

# Клинические эффекты ресвератрола (обзор литературы)

Ю.Б.Успенская

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

## Резюме

В обзоре представлены данные мировой литературы о клинических эффектах природного фитохимического соединения – ресвератрола. Подробно обсуждаются механизмы, лежащие в основе антиоксидантного, кардиопротективного, нейропротективного, фитогормонального, анти-возрастного, противовоспалительного, гепатопротективного и метаболических эффектов ресвератрола.

**Ключевые слова:** ресвератрол, транс-ресвератрол, метаболические нарушения, антиоксидант, окислительный стресс, сердечно-сосудистые заболевания, нейропротекция, сиртуины, антивозрастная терапия.

## Clinical effects of resveratrol (review of the literature)

Yu.B.Uspenskaya

## Summary

The review presents the data of world literature on the clinical effects of natural phytoalexin - resveratrol. The mechanisms underlying the antioxidant, cardioprotective, neuroprotective, phytoestrogens, anti-aging, anti-inflammatory, hepatoprotective and metabolic effects of resveratrol are discussed in detail.

**Key words:** resveratrol, trans-resveratrol, an antioxidant, oxidative stress, cardiovascular disease, metabolic disorders, neuroprotection, sirtuins, anti-aging therapy.

## Сведения об авторе

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В связи с достижениями науки и здравоохранения и ростом продолжительности жизни число женщин старше 50 лет в ближайшие годы будет прогрессивно увеличиваться, а их возрастающая социальная включенность обусловит стремление не только к хорошему самочувствию, но и к поддержанию красоты и активного образа жизни. Последние обстоятельства накрепко связывают важнейшие задачи в ведении таких пациенток: повышение качества жизни за счет устранения неприятных симптомов, связанных с неизбежным возрастным дефицитом эстрогенов, с одной стороны, поддержание красоты в анти-возрастных программах совместно с косметологами и профилактика состояний, угрожающих жизни и долголетию, – с другой. Проблема пополнения арсенала новых фармакологических средств остается, как и прежде, актуальной. Важнейшим при этом является вопрос рационального и комплексного использования официальных соединений, а также поиск новых показаний, способных расширить номенклатуру лечебных средств на их основе. С этой точки зрения особый интерес представляют биологически активные вещества, обладающие широким перечнем свойств и оказываемых эффектов, которые имеют несколько точек приложения и в которых крайне нуждаются пациентки в этот волнительный и беспокоящий их период менопаузы.

## Свойства и эффекты ресвератрола

**Ресвератрол** (3,4,5-тригидроксистерильбен) – антибактериальный фитохимический полифенольный соединения, называемых стильбенами. Ресвератрол продуцируется более чем 70 видами растений в ответ на такие стрессовые воздействия, как механическое повреждение, микробная инфекция и ультрафиолетовое излучение. Существует две изоформы ресвератрола: транс-ресвератрол и цис-ресвератрол. Наибольшей биологической активностью и химической стабильностью обладает транс-форма ресвератрола.

Ресвератрол содержится в красном вине, фиолетовом виноградном соке, арахисе и др. Регулярным употреблением красного вина, богатого ресвератролом, в начале 1990-х годов многие ученые объясняли феномен «французского парадокса», заключающийся в низкой распространенности сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний во французской популяции, несмотря на традиционно высокое содержание в рационе насыщенных жиров [66]. Вместе с тем в вине содержатся относительно небольшие концентрации ресвератрола, а процессы его экстракции из при-

родных источников требуют больших временных затрат и не позволяют добиться большого количества соединения на выходе. В связи с этим активные исследования его биологических свойств начались после появления технологии химического синтеза транс-ресвератрола [21]. Открытия последних лет значительно обогатили представления о биологических эффектах ресвератрола, наиболее известными являются фитогормональный, антивозрастной, кардиопротективный, метаболический, антиоксидантный, нейропротективный, противовоспалительный и онкопротективный [6, 19].

