



რესვერატროლის და ასტაქსანტინის ჯვარედინი სენოლოტიური ეფექტი

*მარიამ ყიფშიძე^{1,3}; ვახტანგ მაზანაშვილი^{1,2,3}; ნანა გორგასლიძე⁴;

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სტუდენტური სამეცნიერო-კვლევითი ორგანიზაცია „ენდეგორი“

³ვანე თარხნიშვილის სახელობის სტუდენტთა სამეცნიერო საზოგადოება

⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი

აბსტრაქტი

მედიცინა გვასწავლის, რომ მედიკამენტებს გააჩნიათ დროებითი ეფექტი, ხოლო კვებას, ძილსა და სუნთქვას გააჩნია მუდმივი ზეგავლენა ადამიანის ჯანმრთელობაზე. საკვები პროდუქტები, გარდა მიკროელემენტების, ვიტამინებისა და კალორიებისა, შეიცავენ ისეთ ნივთიერებებს, რომლებიც ააქტიურებენ გენებს. განსაკუთრებით საინტერესოა ის ნივთიერებები, რომლებიც დღემდე დაუმარცხებელ დაავადებაზე - სიბერეზე - მოქმედებენ.

რესვერატროლი (3,5,4'-ტრიჰიდროქსისტილბენი) არის ბუნებრივი პოლიფენოლის ნაერთი. მას გააჩნია უნარი გააქტიუროს SIRT1 და P300 გენები. ასტაქსანტინი კი არის ბუნებრივი პიგმენტი, რომელიც მიეკუთვნება კაროტინოიდების ოჯახს. ის ასევე SIRT1 გენის ჩართვაში მონაწილეობს.

მოსალოდნელია, რომ ამ ორი სენოლიტიური ეფექტის მქონე ნივთიერების ერთდროულმა მიღებამ გამოიწვიოს ჯვარედინი ეფექტი - ერთობლივი ზემოქმედება იყოს უფრო მეტი, ვიდრე მათი ზემოქმედებების მექანიკური ჯამი.

საკვანძო სიტყვები: რესვერატროლი, ასტაქსანტინი, სენოლოტიკი, ღვინო, დაბერება

შესავალი

ტრადიციულად, საქართველო დაბერების კვლევისა და მკურნალობის წინა ხაზზე იყო და არის [Lezhava et al., 2011]. სამწუხაროდ, ამ ფუნდამენტური პროცესის მიზეზი ჯერ კიდევ უცნობია. თუმცა საქართველოში შეიქმნა დაბერების თეორია, რომელიც აერთიანებს ორივე

ძირითად მიდგომას: 1) დაბერება არის დაპროგრამებული პროცესი [Tkemaladze, 2023]; 2) დაბერება არის სტოქასტიური პროცესი [Tkemaladze, 2022; Prangishvili et al., 2019]. ასევე საქართველოში ჩატარდა ადამიანებზე ახალი ფარმაკოლოგიური ჯგუფის - სენოლიტიკების - დასატინიბისა და ქვერცეტინის ჯვარედინი ეფექტის ტესტი ადამიანებზე [Tkemaladze et al., 2019; Jaba, 2022].

სენოთერაპიის ბოლოდროინდელმა პოპულარობამ განაპირობა კვლევები, რომლებიც ადასტურებენ, რომ ღვინოში აღმოჩენილ რესვერატროლს აქვს დაბერების პროცესებზე ინჰიბიტორული მოქმედება სიურტინის გენების გააქტიურების გზით [Deng et al., 2019]. განსაკუთრებით ეს ითქმის წითელ ღვინოზე, რომელშიც ყველაზე მეტია ხოლმე პოლიფენოლი რესვერატროლი [Golan et al., 2019]. ის ყურძნის კანში მოიპოვება, საიდანაც ღვინოში გადადის [Castaldo et al., 2019] - ამიტომაც ქვერცეტინის ტექნოლოგია ითვლება ამ ნივთიერების ღვინოში გადასვლის საუკეთესო მეთოდად. საცდელ ცხოველებში რესვერატროლმა სიცოცხლის გახანგრძლივების უნარი გამოავლინა [Zhou et al., 2021].

ასტაქსანტინი ასევე ააქტიურებს დაბერების შემაბრკოლებელ გენებს [Yamamoto et al., 2022]. მოსალოდნელია, რომ რესვერატროლისა და ასტაქსანტინის ერთობლივი მიღება გამოიწვევს ჯვარედინ ეფექტს, რომლის ზემოქმედება უფრო მეტია, ვიდრე მათი ზემოქმედების მექანიკური ჯამი.

1. რესვერატროლი

რესვერატროლი (3,5,4'-ტრიჰიდროქსისტილბენი) არის ბუნებრივი პოლიფენოლის ნაერთი. მას გააჩნია უნარი გააქტიუროს SIRT1 და P300 გენები [Yamamoto et al., 2022].

1.1. კარდიოპროტექტორული ეფექტი

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების რისკის შემცირება რესვერატროლის ერთ-ერთი ყველაზე ცნობილი ეფექტია. რესვერატროლის გავლენა სხვადასხვა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაზე, მათ შორის ათეროსკლეროზზე, არტერიულ ჰიპერტენზიასა და გულის იშემიურ დაავადებაზე.

