

**В.С. Кисличенко**, д.ф.н., професор, **В.Ю. Кузнецова**, к.ф.н., кафедра хімії природних сполучень  
Національного фармацевтичного університету, г. Харків

## Унікальні властивості ресвератрола: від кардіопротекції до уповільнення старіння

**Ресвератрол (3,5,4-тригідроксистильбен) – природний фітоалексин, синтезований деякими рослинами як захист від паразитів, бактерій, грибів і володіє рядом фармакологічних ефектів, а саме: антиоксидантним, кардіопротекторним, протипухлинним, протизапальним, нейропротекторним і ін. Першим ресвератрол був виділений японським вченим Такаока з *Veratrum grandiflorum* в 1940 р.**

В даний час основним джерелом ресвератрола є плоди (шкірка) винограду культурного (*Vitis vinifera*, родини Vitaceae) [20], хоча це сполучення виявлено і виділено з ряду представників родів *Polygonum* і *Vaccinium*. В значному кількості ресвератрол міститься і в червоному вині (в середньому 0,2-5,8 мг/л), тоді як в білому його значно менше – 0,05-1,8 мг/л. В природі це біологічно активне сполучення присутнє як в вільному, так і в глікозильованому вигляді. Глікозильований ресвератрол володіє кращою розчинністю і стабільністю, добре всмоктується з траварного тракту людини і метаболізується в печінці з утворенням водорозчинних кон'югатів: транс-ресвератрол-3-О-глюкуроніда і транс-ресвератрол-3-О-сульфата, екскретуємих з сечею. Найбільше вміст ресвератрола в сироватці крові після застосування *per os* в дозі 1 мг/кг спостерігалося через 1,5 ч (2,7 мг в об'ємі плазми). Екскреція з сечею продовжилася більше 10 ч і складала 26% від отриманої дози. Період напіврозпаду ресвератрола в плазмі крові був рівний 8-14 хв, його метаболітів – близько 9,2 ч [16].

Існуючі в світовій літературі дані свідчать про позитивну роль ресвератрола в профілактиці і ліанні ожиріння і цукрового діабету (СД). Дослідження, проведені на тваринах, підтверджують позитивний вплив ресвератрола на вуглеводний і ліпідний обмін і його здатність знизити ризик розвитку стеатогепатиту, основними причинами якого є СД і ожиріння. Так, у мишей прийом ресвератрола супроводжувався зменшенням маси тіла, а також зменшенням рівня глюкози, холестерину, вільних жирних кислот і тригліцеридів в сироватці крові [1, 14, 17, 19].

Гіпоглікемічний ефект ресвератрола характеризується кількома механізмами: інгібуванням розщеплення складних вуглеводів і всмоктування глюкози в кишечнику, захистом панкреатических  $\beta$ -кліток від руйнування і стимуляцією їх секреторної активності, активацією інсулінових рецепторів периферических тка-

ній, а також регуляцією вивільнення глюкози печінкою. Ключовим механізмом протидіабетических ефектів ресвератрола, ймовірно, є його здатність стимулювати активність аденозинмонофосфатактивуючої протеїнкінази, що призводить до зменшення накопичення жиру, підвищенню чутливості до інсуліну, збільшенню кількості і якості значень показателів мітохондрій, уповільненню фізическої витривалості [6, 18].

Існують також ряд досліджень, докзавших ефективність ресвератрола в відношенні вуглеводного обміну у пацієнтів з СД 2 типу.

Так, в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні А. Movahed і соавт. вивчали ефективність ресвератрола в зменшенні рівня глюкози в крові на фоні стандартного антидіабетического ліання у пацієнтів з СД 2 типу. В цьому дослідженні в загальній кількості були включені 66 пацієнтів з СД 2 типу, яких випадковим чином розподілили на 2 групи: 1-ю – з додаванням ресвератрола в дозі 1 г/сут в течение 45 днів і 2-ю – контрольовану, де учасники отримували плацебо.

