

УДК 616-092

Ресвератрол в пандемиях: синдром раздражённого кишечника и ожирение

Пальцын А.А.^{1,2}, Свиридкина Н.Б.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Ресвератрол – полифенол, присутствующий во многих ягодах, фруктах, орехах – объект многих тысяч публикаций, в большинстве которых описываются его положительные влияния на различные аспекты здоровья, и даже на продолжительность жизни. В лекции обсуждаются данные о возможности и механизмах профилактического и лечебного действия содержащегося в пище ресвератрола при двух пандемиях: синдроме раздражённого кишечника и ожирении. В публикациях указывается, что около 90% поглощённого с пищей ресвератрола в неизменённом виде достигает толстого кишечника. Здесь ресвератрол включается в метаболизм микробиоты. Бактериологический анализ результатов его действия обнаруживает существенные изменения в количественном соотношении нескольких видов бактерий. Этими изменениями сегодня объясняют многочисленные благоприятные для здоровья результаты приема ресвератрола: стимулируется синтез глюкагоноподобного пептида-1; стимулируется секреция инсулина, снижается концентрация глюкозы в крови; нормализуется липидный обмен; подавляется воспаление; увеличивается синтез короткоцепочечных жирных кислот (бутирата); ускоряется превращение белого жира в бурый. Описаны антиобесогенный, антидиабетический, антиоксидантный, противовоспалительный, антивозрастной, антиатерогенный, антигипертензивный, кардиопротективный, антираковый эффекты ресвератрола. Исследования действия ресвератрола демонстрируют мощное и разностороннее влияние кишечной микробиоты на качество и продолжительность жизни.

Ключевые слова: ресвератрол; синдром раздражённого кишечника; ожирение; кишечная микробиота.

Для цитирования: Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Ресвератрол в пандемиях: синдром раздражённого кишечника и ожирение. *Патогенез* 2021; 19(3): 75-83.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.03.75-83

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 02.03.2021.

Resveratrol in pandemic: irritable bowel syndrome and obesity

Paltsyn A.A.^{1,2}, Sviridkina N.B.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education,
Barrikadnaya St. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

Resveratrol is a polyphenol found in many berries, fruits, and nuts. It has been addressed in many thousands of publications, most of which describe its positive effects on various aspects of health and even on life expectancy. This review discusses possibilities and mechanisms of preventive and therapeutic actions of dietary resveratrol in two pandemics, irritable bowel syndrome and obesity. It has been reported that about 90% of resveratrol consumed with food reaches the large intestine unchanged and includes into metabolism of the gut microbiota. Bacteriological analysis of the resveratrol effect reveals significant changes in quantitative ratios of several types of bacteria. These changes are currently considered to account for numerous health benefits of resveratrol supplementation, such as stimulation of glucagon-like peptide-1 synthesis and insulin production; decrease in blood glucose; improvement of lipid metabolism; suppression of inflammation; increased synthesis of short-chain fatty acids (butyrate); and accelerated conversion of white fat into brown fat. Also, antiobesity, antidiabetic, antioxidant, anti-inflammatory, anti-aging, anti-atherogenic, antihypertensive, cardioprotective, and anticancer effects of resveratrol are described. Research into the effects of resveratrol demonstrates powerful and versatile effects of gut microbiota on quality of life and longevity.

Key words: resveratrol; irritable bowel syndrome; obesity; intestinal microbiota.

For citation: Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. [Resveratrol in pandemic: irritable bowel syndrome and obesity]. *Patogenez [Pathogenesis]* 2021; 19(3): 75-83. (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.03.75-83

For correspondence: Paltsyn Alexander Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 02.03.2021.

Ресвератрол – полифенол, присутствующий во многих ягодах, фруктах, орехах – объект многих тысяч публикаций, в большинстве которых описываются его положительные влияния на различные аспекты здоровья, и даже на продолжительность жизни [1, 2]. В нашей лекции необъятная тема ресвератрола «ограничена» тоже обширными темами – сообщениями об его участии в самых распространенных сегодня пандемиях: синдроме раздражённого кишечника (СРК) и ожирении.

Начнём с сочетания невротических и психиатрических симптомов с желудочно-кишечными расстройствами – явления, называемого СРК. Болезни очень распространенной – второй, после гриппа, причины временной нетрудоспособности [3]. Есть сообщения об охвате этой болезнью 11,2% общего населения Земли [4] и 20% населения в западном мире [5]. По предварительным данным, попав в организм, ресвератрол вовлекается в секрецию клетками кишечника (с помощью микробиоты) инсулинотропного постпрандиального пептидного гормона и предшественника серотонина: 5-гидрокситриптофана (5-НТ) [6]. Это делает ресвератрол участником метаболизма одной из важнейших аминокислот (предшественника серотонина) – триптофана. Нарушения обмена серотонина в желудочно-кишечной системе может привести к патологии мозга, в том числе нарушениям настроения, сна и поведения.

Рассмотрим сообщения о потенциале ресвератрола в качестве терапевтического агента для лечения связанных нейропатологических и желудочно-кишечных расстройств [7]. Найдено, что нейротрансмиттеры могут существенно влиять на желудочно-кишечную физиологию. Адреналин, норадреналин, дофамин и серотонин стали объектами интереса не только в неврологии, но и в физиологии и патофизиологии пищеварительной системы. Появились свидетельства, что эти вещества регулируют кровоток, перистальтику, абсорбцию нутриентов, влияют на врождённую иммунную систему и микробиом. Без учета этого обстоятельства невозможно успешное лечение СРК [8]. В качестве общей характеристики причины болезни называют дисрегуляцию взаимодействия по оси «мозг – кишечник – микробиота кишечника» [9]. Комплекс нервных элементов кишечника часто называют вторым мозгом [10], поскольку он содержит в 5 раз больше нейронов, чем спинной мозг, 90% общего количества в организме серотонина и 50% дофамина. Вагус, спинальные нервы и гипоталамо-гипофизарная ось – главные каналы связи «мозг – кишечник», через них регулируются, кроме пищеварения, стресс, иммунные реакции, продукция кортикостероидов.