რამდენიმე კვლევაში რესვერატროლის გამოყენებამ ხელი შეუწყო ქირურგიული ტრავმით გამოწვეული მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს ნეკროზის ფოკუსის უფრო მცირე ფართობის ფორმირებას [Chen et al., 2008; Lin et al., 2008]. თავის ტვინში იშემიური ფოკუსის ზომის მსგავსი შემცირება ასევე დაფიქსირდა რესვერატროლის გამოყენებისას ცერებრალური შუა არტერიის ოკლუზიის ფონზე [Saleh et al., 2010].

ამის ერთ-ერთი მექანიზმია აზოტის ოქსიდის (NO) სინთეზის გაზრდა და მისი დეგრადაციის დათრგუნვა [Li et al., 2014]. NO უზრუნველყოფს ვაზოდილაციას, ამცირებს ლეიკოციტების ენდოთელური უჯრედების ადჰეზიას, აქვს ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტური მოქმედება, ამცირებს თრომბოციტების აგრეგაციას, აფერხებს გლუვი კუნთების უჯრედების პროლიფერაციას [Vidavalur et al., 2006; Wallerath et al., 2005]. ეს ეფექტები ერთად ხელს უშლის ათეროსკლეროზის განვითარებას და აუმჯობესებს სისხლძარღვებში სისხლის ნაკადს.

1.2 ლიპოლიტური და ჰეპატოპროტექტორული ეფექტი

რესვერატროლის გამოყენებამ კვლევებში ექსპერიმენტულ ცხოველებთან, რომლებიც იღებდნენ ცხიმის მაღალი შემცველობის საკვებს, აჩვენა მუცლის ღრუს ორგანოებში ცხიმის დაგროვების შემცირება, თეთრი ცხიმოვანი ქსოვილის შემცველობის შემცირება და ქსოვილების მგრძნობელობის გაუმჯობესება ინსულინის მიმართ შედარებით საკონტროლო ჯგუფთან [Jimenez-Gomez et al, 2013; Macarulla et al., 2009; Shang et al., 2008]. გარდა ამისა, რესვერატროლი იწვევს ღვიძლში გლიკოგენის სინთეზის სტიმულაციას, გლუკოზის ათვისებას სხვადასხვა ქსოვილებში და ინსულინის მგრძნობელობის გაუმჯობესებას.

დიაბეტის დროს რესვერატროლი აუმჯობესებს სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის მდგომარეობას და აქვს დამცავი ეფექტი დიაბეტური ნეფრო- და ნეიროპათიის განვითარების წინააღმდეგ [Kitada et al., 2013; Kumar et al., 2013; Taguchi et al., 2014]. სისხლძარღვთა ეფექტების გარდა, აშკარაა რესვერატროლის ეფექტი მეტაბოლურ დარღვევებზე, მოიცავს მარეგულირებელ გავლენას მიტოქონდრიაზე, თრგუნავს ლიპოგენეზს (გლუკოზის ცხიმებად გარდაქმნას) და ახდენს ლიპოლიზის პროცესების სტიმულაციას [Szkudelska et al., 2009].

რესვერატროლს აქვს დამცავი ეფექტი ღვიძლის ტოქსიკური დაზიანებისას [Kasdallah-Grissa et al., 2007]. რესვერატროლის დადებითი ეფექტი NAFLD-ში (არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ღვიძლის დაავადება) არის ღვიძლში ტრიგლიცერიდების დაგროვების დაქვეითება და ინსულინის წინააღმდეგობის სიმძიმის დაქვეითება in vivo და in vitro კვლევაში [Shang et al., 2008]. ის დადებითად მოქმედებს ჰეპატოზის განვითარების შენელებაში ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტის დროს [Chen CL et al., 2008]. რესვერატროლს გააჩნია დამცავი როლი ჰეპატოცელულარული კიბოს წინააღმდეგ, რომელიც ოქსიდაციური სტრესისა და ანთებითი რეაქციის ჩახშობის საფუძველზე – პრო-ანთებითი ციტოკინების ინჰიბირებით [Bishayee et al., 2010; Mbimba et al., 2012]

1.3 ნერვული ქსოვილის დაცვა

რესვერატროლის დამცავი ეფექტი ნერვულ ქსოვილზე რამდენიმე მექანიზმით არის განპირობებული. ერთ-ერთი მათგანია ცერებრალური ჰემოდინამიკის გაუმჯობესება. რესვერატროლის ნეიროპროტექტორული მოქმედების კიდევ ერთი მექანიზმი განპირობებულია მისი ანტიოქსიდანტური თვისებებით. რესვერატროლი ამცირებს ლიპიდურ პეროქსიდაციას [Atmaca et al., 2014]. გარდა ამისა, რესვერატროლი აუმჯობესებს მოძრაობის კოორდინაციას [Khan et al., 2010; Lu et al., 2008; Singleton et al., 2010] და ზრდის სწავლის სიჩქარეს [Oomen et al., 2009]; [Ranney et al., 2009]. რესვერატროლის ერთ-ერთი ნეიროპროტექტორული მექანიზმი დაკავშირებულია მის მოდულატორულ ეფექტთან ტვინის ქსოვილში გლუტამატის მეტაბოლიზმზე [Lin et al., 2014]. რესვერატროლისა და მისი წარმოებულების დამცავი ეფექტით ნეიროდეგენერაციული პროცესები ძალიან პერსპექტიულია და ამჟამად მიმდინარეობს რამდენიმე კლინიკური კვლევა, რომლებიც აფასებენ მის ეფექტურობას დემენციის პროგრესირების შენელებაში, მათ შორის ალცჰეიმერის დაავადების დროს [Li et al., 2014].