## Фитогормональные свойства

Имея структурное сходство с эстрадиолом, как и другие фитогормоны, ресвератрол способен связываться с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), но с существенно меньшей силой. В зависимости от типа клеток изоформы рецепторов (ЭР- $\alpha$  или ЭР- $\beta$ ) и присутствия эндогенных эстрогенов ресвератрол может проявлять как свойства агониста, так и антагониста ЭР [8, 11, 61]. В отсутствие эстрадиола оба стереоизомера проявляют агонистическую активность, в то время как в присутствии эстрадиола лишь транс-изомер проявляет свойства антагониста [11]. Стереоселективность при связывании изоформ ресвератрола с ЭР определяет более сильную аффинность транс-ресвератрола в сравнении с цис-формой. Вместе с тем аффинность ресвератрола к ЭР- $\beta$  несколько ниже, чем к ЭР- $\alpha$  [8]. В высоких дозах ресвератрол выступает антагонистом как ЭР- $\beta$ , так и ЭР- $\alpha$  [43]. Однако клиническое значение эстрогенных/антиэстрогенных эффектов ресвератрола пока до конца не определено [65].

## Антиоксидантный и противовоспалительный эффект

Окислительный стресс представляет собой результат дисбаланса между генерацией свободных кислородных радикалов и антиоксидантными защитными механизмами, а также является неотъемлемым компонентом патогенеза многих заболеваний, в том числе хронических воспалительных, сердечно-сосудистых и онкологических. При повреждении клеток и тканей свободными окисными радикалами происходит активация ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), транскрипционного фактора, регулирующего транскрипцию разнообразных воспалительных генов, кодирующих цитокины и молекулы адгезии. Таким образом, при активации NF- $\kappa\text{B}$  увеличивается продукция цитокинов, что ведет к избыточной

продукции свободных кислородных радикалов и замыканию порочного круга между воспалением и оксидативным стрессом [29]. Модулирующее влияние ресвератрола обеспечивается несколькими механизмами. Одним из них является уменьшение экспрессии NF-κB, опосредованно, через активацию сиртуинов [23, 77]. Кроме того, в исследованиях у человека ресвератрол и полифенолы из кожуры винограда повышали содержание Nrf2 – ключевого транскрипционного фактора, контролирующего детоксикационные ферменты, участвующие в ответе клетки на окислительный стресс и обеспечивающие ее защиту от апоптоза под действием индукторов окислительного стресса [23].

В исследованиях с человеческими эритроцитами *in vitro* ресвератрол препятствовал реакциям перекисного окисления липидов [42]. С другой стороны, под влиянием ресвератрола увеличивается синтез таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза [57].

### Кардиопротективный эффект

Уменьшение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, пожалуй, один из самых известных эффектов ресвератрола. Неоднократно было доказано модулирующее влияние ресвератрола на развитие разных сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность. В эксперименте ресвератрол редуцировал артериальное давление во многих экспериментальных моделях: спонтанная гипертензия, гипертензия, ассоциированная с ожирением, гипертензия, индуцированная монокроталином [3, 7, 13, 17, 41, 58, 63, 72]. В нескольких исследованиях применение ресвератрола способствовало образованию меньшей площади очага некроза при инфаркте миокарда, индуцированного хирургической травмой [14, 37]. Аналогичное уменьшение размера очага ишемии в мозге наблюдалось и при применении ресвератрола на фоне окклюзии средней мозговой артерии [50]. Помимо этого, положительное влияние ресвератрола на сердечно-сосудистую систему реализуется через улучшение эндотелиальной функции. Одним из механизмов этого влияния является увеличение синтеза оксида азота (NO) и ингибирование его деградации [33]. NO обеспечивает вазодилатацию, снижает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, оказывает противовоспалительные и антиоксидантные эффекты, уменьшает агрегацию тромбоцитов, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток [67, 68]. В совокупности эти эффекты препятствуют развитию атеросклероза и способствуют улучшению сосудистого кровотока.

