления в тесте фетровой гранулемы, однако, в разной степени.

Так, недельный прием ресвератрола в дозе 20 мг/кг, способствовал снижению активности пролиферативной фазы воспаления в сравнении с контрольной группой. Так, масса сухой гранулемы в группе животных, принимавших ресвератрол, составила 55 мг, что на 31,25 % ( $p < 0,05$ ) ниже в сравнении с данными массы сухой гранулемы, полученными у животных контрольной группы (рис. 2).

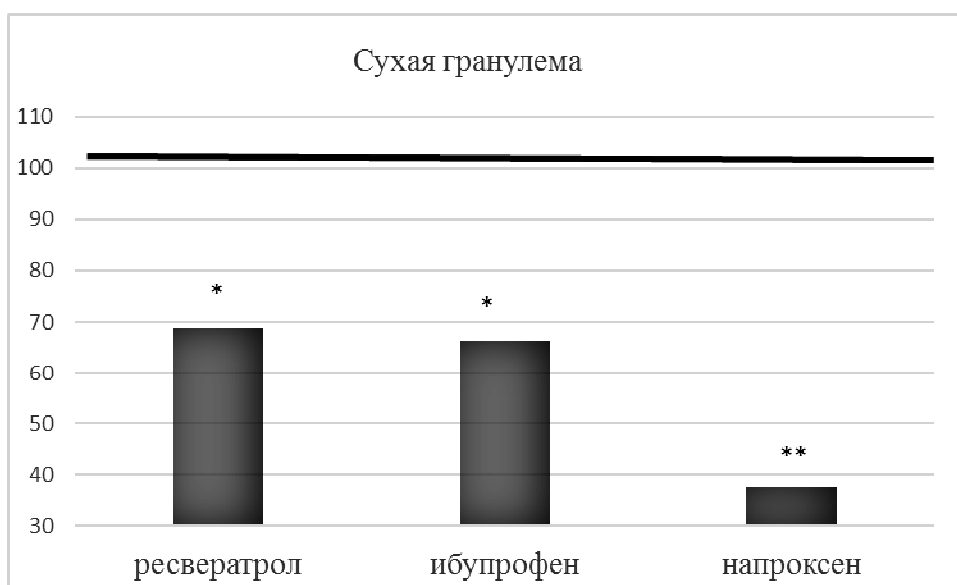


Рис. 2. Значения показателя массы сухой гранулемы, зарегистрированные при приеме исследуемых препаратов в процентах, относительно данных этого показателя, зарегистрированных в контрольной группе, значения которых приняты за 100 %.

*Примечание:* достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни \* при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$  относительно значений, зарегистрированных в контрольной группе, межгрупповые различия  $\Delta$  – при  $p < 0,05$ , при приеме ресвератрола и напроксена, а также  $\Delta$  – межгрупповые различия при приеме ибупрофена и напроксена.

Ибупрофен угнетал пролиферативную фазу воспаления аналогично ресвератролу. Так, масса сухой гранулемы в группе животных, употреблявших в течение недели ибупрофен составила, 53 мг, что на 33,75 % ( $p < 0,05$ ) ниже, в сравнении с данными массы сухой гранулемы, полученной в группе контроля (рис. 2, см. табл. 2).

Недельный прием напроксена привел к снижению активности пролиферативной фазы воспаления на 62,5 % ( $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечались межгрупповые

различия по показателю массы сухой гранулемы при приеме напроксена и ресвератрола, а также при приеме напроксен и ибупрофена.

Так, межгрупповые различия по показателю массы сухой гранулемы при приеме напроксена и ибупрофена составили 43,39 % ( $p < 0,05$ ), различия по массе сухой гранулемы при приеме напроксена и ресвератрола составили 45,45 % ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, аналогично экссудативной фазе, в отношении фазы пролиферации, отмечается практически идентичная антипролиферативная активность ибупрофена и ресвератрола в эквивалентных дозировках. Однако наибольшим подавляющим действием на развитие грануляций обладает, как это было показано в настоящем исследовании, напроксен.

Второй цикл исследования был посвящен оценке дозовой зависимости противовоспалительного эффекта ресвератрола.

Прием ресвератрола животными в дозе 10 мг/кг способствует снижению выраженности экссудативной фазы воспаления в наименьшей степени. Так, масса влажной гранулемы при недельном приеме ресвератрола в дозе 10 мг/кг составила 210 мг, что на 25 % ( $p < 0,05$ ) ниже, в сравнении с данными массы влажной гранулемы, зарегистрированными в контрольной группе животных (табл. 3).

**Таблица 3**  
**Значения масс сухой и влажной гранулем, полученные в модели фетровой гранулемы у животных разных групп, при пероральном приеме ресвератрола в различных дозах**

Дозы ресвератрола	Масса влажной гранулемы, мг	% экссудативной фазы от контроля	Масса сухой гранулемы, мг	% пролиферативной фазы от контроля
Контроль	280±23	-	80±4,1	-
Ресвератрол, 10 мг/кг	210±26 $p < 0,05$	75,00 %	64±3,7	80 %
Ресвератрол 20 мг/кг	187±11 $p < 0,05$	66,78 %	55±4,2 $p < 0,05$	68,75 %
Ресвератрол 40 мг/кг	176±32 $p < 0,05$	62,85 %	42±3,8 $p < 0,05$	52,50 %

*Примечание:* достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$  по непараметрическому критерию Манна-Уитни в сравнении с контрольной группой животных.