1.4 ონკოპროტექტორული თვისებები

აქვს თუ არა რესვერატროლს ანტინეოპლასტიური ეფექტი სხვადასხვა ტიპის ონკოლოგიურ პროცესებში_დიდი ხანია კვლევის საგანია. დადგენილია რესვერატროლის ონკოპროტექტორული მოქმედების რამდენიმე მექანიზმი: ფიტოესტროგენული ეფექტები, SIRT1-ის რეგულაცია, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ინჰიბირება, ციკლოოქსიგენაზა-2-ისა და ანტიოქსიდანტური აქტივობის ინჰიბირება, აპოპტოზის სტიმულირება, პროლიფერაციის რეგულირება და ანგიოგენეზის პროცესების აქტივობის დაქვეითება [Li et al., 2020].

რესვერატროლის ანტიკარცინოგენული ეფექტები დადასტურებულია პროსტატის სიმულაციური კიბოს ზოგიერთი სახეობის ექსპერიმენტებში, სარძევე ჯირკვლის, ღვიძლისა და კუჭის კიბოს შემთხვევაში [Asensi et al., 2002; Banerjee et al., 2002; Bhat et al., 2001; Harper et al., 2014]. რესვერატროლის ანტიკარცინოგენული მოქმედების მოლეკულური მექანიზმები მოიცავს ლიპოგენეზის ინჰიბირებას, რეგენერაციული პროცესების გააქტიურებასა და ანტიოქსიდანტურ აქტივობას.

1.5 დაბერების საწინააღმდეგო ეფექტი

ორგანიზმის სიცოცხლის ხანგრძლივობა და სიცოცხლის ხარისხი განისაზღვრება მისი უნარით _ გაუწიოს წინააღმდეგობა ენტროპიას, სტრესს. როგორც მეტაბოლურად, ასევე გენოტოქსიურად. მეტაბოლური სტრესის საწინააღმდეგო მექანიზმების დეფექტები იწვევს სომატური უჯრედების დაზიანებას, ხოლო გენოტოქსიური სტრესი იწვევს გენომის დაზიანებასა და უჯრედების განახლებისა და პროლიფერაციის პროცესების დარღვევას. ამჟამად გრძელდება გენების აქტიური ძიება, რომლებიც ანელებენ დაბერების პროცესსა და შესაძლო აგენტებს, რომლებიც არეგულირებენ ასეთი გენების აქტივობას [Kidd et al.2011].

ოქსიდაციური სტრესის შემცირებამ და ანტიოქსიდანტური თავდაცვის მექანიზმების შენარჩუნებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ჯანსაღ დაბერებას და ხანგრძლივობას. ოქსიდანტების შეუსაბამო წარმოება, ორგანიზმების ოქსიდაციურ სტრესზე რეაგირების უნართან ერთად, დაკავშირებულია დაბერებასთან და სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან [Kipshidze 2023].

რესვერატროლი დიდ ხანია განიხილება, როგორც დაბერების საწინააღმდეგო ერთ-ერთი შესაძლო აგენტი. დადგენილია რესვერატროლის დადებითი ეფექტი: საფუარის, დროზოფილის, ნემატოდების სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდაში.

ვარაუდობდნენ, რომ რესვერატროლის დაბერების საწინააღმდეგო ეფექტი დაკავშირებულია სირტუინის ოჯახის ერთ-ერთი ცილის (Sirt1) აქტივობის შუამავლობით და ოქსიდაციური სტრესის სიმძიმის შემცირებასთან [Shi et al., 2010]. რესვერატროლის სასარგებლო ეფექტი რეალიზდება სირტუინების სხვადასხვა ცილის მოლეკულების გააქტიურებით. Sirt3 და Sirt1 სირტუინების სტიმულირებით, რესვერატროლი არაპირდაპირ გავლენას ახდენს FOXO-ს ოჯახის ცილებზე (forkhead box O). ეს ცილები არის ტრანსკრიფციის ფაქტორები, რომლებიც აკონტროლებენ იმ გენების გამოვლენას, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან პროლიფერაციაზე, დიფერენციაციაზე, აპოპტოზისა და გარე სტრესებზე რეაგირებაზე. სამიზნე გენების ექსპრესიის რეგულირებით FOXO იცავს უჯრედს მავნე გარემოში ზემოქმედებისგან

თავდაცვის მექანიზმების გააქტიურებით და ამით ანელებს დაბერების პროცესს [Das et al., 2014].

ასევე აღმოჩნდა რესვერატროლის სხვა დაბერების საწინააღმდეგო ეფექტის სხვა მექანიზმები. ის ანელებს დნმ-ის დაზიანებით გამოწვეულ დაბერებას თავველებში [Tilstra et al., 2012]. არსებობს მონაცემები დაბერების პროცესებსა და მიტოქონდრიების დისფუნქციას შორის მჭიდრო კავშირის შესახებ მათი მორფოლოგიური ცვლილებებისა და მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციების გამო [Scherz-Shouval et al., 2007]. დადასტურდა რესვერატროლის უნარი პოზიტიური გავლენა იქონიოს კარდიომიოციტებში მიტოქონდრიების გაყოფის, რეპარაციისა და აუტოფაგიის პროცესებზე [Das et al., 2014].