Важный момент для рассматриваемого здесь СРК заключается в том, что нервная система может взаимодействовать с микробиотой как с посредничеством, так и без посредничества клеток хозяина – напрямую, через бактериальные рецепторы к нейротрансмиттерам [11]. У СРК-пациентов существенно повышено содержание аллергогенных тучных клеток в слизистой и, соответ-

ственно, уровень серотонина и острота абдоминальной боли. Больным, примерно в 75% случаев, свойственны тревожность и депрессия [3, 12].

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1, или glucagon-like peptide-1 GLP-1) – главный гормон оси «кишечник – мозг» в регулировании энергетического гомеостаза и, конечно, влияющий на ожирение. Продукция его энтероэндокринными клетками кишечника и нейронами (часть из них в гипоталамусе и коре) резко возрастает после еды. Он стимулирует секрецию инсулина, снижает концентрацию глюкозы в крови, нормализует липидный обмен, подавляет воспаление. GLP-1 и его рецептор GLP-1R – важные регуляторы гомеостаза глюкозы. Стимулируют пролиферацию бета-клеток и, соответственно, секрецию инсулина. Не задерживаются ГЭБ, и могут влиять на многие органы. При экспериментальном диабете у мышей (созданном диетой с большим содержанием жира) ресвератрол, повышая продукцию GLP-1, снижал концентрацию глюкозы в крови, благоприятно влиял на кишечную микробиоту, подавлял воспаление [13]. GLP-1 облегчает состояние СРК пациентов, уменьшает боль, оказывает антиспазматическое и нейропротективное действие [14].

Благоприятное взаимодействие мозга и пищеварительного тракта, важное всегда, становится особенно актуальным для поддержания здоровья в старости. Эпидемиологический анализ показывает, что в этом периоде жизни распространение диабета второго типа отчетливо коррелирует с вероятностью нейродегенеративных болезней Паркинсона и Альцгеймера. Диабет теперь рассматривается как риск фактор этих болезней [15, 16]. GLP-1 продлевает срок жизни мышей при экспериментальных болезнях Хантингтона [17] Альцгеймера [18], Паркинсона и при инсульте [19].

Благоприятное влияние ресвератрола на обмен (через связь «мозг – кишечник») обнаружила большая (17 авторов) группа исследователей из Нидерландов и Швейцарии в рандомизированном двойном слепом клиническом эксперименте [20]. Плацебо-контролируемая группа мужчин с избыточным весом получала в течение месяца ресвератрол 150 мг/день. В этой группе достоверно снизилось содержание: лептина, TNF- α , лейкоцитов, среднее и систолическое давление крови, скорость метаболизма во сне, увеличился дыхательный коэффициент. Биопсийное исследование мышц показало улучшение митохондриального метаболизма через AMPK-SIRT1-PGC1 α . Обнаружили снижение уровня маркёров воспаления в плазме и мышцах. Авторы подчеркивают сходство эффектов ресвератрола с действием умеренного питания. Избыточное потребление жиров в эксперименте приводило к снижению количества *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* в толстом кишечнике, что, по всей видимости, способствовало падению уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), уменьшению продукции GLP-1, нарушению синтеза лептина в адипоцитах [21].

Если в качестве источника ресвератрола используется вино, содержащиеся в нем органические кислоты стимулируют секрецию желудочного сока [22]. Вино, как выпитое натощак, так и употребленное с пищей, значительно задерживает опорожнение желудка. Последнее способствует пищеварению за счет увеличения продолжительности кислотного гидролиза. Для СРК имеет значение стимуляция ресвератролом выделения холецистокинина – пептидного гормона, регулирующего перистальтику. Ресвератрол (вино) может регулировать выделение пищеварительного сока, жёлчи, подавлять желудочные спазмы, устранять изжогу, малабсорбцию витамина В12, инактивировать способствующие изъязвлению ферменты и патогенную микрофлору, в частности – *Helicobacter pylori* [23]. Эти механизмы положительного влияния вина на патогенез СРК литература почти единодушно связывает с ресвератролом, однако есть данные, что другая составляющая вина – спирт, в низких концентрациях, способствует благоприятному эффекту [24].

У ресвератрола, помимо GLP-1, есть и другой канал влияния на связь кишечника и мозга – через серотонин (5-НТ) [25], который регулирует состояние слизистой пищеварительного тракта, перистальтику, колебания в системе депрессия-оптимизм, характер сна, аппетит, сексуальный статус, температуру тела, влияет на остроту проявления СРК [26, 27]. Положительное влияние ресвератрола на гомеостаз кишечника подавляло проявления СРК [28]. Благоприятное влияние ресвератрола на пищеварение выражается не только через регуляцию функций макроорганизма, но прежде всего и главным образом, прямым влиянием его на микробиоту, благоприятным для макроорганизма изменением её состава, в частности способностью подавлять рост *Enterococcus faecalis* и стимулировать размножение *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [29, 30].

В 2018 году группа китайских врачей из китайских и американских учреждений опубликовала результаты исследования на мышах действия транс-ресвератрола (ТР) при вызванном стрессом экспериментальном СРК [28]. В модельной болезни сочетались абдоминальная боль и нарушения дефекации с депрессией и тревожностью – признаки дисфункции оси «кишечник – мозг». Сначала в течение 19-дневной программы создавали комбинированный стресс путем воздействия в разные дни разными неблагоприятными факторами: холодом (4°C, 15 мин), голодом (4 часа), наклоном клетки и лишением животного воды (4 часа), помещением на влажную подстилку (4 часа), плаванием в холодной воде (12°C, 5 мин) и другими нарушениями комфорта, создающими chronic acute combining stress (CACS). После завершения 19-дневной программы создания стресса с 20-го до 23-го дня эксперимента исследовали поведение (клинические проявления) животных. На 23-й день мышей забивали, регистрировали перистальтику, морфологию и иммуно-блоттинг (данные большого мозга, гиппокампа, подвздошной