Наибольшую антиэкссудативную активность демонстрировал ресвератрол в дозе 40 мг/кг. В то время как именно прием ресвератрола в дозе 20 мг/кг является оптимальным для функционирования организма человека и животных вне побочных эффектов. Стоит отметить, что в отношении экссудативной фазы прием ресвератрола в дозе 20 мг/кг и 40 мг/кг оказывал антиэкссудативный эффект практически одинаковой степени выраженности. Так, недельный прием животными ресвератрола в дозе 40 мг/кг способствовал снижению экссудативной фазы



воспаления на 37,14 % ( $p < 0,05$ ), в то время как недельный прием ресвератрола в дозе 20 мг/кг снижал экссудативную фазу воспаления на 33,21 % ( $p < 0,05$ ).

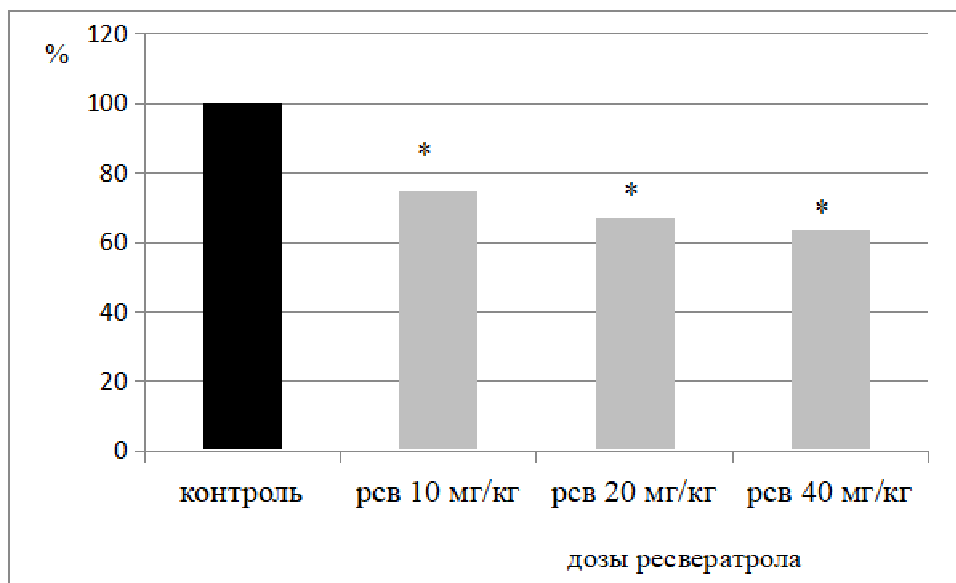


Рис. 3. Значения показателя массы влажной гранулемы, зарегистрированные при приеме ресвератрола в различных дозах, относительно данных этого показателя, зарегистрированных в контрольной группе, значения которых приняты за 100 %.

*Примечание:* достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни \* при  $p < 0,05$ .

Таким образом, недельный прием ресвератрола обладает антиэкссудативным эффектом, зависящим от его дозы. Дозовая зависимость носит линейный характер – антиэкссудативная эффективность увеличивается пропорционально росту дозы.

В отношении пролиферативного воспаления ресвератрол также демонстрировал дозозависимый эффект.

Так, недельный прием ресвератрола в дозе 10 мг/кг способствовал снижению пролиферативного воспаления, однако, не достигая достоверных различий в сравнении с данными группы контроля.

Прием ресвератрола в дозе 20 мг/кг способствовал снижению массы сухой гранулемы на 31,25 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с массой сухой гранулемы, полученной в контроле (рис. 4, см.табл. 3).

Прием ресвератрола в дозе 40 мг/кг оказывал максимальную противоопролиферативную активность, способствуя снижению массы сухой гранулемы на 47,50 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 4, см. табл. 3).

Таким образом, ресвератрол в отношении противоопролиферативной активности также демонстрирует дозозависимый характер, где статистически значимый эффект отмечался при дозе 20 мг/кг, увеличиваясь по мере возрастания дозы.

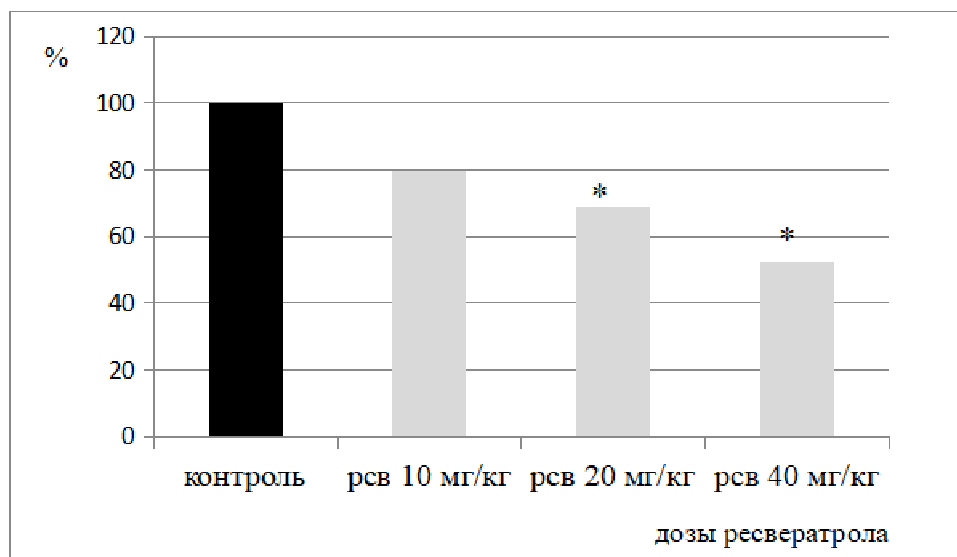


Рис. 4. Значения показателя массы сухой гранулемы, зарегистрированные при приеме ресвератрола в различных дозах, относительно данных этого показателя, зарегистрированных в контрольной группе, значения которых приняты за 100 %.  
*Примечание:* достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни \* при  $p < 0,05$ .