2. SIRT1 გენი

SIRT1: ცნობილია, რომ რესვერატროლი ააქტიურებს SIRT1 გენს, რომელიც აკოდირებს ფერმენტს, სახელად sirtuin 1. SIRT1 ჩართულია დაბერების პროცესების შეწყვეტაში [Guarente L et al., 2007]. Sirt1 არის სირტუინების ყველაზე გამორჩეული და ფართოდ შესწავლილი წევრი, ძუძუმწოვრების III კლასის ჰისტონ დეაცეტილაზების ოჯახი, რომელიც მონაწილეობს ჯანმრთელობასა და სიცოცხლის გახანგრძლივებაში [Tang et al.,]. SIRT1 კლასიფიცირებულია, როგორც NAD-დამოკიდებული დეაცეტილაზა, რაც იმას ნიშნავს, რომ ის შლის აცეტილის ჯგუფებს სხვა ცილებიდან ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდის (NAD) გამოყენებით კოენზიმის სახით. ის ახდენს უჯრედულ ფუნქციებში ჩართული სხვადასხვა სამიზნე ცილების აქტივობას და მონაწილეობს დაბერებასა და ასაკთან დაკავშირებულ დაავადებებთან დაკავშირებული რამდენიმე ძირითადი გზის რეგულაციაში [Castaldo et al., 2019]. SIRT1 ფართოდ იქნა შესწავლილი სხვადასხვა მოდელ ორგანიზმებში, მათ შორის საფუარი, ჭიები, ბუხები და თავველები. კვლევებმა აჩვენა, რომ SIRT1-ის გადაჭარბებულმა გამოხატვამ ან გაზრდილმა აქტივობამ ამ ორგანიზმებში შეიძლება გაზარდოს სიცოცხლის ხანგრძლივობა და გააუმჯობესოს ჯანმრთელობის ხანგრძლივობა [Guarente L et al., 2007].

რესვერატროლმა ყურადღება მიიპყრო მისი დაბერების საწინააღმდეგო თვისებების გამო, რადგან აღმოჩნდა, რომ ის ააქტიურებს ხანგრძლივობასთან დაკავშირებულ გარკვეულ გენებს, როგორცაა სირტუინები [Lucas et al., 2018]. მან ასევე აჩვენა პოტენციური სარგებელი ცხოველებზე კვლევებში, როგორცაა სიცოცხლის ხანგრძლივობის გახანგრძლივება და ასაკთან დაკავშირებული ჯანმრთელობის მარკერების გაუმჯობესება [Galiniak et al., 2019].

3. კაროტინოიდები და ასტაქსანტინი

კაროტინოიდების უმეტესობა ძლიერ ლიპოფილურია, მათ შორის β-კაროტინი - რომელიც უხვად გვხვდება სტაფილოში - და ლიკოპენი, რომელიც საზამთროს წითელ ფერს აძლევს [Schiassi et al., 2018]. ცხოველებში ბევრი კაროტინოიდი, მათ შორის, β-კაროტინი, ცნობილია როგორც პროვიტამინ A კაროტინოიდები, რადგან ისინი აწარმოებენ წინამორბედებს A ვიტამინისა და მისი წარმოებულების მეტაბოლურ სინთეზში [Meléndez-Martínez A et al., 2019]. რამდენიმე გამონაკლისის გარდა, როგორცაა ზოგიერთი ფეხსახსრიანი, ცხოველებს არ შეუძლიათ ახალი კაროტინოიდების სინთეზირება [Bohn et al., 2019]. აქედან გამომდინარე, ცხოველები დამოკიდებულნი არიან კვების წყაროებზე კაროტინოიდების მიწოდებისთვის.

კაროტინოიდები მოიცავს ყვითელი, ნარინჯისფერი და წითელი პიგმენტების დიდ ჯგუფს, რომლებიც გვხვდება მცენარეებში, წყალმცენარეებში, ბაქტერიებსა და სოკოებში [Nishida et al., 2021]. ხშირად გვხვდება წყლის ორგანიზმებში, სადაც მას აქვს თავისი კამკაშა ნარინჯისფერი-წითელი ფერი, როგორც კრევეტებისა და კრაბის ნაჭუჭებში, ასევე ორაგულისა და კალმახის კუნთებში. [Nishida et al., 2021].

კაროტინოიდების ქიმია და მათი კლასიფიკაცია აღწერილია კაროტინოიდების მოქმედებასთან ერთად ადამიანის ჯანმრთელობაზე, რაც აიხსნება ლუტეინზე ფოკუსირებით - ზეაქსანტინი, ასტაქსანტინი, კანთაქსანტინი, კაფსანტინი და ლიკოპენი [Taranova et al., 1996]. კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ კაროტინოიდების მოხმარება დაკავშირებულია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, კიბოსა და თვალის დაავადებების განვითარების რისკის შემცირებასთან. [Langi et al., 2018].

ასტაქსანტინი არის ბუნებრივი პიგმენტი, რომელიც მიეკუთვნება კაროტინოიდების ოჯახს. ის ასევე რთავს SIRT1 გენს. AX არის β-კაროტინის წარმოებული, რომელსაც აქვს მსგავსი სტრუქტურა, რომელიც განსხვავდება β-იონონის რგოლებში. β-კაროტინისგან განსხვავებით, AX-ის β-იონონის რგოლებს აქვთ ჰიდროქსილის ჯგუფები 3,3'-პოზიციებზე და კეტო ჯგუფები 4,4'-პოზიციებზე. გრძელი ცენტრალური პოლიენური ჯაჭვი შედგება კონიუგირებული ორმაგი ბმებისგან.