### Липолитический и гепатопротективный эффект

Употребление ресвератрола в исследованиях с экспериментальными животными, получающими высокожировую диету, снижало накопление жира в органах брюшной полости, уменьшало содержание белой жировой ткани и улучшало чувствительность тканей к инсулину в сравнении с группой контроля [26, 39, 53]. Помимо этого, ресвератрол стимулирует синтез гликогена в печени, захват глюкозы разными тканями, что свидетельствует о значительном улучшении их чувствительности к инсулину. При сахарном диабете ресвератрол улучшает состояние сосудистого эндотелия и оказывает защитное действие в отношении развития диабетической нефро- и нейропатии [30, 31, 60]. Помимо сосудистых эффектов механизмы положительных эффектов ресвератрола при метаболических нарушениях включают регулирующее влияние на митохондриальную активность, торможение липогенеза, в том числе за счет ингибирования конверсии глюкозы в жиры, и стимулирование процессов липолиза [59].

Ресвератрол оказывает защитный эффект при токсическом повреждении печени [27]. Большое число исследований было посвящено изучению эффективности ресвератрола при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Механизмами положительного влияния ресвератрола при НАЖБП является снижение накопления триглицеридов в печени и уменьшение выраженности инсулинорези-

стентности. В исследовании *in vivo* и *in vitro* ресвератрол активизировал фосфорилирование АМФ-активированной протеинкиназы, что, в свою очередь, приводило к снижению экспрессии генов липогенеза, уменьшению выраженности инсулинорезистентности и морфологических изменений при НАЖБП [53]. Кроме того, при диете, богатой жирами, ресвератрол способствовал снижению уровней липидов в крови и печени через механизмы *up*-регуляции экспрессии рецепторов липопротеидов низкой плотности и сквэнджер-рецептора V 1-го типа, участвующего в захвате липопротеидов высокой плотности и эфиров холестерина печенью [71]. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о предрасполагающей роли жирового гепатоза в развитии гепатоцеллюлярного рака при хронических вирусных гепатитах [14]. Повреждение ткани печени и воспалительные реакции при НАЖБП способствуют дальнейшему прогрессированию патологического процесса и развитию цирротических изменений и рака печени [62]. На экспериментальных моделях была продемонстрирована протективная роль ресвератрола в отношении гепатоцеллюлярного рака, в основе которой лежит супрессия оксидативного стресса и воспалительного ответа за счет ингибирования провоспалительных цитокинов [10, 40].

### Нейропротекция

Протективное влияние ресвератрола на нервную ткань опосредуется несколькими механизмами. Одним из них является улучшение мозгового кровотока, что было продемонстрировано в плацебо-контролируемом исследовании с применением ресвератрола у 22 здоровых лиц. В ответ на увеличение активности NO-синтазы под действием ресвератрола повышается NO-зависимая вазодилатация и как следствие – наблюдается усиление церебральной перфузии. Другой механизм нейропротективного действия ресвератрола обязан его антиоксидантным свойствам. Ресвератрол уменьшал активность перекисного окисления липидов и деградацию нервных клеток в ткани головного мозга не только в эксперименте с моделированным токсическим повреждением [2], но и при патологической активации оксидативных реакций при ожирении [49]. Кроме того, ресвератрол улучшает моторную координацию [28, 38, 55] и повышает скорость обучаемости [45, 47]. Один из нейропротективных механизмов ресвератрола связан с его модулирующим эффектом на метаболизм глутамата в мозговой ткани [35]. С защитным влиянием ресвератрола и его дериватов на нейродегенеративные процессы связывают большие надежды, и в настоящее время проходит несколько клинических исследований, оценивающих его эффективность в замедлении прогрессирования деменции (ClinicalTrials.gov, 2014), в том числе и при болезни Альцгеймера [34].