Максимальная антипролиферативная активность ресвератрола достигалась в дозе 40 мг/кг, однако она не достигала противовоспалительной активности напроксена в дозе 20 мг/кг.

Таким образом, как было показано в настоящем исследовании, 7-мисуточный пероральный прием ресвератрола снижает активность, как экссудативной фазы воспаления, так и пролиферативной в модели фетровой гранулемы. Как было показано, противовоспалительная активность ресвератрола носит дозо-зависимый характер. Так, минимальная антиэкссудативная активность ресвератрола проявляется уже в дозе 10 мг/кг. Стоит отметить, что эффективность исследуемого вещества в наиболее оптимальной дозировке – 20 мг/кг проявляет существенно большие противовоспалительные свойства и по силе своей противовоспалительной активности, может быть сопоставлен с приемом ибупрофена в эквивалентной дозе 20 мг/кг. Наибольшая противовоспалительная активность ресвератрола была продемонстрирована при его пероральном недельном приеме в дозе 40 мг/кг, как в отношении экссудативной фазы, и в особенности, в отношении пролиферативной фазы. Однако даже недельный прием высокой дозировки ресвератрола (40 мг/кг) уступает противовоспалительной активности напроксена, принимаемому в течение 7 дней в дозировке 20 мг/кг.

Ибупрофен, являясь классическим препаратом их группы НПВС, подавляет цикл арахидоновой кислоты, отличается избирательностью в отношении ЦОГ1 и ЦОГ2, что подавляет активность ПГ. Этим и обусловлено снижение экссудативной фазы воспаления при недельном приеме ибупрофена.

Механизм действия напроксена, как и других НПВС, до конца не изучен, но включает ингибирование ЦОГ. Напроксен является сильным ингибитором синтеза ПГ *in vitro*, вероятно этим обусловлена самая высокая антиэкссудативная активность напроксена. Напроксен в концентрациях, достигаемых во время терапии, оказывает эффект *in vivo*.

Ресвератрол, являясь природным полифенольным антиоксидантом, представляет собой фитоалексин, содержащийся во многих растениях, включая виноград, орехи и ягоды. Будучи фенольным соединением, ресвератрол, обладает низкой биодоступностью и быстрым клиренсом из плазмы. Недавний растущий интерес к различным защитным свойствам ресвератрола может также с клинической точки зрения занять достойное место в качестве лучшей альтернативы противовоспалительным препаратам [3].

Механизм противовоспалительного действия ресвератрола связывают с его воздействием на белки семейства сиртуинов (*Sirt*). *Sirt* представляют собой белки, регулирующие как экспрессию генов, так и устраняющие повреждения ДНК. *Sirt1* активируются за счет функционирования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), запускающего протеинкиназу А (ПКА), которая, в свою очередь, фосфорилирует и активирует их [4].

Посредством воздействия на сиртуины, ресвератрол стимулирует первую их функцию – активирует белки семейства *FOXO* (*forkhead box O*), ответственные за экспрессию генов, контролирующие такие процессы как пролиферация, дифференцировка, а также апоптоз и реакцию на внешние стрессы. Стоит отметить, что главной функцией белков семейства *FOXO* является их защита от неблагоприятных факторов внешней среды, посредством активации защитных механизмов [3]. Таким образом, ресвератрол, активируя *Sirt1*, подавляет воспаление.

Ряд исследований, посвященных изучению структуры, свидетельствуют о том, что связывание ресвератрола с *Sirt1*, модулируя его структуру, усиливает активность связывания с его субстратом [5], что может быть полезным при воспалительных процессах аутоиммунного характера, в частности, в лечении СДІ типа, энцефаломиелита и ревматоидного артрита [6, 7].

Один из основных субстратов *Sirt1* является *p65/RelA* [8, 9], а также член *NF-κB*, который является основным регулятором активация лейкоцитов и передачи сигналов воспалительных цитокинов [10].

Фактор *NF-κB* - нуклеарный фактор каппа-би, занимающий центральную роль в реализации воспалительной реакции, стимулируя провоспалительные цитокины, посредством стимуляции синтеза арахидоновой кислоты с последующим разрастанием образования индукторов воспалительного процесса.

Активация *Sirt1* ресвератролом вызывает ингибирование ацетилирования *RelA*, что, в свою очередь, снижает индуцированную *NF-κB* экспрессию провоспалительных факторов, а именно *TNF-α*, *ИЛ-1β*, *ИЛ-6*, металлопротеазы (*MMP*)-1 и *MMP3* и *COX-2* [10]. Таким образом, способность *NF-κB* таргетировать гены хемокинов, цитокинов, иммунных рецепторов, молекул клеточной адгезии, провоцирующих развитие провоспалительного эффекта [10], вероятнее всего,

является ключом противовоспалительной функции ресвератрола и других полифенольных соединений [12, 13]. Кроме непосредственного действия на центральную мишень воспаления – *NF-κB*, прием ресвератрола способствует снижению транскрипционного фактора – *Nrf2*, контролирующего детоксикационные ферменты, активирующиеся в ответ на окислительный стресс, что обеспечивает защиту от апоптоза – [12], что доказывает противовоспалительную роль ресвератрола в хроническом воспалении. Параллельно с этим, прием ресвератрола сопровождается наращиванием синтеза основных ферментов-антиоксидантов: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталаза [14].