ასტაქსანტინმა ანტიოქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო თვისებების გამო შესაძლოა ხელი შეუწყოს საერთო ჯანმრთელობას და პოტენციურად იმოქმედოს სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე. მან აჩვენა პერსპექტიული ეფექტები ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში, რომლებიც დაკავშირებულია ასაკთან დაკავშირებულ პირობებთან და ოქსიდაციურ სტრესთან [Sztretye et al., 2019].

ასტაქსანტინი წითელ ფერს აძლევს ზოგიერთ საზღვაო ორგანიზმს, როგორცაა მიკროსკოპული წყალმცენარეები *Haematococcus pluvialis* და კიბოსნაირები გვარის *Astacus*. ასტაქსანტინს აქვს მრავალი პოტენციური კლინიკური ეფექტი მისი ანტიოქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო თვისებების გამო.

3.1 ანტიოქსიდანტური აქტივობა

ასტაქსანტინი ერთ-ერთი ყველაზე ძლიერი ბუნებრივი ანტიოქსიდანტია. ის იცავს უჯრედებს თავისუფალი რადიკალების მიერ გამოწვეული დაზიანებისგან, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ნაადრევი დაბერება და სხვადასხვა დაავადებები [Chang et al., 2020].

3.2 კანის დაცვა ულტრაიისფერი სხივებისგან

ასტაქსანტინი შეიძლება დაეხმაროს კანის დაზიანების შემცირებას ულტრაიისფერი გამოსხივებისგან. ეს ხელს უწყობს ანთების შემცირებას და აძლიერებს კანის ბუნებრივ დაცვას მზის დამწვრობისგან [Davinelli et al., 2018].

3.3 თვალის დაცვა

ასტაქსანტინი აღწევს თვალეში და შეიძლება დაეხმაროს მათ დაცვას ოქსიდაციური სტრესისგან, რომელიც დაკავშირებულია ასაკთან დაკავშირებულ თვალის ცვლილებებთან, მშრალი თვალის სინდრომთან და თვალის გარკვეულ პირობებთან, როგორცაა კატარაქტა და ბადურის დეგენერაცია [Li et al., 2020].

3.4 შემცირებული ანთება

ასტაქსანტინს აქვს ანთების საწინააღმდეგო თვისებები და შეუძლია დაეხმაროს ორგანიზმში ანთების შემცირებას. ეს შეიძლება იყოს განსაკუთრებით სასარგებლო რევმატოიდული ართრიტის, ათეროსკლეროზის, ფილტვების ქრონიკული დაავადებისა და სხვა ანთებითი მდგომარეობის დროს [Janani et al., 2022].

3.5 გაუმჯობესებული გულ-სისხლძარღვთა ჯანმრთელობა

ასტაქსანტინი ხელს უწყობს ქოლესტერინის დონის შემცირებას, სისხლძარღვების კედლის სიგლუვის გაუმჯობესებასა და სისხლის შედედების რისკის შემცირებას, რაც ხელს შეუწყობს გულისა და სისხლძარღვების ჯანმრთელობას [Krestinina et al., 2021].

3.6 იმუნური სისტემის მხარდაჭერა

ასტაქსანტინს შეუძლია გააძლიეროს იმუნური სისტემა და შეამციროს ინფექციების რისკი. ის ხელს უწყობს სხვადასხვა იმუნური უჯრედების გააქტიურებას და ზრდის ორგანიზმში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების დონეს [Yin et al., 2021].

3.7 გაუმჯობესებული ფიზიკური გამძლეობა

ზოგიერთი კვლევა აჩვენებს, რომ ასტაქსანტინის მიღებამ შეიძლება გააუმჯობესოს ფიზიკური გამძლეობა, შეამციროს კუნთების დაღლილობა და დააჩქაროს აღდგენა ინტენსიური ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ [Saini et al., 2022].

დასკვნა

არსებობს გარკვეული მტკიცებულებები, რომლებიც მხარს უჭერენ რესვერატროლისა და ასტაქსანტინის ინდივიდუალურ სარგებელს, ასევე რესვერატროლისა და ასტაქსანტინის კომბინაციამ გარკვეული ყურადღება მიიპყრო სამეცნიერო კვლევებში მათი პოტენციური სინერგიული ეფექტის გამო. საკითხი ბოლო პერიოდში აქტუალურია და მის ირგვლივ კვლევები კვლავ მიმდინარეობს. მოხსენების საფუძელზე შეგვიძლია დავასკვნათ, წითელ ღვინოში შემავალი რესვერატროლისა და წითელ ორაგულში შემავალი ასტაქსანტინის კომბინაციამ შესაძლოა მოგვცეს სინერგიული ეფექტი დაბერების პროცესების ინჰიბირებაში.