и ободочной кишки). Подопытные мыши получали ТР в виде суспензии с 0,5% натрий карбоксиметилцеллюлозой через зонд в объеме 0,01 мл/г. Испытали дозы 2,5; 5,0 и 10,0 мг/кг. Группа стресса показала на 20-й день значительное снижение аппетита к сахарозе ($p < 0,001$). Прием ТР оказывал эффект антидепрессанта. ТР, во всех указанных дозировках, в течение 3 недель перед СACS существенно увеличивал сравнительно с плацебо аппетит к сахарозе ($p < 0,001$). В тесте: «открытое поле» получавшие ТР мыши были активнее и спокойнее контроля ($p < 0,001$ по расстоянию и по времени). В этом испытании эффект ТР не уступал ($p < 0,001$) действию классического анксиолитика – диазепама (10 мг/кг в/б). Стресс значительно замедлял перистальтику ($p < 0,01$). ТР во всех испытанных дозах в течение 3 недель перед стрессом существенно ослаблял действие стресса – увеличивал перистальтику (расстояние миграции краски по длине кишечника сравнительно с контролем). И в этом испытании действия ТР и диазепама были сходны. Три недели воздействия СACS значительно уменьшали сравнительно с контролем число дендритов, общую длину дендритов и плотность расположения шипиков на дендритах пирамидных нейронов CA1 области гиппокампа ($p < 0,01$). Иммуно-блот анализ гиппокампа показал, что СACS существенно снижает содержание BDNF в нем ($p < 0,001$). ТР, как и диазепам, восстанавливают содержание BDNF в гиппокампе ($p < 0,01$). Заключение статьи: 3-недельный курс СACS вызывает у мышей аффективную и соматическую дисфункцию, подобную СРК у людей. Применение в этой модели ТР оказывает отчетливый антисиндромный эффект. ТР проявляет не только антидепрессантное и анксиолитическое действие, но и стимулирует перистальтику и подавляет гиперчувствительность.

Через год с участием тех же авторов и учреждений была опубликована вторая статья [6] похожая на предыдущую по идее, методике выполнения и, что можно было предвидеть, по результатам. Отличие заключалось в проведении экспериментов на крысах, использовании слова ресвератрол вместо ТР и определении содержания у подопытных животных 5-гидрокситриптофана, которое оказалось сниженным при стрессе в гиппокампе, и увеличенным в подвздошной и толстой кишке.

Как не велика анти-СРК роль ресвератрола, она уступает первенство в актуальности другому его взаимодействию с кишечной микробиотой – способствованию в превращении белого жира в бурый. Без преувеличения глобальная острота этой проблемы очевидна при выходе на улицы городов или в поезде в общественном транспорте, а суммарно выражается следующими цифрами ВОЗ, относящимися к 2016 году: тогда 39% населения планеты старше 18 лет жили, точнее – мучились с избыточным весом; 340 миллионов детей и подростков 5–19 лет были тяжелее нормы (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>). За последующие годы ситуация не улучшилась.

Острота (трагичность, а реально — неотвратимость) проблемы ожирения народа в том, что она, как и ряд других проблем современной медицины, обусловлена неукротимым технологическим прогрессом с вектором, направленным на уничтожение жизни на Земле. Мы, человечество, об этом много говорим, но действенных, реально исправляющих ситуацию мер не предпринимаем. Поскольку каждый должен заниматься своим делом, пропустим мрачную социологию и рассмотрим медицинскую, непростую, но решаемую составляющую проблемы. Цивилизация способствует (по сути — заставляет) потреблению высококалорийной пищи и снижению физических нагрузок. Избыточное потребление высококалорийной пищи при жизни с низким уровнем подвижности (общественный и личный транспорт, канцелярская, «офисная» работа) создают дефицит энерготрат при избытке энергопотребления. Эволюционно обученный «бережливости» организм избыток энергоемких веществ накапливает в виде белого жира под кожей, или в брюшной полости — в виде висцерального жира. На клеточном уровне накопление жира выражается гипертрофией и гиперплазией адипоцитов. Эта жизненно важная и значительная по объёму работы способность организма регулировать запасание и расходование энергии. Однако, если расходование существенно и длительно уступает размеру запаса, образовавшийся избыток белого жира способствует развитию главных современных пандемий: сердечно-сосудистых болезней, диабета 2-го типа, метаболического синдрома, хронического воспаления и инсулинорезистентности [31] двигательных (скелетно-мышечных) расстройств, некоторых форм рака [32]. Воплощение избытка белого жира в болезни осуществляется не физическим фактором — весом, а нарушениями метаболизма, важным участником которого признана микробиота кишечника. Она считается посредником растущей распространённости ожирения и связанных с ним кардио-метаболических нарушений, таких как метаболический синдром, воспаления, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, некоторые формы рака [33]. Недостаточное разнообразие кишечной флоры выражается ожирением, инсулин резистентностью, дислипидемией, воспалительным фенотипом [34]. Трансплантация при метаболическом синдроме микробиоты от худых доноров увеличивала у больных бактериальное разнообразие кишечника, содержание в нем бутират-продуцирующих штаммов и инсулин-чувствительность [35].

В организме человека, как и других млекопитающих, кроме белого жира образуется и бурый жир. Адипоциты его мельче, с мелкими, но многочисленными жировыми каплями и значительно большим числом митохондрий, содержащих железо, что и придает коричневый оттенок ткани. Она отличается гораздо более развитой сетью капилляров, чем ткань белого жира. Высокая метаболическая активность этой ткани уже «сжиганием» жирных кислот, снижает уровень триглицеридов

в плазме, уменьшает ожирение и защищает даже гиперхолестероломических мышей от атеросклероза [36].

Холод способствует увеличению массы бурого жира и, соответственно, его функции — теплообразованию за счет «сжигания» глюкозы и липидов [37]. Физиологический «смысл» бурого жира исследован международным коллективом авторов и описан, опубликованной в *Nature* статьей [38]. Оказалось, что известный посредник многих (возможно, и всех) благоприятных эффектов физических нагрузок — Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC1- α) — распространяет свои полезные действия и за пределы мышечной ткани. Трансгенные мыши даже с незначительным повышением транскрипции мышечного PGC1- α становятся менее подверженными возрастному ожирению, диабету и дольше живут [39]. Миокины влияют на функцию жировой ткани, определяют системный энергетический баланс. Культуральная среда PGC1- α экспрессирующих миоцитов вызывает «побурение» культивируемых адипоцитов [38].

У миокина PGC1- α есть ещё канал влияния на жировую ткань — регулирование секреции другого миокина — иризина, активирующего термогенез в жировой ткани. Такой эффект достигается «побурением» белого жира. Выраженность «побурения» у людей и мышей сопоставима с аналогичным действием физических нагрузок и вероятно отражает соответствующие величины «побурения» энерготраты. Увеличение содержания бурого жира снижает все неблагоприятные следствия ожирения и резистентности к инсулину, уменьшает вероятность развития диабета. Enerbäck S. (2010) предположил, что механизм образования бурого жира преуспел в эволюции жизнесохраняющей эффективностью и скоростью процесса [40]. Стоит отметить, что структуры человеческого и мышинного иризина идентичны на 100%, тогда как инсулины, например, сходны только на 85%. Это указание на большую консервативность, эволюционную древность способа превращения белого жира в бурый жир.