Вероятно, ингибируя на *NF-κB*, а также *Nrf2* ресвератрол снижает интенсивность экссудативной фазы воспаления, особенно в перспективе длительного приема, поскольку нарушается синтез факторов воспаления. По всей видимости, эффекты однократного приема ресвератрола не были бы столь значительными, что связано с активацией вторичных посредников и активацией или подавлением соответствующих протеинкиназ, требующих некоторого времени для изменения их функции.

Кроме самого ресвератрола, огромный ряд других полифенольных соединений демонстрирует свойства ингибировать указанные ферменты, что сопровождается ослаблением выраженности воспалительной реакции [15–18].

Однако недельный прием ресвератрола в дозе 20 мг/кг и 40 мг/кг демонстрирует не только антиэкссудативную активность, но и противоопролиферативную, сопоставимую с противоопролиферативной активностью, зарегистрированную при недельном приеме ибупрофена в дозе 20 мг/кг в модели фетровой гранулемы.

По всей видимости, противоопролиферативная активность ресвератрола, продемонстрированная в настоящем исследовании, обусловлена противовоспалительным профилем действия исследуемого фитоалексина в макрофагах и других клетках, способных к фагоцитозу [19]. Поскольку, пролиферативная фаза воспаления или же продуктивная фаза, является реакцией организма, при которой формируется защитный барьер с преобладанием клеточных и тканевых элементов, которые могут быть представлены полиморфно-клеточными, лимфоцитарно-моноцитарными, макрофагальными, плазмоклеточными, эпителиоидно-клеточными, элементами.

Макрофаги, дифференцируясь от моноцитов крови, способны участвовать как во врожденном, так и в приобретенном иммунитете. Макрофаги, являясь гетерогенным пулом клеток с широким спектром биологической активности, функционируют в зависимости от их расположения, а также в зависимости от их ответа на внешние сигналы, поступающие из тканевого микроокружения [20].

*Sirt1*, активированные ресвератролом, играет прямую регулируемую роль в функциях макрофагов во время воспаления. Фактор транскрипции *NF-κB RelA/p65* был обнаружен в макрофагах из миелоид-специфического *Sirt1* нокаутных мышей, что указывает на то, что противовоспалительная активность *Sirt1* в макрофагах проявляется, по крайней мере, частично за счет подавления *NF-κB* [21].

Примечательно, что ресвератрол также сильно снижает продукцию гранулоцитарно-макрофагальных клеток, колониестимулирующего фактора (*GM-CSF*) [22] – провоспалительного цитокина, действующего на врожденный и приобретенный иммунитет, необходимый для выживания/дифференциации/активации провоспалительных макрофагов [23].

В исследованиях было показано, что дозозависимое увеличение внеклеточного малонового диальдегида (МДА) и *NO* без влияния их внутриклеточный уровень, эффективно устраняется ресвератролом. При этом, активация моноцитов и макрофагов индуцирует *NF-κB*-зависимую транскрипцию хемокинов, таких как *CXCL8/IL-8*, *CXCL10/IP-10*, *CCL2/MCP1* и *CCL5/RANTES* [23, 24], увеличивает экспрессию CD14, киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (*IRAK1*), и фосфорилированной формы белка *p38 MAPK*. Последние контролируют транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы.

Ресвератрол предотвращает действие активированных моноцитов и макрофагов, снижая экспрессию CD14 и *IRAK1* [25]. Дальнейшее исследование показало, что прием ресвератрола приводил к снижению индуцированного активированными макрофагами и моноцитами прооксидантного эффекта в клеточной линии *AR42J* посредством *Myd88*-зависимой передачи сигналов, связанных с передачей сигналов от *TLR*.

С другой стороны, в группе, получавшей ресвератрол, наблюдалась повышенная инфильтрация альвеолярных макрофагов, повышенная активность *NK*-клеток, снижение бактериальной нагрузки в легких и снижение смертности. Эти данные свидетельствуют о двухфазном эффекте ресвератрола, зависящем от концентрации – стимулирование клеточного апоптоза через сигнальные пути каспазы в диапазоне высоких концентраций и наоборот.

Из-за избытка липопротеидов макрофаги, как главные фагоциты могут претерпевать трансформацию в пенистые клетки. В работе [26] было показано, что ресвератрол подавляет образование пенистых клеток, регулируя экспрессию воспалительного цитокина *MCP-1* и активируя сигнальный путь *AMPK-SIRT1-PPAR*. Кроме того, ресвератрол изменяет морфологию клеток, экспрессию генов, взаимодействия лиганд-рецептор, сигнальные пути и образование пенистых клеток [25–28].

Стоит отметить, что *in vitro*, клетки, обработанные ресвератролом, менее чувствительны к *TNF-α*-индуцированной передаче сигналов и инициации апоптоза, действуя как двойной блок на сигнальном пути *NF-κB* [29].

Другим механизмом действия по уничтожению клеток-мишеней является секреция ряда эффекторных цитокинов, таких как *IFN-γ*, *IL-5*, *IL-10*, *IL-13* и *GM-CSF* после достижения определенных стадий дифференцировки *NK*-клеток (натуральных киллеров).