წყაროები:

1. Yamamoto, A., Sly, P. D., Begum, N., Yeo, A. J., & Fantino, E. (2022). Resveratrol and Astaxanthin Protect Primary Human Nasal Epithelial Cells Cultured at an Air-liquid Interface from an Acute Oxidant Exposure. *Journal of cellular signaling*, 3(4), 207–217. doi.org/10.33696/signaling.3.084
2. Lucas, J., Hsieh, T. C., Halicka, H. D., Darzynkiewicz, Z., & Wu, J. M. (2018). Upregulation of PD-L1 expression by resveratrol and piceatannol in breast and colorectal cancer cells occurs via HDAC3/p300-mediated NF- κ B signaling. *International journal of oncology*, 53(4), 1469–1480. doi.org/10.3892/ijo.2018.4512
3. Seto, E., & Yoshida, M. (2014). Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(4), a018713. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018713>
4. Stephan, L. S., Almeida, E. D., Markoski, M. M., Garavaglia, J., & Marcadenti, A. (2017). Red Wine, Resveratrol and Atrial Fibrillation. *Nutrients*, 9(11), 1190. doi.org/10.3390/nu9111190
5. Castaldo, L., Narváez, A., Izzo, L., Graziani, G., Gaspari, A., Minno, G. D., & Ritieni, A. (2019). Red Wine Consumption and Cardiovascular Health. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(19), 3626. doi.org/10.3390/molecules24193626
6. Tkemaladze, J., & Apkhazava, D. (2019). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. *J Biomedical Sci*, 8(3), 3. https://www.researchgate.net/publication/343961213_Dasatinib_and_Quercetin_Short-Term_Simultaneous_Administration_Improves_Physical_Capacity_In_Human
7. Jaba, T. (2022). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration yields senolytic effect in humans. *Issues and Developments in Medicine and Medical Research Vol. 2*, 22-31. <https://doi.org/10.9734/bpi/idmmr/v2/15155D>
8. Lezhava, T., Monaselidze, J., Jokhadze, T., Kakauridze, N., Khodeli, N., Rogava, M., ... & Gaiozishvili, M. (2011). Gerontology research in Georgia. *Biogerontology*, 12, 87-91. <https://doi.org/10.1007/s10522-010-9283-6>
9. Tkemaladze, J. (2022). Reduction, proliferation, and differentiation defects of stem cells over time: a consequence of selective accumulation of old centrioles in the stem cells?. *Molecular Biology Reports*, 50(3), 2751-2761. doi: 10.1007/s11033-022-08203-5. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36583780
10. Tkemaladze, J. (2023). The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1). doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.15>
11. Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Matsaberidze, M., Chkhartishvili, L., Chichinadze, K., Tkemaladze, J., ... & Azmaiparashvili, Z. (2019). System components of health and innovation for the organization of nano-biomedic ecosystem technological platform. *Current Politics and Economics of Russia, Eastern and Central Europe*, 34(2/3), 299-305.

<https://www.proquest.com/openview/9c78cb7487c6d1dc09c9ee33d99b47dd/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2034883>

12. Langi, P., Kiokias, S., Varzakas, T., & Proestos, C. (2018). Carotenoids: From Plants to Food and Feed Industries. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1852, 57–71. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8742-9_3
13. Nishida, Y., Nawaz, A., Hecht, K., & Tobe, K. (2021). Astaxanthin as a Novel Mitochondrial Regulator: A New Aspect of Carotenoids, beyond Antioxidants. *Nutrients*, 14(1), 107. <https://doi.org/10.3390/nu14010107>
14. Tang B. L. (2016). Sirt1 and the Mitochondria. *Molecules and cells*, 39(2), 87–95. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2318>
15. Wątroba, M., Dudek, I., Skoda, M., Stangret, A., Rządkiwicz, P., & Szukiewicz, D. (2017). Sirtuins, epigenetics and longevity. *Ageing research reviews*, 40, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.08.001>
16. Chen CL, Yang HI, Yang WS et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; 135: 111–21.
17. Li H, Fostermann U. Resveratrol: a multifunctional compound improving endothelial function. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 425–9.
18. Lin JF, Lin SM, Chih CL et al. Resveratrol reduces infarct size and improves ventricular function after myocardial ischemia in rats. *Life Sci* 2008; 83: 313–7
19. Saleh MC, Connell BJ, Saleh TM. Resveratrol preconditioning induces cellular stress proteins and is mediated via NMDA and estrogen receptors. *Neuroscience* 2010; 166: 445–54.
20. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11 (3): 217–25.
21. Wallerath T, Li H, Gödtel-Ambrust U et al. blend of polyphenolic compounds explains the stimulatory effect of red wine on human endothelial NO synthase. *Nitric Oxide* 2005; 12 (2): 97–104.
22. Macarulla MT, Alberdi G, Gomez S et al. Effects of different doses of resveratrol on body fat and serum parameters in rats fed a hypercaloric diet. *J Physiol Biochem* 2009; 65: 369–76
23. Kitada M, Koya D. Renal protective effects of resveratrol. *Oxid Med Cell Longev* 2013; p. 1155–60
24. Saleh MC, Connell BJ, Saleh TM. Resveratrol preconditioning induces cellular stress proteins and is mediated via NMDA and estrogen receptors. *Neuroscience* 2010; 166: 445–54
25. Taguchi K, Hida M, Matsumoto T et al. Effect of Short-term Polyphenol Treatment on Endothelial Dysfunction and Thromboxane A2 Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Biol Pharm Bull* 2014; 37 (6): 1056–61.