Через 45 днів ліанії ресвератролом значно знизилась систоліческе артеріальне тиск (САД), рівні глюкози в крові натощак, глікозильованого гемоглобіна і резистентність до інсуліну, в той час як рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВП) був значно вище порівняно з початковим. В групі плацебо порівняно з базовими показателями були підвищені рівні глюкози натощак і вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНП). Дослідження показало, що додавання ресвератрола до стандартної ліанії оказувало цілий ряд протидіабетических ефектів у пацієнтів з СД 2 типу [21].

Ще одне перспективне відкрите рандомізоване контрольоване клініческе дослідження було проведено Ж.К. Bhatt і соавт. з метою перевірити гіпотезу, що додавання ресвератрола до ліанії уповільнює глікеміческий контроль і зв'язані з ним фактори ризику у пацієнтів з СД 2 типу. В дослідженні були включені 62 пацієнта з СД

2 типа. Участников рандомизировали в группу наблюдения и группу контроля. Пациенты последней принимали только таблетированные сахароснижающие препараты, в то время как в группе наблюдения больные СД получали ресвератрол (250 мг/сут) в добавление к стандартной сахароснижающей терапии в течение 3 мес. Было показано, что у пациентов с СД 2 типа добавление ресвератрола в течение 3 мес значительно снижает уровень гликозилированного гемоглобина ( $9,99 \pm 1,50$  против  $9,65 \pm 1,54$ ;  $p < 0,05$ ), САД ( $139,71 \pm 16,10$  против  $127,92 \pm 15,37$ ;  $p < 0,05$ ), уровень общего холестерина ( $4,70 \pm 0,90$  против  $4,33 \pm 0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Не наблюдалось существенных изменений массы тела, уровней ЛПВП и ЛПНП. **Таким образом, установлено, что ресвератрол имеет высокую эффективность в улучшении гликемического контроля и, возможно, может с успехом применяться как вспомогательный компонент для лечения и контроля СД [22].**

С. И. Пиняевым и соавт. установлена антиоксидантная активность ресвератрола, которая выражалась в снижении уровня малонового диальдегида в мононуклеарных клетках крови и тромбоцитах, поврежденных пероксинитритом, а также вызванного цисплатином окислительного стресса в тромбоцитах, плазме и лимфоцитах [7].

**Ресвератрол обеспечивает защиту основных компонентов клеток от разрушительного воздействия свободных радикалов за счет выраженных антиоксидантных свойств.** Он оказывает противовоспалительное действие, защищая эндотелий сосудов от негативного влияния различных медиаторов воспаления. За счет повышения уровня сиртуинов, так называемых гормонов молодости, ресвератрол положительно влияет на метаболические процессы, происходящие в эндотелии сосудов, увеличивая время жизни клеток и замедляя их старение. Ресвератрол способствует поддержанию гладкости и эластичности кожи, стимулируя синтез коллагеновых волокон, предотвращая преждевременное старение кожи.

Известно, что молекулярный механизм действия полифенолов зависит от их структуры, а также от взаимодействия с липидными мембранами. Кроме того, структура полифенолов влияет на их интеркаляции в межмембранное пространство, где они взаимодействуют с радикалами, переводя последние в неактивную форму и тем самым защищая мембраны от окислительного стресса. Стильбены преимущественно взаимодействуют с полярными группами липидов, а некоторые из их производных, как сообщается, проникают и во внутренние области мембраны. При исследовании характера проникновения ресвератрола в мембраны установлено, что за счет полярных групп он может взаимодействовать с заряженными группировками фосфолипидов на поверхности мембраны, однако большая его часть (свыше 90%) проникает в пространство бислоя и взаимодействует с неполярными ацильными цепями. Увеличение количества молекул ресвератрола, проникших в мембрану, приводит к повышению ее жесткости. Положительное влияние ресвератрола опосредовано и через его воздействие на обмен липидов в мембранах. Установлено, что у старых крыс прием ресвератрола вызывает значительные изменения в составе жирных кислот, уровне церамида, активности сфингомиелиназы, а также перекисном окислении липидов в плазматических мембранах гепатоцитов, что также может оказывать влияние на их конформационные свойства. В настоящее время достаточно подробно описаны процессы взаимодействия ресвератрола с модельными мембранами, но недостаточно исследований, проведенных *in vivo* на различных