*NK*-клетки также секретируют различные хемокины, включая лиганд хемокинового мотива C-C (*CCL*), такие как *CCL2*, *CCL3*, *CCL4*, *CCL5*, моноцитарно-хемоаттрактантный белок (*MCP-1*), макрофагальный воспалительный белок (*MIP-1α*) и (*MIP-1β*), *RANTES*, лиганд 1 мотива хемокина X-C (*XCL1*, лимфотактин)

и ИЛ-8. *NK*, взаимодействующие с другими иммунными клетками, такими как дендритные клетки в областях воспаления, модулируют врожденный и приобретенный иммунный ответ [30].

Рецепторы поверхности *NK*-клеток, таких как рецепторы семейства лектиноподобных *S*-типа и клетки-киллеры иммуноглобулиноподобные рецепторы (*KIR*), которые ингибируют и/или активируют сигнальные каскады. Определенные рецепторы активации человека, такие как различные *KIR*, или рецепторы естественной цитотоксичности (*NCR*), такие как *NKp30*, *NKp44*, *NKp46* и *NKp80* активируют сигнал через пути, зависимые от протеинтирозинкиназы.

Цитотоксическая активность *NK*-клеток повышается при низкой концентрации ресвератрола, тогда как при высокой концентрации она подавляется [31].

Ресвератрол регулирует экспрессию тол-подобный рецепторов (*TLR4*) [32]. *TLR* при этом является классом клеточных рецепторов, ответственных за распознавание консервативных структур микроорганизмов и активацию клеточного иммунитета. Следовательно, ресвератрол можно использовать для лечения воспалительных реакций, опосредованных *TLR*. Кроме того, хронические заболевания, связанные с активацией *TLR*, включая ожирение, СД2, заболевания печени, болезнь Крона, ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания также можно успешно корректировать с помощью ресвератрола.

Известно, что молекулярная регуляция воспалительной реакции в значительной степени модулируется факторами транскрипции. Дополнительные исследования показали, что ресвератрол оказывает противовоспалительное действие, ослабляя *TLR4-TRAF6*, митоген-активированную протеинкиназу (*MAPK*), и пути *AKT* в *LPS*-индуцированных макрофагах [33]. При этом, сигнальный путь *MAPK* контролирует транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток и апоптоз. *AKT* путь отвечает за уход от апоптоза, а также за рост, пролиферацию клеток, метаболизм.

Не так давно было показано что ресвератрол предотвращает увеличение ацетилированного  $\alpha$ -тубулина, вызванного повреждением митохондрий в макрофагах, стимулированные индукторами семейства *NOD*-подобных рецепторов, пиринового домена, содержащего (*NLRP3*) инфламмосомы. Инфламмосома – белковый комплекс, отвечающий за воспалительный процесса посредством секреции провоспалительных цитокинов. Последние, в свою очередь, отвечают за программированную некротическую гибель – пироптоз. Нарушение регуляции инфламмосомы приводит к ряду заболеваний. *NLRP3* является цитозольным белком, *NOD*-подобного рецептора семейства *NALP*, вовлеченных в активацию каспаз – известных ферментов апоптоза и образованию зрелых форм ИЛ 1- $\beta$  и ИЛ-18. Поскольку ресвератрол влияет на формирование оптимального место сборки *NLRP3* и *ASC* и, в свою очередь, ингибирует активацию *NLRP3*-инфламмосомы, это свидетельствует в пользу того, что ресвератрол может являться эффективным препаратом для лечения воспалительных заболеваний, связанных с *NLRP3* [34].

Таким образом, ресвератрол и ибупрофен в эквивалентных дозах проявляют умеренно антиэкссудативную активность, снижая процессы экссудации в среднем на треть и умеренную антипролиферативную активность. Наибольшую

антиэкссудативную и антипролиферативную активность проявляет синтетический препарат напроксен, эффективно подавляя как фазу экссудации, так и пролиферации более, чем на 50 %. Противовоспалительные эффекты напроксена и ибупрофена обусловлены подавлением активности различных форм ЦОГ в различной степени. Антиэкссудативная активность ресвератрола, по-видимому, обусловлена активацией сиртуинов и ингибированием *NF- $\kappa$ B* и *NFr2*, антипролиферативная активность ресвератрола обусловлена способностью снижать активность активированных макрофагов в определенном дозовом диапазоне.

Антиэкссудативная активность ресвератрола показана в диапазоне доз 10–40 мг/кг, антипролиферативная активность ресвератрола показана для доз 20 мг/кг и 40 мг/кг.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ресвератрол проявляет антиэкссудативную активность аналогично ибупрофену, снижая на треть выраженность воспалительной реакции при пероральном приеме в эквивалентной дозе 20 мг/кг. Наибольшую антиэкссудативную активность демонстрирует напроксен. Антипролиферативная активность ресвератрола также сопоставима с антипролиферативной активностью ибупрофена при приеме в эквивалентной дозе 20 мг/кг. Напроксен в аналогичной дозе оказывает наибольшую антипролиферативную активность. Эффективность противовоспалительной активности ресвератрола пропорциональна его дозе. Антиэкссудативная эффективность ресвератрола нарастает по мере возрастания дозы от 10 мг/кг до 40 мг/кг. Противопролиферативная активность ресвератрола отмечается при дозе 20 мг/кг и нарастает при дозе 40 мг/кг.