### Онкопротективные свойства

Способность ресвератрола оказывать антинеопластическое действие при разных типах онкологических процессов явилась предметом изучения в большом числе исследований. Было установлено несколько механизмов онкопротективного действия ресвератрола. К ним относятся фитострогенные эффекты, *up*-регуляция SIRT1, ингибирование фактором некроза опухоли α – индуцированной NF-κB-активности, ингибирование циклооксигеназы-2 и антиоксидантной активности, стимуляция апоптоза, регуляция пролиферации и снижение активности процессов ангиогенеза и метастазирования. Антиканцерогенные эффекты ресвератрола подтверждены в экспериментах с моделированным раком предстательной железы, некоторыми типами рака молочной железы, печени и желудка [1, 4, 9, 24, 44, 52, 74]. Молекулярные механизмы антиканцерогенного действия ресвератрола включают ингибирование липогенеза, активацию регенеративных процессов и стимулирование антиоксидантной активности [36].

### Воздействие на возрастные изменения в коже

Особый интерес исследователей привлекает влияние ресвератрола на процессы старения кожи. В ряде исследований показано, что благодаря своим антиоксидантным свойствам ресвератрол уменьшает содержание реактивных

форм кислорода в кератиноцитах кожи под влиянием ультрафиолетового облучения и предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе [15]. Не меньшее внимание привлекают косметические депигментирующие свойства ресвератрола. Ингибируя экспрессию тирозиназы, ключевого фермента меланогенеза, ресвератрол снижает синтез меланина и препятствует гиперпигментации кожи и ее фотостарению [32]. Ресвератрол оказывает дозозависимый ингибирующий эффект на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается под влиянием ультрафиолетового излучения, воспаления, а также с возрастом. Снижение деградации коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты препятствует возрастным изменениям кожи, сопровождающимся потерей ее эластичности, упругости и влажности.

### Антивозрастные эффекты

Продолжительность жизни организма в значительной степени определяется его способностью противостоять стрессовым воздействиям, как метаболическим, так и генотоксическим. Дефекты в механизмах противодействия метаболическим стрессам ведут к повреждению соматических клеток, а генотоксическим стрессам – к повреждениям генома и нарушению процессов обновления и пролиферации клеток. В настоящее время продолжается активный поиск генов, регулирующих процессы старения и возможных агентов, модулирующих их активность.

Ресвератрол на протяжении нескольких лет рассматривается как один из возможных антивозрастных агентов. В знаменитом исследовании D.Sinclair и соавт. впервые было установлено положительное влияние ресвератрола на увеличение продолжительности жизни у дрожжей, фруктовых мушек и нематод, подобное исследованию, наблюдаемому при ограничении калорийности пищи [25]. Предполагалось, что антивозрастное действие ресвератрола связано с медиацией активности одного из белков семейства сиртуинов (Sirt1) и уменьшением выраженности окислительного стресса [54]. Сиртуины относятся к НАД<sup>+</sup>-зависимым деацетилазам и оказывают защитное действие при заболеваниях, ассоциированных со старением и обменными нарушениями. Предполагается, что повышение функциональной активности сиртуинов способно повлиять на продолжительность жизни. Механизм многих благоприятных эффектов ресвератрола реализуется через активацию разных белковых молекул сиртуинов. Стимулируя сиртуины Sirt3 и Sirt1, ресвератрол оказывает опосредованное воздействие на белки семейства FOXO (forkhead box O). Эти белки являются транскрипционными факторами, контролирующими экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию на внешние стрессы. Регулируя экспрессию генов-мишеней, FOXO защищают организм от неблагоприятных внешних воздействий, активируют защитные механизмы и тем самым замедляют процессы старения [18].