объектах. Результаты исследований свидетельствуют, что повреждение нерва индуцирует определенные конформационные изменения жирных кислот, уменьшая их насыщенность, количество молекул с трансконформациями, разупорядочивая концевые сегменты как насыщенных, так и ненасыщенных жирных кислот, что способствует повышению текучести мембраны. При действии ресвератрола в концентрации  $1 \times 10^{-3}$  и  $1 \times 10^{-5}$  моль/л установлено, что исследуемые показатели дозозависимо стабилизировались, хотя и отличались от контрольных значений. Предполагается, что обнаруженные эффекты ресвератрола многокомпонентны и определяются, с одной стороны, его полифенольной природой, способностью связывать и нейтрализовать свободные радикалы, уменьшая концентрацию пероксида водорода, гидроксильных и супероксиданион-радикалов, снижая интенсивность процессов перекисного окисления липидов, усиливая действие антиоксидантных ферментов; с другой стороны, стабилизирующий эффект ресвератрола может быть связан с инактивацией мембраносвязанных ферментов, таких как фосфолипаза А2 и протеинкиназа С. Вполне возможно, что ингибирование данных ферментов под действием ресвератрола сопровождается изменением внутримолекулярного порядка липидов. Не исключено прямое стереохимическое влияние ресвератрола на упорядоченность цепей жирных кислот в фосфолипидах мембраны [8, 12].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании S. Timmers и соавт. сравнивалось влияние применения ресвератрола 150 мг/сут и плацебо в течение 30 дней на различные показатели у 11 мужчин с ожирением. В мышцах ресвератрол значительно активировал АМФК, повышал уровни SIRT1 и PGC-1, увеличивал активность цитрат-синтазы без изменения митохондриального содержания, а также улучшал мышечное митохондриальное дыхание. Помимо этого, ресвератрол повышал интрамиоцеллюлярные уровни липидов и снижал внутривнутрипеченочное содержание липидов, глюкозы, триглицеридов, аланинаминотрансферазы и маркеров воспаления. После приема ресвератрола снижались САД, отмечалось также уменьшение индекса НОМА. **Таким образом, было показано, что 30 дней употребления ресвератрола вызывает метаболические изменения в организме человека, страдающих ожирением, имитируя эффект ограничения калорий [23].**

**Имеющиеся на сегодня многочисленные данные литературы свидетельствуют о защитных эффектах ресвератрола в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [4].** Ресвератрол стимулирует эндотелийзависимую релаксацию, вызывает вазодилатацию, снижает АД и, как следствие, предотвращает гипертрофию сердца за счет снижения гемодинамической нагрузки. **Есть доказательства того, что ресвератрол может действовать непосредственно на кардиомиоциты, подавляя их гипертрофический рост, а также вызывать антиатеросклерогенный и противотромбозный эффекты.**

Группой авторов в базах данных PubMed, EMBASE, MEDLINE и Кокрановского сотрудничества был проведен поиск опубликованных до января 2014 г. рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние ресвератрола на САД и диастолическое АД (ДАД). В метаанализ были включены 6 исследований, в которых участвовали в общей сложности 247 пациентов. Анализ показал, что при потреблении более высоких доз ресвератрола ( $\geq 150$  мг/сут) значительно снижался показатель САД ( $-11,90$  мм рт. ст.; 95% ДИ от  $-20,99$  до  $-2,81$ ;  $p = 0,01$ ), в то время как более низкая доза ресвератрола не оказывала существенного влияния на данный параметр. **Таким образом, был сделан вывод о том,**