26. Kumar A, Negi G, Sharma SS. Neuroprotection by resveratrol in diabetic neuropathy: concepts & mechanisms. *Curr Med Chem* 2013; 20 (36): 4640–5
27. Shang J, Chen LL, Xiao FX et al. Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPactivated protein kinase. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 698–706.
28. Kasdallah-Grissa A, Mornagui B, Aouani E et al. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanolinduced oxidative stress in rat liver. *Life Sci* 2007; 80: 1033–9.
29. Chen CL, Yang HI, Yang WS et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; 135: 111–21
30. Bishayee A, Barnes KF, Bhatia D et al. Resveratrol suppresses oxidative stress and inflammatory response in diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 753–63.
31. Mbimba T, Awale P, Bhatia D et al. Alteration of hepatic proinflammatory cytokines is involved in the resveratrol-mediated chemoprevention of chemically-induced hepatocarcinogenesis. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 229–34
32. Atmaca N, Atmaca HT, Kanici A, Antepioglu T. Protective effect of resveratrol on sodium fluoride-induced oxidative stress, hepatotoxicity and neurotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol* 2014; p. 245–78.
33. Khan MM, Ahmad A, Ishrat T et al. Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2010; 1328: 139–51.
34. Lu KT, Ko MC, Chen BY et al. Neuroprotective Effects of Resveratrol on MPTP-Induced Neuron Loss Mediated by Free Radical Scavenging. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6910–3.
35. Singleton RH, Yan HQ, Fellows-Mayle W, Dixon CE. Resveratrol attenuates behavioral impairments and reduces cortical and hippocampal loss in a rat controlled cortical impact model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1091–9.
36. Oomen CA, Farkas E, Roman V et al. Resveratrol preserves cerebrovascular density and cognitive function in aging mice. *Front Aging Neurosci* 2009; 1: 4–5
37. Ranney A, Petro MS. Resveratrol protects spatial learning in middleaged C57BL/6 mice from effects of ethanol. *Behav Pharmacol* 2009; 20: 330–6. 48. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J* 2008; 22: 659–61.
38. Lin CJ, Chen TH, Yang LY, Shih CM. Resveratrol protects astrocytes against traumatic brain injury through inhibiting apoptotic and autophagic cell death. *Cell Death Dis* 2014; 5: 1147
39. Li SY, Wang XB, Kong LY. Design, synthesis and biological evaluation of imine resveratrol derivatives as multi-targeted agents against Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* 2014; 71: 36–45

40. Kim J, Cha Y-N, Surh Y-J. A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders. *Mutation Research* 2010; 690 (1–2): 12–23.
41. Asensi M, Medina I, Ortega A et al. Inhibition of cancer growth by resveratrol is related to its low bioavailability. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 387–98.
42. Banerjee S, Bueso-Ramos C, Aggarwal BB. Suppression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: Role of nuclear factor-kappa B, cyclooxygenase 2, and matrix metalloprotease 9. *Cancer Res* 2002; 62: 4945–54
43. Bhat KPL, Lantvit D, Christov K et al. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Res* 2001; 61 (20): 7456–63
44. Harper CE, Cook LM, Patel BB et al. Genistein and resveratrol, alone and in combination, suppress prostate cancer in SV-40 tag rats. *Prostate* 2009; 69: 1668–82
45. Narayanan NK, Nargi D, Randolph C, Narayanan BA. Liposome encapsulation of curcumin and resveratrol in combination reduces prostate cancer incidence in PTEN knockout mice. *Int J Cancer* 2009; 125: 1–8
46. Seeni A, Takahashi S, Takeshita K et al. Suppression of prostate cancer growth by resveratrol in the transgenic rat for adenocarcinoma of prostate (TRAP) model. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 7–14.
47. Yu L, Sun ZJ, Wu SL, Pan CE. Effect of resveratrol on cell cycle proteins in murine transplantable liver cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2341–3.
48. Lin HC, Chen YF, Hsu WH et al. Resveratrol helps recovery from fatty liver and protects against hepatocellular carcinoma induced by hepatitis B virus X protein in a mouse model. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5 (7): 952–62
49. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425 (6954): 191–6.
50. Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR et al. Antiaging Properties of a GrapeDerived Antioxidant Are Regulated by Mitochondrial Balance of Fusion and Fission Leading to Mitophagy Triggered by a Signaling Network of Sirt1- Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 345105.
51. Shi Y, Camici GG, Lüscher TF. Cardiovascular determinants of life span. *Pflügers Archiv* 2010; 459 (2): 315–24.
52. Tilstra JS, Robinson J, Wang AR et al. NF- κ B inhibition delays DNA damage-induced senescence and aging in mice. *J Clin Invest* 2012; 122 (7): 2601–12
53. Scherz-Shouval R, Elazar Z. ROS, mitochondria and the regulation of autophagy. *Trends in Cell Biology* 2007; 17 (9): 422–7