В последних исследованиях были обнаружены и другие механизмы антивозрастных эффектов ресвератрола. J.Tilstra и соавт. установили, что ингибирование NF-κB под влиянием ресвератрола замедляет индуцированное повреждением ДНК старение у мышей [64]. Полученные данные позволили предположить регулирующие влияние этого транскрипционного фактора в процессах старения человека. Не так давно появились данные о тесной связи процессов старения с нарушением функции митохондрий, обусловленных их морфологическими изменениями и мутациями в митохондриальной ДНК [51]. При старении организма наблюдается нарушение процессов деления митохондрий, а также восстановления и аутофагии при их повреждении. В недавнем исследовании S.Das и соавт. обнаружена способность ресвератрола оказывать положительное влияние на процессы деления, репарации и аутофагии митохондрий в кардиомиоцитах [18].

Таким образом, можно предположить, что потенциальное положительное влияние ресвератрола на продолжительность жизни может быть результатом суммирования его многообразных эффектов на разные аспекты здоровья человека.

### Безопасность ресвератрола

Данные многочисленных экспериментальных исследований показали хорошую переносимость ресвератрола и отсутствие токсичных эффектов [5]. Обратимые и невыраженные гастроинтестинальные проявления (диарея, гастроинтестинальный дискомфорт) отмечены в непродолжительном исследовании лишь при применении высоких доз (2,5 или 5 г/сут) [20]. Помимо этого, ресвератрол не обладает генотоксичностью даже в высоких дозах до 200 мг/кг массы тела [20, 69]. По данным L.Williams и соавт., ресвератрол в дозе, не превышающей 450 мг/сут, не оказывает эмбриотоксических и тератогенных эффектов [70].

### Дозы

В связи с многообразием положительных эффектов ресвератрола и участием разных механизмов в осуществлении лечебно-профилактического воздействия, терапевтическая доза зависит от конкретного заболевания. Ориентировочные дозы ресвератрола при разных заболеваниях установлены в экспериментальных исследованиях у животных с дальнейшим определением эквивалентных для человека доз, а также на культурах клеток и в исследованиях у человека. Наиболее высокие дозы ресвератрола применялись при онкологических процессах. Так, снижение активности пролиферации в опухолевой ткани при колоректальном раке наблюдалось на фоне 0,5 и 1,0 г/сут ресвератрола [46], а уменьшение опухолевых биомаркеров – при применении 2,5 г/сут [12]. Снижение риска развития колоректального рака достигалось при применении от 2 до 290 мг/сут [48]. Улучшение эндотелиальной функции и параметров поток-опосредованной дилатации плечевой артерии установлено при применении ресвератрола в дозе от 30 мг/сут [70]. Использование этой же дозировки на протяжении не менее 28 дней способствует редукции маркеров воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок, внутриклеточная молекула адгезии 1 и моноцитарный хемотаксический протеин 1) [66].

Доза ресвератрола, обеспечивающая улучшение чувствительности тканей к инсулину, значительно варьировала в экспериментальных исследованиях. Соответствующая расчетная эквивалентная доза для человека с массой тела 60 кг по этой причине составляет от 10 до 1945 мг/сут.

Таким образом, разным терапевтическим задачам соответствуют разные дозы ресвератрола: от нескольких десятков миллиграмм до нескольких граммов в сутки.

Установленные к настоящему времени многочисленные благоприятные эффекты ресвератрола способствовали его внедрению в клиническую практику.

Одним из них является фитоэстрогенно-витаминный комплекс для лечения климактерических расстройств Менорил Плюс. В одной капсуле кроме основного действующего вещества – генистеина, обладающего эстрогеноподобным действием, содержатся витамины К и D, а также трансресвератрол в дозе 15 мг. Помимо коррекции климактерических проявлений, благодаря присутствию активной формы ресвератрола, комплекс обладает потенциалом как профилактического, так и лечебного воздействия на разные состояния и заболевания, сопутствующие периоду менопаузы.