Позволим себе «лирическое отступление». Лишь на первый взгляд, странно, что эволюция, создавшая поразительно изощренные способы приобретения энергии, проявила не меньшую «смекалку» в противоположном действии — организации благоприятных для здоровья механизмов её траты. Однако, это всего лишь ещё один пример великого творческого потенциала природы. Есть и другие примеры подобных решений, в частности — дрожание на холоде с большой, но зато согревающей энерготратой.

Превращение белого жира в бурый — природный путь сохранения гомеостаза уравниванием энерготратами энергопотребления с обусловленными его переизбытком болезнями. В последние годы выяснили, что в этой, крайне острой сегодня, без преувеличения планетарной важности проблеме можно достичь существенного успеха применением ресвератрола. Из обширной сегодня литературы попытаемся

сделать выборку, совмещающую немногочисленность с убедительностью. Lagouge M. с соавторами [41] описали результат содержания мышей C57BL/6J в течение 15 недель на диете с высоким содержанием жира и добавлением 200 мг/кг/день ресвератрола. Обнаружили сравнительно с контролем (всё так же, но без ресвератрола): уменьшение общей массы тела, массы жира, размера адипоцитов. Увеличение концентрации в буром жире термогенина (uncoupling protein 1 - UCP1) и PGC1- α .

В клинике исследовали действие ресвератрола (500 мг/день в течение 12 недель) у 50 больных неалкогольной жировой болезнью печени, имевших избыточный вес. Сравнительно с контролем, принимавшим плацебо, найдено: снижение веса, индекса массы тела, выраженности стеатоза, окружности талии, по всем измерениям – статистически значимо ($p < 0,05$). Уменьшался уровень печеночной аланин аминотрансферазы, воспалительных цитокинов, NF- κ B [42].

Ресвератрол – не единственный фактор влияния на жировой обмен. Более того, неясно даже, существует ли какое-то влияние самого по себе ресвератрола без участия в процессе бактерий. Полифенолы имеют гликозидные связи, которые ограничивают их всасывание в тонкой кишке, заставляя их продолжать свой путь в толстую кишку. Именно в этой части кишечника гликозиды расщепляются и далее метаболизируются микробиотой, потенциально генерируя более активные и лучше усваиваемые метаболиты. Благодаря использованию транспортёров и пассивной диффузии конечные продукты с малой молекулярной массой имеют лёгкий доступ к циркуляции. Сегодня есть многочисленные указания на зависимость степени ожирения от кишечного микробиома. Безмикробные мыши остаются худыми даже на высоко-жировой диете [43]. *Nature* в 2006 году опубликовала статью о том, что микробы могут, кроме множества других болезней, заражать и тучностью. Колонизация безмикробных мышей микробиотой от тучных сородичей приводила к существенно большему ожирению реципиентов, нежели колонизация микробиотой от худощавых [44].

Любое научное знание рождает новые вопросы. В нашей теме естественно заинтересоваться тем, как сочетаются уже известные влияния на жировой обмен ресвератрола и кишечной микробиоты? Поглощение ресвератрола в тонком кишечнике незначительно и 90–95% его массы достигают толстой кишки, где он может взаимодействовать с микробиотой [45]. Микробиота кишечника играет решающую роль в преобразовании пищевых полифенолов в усваиваемые биологически активные вещества, воздействуя примерно на 90–95% пищевых полифенолов, которые достигают толстой кишки. В качестве отчёта о результатах взаимодействия цитируем статью китайских исследователей [46]. Контрольную группу мышей C57BL/6J содержали на стандартной диете. Подопытная группа отличалась добавлением к диете ресвератрола (300 мг/кг/день)

в течение 16 недель. Состав кишечной микробиоты определяли геномным анализом 16S рРНК. У животных на ресвератрол-диете обнаружены существенные изменения кишечной микробиоты: увеличилось содержание *Bacteroides*, *Lachnospiraceae*, *Blautia*, *Lachnoclostridium*, *Parabacteroides* и *Ruminiclostridium*. Трансплантация микробиоты ресвератрол-поглощающих мышей животным, содержащимся на высоко жировой диете, снижала их вес, увеличивала инсулин-чувствительность, стимулировала появление «бежевых» адипоцитов в белом жире, уменьшала воспаление.

У человека, в отличие от линейных мышей, столь однородных результатов получить не удастся. Ожирение человека практически всегда сочетается с метаболическими осложнениями: воспалением, гипертонзией, непереносимостью глюкозы, гиперлипидемией, диабетом. Эта ситуация частая и обсуждается в литературе под названием OAMD (Obesity and its Associated Metabolic Disorders). Но и на таком «осложненном фоне» ресвератрол и другие полифенолы вполне убедительно изменяют кишечную микробиоту в благоприятном для здоровья направлении – увеличивают в ней содержание улучшающих барьерную функцию кишечника *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*; подавляющих воспаление *Faecalibacterium prausnitzii*, и продуцентов бутирата *Roseburia*. Увеличение численности этих бактерий происходило за счет менее желательных *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae* [47]. Авторы этой статьи образно выразили условие кишечного благополучия – сочетание трех П: полифенолы, пробиотики, пребиотики. У людей с ожирением и его осложнениями микробиом провоспалительный, с низкой продукцией бутирата (короткоцепочечных жирных кислот), недостаточным разнообразием кишечной флоры.

После приема ресвератрола и других полифенолов максимальная их концентрация в плазме обнаруживается через 2–4 часа и снижается до исходного уровня через 8–12 часов [48]. Такая фармакокинетика обуславливает необходимость неоднократного приема в сутки для профилактического и лечебного действия. Есть серьезный повод связывать популярный успех «Средиземноморской диеты» именно с тем, что она, будучи не лекарством, а именно диетой, оказалась примером длительного, годами измеряемого многофакторного влияния комплекса условий, одним из которых было присутствие ресвератрола в качестве пребиотика. В этом качестве, он не только изменяет состав кишечной микрофлоры, но и подавляет воспалительный процесс, изменяя функцию Т-клеток, ингибирует дегрануляцию тучных клеток и активность воспалительных цитокинов [48].