**что потребление ресвератрола в более высокой дозе значительно уменьшает САД, в то время как для уровня ДАД на фоне приема ресвератрола не отмечено существенных изменений [24].**

По всей видимости, ресвератрол обладает также плейотропными механизмами действия на сердечно-сосудистую систему, наиболее изученным из которых является способность регулировать эту систему благодаря активирующему воздействию на аденозинмонофосфатактивируемую протеинкиназу. Кроме того, ресвератрол является мощным антиоксидантом, он обуславливает снижение оксидативного стресса, увеличивает образование и биодоступность оксида азота, подавляет агрегацию тромбоцитов. Немаловажным в патогенезе сердечно-сосудистой патологии считается воспалительный компонент, угнетение развития которого также присуще ресвератролу. J.C. Nwachukwu и соавт. [2] установили, что ресвератрол снижает синтез основных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-6), участвующих в патогенезе как сердечно-сосудистых заболеваний, так и других патологических процессов в период постменопаузы, в том числе остеопороза и СД [9, 10, 11, 15].

K. Magyar и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали кардиопротекторное действие ресвератрола у 40 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Участников рандомизировали в 2 группы. Пациенты группы наблюдения получали ресвератрол в дозе 10 мг/день в течение 3 мес, больные группы контроля — плацебо. При приеме ресвератрола в течение 3 мес фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) показала тенденцию к увеличению. В то же время к концу периода наблюдения у пациентов, получавших ресвератрол, диастолическая функция ЛЖ значительно улучшилась ( $p < 0,01$ ). Было также обнаружено значительное улучшение функции эндотелия ( $p < 0,05$ ). Уровень ЛПНП значительно снизился ( $p < 0,05$ ) в группе ресвератрола. В группе плацебо уменьшилась способность к трансформации красных кровяных клеток и значительно увеличилась агрегация тромбоцитов ( $p < 0,05$ ), в то время как лечение ресвератролом предотвратило эти неблагоприятные изменения.

Результаты данного исследования демонстрируют, что применение ресвератрола приводит к улучшению диастолической функции ЛЖ, функции эндотелия, обеспечивает снижение уровня ЛПНП и дает дополнительную защиту от неблагоприятных изменений гемореологических показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца [25].

**Таким образом, ресвератрол — это уникальное природное фармакологически активное соединение, которое может быть рекомендовано для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, коррекции дислипидемии, нарушений метаболических процессов в организме, в том числе у пациентов с СД.**

**Недавно на украинском рынке появилась новая диетическая добавка Вератрол, которая заслуживает особого внимания. Вератрол содержит самое высокое количество ресвератрола в одной капсуле — 200 мг — и может быть рекомендован в качестве дополнительного источника ресвератрола (по 1-2 капсуле в сутки для взрослых)\*.**

## Литература

1. Majumdar A.S., Giri P.R., Pai S.A. Resveratrol and melatonin-abated ovariectomy and fructose diet-induced obesity and metabolic alterations in female rats // *Menopause*. — 2014. — Jan 27.
2. Nwachukwu J.C., Srinivasan S., Bruno N.E. et al. Resveratrol modulates the inflammatory response via an estrogen receptor-signal integration network // *Elife*. — 2014. — № 3.

3. Rayalam S., Della-Fera M.A., Baile C.A. Synergism between resveratrol and other phytochemicals: implications for obesity and osteoporosis // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2011. — 55, № 8. — P. 1177-1185.

4. Ruan B.F., Lu X.Q., Song J. et al. Derivatives of resveratrol: potential agents in prevention and treatment of cardiovascular disease // *Curr. Med. Chem.* — 2012. — 19, № 24. — P. 4175-4183.

5. Резніченко Н.А., Майляк Е.А. Патогенетичне обґрунтування ресвератролу, вітамінів D і E для корекції постменопаузальних розладів (огляд літератури) // *Пробл. старення і довголеття*. — 2014. — № 2. С. 178-191.