### Список использованной литературы

1. Asensi M, Medina I, Ortega A et al. Inhibition of cancer growth by resveratrol is related to its low bioavailability. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 387–98.
2. Atmaca N, Atmaca HT, Kanici A, Antepioglu T. Protective effect of resveratrol on sodium fluoride-induced oxidative stress, hepatotoxicity and neurotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol* 2014; p. 245–78.
3. Aubin MC, Lajoie C, Clement R et al. Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: therapeutic potential of resveratrol. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325: 961–8.
4. Banerjee S, Bueso-Ramos C, Aggarwal BB. Suppression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: Role of nuclear factor-κB, cyclooxygenase 2, and matrix metalloproteinase 9. *Cancer Res* 2002; 62: 4945–54.
5. Baur JA, Pearson KJ, Price NL et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444 (7117): 337–42.

6. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 493–506.
7. Bebbabani J, Thandapilly SJ, Louis XL, Huang Y et al. Resveratrol and small artery compliance and remodeling in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens* 2010; 23 (12): 1273–8.
8. Bhat KP, Kosmider JW, Pezzuto JM. Biological effects of resveratrol. *Antioxid Redox Signal* 2001; 3 (6): 1041–64.
9. Bhat KPL, Lantvit D, Christov K et al. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Res* 2001; 61 (20): 7456–63.
10. Bisbayee A, Barnes KF, Bhatia D et al. Resveratrol suppresses oxidative stress and inflammatory response in diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 753–63.
11. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 2000; 141 (10): 3657–67.
12. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M et al. Repeat Dose Study of the Cancer Chemopreventive Agent Resveratrol in Healthy Volunteers: Safety, Pharmacokinetics and Effect on the Insulin-like Growth Factor Axis. *Cancer Res* 2010; 70: 9003–11.
13. Chan V, Fenning A, Iyer A, Hoey A, Brown L. Resveratrol improves cardiovascular function in DOCA-salt hypertensive rats. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 429–36.
14. Chen CL, Yang HI, Yang WS et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; 135: 111–21.
15. Chen ML, Li J, Xiao WR et al. Protective effect of resveratrol against oxidative damage of UNA irradiated HaCaT cells. *Jbong Nan Da Xue Xue Bao Yi Ban* 2006; 31: 635–9.
16. Chen YR, Yi FF, Li XY et al. Resveratrol attenuates ventricular arrhythmias and improves the long-term survival in rats with myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 479–85.
17. Csiszar A, Labinskyy N, Olson S et al. Resveratrol prevents monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Hypertension* 2009; 54: 668–75.
18. Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR et al. Antiaging Properties of a Grape-Derived Antioxidant Are Regulated by Mitochondrial Balance of Fusion and Fission Leading to Mitophagy Triggered by a Signaling Network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 345105.
19. Dolinsky VW, Dyck JR. Calorie restriction and resveratrol in cardiovascular health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1477–89.
20. Elliott PJ, Walpole S, Morelli L et al. Resveratrol/SRT501. Sirtuin SIRT1 activator, Treatment of type 2 diabetes. *Drugs Fut* 2009; 34: 291–5.
21. Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000; 66 (8): 663–73.
22. Ghanim H, Sia CL, Abuqaysbeh S et al. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of *Polygonum cuspidatum* containing resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (9): 2–8.
23. Ghanim H, Sia CL, Korzeniewski K et al. A resveratrol and polyphenol preparation suppresses oxidative and inflammatory stress response to a high-fat, high-carbohydrate meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (5): 1409–14.
24. Harper CE, Cook LM, Patel BB et al. Genistein and resveratrol, alone and in combination, suppress prostate cancer in SV-40 tag rats. *Prostate* 2009; 69: 1668–82.
25. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425 (6954): 191–6.
26. Jimenez-Gomez Y, Mattison JA, Pearson KJ et al. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. *Cell Metab* 2013; 18 (4): 533–45.
27. Kasdallab-Grissa A, Mornagui B, Aouani E et al. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver. *Life Sci* 2007; 80: 1033–9.
28. Khan MM, Ahmad A, Isbrat T et al. Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2010; 1328: 139–51.
29. Kim J, Cha Y-N, Surb Y-J. A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders. *Mutation Research* 2010; 690 (1–2): 12–23.
30. Kitada M, Koya D. Renal protective effects of resveratrol. *Oxid Med Cell Longev* 2013; p. 1155–60.
31. Kumar A, Negi G, Sharma SS. Neuroprotection by resveratrol in diabetic neuropathy: concepts & mechanisms. *Curr Med Chem* 2013; 20 (36): 4640–5.