Созданные кишечной микробиотой производные ресвератрола после абсорбции из кишечника благоприятно влияют на состояние других тканей и органов антиоксидантным и противовоспалительным действием, устраняют или снижают риск развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых расстройств, диабета 2-го

типа, не алкогольной жировой дистрофии печени, дислипидемии, гипертонической болезни, гипергликемии, инсулин-резистентности, которые вызываются клеточным окислительно-восстановительным дисбалансом и воспалением. В последние два десятилетия патологические проявления метаболического синдрома пытались снизить диетой с натуральными фруктами, зелеными овощами, цельно зерновыми продуктами, бобовыми, витаминами С и Е, омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Шестинедельная диета с клубникой и клюквой повысила инсулин-чувствительность у инсулин-резистентных с избыточным весом людей [49]. Другие кардио-метаболические риск факторы не изменились, возможно, из-за короткого срока воздействия.

Заключение

Чтение литературы по выбранной теме убеждает в справедливости народной мудрости: «человек есть то, что он ест». Пища, конечно, наравне с дыханием, непреходящее условие жизни, определяющее её возможность и здоровое или болезненное течение. Эволюционное развитие человека, проходило вместе с окружающей и проникающей в него и из него средой, в частности, растениями и бактериями. Из трёх составляющих комплекса: человек, растения, бактерии – непосредственно нас интересует человек. Но как выясняется чтением медицинской литературы, жизнь или смерть человека и качество его жизни зависит не только от его восприятия пищи, но и от того как эта пища будет воспринята бактериями человеческого кишечника. Насколько она окажется полезной или вредной и для каких именно бактерий. Особенности бактериальных пищевых событий в кишечнике определяют многие характеристики здоровья человека. Если благоприятность или не благоприятность пищи для бактерий кишечника определять по состоянию хозяина, и назначать соответствующую диету, то литература убеждает в возможности приемом ресвератрола достигнуть многих профилактических и терапевтических результатов: антиобесогенного, антидиабетического, антиоксидантного, противовоспалительного, антивозрастного, антиатерогенного, антигипертензивного, кардиопротективного, антиракового. Изучение медицинского применения ресвератрола показывает связь человека с природой, выявляет некоторые каналы этой связи и часто доказывает решающую роль «органа» с названием кишечный микробиом в здоровье и болезнях.

Список литературы

1. Malaguarnera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients*. 2019; 11(5): 946. DOI: 10.3390/nu11050946
2. Repossi G., Das U.N., Eynard A.R. Molecular Basis of the Beneficial Actions of Resveratrol. *Arch. Med. Res.* 2020; 51(2): 105-114. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.01.010
3. Defrees D.N., Bailey J. Irritable bowel syndrome: epidemiology,

- pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Prim. Care*. 2017; 44(4): 655-671. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.009
4. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(7): 712-721. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
5. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin. Epidemiol.* 2014; 6: 71-80. DOI: 10.2147/CLEP.S40245
6. Yu Y.-C., Li J., Zhang M., Pan J. C., Yu Y., Zhang J. B., Zheng L., Si J.-M., Xu Y. Resveratrol improves brain-gut axis by regulation of 5-HT-dependent signaling in the rat model of irritable bowel syndrome. *Front. Cell. Neurosci.* 2019; 13: 30. DOI: 10.3389/fncel.2019.00030
7. Mittal R., Debs L., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A.A., Deo S.K., Daunert S., Liu X.Z. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J. Cell. Physiol.* 2017; 232(9): 2359-2372. DOI: 10.1002/jcp.25518
8. Hadjivasilis A., Tsioutis C., Michalinos A., Ntourakis D., Christodoulou K., Agouridis A. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann. Gastroenterol.* 2019; 32 (6): 554-564. DOI: 10.20524/aog.2019.0428
9. Berentsen B., Nagaraja B., Pearson E., Gülen T., Lied A., Lunder-vold A., Lunder-vold K., Steinsvik E. K., Hillestad E.R., Valeur J., Brønstad I., Gilja O.H., Osnes B., Hatlebakk J.G., Haås J., Labus J., Gupta A., Mayer E.A., Benitez-Páez A., Sanz Y., Lunder-vold A., Hausken T. Study protocol of the Bergen brain-gut-microbiota-axis study. *Medicine* (Baltimore). 2020; 99(37): e21950. DOI: 10.1097/MD.00000000000021950
10. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(26): 2566-2578. DOI: 10.1056/NEJMr1607547
11. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28(2): 203-209.
12. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 1(2): 133-146. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1
13. Dao T.M., Waget A., Klopp P., Serino M., Vachoux C., Pechere L., Drucker D.J., Champion S., Barthélemy S., Barra Y., Burcelin R., Séré E. Resveratrol increases glucose induced GLP-1 secretion in mice: a mechanism which contributes to the glycemic control. *PLoS One*. 2011; 6(6): e20700. DOI: 10.1371/journal.pone.0020700
14. O'Malley D. Endocrine regulation of gut function – a role for glucagon-like peptide-1 in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Exp Physiol*. 2019; 104(1): 3-10. DOI: 10.1113/EP087443
15. Kim D., Choi H., Wang Y., Luo Y., Hoffer B.J., Greig N.H. New Treatment Strategy for Parkinson's Disease through the Gut-Brain Axis: The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Pathway. *Cell. Transplant.* 2017; 26(9): 1560-1571. DOI: 10.1177/0963689717721234
16. Lopez J.A.S., González H.M., Léger G.C. Alzheimer's disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 167: 231-255. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
17. Martin B., Golden E., Carlson O.D., Pistell P., Zhou J., Kim W., Frank B.P., Thomas S., Chadwick W.A., Greig N.H., Bates G.P., Sathasivam K., Bernier M., Maudsley S., Mattson M.P., Egan J.M. Exendin-4 improves glycemic control, ameliorates brain and pancreatic pathologies, and extends survival in a mouse model of huntington's disease. *Diabetes*. 2009; 58(2): 318-328. DOI: 10.2337/db08-0799
18. Holscher C. The incretin hormones glucagonlike peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are neuroprotective in mouse models of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2014; 10(1 Suppl.): S47-S54. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.12.009
19. Li Y., Perry T., Kindy M.S., Harvey B.K., Tweedie D., Holloway H.W., Powers K., Shen H., Egan J.M., Sambamurti K., Brossi A., Lahiri D.K., Mattson M.P., Hoffer B.J., Wang Y., Greig N.H. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(4): 1285-1290. DOI: 10.1073/pnas.0806720106
20. Timmers S., Konings E., Bilet L., Houtkooper R.H., van de Weijer T., Goossens G.H., Hoeks J., van der Krieken S., Ryu D., Kersten S., Moonen-Kornips E., Hesselink M.K.C., Kunz I., Schrauwen-Hinderling V.B., Blaak E., Auwerx J., Schrauwen P. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy

- metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metabolism*. 2011; 14(5): 612-622. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.10.002
21. Дроздова Г.А., Линецкая О.И., Нургалеева Е.А., Эткина Э.И., Аглетдинов Э.Ф. Влияние синбиотика на биохимические параметры сыворотки крови, содержание лептина, грелина и их рецепторов в условиях избыточного потребления жиров в рационе крыс препубертатного возраста. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(4): 64-71. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.64-71
 22. Liszt K.I., Walker J., Somoza V. Identification of organic acids in wine that stimulate mechanisms of gastric acid secretion. *J. Agric. Food Chem.* 2012; 60(28): 7022-7030. DOI: 10.1021/jf301941u
 23. Jackson R.S. Wine, food, and health. *Wine Science*. 2020; 947-978. DOI: 10.1016/B978-0-12-816118-0.00012-X
 24. Biasi F., Deiana M., Guina T., Gamba P., Leonarduzzi G., Poli G. Wine consumption and intestinal redox homeostasis. *Redox. Biol.* 2014; 2:795-802. DOI: 10.1016/j.redox.2014.06.008
 25. Yohn C.N., Gergues M.M., Samuels B.A. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol. Brain*. 2017; 10(1): 28. DOI: 10.1186/s13041-017-0306
 26. Prasad S., Ponimaskin E., Zeug A. Serotonin receptor oligomerization regulates cAMP-based signaling. *J. Cell. Sci.* 2019; 132(16): jcs230334. DOI: 10.1242/jcs.230334
 27. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2011; 2: 94. DOI: 10.3389/fphys.2011.00094
 28. Xu Y., Cui S.-Y., Ma Q., Shi J., Yu Y., Li J.-X., Zheng L., Zhang Y., Si J.-M., Yu Y.-C. Trans-resveratrol ameliorates stress-induced irritable bowel syndrome-like behaviors by regulation of brain-gut axis. *Front. Pharmacol.* 2018; 9:631. DOI: 10.3389/fphar.2018.00631
 29. Qiao Y., Sun J., Xia S., Tang X., Shi Y., Le G. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity. *Food Funct.* 2014; 5(6), 1241-1249. DOI: 10.1039/c3fo60630a
 30. Hu Y., Chen D., Zheng P., Yu J., He J., Mao X., Yu B. The Bidirectional Interactions between Resveratrol and Gut Microbiota: An Insight into Oxidative Stress and Inflammatory Bowel Disease Therapy. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 5403761. DOI: 10.1155/2019/5403761
 31. Игумнов И.А., Шарифулин Э.М., Бельнская Л.В., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Вильсон Н.И., Сутурина Л.В. Хроническое системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом (обзор литературы). *Патогенез*. 2020; 18(3): 12-18. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.12-18
 32. Zhou L., Xiao X., Zhang Q., Zheng J., Deng M. Deciphering the Anti-obesity Benefits of Resveratrol: The "Gut Microbiota-Adipose Tissue" Axis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 413. DOI: 10.3389/fendo.2019.00413
 33. Chávez-Carbajal A, Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A., Hernández-Quiroz F., Ramírez-del-Alto S., García-Mena J., Hernández-Guerrero C. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of Mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(2): 438. DOI: 10.3390/ijms20020438
 34. Cani P.D., Van Hul M., Lefort C., Depommier C., Rastelli M., Everard A. Microbial regulation of organistmal energy homeostasis. *Nat. Metab.* 2019; 1(1):34-46. DOI: 10.1038/s42255-018-0017-4
 35. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojarvi J., Kootte R.S., Bartsman J.F., Dallinga-Thie G.M., Ackermans M.T., Serlie M.J., Oozeer R., Derrien M., Druenes A., Van Hylckama Vlieg J.E.T., Bloks V.W., Groen A.K., Heilig H.G.H.J., Zoetendal E.G., Stroes E.S., de Vos W.M., Hoekstra J.B.L., Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012; 143(4): 913-6.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031
 36. Berbée J.F.P., Boon M.R., Khedoe P.P.S.J., Bartelt A., Schlein C., Worthmann A., Kooijman S., Hoeke G., Mol I.M., John C., Jung C., Vazirpanah N., Brouwers L.P.J., Gordts P.L.S.M., Esko J.D., Hiemstra P.S., Havekes L.M., Scheja L., Heeren J., Rensen P.C.N. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6356. DOI: 10.1038/ncomms7356
 37. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004; 84(1): 277-359. DOI: 10.1152/physrev.00015.2003
 38. Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481(7382): 463-468. DOI: 10.1038/nature10777.463-8
 39. Wenz T., Rossi S.G., Rotundo R.L., Spiegelman B.M., Moraes C.T. Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106(48): 20405-20410. DOI: 10.1073/pnas.0911570106
 40. Enerbäck S. Human brown adipose tissue. *Cell. Metab.* 2010; 11(4): 248-252. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.03.008
 41. Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z., Meziane H., Lerin C., Daussin F., Messadeq N., Milne J., Lambert P., Elliott P., Geny B., Laakso M., Puigserver P., Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*. 2006; 127(6): 1109-1122. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.013
 42. Faghilzadeh F., Adibi P., Rafiei R., Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr. Res.* 2014; 34(10): 837-843. DOI: 10.1016/j.nutres.2014.09.005
 43. Lewis P., Oster H., Korf H.W., Foster R.G., Erren T.C. Food as a circadian time cue - evidence from human studies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16(4): 213-223. DOI: 10.1038/s41574-020-0318-z
 44. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444(7122): 1027-1031. DOI: 10.1038/nature05414
 45. Ozdal T., Sela D.A., Xiao J., Boyacioglu D., Chen F., Capanoglu E. The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients*. 2016; 8(2): 78. DOI: 10.3390/nu8020078
 46. Wang P., Li D., Ke W., Liang D., Hu X., Chen F. Resveratrol-induced gut microbiota reduces obesity in high-fat diet-fed mice. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2020; 44(1): 213-225. DOI: 10.1038/s41366-019-0332-1
 47. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D., Hirschfield G.M., Hold G., Quraishi M.N., Kinross J., Smidt H., Tuohy K.M., Thomas L.V., Zoetendal E.G., Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016; 65(2): 330-339. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990
 48. Feldman F., Spahis S., Delvin E., Levy E. Insight into Polyphenol and Gut Microbiota Crosstalk: Are Their Metabolites the Key to Understand Protective Effects against Metabolic Disorders? *Antioxidants* (Basel). 2020; 9(10): 982. DOI: 10.3390/antiox9100982
 49. Paquette M., Medina Larque A.S., Weisnagel S.J., Desjardins Y., Marois J., Pilon G., Dudonné S., Marette A., Jacques H. Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: A parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. *Br. J. Nutr.* 2017; 117(4): 519-531. DOI: 10.1017/S0007114517000393