### Список литературы

1. Зайчик А. Ш. Патологическая физиология / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – С-Пб.: ЭЛБИ». – 2007. – 768 с.
2. Филипович-Сосновска А. Новости фармации и медицины / Филипович-Сосновска А. – 1997. – № 5–6. – С. 89–94.
3. Das S. Anti-inflammatory responses of resveratrol. / S. Das, D. K. Das // *Inflamm Allergy Drug Targets*. – 2007. – Vol. 6(3). – P. 168–73.
4. Nakayama H. Resveratrol induces apoptosis M7A human rheumatoid arthritis synovial cells in a sirtuin 1-dependent manner / H. Nakayama, T. Yaguchi, S. Yoshiya et al. // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 151–157.
5. Borra M. T. Mechanism of human SIRT1 activation by Resveratrol / M. T. Borra, B. C. Smith, J. M. Denu // *J. Biol. Chem.* – 2005. – 280. – P. 17187–17195.
6. Lee S. K. Evaluation of the antioxidant potential of natural products / S. K. Lee [et al.] // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 1998. – № 1. – P. 35–46.
7. Xuzhu G. Resveratrol modulates murine collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 and B-cell function / G. Xuzhu, M. Komai-Koma, B. P. Leung et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Jan, 71(1). – P. 129–35.
8. Yeung F. Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase / F. Yeung, J. E. Hoberg, C. S. Ramsey et al. // *MW EMBO J.* – 2004. – Jun 16. – Vol. 23(12). – P. 2369–80.
9. Bonizzi G. The two NF- $\kappa$ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity / G. Bonizzi, M. Karin // *Trends Immunol.* – 2004. – Jun, 25(6). – P. 280–8.
10. Yamamoto Y. Therapeutic potential of inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway in the treatment of inflammation and cancer / Y. Yamamoto, R. B. Gaynor // *J. Clin. Investig.* – 2001. – Vol. 107. – P. 135–142.

11. Szelag A. Assessment of efficacy of quercetin-5'- sulfonic acid sodium salt in the treatment of acute chromium poisoning: Experimental studies / A. Szelag, J. Magdalan, M. Kopacz et al. // *Pol J Pharmacol.* – 2003. – Vol. 55(6). – P.1097.
12. Ghanim H. A resveratrol and polyphenol preparation suppresses oxidative and inflammatory stress response to a high-fat, high-carbohydrate meal / H. Ghanim, C. L. Sia, K. Korzeniewski et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. –Vol. 96 (5). – P. 1409.
13. Wong R. H. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure / R. H. Wong, P. R. Howe, J. D. Buckley et al. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21 (11). – P 851.
14. Spanier G. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4) / G. Spanier, H. Xu, N. Xia et al. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60. – P. 111.
15. Азарова О. В. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия / Азарова О. В., Галактинова Л. П. // *Химия растит. сырья.* – 2012. – № 4. – С. 61–78.
16. Ткачев В. О. Механизм работы сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE. Обзор / Ткачев В. О., Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К. // *Биохимия.* – 2011. – Т. 76, № 4. – С. 502–519.
17. Chen S. Natural products triggering biological targets — a review of the anti-inflammatory phytochemicals targeting the arachidonic acid pathway in allergy asthma and rheumatoid arthritis / S. Chen // *Curr Drug Targets.* – 2011. –Vol. 12(3). – P. 88–301.
18. A. Garcia-Lafuente. Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer and cardiovascular disease / A. Garcia-Lafuente, E. Guillaumon, A. Villares, et al. // *Inflamm Res.* – 2009. – Vol. 58(9). – P. 537.
19. Bonizzi G. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity / G. Bonizzi, M. Karin // *Trends Immunol.* – 2004. – Jun, 25(6). – P. 280–8.
20. Saiko P. Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? / P. Saiko, A. Szakmary, W. Jaeger // *Mutat Res.* – 2008, Jan-Feb. – Vol. 658(1-2). – P. 68–94.
21. Schug T. T. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress / T. T. Schug, Q. Xu, H. Gao et al. // *Mol. Cell. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 4712–4721.
22. Schwager J. Resveratrol distinctively modulates the inflammatory profiles of immune and endothelial cells / J. Schwager, N. Richard, F. Widmer et al. // *Raederstorff D.BMC Complement Altern Med.* – 2017. – Jun 13. – Vol. 17(1). – P. 309.
23. Murray P. J. Macrophage activation and polarization: Nomenclature and experimental guidelines / P. J. Murray, J. E. Allen, S. K. Biswas et al. // *Immunity.* – 2014. – Vol. 41. – P. 14–20.
24. Arango Duque G. Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases / G. Arango Duque, A. Descoteaux // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 491.
25. H. Sebai Protective effect of Resveratrol against LPS-induced extracellular lipoperoxidation in AR42J cells partly via a Myd88-dependent signaling pathway / H. Sebai, E. Ristorcelli, V. Sbarra et al. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2010. –Vol. 495. – P. 56–61.
26. Dong W. Inhibitory effects of resveratrol on foam cell formation are mediated through monocyte chemotactic protein-1 and lipid metabolism-related proteins / W. Dong, X. Wang, S. Bi // *Mol Med.* – 2014. – May, 33(5). – P. 1161–1168.
27. Park D. W. Resveratrol inhibits foam cell formation via NADPH oxidase 1- mediated reactive oxygen species and monocyte chemotactic protein-1 / D. W. Park, K. Baek, J. R. Kim et al. // *Mol. Med.* – 2009. – Mar 31. – 41(3). –P. 171–179.
28. Voloshyna I. Resveratrol mediates anti-atherogenic effects on cholesterol flux in human macrophages and endothelium via PPARγ and adenosine / I. Voloshyna, O. Hai, M. J. Littlefield et al. // *J Pharmacol.* – 2013. – Jan 5. – Vol. 698(1–3) – P. 299–309.
29. Manna S. K. Suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation / S. K. Manna, A. Mukhopadhyay, B. B. Aggarwal // *J. Immunol.* – 2000. – Jun 15. – Vol. 164(12). – P. 6509–6519.
30. Walzer T. Natural-killer cells and dendritic cells: 'l'union fait la force' / T. Walzer, M. Dalod, S. H. Robbins et al. // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 2252–2258.