54. Krestinina, O., Baburina, Y., & Krestinin, R. (2021). Mitochondrion as a Target of Astaxanthin Therapy in Heart Failure. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 7964. <https://doi.org/10.3390/ijms22157964>
55. Davinelli, S., Nielsen, M. E., & Scapagnini, G. (2018). Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 10(4), 522. <https://doi.org/10.3390/nu10040522>
56. Chang, M. X., & Xiong, F. (2020). Astaxanthin and its Effects in Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases: Recent Advances and Future Directions. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(22), 5342. <https://doi.org/10.3390/molecules25225342>
57. Kidd, P. (2011). Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*, 16(4), 355–364.
58. Kipshidze, M. (2023). Age-Related Changes in Proportions of Urolithins A, B, and O. *JUNIOR RESEARCHERS*, 1(1), 17-29. DOI: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.03>
59. Li, J., Guo, C., & Wu, J. (2020). Astaxanthin in Liver Health and Disease: A Potential Therapeutic Agent. *Drug design, development and therapy*, 14, 2275–2285. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S230749>
60. Janani, R., Anitha, R. E., Divya, P., Chonche, M., & Baskaran, V. (2022). Astaxanthin ameliorates hyperglycemia induced inflammation via PI3K/Akt-NF- κ B signaling in ARPE-19 cells and diabetic rat retina. *European journal of pharmacology*, 926, 174979. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174979>
61. Yin, Y., Xu, N., Shi, Y., Zhou, B., Sun, D., Ma, B., Xu, Z., Yang, J., & Li, C. (2021). Astaxanthin Protects Dendritic Cells from Lipopolysaccharide-Induced Immune Dysfunction. *Marine drugs*, 19(6), 346. <https://doi.org/10.3390/md19060346>
62. Saini, R. K., Prasad, P., Lokesh, V., Shang, X., Shin, J., Keum, Y. S., & Lee, J. H. (2022). Carotenoids: Dietary Sources, Extraction, Encapsulation, Bioavailability, and Health Benefits-A Review of Recent Advancements. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(4), 795. <https://doi.org/10.3390/antiox11040795>
63. Deng, Z., Li, Y., Liu, H., Xiao, S., Li, L., Tian, J., Cheng, C., Zhang, G., & Zhang, F. (2019). The role of sirtuin 1 and its activator, resveratrol in osteoarthritis. *Bioscience reports*, 39(5), BSR20190189. <https://doi.org/10.1042/BSR20190189>
64. Golan, R., Gepner, Y., & Shai, I. (2019). Wine and Health-New Evidence. *European journal of clinical nutrition*, 72(Suppl 1), 55–59. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0309-5>
65. Castaldo, L., Narváez, A., Izzo, L., Graziani, G., Gaspari, A., Minno, G. D., & Ritieni, A. (2019). Red Wine Consumption and Cardiovascular Health. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(19), 3626. <https://doi.org/10.3390/molecules24193626>

66. Zhou, D. D., Luo, M., Huang, S. Y., Saimaiti, A., Shang, A., Gan, R. Y., & Li, H. B. (2021). Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 9932218. <https://doi.org/10.1155/2021/9932218>
67. Guarente L. (2007). Sirtuins in aging and disease. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 72, 483–488. <https://doi.org/10.1101/sqb.2007.72.024>
68. Galiniak, S., Aebisher, D., & Bartusik-Aebisher, D. (2019). Health benefits of resveratrol administration. *Acta biochimica Polonica*, 66(1), 13–21. https://doi.org/10.18388/abp.2018_2749
69. Schiassi, M. C. E. V., Souza, V. R., Lago, A. M. T., Campos, L. G., & Queiroz, F. (2018). Fruits from the Brazilian Cerrado region: Physico-chemical characterization, bioactive compounds, antioxidant activities, and sensory evaluation. *Food chemistry*, 245, 305–311. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.104>
70. Meléndez-Martínez A. J. (2019). An Overview of Carotenoids, Apocarotenoids, and Vitamin A in Agro-Food, Nutrition, Health, and Disease. *Molecular nutrition & food research*, 63(15), e1801045. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801045>
71. Bohn, T., Desmarchelier, C., El, S. N., Keijer, J., van Schothorst, E., Rühl, R., & Borel, P. (2019). β -Carotene in the human body: metabolic bioactivation pathways - from digestion to tissue distribution and excretion. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 78(1), 68–87. <https://doi.org/10.1017/S0029665118002641>
72. Taranova, A. G., Iakushina, L. M., & Spirichev, V. B. (1996). Karotinoidy v syvorotke krovi naseleniia Noril'ska [Carotenoids in the blood serum of the population of Noril'sk]. *Voprosy pitaniia*, (3), 25–30.
73. Sztretye, M., Dienes, B., Gönczi, M., Czirják, T., Csernoch, L., Dux, L., Szentesi, P., & Keller-Pintér, A. (2019). Astaxanthin: A Potential Mitochondrial-Targeted Antioxidant Treatment in Diseases and with Aging. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 3849692. <https://doi.org/10.1155/2019/3849692>

Cross-sensitizing effects of Resveratrol and Astaxanthin

* Mariam Kipshidze^{1,3}; Vakhtang Mazanashvili^{1,2,3}; Nana Gorgaslidze⁴;

¹Tbilisi State Medical University, Faculty of Medicine

²Tbilisi State Medical University student scientific-research organization "Endeavor"

³Scientific society of students named after Ivane Tarkhnishvili

⁴Head of the Social and Clinical Pharmacy Department of Tbilisi State Medical University, professor

Abstract

Medicine teaches us that drugs have a temporary effect, while food, sleep and breath have a permanent effect on a person's health. Food products, in addition to trace elements, vitamins and calories-contain substances that activate genes. Especially interesting are the substances that act on the still unconquerable disease — old age.

Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) is a natural polyphenol compound. It has the ability to activate SIRT1 and P300 genes. Astaxanthin is a natural pigment that belongs to the carotenoid family. It is also involved in the activation of the SIRT1 gene.

Concomitant administration of these two senolytic agents would be expected to result in a cross-effect — the combined effect being greater than the mechanistic sum of their effects.

Keywords: resveratrol, astaxanthin, senolytic, wine, ageing