References

1. Malaguarnera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients*. 2019; 11(5): 946. DOI: 10.3390/nu11050946
2. Repposi G., Das U.N., Eynard A.R. Molecular Basis of the Beneficial Actions of Resveratrol. *Arch. Med. Res.* 2020; 51(2): 105-114. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.01.010
3. Defrees D.N., Bailey J. Irritable bowel syndrome: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Prim. Care*. 2017; 44(4): 655-671. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.009
4. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(7): 712-721. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
5. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin. Epidemiol.* 2014; 6: 71-80. DOI: 10.2147/CLEP.S40245
6. Yu Y.-C., Li J., Zhang M., Pan J. C., Yu Y., Zhang J. B., Zheng L., Si J.-M., Xu Y. Resveratrol improves brain-gut axis by regulation of 5-HT-dependent signaling in the rat model of irritable bowel syndrome. *Front. Cell. Neurosci.* 2019; 13: 30. DOI: 10.3389/fncel.2019.00030
7. Mittal R., Debs L., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A.A., Deo S.K., Daunert S.,

- Liu X.Z. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J. Cell. Physiol.* 2017; 232(9): 2359-2372. DOI: 10.1002/jcp.25518
8. Hadjivasilis A., Tsioutis C., Michalinos A., Ntourakis D., Christodoulou K., Agouridis A. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann. Gastroenterol.* 2019; 32 (6): 554-564. DOI: 10.20524/aog.2019.0428
 9. Berentsen B., Nagaraja B., Pearson E., Gülen T., Lied A., Lunder-vold A., Lunder-vold K., Steinsvik E. K., Hillestad E.R., Valeur J., Bronstad I., Gilja O.H., Osnes B., Hatlebakk J.G., Haász J., Labus J., Gupta A., Mayer E.A., Benitez-Páez A., Sanz Y., Lunder-vold A., Hausken T. Study protocol of the Bergen brain-gut-microbiota-axis study. *Medicine* (Baltimore). 2020; 99(37): e21950. DOI: 10.1097/MD.00000000000021950
 10. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(26): 2566-2578. DOI: 10.1056/NEJMra1607547
 11. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28(2): 203-209.
 12. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 1(2): 133-146. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1
 13. Dao T.M., Waget A., Klopp P., Serino M., Vachoux C., Pechere L., Drucker D.J., Champion S., Barthélemy S., Barra Y., Burcelin R., Séré E. Resveratrol increases glucose induced GLP-1 secretion in mice: a mechanism which contributes to the glycaemic control. *PLoS One.* 2011; 6(6): e20700. DOI: 10.1371/journal.pone.0020700
 14. O'Malley D. Endocrine regulation of gut function – a role for glucagon-like peptide-1 in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Exp Physiol.* 2019; 104(1): 3-10. DOI: 10.1113/EP087443
 15. Kim D., Choi H., Wang Y., Luo Y., Hoffer B.J., Greig N.H. New Treatment Strategy for Parkinson's Disease through the Gut–Brain Axis: The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Pathway. *Cell. Transplant.* 2017; 26(9): 1560-1571. DOI: 10.1177/0963689717721234
 16. Lopez J.A.S., González H.M., Léger G.C. Alzheimer's disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 167: 231-255. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
 17. Martin B., Golden E., Carlson O.D., Pistell P., Zhou J., Kim W., Frank B.P., Thomas S., Chadwick W.A., Greig N.H., Bates G.P., Sathasivam K., Bernier M., Maudsley S., Mattson M.P., Egan J.M. Exendin-4 improves glycemic control, ameliorates brain and pancreatic pathologies, and extends survival in a mouse model of huntington's disease. *Diabetes.* 2009; 58(2): 318-328. DOI: 10.2337/db08-0799
 18. Holscher C. The incretin hormones glucagonlike peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are neuroprotective in mouse models of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10(1 Suppl.): S47-S54. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.12.009
 19. Li Y., Perry T., Kindy M.S., Harvey B.K., Tweedie D., Holloway H.W., Powers K., Shen H., Egan J.M., Sambamurti K., Brossi A., Lahiri D.K., Mattson M.P., Hoffer B.J., Wang Y., Greig N.H. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(4): 1285-1290. DOI: 10.1073/pnas.0806720106
 20. Timmers S., Konings E., Bilet L., Houtkooper R.H., van de Weijer T., Goossens G.H., Hoeks J., van der Krieken S., Ryu D., Kersten S., Moonen-Kornips E., Hesselink M.K.C., Kunz I., Schrauwen-Hinderling V.B., Blaak E., Auwerx J., Schrauwen P. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metabolism.* 2011; 14(5): 612-622. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.10.002
 21. Drozdova G.A., Linetskaya O.I., Nurgaleeva E.A., Etkina E.I., Agletdinov E.F. [The effect of a synbiotic on blood biochemistry and concentrations of leptin, ghrelin, and their receptors in prepubertal rats consuming a diet containing excessive fat]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2019; 63(4): 64-71. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.64-71 (in Russian)
 22. Liszt K.I., Walker J., Somoza V. Identification of organic acids in wine that stimulate mechanisms of gastric acid secretion. *J. Agric. Food Chem.* 2012; 60(28): 7022-7030. DOI: 10.1021/jf301941u
 23. Jackson R.S. Wine, food, and health. *Wine Science.* 2020; 947-978. DOI: 10.1016/B978-0-12-816118-0.00012-X
 24. Biasi F., Deiana M., Guina T., Gamba P., Leonarduzzi G., Poli G. Wine consumption and intestinal redox homeostasis. *Redox. Biol.* 2014; 2:795-802. DOI: 10.1016/j.redox.2014.06.008
 25. Yohn C.N., Gergues M.M., Samuels B.A. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol. Brain.* 2017; 10(1): 28. DOI: 10.1186/s13041-017-0306