31. Falchetti R. Effects of resveratrol on human immune cell function / R. Falchetti, M. P. Fuggetta, G. Lanzilli et al. // *Life Sci.* – 2001. – Nov. 21. – Vol. 70(1). – P. 81–96.
32. Yang Y. Resveratrol induces the suppression of tumor-derived CD4+CD25+ regulatory T cells / Y. Yang, J. H. Paik, D. Cho et al. // *Int Immunopharmacol.* – 2008. – Apr, 8(4). – P 542–547.
33. Jakus P. B. TRAF6 is functional in inhibition of TLR4-mediated NF- $\kappa$ B activation by Resveratrol / P. B. Jakus, N. Kalman, C. Antus, et al. // *J. Nutr. Biochem.* – 2013. – Vol. 24. – P. 819–823.
34. Misawa T. Resveratrol inhibits the acetylated  $\alpha$ -tubulin-mediated assembly of the NLRP3-inflammasome / T. Misawa, T. Saitoh, T. Kozaki et al. // *Int. Immunol.* – 2015. – Vol. 27. – P. 425–434.

## THE EVALUATION OF THE RESVERATROL ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF IN A FELT GRANULOMA MODEL

*Tribrat N. S., Rumyantseva Z. S., Gorbunov A. A., Ibragimova M. A.,  
Dzheldubaeva E. R., Khusainov D. R., Velishaeva O. V.*

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia  
E-mail: miu-miu07@mail.ru*

Currently, there is a growing need for the use of effective anti-inflammatory drugs with a minimum of the adverse side effects. The modern anti-inflammatory drugs have such adverse side effects as bronchospasm, ulcerative lesions of the gastric mucosa and others.

The article shows the anti-inflammatory efficacy of resveratrol in a felt granuloma model.

The granuloma model involves sewing a felt disk under the skin. The duration of the felt disk implantation under the skin was 7 days. During the study period, the animals were divided into 4 groups, where each group, except for the control group (group 1), used various non-steroidal anti-inflammatory drugs during the one week, group 2 used naproxen, the third group took ibuprofen, the fourth group used resevatrol. All drugs were taken at a daily dosage of 20 mg/kg for a week. On the 8th day, the felt disk was removed with overgrown granulations and exudate. The activity of the inflammation exudative phase was assessed by the mass of the wet granuloma, and the activity of the proliferative inflammation was assessed by the mass of the dry granuloma.

Statistical processing of the material was carried out by calculating the average value of the studied quantities ( $M$ ) and its error ( $m$ ).

The significance of intergroup differences in the obtained data was assessed using the Mann-Whitney test.

The anti-exudative and anti-proliferative anti-inflammatory activity of resveratrol when taken orally was demonstrated in comparison with the anti-inflammatory activity of classical non-steroidal anti-inflammatory drugs - naproxen and ibuprofen. In addition, the dependence of the antiexudative and antiproliferative anti-inflammatory efficacy of resveratrol on its dose was shown.

It has been shown that a weekly intake of resveratrol reduces the exudative reaction, similarly to ibuprofen when taken orally at equivalent dosages of 20 mg/kg, on average by

a third. Naproxen at a weekly oral dose of 20 mg/kg reduces the exudative reaction to the greatest extent.

The antiproliferative activity of resveratrol and ibuprofen at a dose of 20 mg/kg is equally pronounced. Naproxen at the same dose reduces the reaction of proliferative inflammation to the greatest extent.

Thus, the anti-inflammatory activity of resveratrol, according to the felt granuloma model, is comparable to the anti-inflammatory activity of ibuprofen when taken at an equivalent dose of 20 mg/kg.

The dependence of the anti-inflammatory efficacy of resveratrol on the dose is shown. Thus, a daily dose of resveratrol of 10 mg/kg has an anti-exudative effect and does not have an anti-proliferative effect. A daily dose of 20 mg/kg has both antiexudative and antiproliferative effects. The highest anti-inflammatory activity is characteristic of resveratrol at a dose of 40 mg/kg.

The article presents the proposed molecular mechanisms of the anti-inflammatory activity of resveratrol.

