

Уникальные свойства ресвератрола: от кардиопротекции до замедления старения

Ресвератрол (3,5,4-тригидроксистильтбен) – природный фитоалексин, синтезируемый некоторыми растениями в качестве защиты от паразитов, бактерий, грибов и обладающий рядом фармакологических эффектов, а именно: антиоксидантным, кардиопротекторным, противораковым, противовоспалительным, нейропротекторным и др. Впервые ресвератрол был выделен японским ученым Takaoka из *Veratrum grandiflorum* в 1940 г.

В настоящее время основным источником ресвератрола являются плоды (кожица) винограда культурного (*Vitis vinifera*, семейства Vitaceae) [20], хотя данное соединение обнаружено и выделено из ряда представителей родов *Polygonum* и *Vaccinium*. В значительном количестве ресвератрол содержится и в красном вине (в среднем 0,2-5,8 мл/л), тогда как в белом его значительно меньше – 0,05-1,8 мг/л. В природе это биологически активное соединение присутствует как в свободном, так и в гликозилированном виде. Гликозилированный ресвератрол обладает лучшей растворимостью и стабильностью, хорошо всасывается из пищеварительного тракта человека и метаболизируется в печени с образованием водорастворимых конъюгатов: транс-ресвератрол-3-О-глюкуронида и транс-ресвератрол-3-О-сульфата, экскретируемых с мочой. Наибольшее содержание ресвератрола в сыворотке крови после применения *per os* в дозе 1 мг/кг наблюдалось через 1,5 ч (2,7 мг в объеме плазмы). Экскреция с мочой продолжалась более 10 ч и составила 26% от полученной дозы. Период полураспада ресвератрола в плазме крови был равен 8-14 мин, его метаболитов – около 9,2 ч [16].

Имеющиеся в мировой литературе данные свидетельствуют о положительной роли ресвератрола в профилактике и лечении ожирения и сахарного диабета (СД). Исследования, проведенные на животных, подтверждают положительное влияние ресвератрола на углеводный и липидный обмен и его способность снижать риск развития стеатогепатита, основными причинами которого являются СД и ожирение. Так, у крыс прием ресвератрола сопровождался снижением массы тела, а также уменьшением уровней глюкозы, холестерина, свободных жирных кислот и триглицеридов в сыворотке крови [1, 14, 17, 19].

Гипогликемический эффект ресвератрола характеризуется сразу несколькими механизмами: ингибированием расщепления сложных углеводов и всасывания глюкозы в кишечнике, защитой панкреатических β -клеток от деструкции и стимуляцией их секреторной активности, активацией инсулиновых рецепторов периферических тканей, а также регуляцией высвобождения глюкозы печенью. Ключевым механизмом противодиабетических эффектов ресвератрола, вероятно, является его способность стимулировать активность аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы, что приводит к уменьшению накопления жира, повышению чувствительности к инсулину, увеличению количественных и качественных значений показателей митохондрий, возрастанию физической выносливости [6, 18].

Существует также ряд исследований, доказавших эффективность ресвератрола в отношении углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа.

Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании A. Movahed и соавт. изучали эффективность ресвератрола в снижении уровня глюкозы в крови на фоне стандартного антидиабетического лечения у больных СД 2 типа. В это исследование в общей сложности

были включены 66 пациентов с СД 2 типа, которых случайным образом распределили на 2 группы: 1-ю – с добавлением ресвератрола в дозе 1 г/сут в течение 45 дней и 2-ю – контрольную, где участники получали плацебо.

Через 45 дней терапии ресвератролом значительно снизились систолическое артериальное давление (САД), уровни глюкозы в крови натощак, гликозилированного гемоглобина и резистентность к инсулину, в то время как уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) был значительно выше по сравнению с исходным. В группе плацебо по сравнению с базовыми показателями были повышены уровень глюкозы натощак и содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). **Исследование показало, что добавление ресвератрола к стандартной терапии оказывало целый ряд противодиабетических эффектов у пациентов с СД 2 типа [21].**

Еще одно перспективное открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование было проведено J.K. Bhatt и соавт. с целью проверить гипотезу, что добавление ресвератрола к терапии улучшает гликемический контроль и связанные с ним факторы риска у больных СД 2 типа. В исследование были включены 62 пациента с 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 1×10^{-3} и 1×10^{-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 внутривисцеральное содержание липидов, глюкозы, триглицеридов, аланинаминотрансферазы и маркеров воспаления. После приема ресвератрола снижалось 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 противотромботический 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 (≥ 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 приписывают 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].

К. Магяр 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)*.

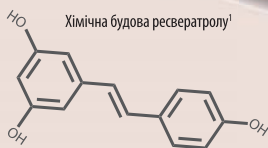
Литература

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., Майлян Е.А. Патогенетичне обґрунтування ресвератролу, вітамінів D і E для корекції постменопаузальних розладів (огляд літератури) // Пробл. старіння і довголіття. — 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., Csizsar A., Lereu 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.

VERA-PUB-032017-010



РЕСВЕРАТРОЛ потужний природний антиоксидант¹



- Сприятливо впливає на вуглеводний і ліпідний обмін¹
- Сприяє покращенню стану стінок судин і роботи серця¹

Вератрол

Молодість серця і судин

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, симпозіумах 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.

* Заключение государственной санитарно-эпидемиологической экспертизы № 05.03.02-04/10386 от 16.03.2015. Не является лекарственным средством. Без ГМО.