 26. Prasad S., Ponimaskin E., Zeug A. Serotonin receptor oligomerization regulates cAMP-based signaling. *J. Cell. Sci.* 2019; 132(16): jcs230334. DOI: 10.1242/jcs.230334
 27. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2011; 2: 94. DOI: 10.3389/fphys.2011.00094
 28. Xu Y., Cui S.-Y., Ma Q., Shi J., Yu Y., Li J.-X., Zheng L., Zhang Y., Si J.-M., Yu Y.-C. Trans-resveratrol ameliorates stress-induced irritable bowel syndrome-like behaviors by regulation of brain-gut axis. *Front. Pharmacol.* 2018; 9:631. DOI: 10.3389/fphar.2018.00631
 29. Qiao Y., Sun J., Xia S., Tang X., Shi Y., Le G. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity. *Food Funct.* 2014; 5(6), 1241-1249. DOI: 10.1039/c3fo60630a
 30. Hu Y., Chen D., Zheng P., Yu J., He J., Mao X., Yu B. The Bidirectional Interactions between Resveratrol and Gut Microbiota: An Insight into Oxidative Stress and Inflammatory Bowel Disease Therapy. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 5403761. DOI: 10.1155/2019/5403761
 31. Igunnov I.A., Sharifulin E.M., Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Atalyan A.V., Vilson N.I., Sutorina L.V. [Chronic systemic inflammation in pathways of metabolic syndrome associated with hyperandrogenism (review)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(3): 12-18. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.12-18 (in Russian)
 32. Zhou L., Xiao X., Zhang Q., Zheng J., Deng M. Deciphering the Anti-obesity Benefits of Resveratrol: The "Gut Microbiota-Adipose Tissue" Axis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 413. DOI: 10.3389/fendo.2019.00413
 33. Chávez-Carbajal A., Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A., Hernández-Quiroz F., Ramírez-del-Alto S., García-Mena J., Hernández-Guerrero C. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of Mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(2): 438. DOI: 10.3390/ijms20020438
 34. Cani P.D., Van Hul M., Lefort C., Depommier C., Rastelli M., Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat. Metab.* 2019; 1(1):34-46. DOI: 10.1038/s42255-018-0017-4
 35. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojarvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F., Dallinga-Thie G.M., Ackermans M.T., Serlie M.J., Zozeer R., Derrien M., Druesne A., Van Hylckama Vlieg J.E.T., Bloks V.W., Groen A.K., Heilig H.G.H.J., Zoetendal E.G., Stoes E.S., de Vos W.M., Hoekstra J.B.L., Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143(4): 913-6.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031
 36. Berbée J.F.P., Boon M.R., Khedoe P.P.S.J., Bartel A., Schlein C., Worthmann A., Kooijman S., Hoeke G., Mol I.M., John C., Jung C., Vazirpanah N., Brouwers L.P.J., Gordts P.L.S.M., Esko J.D., Hiemstra P.S., Havekes L.M., Scheja L., Heeren J., Rensen P.C.N. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6356. DOI: 10.1038/ncomms7356
 37. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004; 84(1): 277-359. DOI: 10.1152/physrev.00015.2003
 38. Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Höjlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* .2012; 481(7382): 463-468. DOI: 10.1038/nature10777:463-8
 39. Wenz T., Rossi S.G., Rotundo R.L., Spiegelman B.M., Moraes C.T. Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106(48): 20405-20410. DOI: 10.1073/pnas.0911570106
 40. Enebäck S. Human brown adipose tissue. *Cell. Metab.* 2010; 11(4): 248-252. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.03.008
 41. Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z., Meziane H., Lerin C., Daussin F., Messadeq N., Milne J., Lambert P., Elliott P., Geny B., Laakso M., Puigserver P., Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell.* 2006; 127(6): 1109-1122. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.013

-
42. Faghihzadeh F., Adibi P., Rafiei R., Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr. Res.* 2014; 34(10): 837-843. DOI: 10.1016/j.nutres.2014.09.005.
43. Lewis P., Oster H., Korf H.W., Foster R.G., Erren T.C. Food as a circadian time cue - evidence from human studies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16(4): 213-223. DOI: 10.1038/s41574-020-0318-z
44. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027-1031. DOI: 10.1038/nature05414
45. Ozdal T., Sela D.A., Xiao J., Boyacioglu D., Chen F., Capanoglu E. The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients.* 2016; 8(2): 78. DOI: 10.3390/nu8020078
46. Wang P., Li D., Ke W., Liang D., Hu X., Chen F. Resveratrol-induced gut microbiota reduces obesity in high-fat diet-fed mice. *Int. J. Obes. (Lond).* 2020; 44(1): 213-225. DOI: 10.1038/s41366-019-0332-1
47. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D., Hirschfield G.M., Hold G., Quraishi M.N., Kinross J., Smidt H., Tuohy K.M., Thomas L.V., Zoetendal E.G., Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016; 65(2): 330-339. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990
48. Feldman F., Spahis S., Delvin E., Levy E. Insight into Polyphenol and Gut Microbiota Crosstalk: Are Their Metabolites the Key to Understand Protective Effects against Metabolic Disorders? *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(10): 982. DOI: 10.3390/antiox9100982
49. Paquette M., Medina Larque A.S., Weisnagel S.J., Desjardins Y., Marois J., Pilon G., Dudonné S., Marette A., Jacques H. Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: A parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. *Br. J. Nutr.* 2017; 117(4): 519-531. DOI: 10.1017/S0007114517000393

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-9686-8995>

Свиридкина Надежда Борисовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»