**Keywords:** resveratrol, ibuprofen, naproxen, anti-inflammatory activity.

### References

1. Zaichik A. Sh., Churilov L. P. *Pathological physiology*, 768 (S-Pb.: ELBI, 2007).
2. Filipovich-Sosnovska A. *News of Pharmacy and Medicine*, **5-6**, 89 (1997).
3. Das S., Das D. K. Anti-inflammatory responses of resveratrol, *Inflamm Allergy Drug Targets*, **6(3)**, 168 (2007).
4. Nakayama H., Yaguch T., Yoshiya S. Resveratrol induces apoptosis MH7A human rheumatoid arthritis synovial cells in a sirtuin 1-dependent manner, *Rheumatol. Int.* **32**, 151 (2012).
5. Borra M. T., Smith B. C., Denu J. M. Mechanism of human SIRT1 activation by Resveratrol, *J. Biol. Chem.* **280**, 17187 (2005).
6. Lee S. K. Evaluation of the antioxidant potential of natural products, *Comb. Chem. High Throughput Screen*, **1**, 35 (1998).
7. Xuzhu G., Komai-Koma M., Leung B. P. Resveratrol modulates murine collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 and B-cell function, *Ann Rheum Dis*, **71(1)**, 129 (2012).
8. Yeung F., Hoberg J. E., Ramsey C. S. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase, *MW EMBO J*, **23(12)**, 2369 (2004).
9. Bonizzi G., Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity, *Trends Immunol.*, **25(6)**, 280 (2004).
10. Yamamoto Y., Gaynor R. B. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kB pathway in the treatment of inflammation and cancer, *J. Clin. Investig.*, **107**, 135 (2001).
11. Szelag A., Magdalan J., Kopacz M. Assessment of efficacy of quercetin-5'- sulfonic acid sodium salt in the treatment of acute chromium poisoning: Experimental studies, *Pol J Pharmacol.*, **55(6)**, 1097 (2003).
12. Ghanim H., Sia C. L., Korzeniewski K. A resveratrol and polyphenol preparation suppresses oxidative and inflammatory stress response to a high-fat, high-carbohydrate meal, *J Clin Endocrinol Metab.*, **96(5)**, 1409 (2011).
13. Wong R. H., Howe P. R., Buckley J. D. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **21(11)**, 851 (2011).
14. Spanier G., Xu H., Xia N. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4), *J. Physiol. Pharmacol.*, **60** 111 (2009).
15. Azarova O. V., Galaktionova L. P. Flavonoids: the mechanism of anti-inflammatory action, *Chemistry grows. raw materials*, **4**, 61 (2012).

16. Tkachev V. O., Menshchikova E. B., Zenkov N. K. The mechanism of the signal system Nrf2/Keap1/ARE. *Biochemistry*, **(76)4**, 502 (2011).
17. Chen S. Natural products triggering biological targets – a review of the anti-inflammatory phytochemicals targeting the arachidonic acid pathway in allergy asthma and rheumatoid arthritis, *Curr Drug Targets*, **12(3)**, 88 (2011).
18. Garcia-Lafuente A., Guillamón E., Villares A. Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer and cardiovascular disease, *Inflamm Res.*, **58(9)**, 537 (2009).
19. Bonizzi G., Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity, *Trends Immunol.*, **25(6)**, 280 (2004).
20. Saiko P., Szakmary A., Jaeger W. Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat Res.*, **658(1-2)**, 68 (2008).
21. Schug T. T., Xu Q., Gao H. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress, *Mol. Cell. Biol.*, **30**, 4712 (2010).
22. Schwager J., Richard N., Widmer F. et al. Resveratrol distinctively modulates the inflammatory profiles of immune and endothelial cells, *Raederstorff D.BMC Complement Altern Med.*, **17(1)**, 309 (2017).
23. Murray P. J., Allen J. E., Biswas S. K. Macrophage activation and polarization: Nomenclature and experimental guidelines, *Immunity*, **41**, 14 (2014).
24. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases, *Front. Immunol.*, **5**, 491 (2014).
25. Sebai H., Ristorcelli E., Sbarra V. Protective effect of Resveratrol against LPS-induced extracellular lipoperoxidation in AR42J cells partly via a Myd88-dependent signaling pathway, *Arch. Biochem. Biophys.*, **495**, 56 (2010).
26. Dong W., Wang X. Inhibitory effects of resveratrol on foam cell formation are mediated through monocyte chemotactic protein-1 and lipid metabolism-related proteins, *Mol Med.*, **33(5)**, 1161 (2014).
27. Park D. W., Baek K., Kim J. R. Resveratrol inhibits foam cell formation via NADPH oxidase 1- mediated reactive oxygen species and monocyte chemotactic protein-1, *Mol. Med.*, **41(3)**, 171 (2009).
28. Voloshyna I., Hai O., Littlefield M. J. Resveratrol mediates anti-atherogenic effects on cholesterol flux in human macrophages and endothelium via PPAR $\gamma$  and adenosine, *J Pharmacol.*, **698(1-3)**, 299 (2013).
29. Manna S. K., Mukhopadhyaya A., Aggarwal B. B. Suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation, *J. Immunol.*, **164(12)**, 6509 (2000).
30. Walzer T., Dalod M. Robbins S.H. Natural-killer cells and dendritic cells: 'l'union fait la force', *Blood*, **106**, 2252 (2005).
31. Falchetti R., Fuggetta M. P., Lanzilli G. Effects of resveratrol on human immune cell function, *Life Sci.*, **70(1)**, 81 (2001).
32. Yang Y., Paik J. H., Cho D. Resveratrol induces the suppression of tumor-derived CD4+CD25+ regulatory T cells, *Int Immunopharmacol.*, **8(4)**, 542 (2008).
33. Jakus P. B., Kalman N., Antus C. TRAF6 is functional in inhibition of TLR4-mediated NF- $\kappa$ B activation by Resveratrol, *J. Nutr. Biochem.*, **24**, 819 (2013).
34. Misawa T., Saitoh T., Kozaki T. Resveratrol inhibits the acetylated  $\alpha$ -tubulin-mediated assembly of the NLRP3-inflammasome, *Int. Immunol.*, **27**, 425 (2015).