6. Szkudelski T., Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies // *Biochimica et Biophysica Acta*; 1852 (2015): 1145-1154.

7. Пиняев С.И., Мельникова Н.А. Влияние ресвератрола на конформационное состояние жирных кислот и уровень перекисного окисления липидов в поврежденных соматических нервах // *Вестник ВГУ, серия «Химия, биология, фармация»*. — 2016. — № 2. — С. 78-85.

8. Vidavalur R., Otani H. et al. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11 (3): 217-225.

9. Petrovskiy G., Narasimman G., Dipak K.D. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann NY Acad Sci.* 1215 (2011); 22-23: 1377-1382.

10. Robich M.P., Pobert M., Osipov M.D. et al. Resveratrol improves myocardial perfusion in a Swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2010; 122: 142-149.

11. Stef G., Csiszar A., Lerea K. et al. Resveratrol inhibition of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance. *J Cardiovascular Pharmacol* 2006; 48 (2): 1-5.

12. Fujitaka K., Otani H., Jo F. et al. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. *Nutr Res* 2011; 31 (11): 842-827.

13. Зиновьева В.Н., Спасов А.А. Механизмы антиканцерогенных эффектов растительных полифенолов и супрессия опухолевого роста // *Биомедицинская химия*. — 2012. — Т. 58, вып. 3. — С. 257-271.

14. Husam G., Chang L.S. A Resveratrol and Polyphenol Preparation Suppresses Oxidative and Inflammatory Stress Response to a High-Fat, High-Carbohydrate Meal *J Clin Endocrinol Metab*, May 2011; 96 (5): 1409-1414.

15. Dominique Bonnefont-Rousselot Resveratrol and Cardiovascular Diseases *Nutrients*, 2016; 8: 1-24.

16. Boocock D.J. et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jun; 16 (6): 1246-1252.

17. Чекаліна Н.І. Патогенетичне обґрунтування клінічної ефективності ресвератролу (Огляд літератури) // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2013. — Вип. 3, т. 2 (103): 51-55.

18. Bhatt J.K. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2012 Jul; 32 (7): 537-541.

19. Timmers S. et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011 Nov 2; 14 (5): 612-622.

20. Кузнецова В.Ю. Вивчення біологічно активних речовин Vitis vinifera та створення на їх основі лікарських засобів: автореф. ... канд. фарм.н. — Харків, 2006. — 26 с.

21. Movahed A. et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evid Based Complement Alternat Med*; DOI: 10.1155/2013/851267

22. Bhatt J.K., Thomas S., Nanjan M.J. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2012 Jul; 32 (7): 537-541.

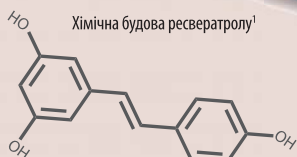
23. Timmers S. et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011 Nov 2; 14 (5): 612-622.

24. Liu Y., Ma W., Zhang P. et al. Effect of resveratrol on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2015 Feb; 34 (1): 27-34.

25. Magyar K. et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 2012; 50: 179-187.

# РЕСВЕРАТРОЛ

потужний  
природний  
антиоксидант<sup>1</sup>



- Сприятливо впливає на вуглеводний і ліпідний обмін<sup>1</sup>
- Сприяє покращенню стану стінок судин і роботи серця<sup>1</sup>

# Вератрол

Молодість серця і судин



1 капсула містить  
екстракту  
ресвератролу<sup>2</sup>  
200 МГ



 **acino**

Швейцарська якість, українська ціна

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-04/10386 від 16.03.2015. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
1. Чекаліна Н. І. Патогенетичне обґрунтування клінічної ефективності ресвератролу (Огляд літератури) // Вісник проблем біології і медицини, 2013, Вип. 3, Том 2 (103): 51–55. 2. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-04/10386 від 16.03.2015.

VEBA-PM-03/2017-009