МЕНОРИЛ<sup>plus</sup>

МЕНОРИЛ

СОДЕРЖАТ ГЕНИСТИГИН



В ГАРМОНИИ  
С ВОЗРАСТОМ



- Негормональное действие на симптомы, связанные с климаксом и менопаузой
- Профилактика остеопороза
- Позитивное влияние на кожу

Не является лекарством. Биологически активная добавка к пище.

Реклама

акрихин

142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛ., НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПВНА, УЛ. КИРОВА, Д. 29.  
ТЛ.: +7 (495) 702 95 06, ФАКС: +7 (495) 702 95 03, E-MAIL: AKRKHIN@AKRKHIN.RU

32. Lee TH, Seo JO, Baek SH, Kim SY. Inhibitory effects of resveratrol on melanin synthesis in ultraviolet B-induced pigmentation in Guinea pig skin. *Biomol Ther (Seoul)* 2014; 22 (1): 35–40.
33. Li H, Fostermann U. Resveratrol: a multifunctional compound improving endothelial function. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 425–9.
34. Li SY, Wang XB, Kong LY. Design, synthesis and biological evaluation of imine resveratrol derivatives as multi-targeted agents against Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* 2014; 71: 36–45.
35. Lin CJ, Chen TH, Yang LY, Shib CM. Resveratrol protects astrocytes against traumatic brain injury through inhibiting apoptotic and autophagic cell death. *Cell Death Dis* 2014; 5: 1147–50.
36. Lin HC, Chen YF, Hsu WH et al. Resveratrol helps recovery from fatty liver and protects against hepatocellular carcinoma induced by hepatitis B virus X protein in a mouse model. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5 (7): 952–62.
37. Lin JF, Lin SM, Chih CL et al. Resveratrol reduces infarct size and improves ventricular function after myocardial ischemia in rats. *Life Sci* 2008; 83: 313–7.
38. Lu KT, Ko MC, Chen BY et al. Neuroprotective Effects of Resveratrol on MPTP-Induced Neuron Loss Mediated by Free Radical Scavenging. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6910–3.
39. Macarulla MT, Alberdi G, Gomez S et al. Effects of different doses of resveratrol on body fat and serum parameters in rats fed a hypercaloric diet. *J Physiol Biochem* 2009; 65: 369–76.
40. Mbimba T, Awale P, Bhatia D et al. Alteration of hepatic proinflammatory cytokines is involved in the resveratrol-mediated chemoprevention of chemically-induced hepatocarcinogenesis. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 229–34.
41. Miatello R, Vazquez M, Rema N et al. Chronic administration of resveratrol prevents biochemical cardiovascular changes in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2005; 18: 864–70.
42. Mikstacka R, Rimando AM, Ignatowicz E. Antioxidant effect of trans-resveratrol, pterostilbene, quercetin and their combinations in human erythrocytes in vitro. *Plant Foods Hum Nutr* 2010; 65 (1): 57–63.
43. Mueller SO, Simon S, Chae K et al. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta in human cells. *Toxicol Sci* 2004; 80 (1): 14–25.
44. Narayanan NK, Nargi D, Randolph C, Narayanan BA. Liposome encapsulation of curcumin and resveratrol in combination reduces prostate cancer incidence in PTEN knockout mice. *Int J Cancer* 2009; 125: 1–8.
45. Oomen CA, Farkas E, Roman V et al. Resveratrol preserves cerebrovascular density and cognitive function in aging mice. *Front Aging Neurosci* 2009; 1: 4–5.
46. Patel KR, Brown VA, Jones DJ et al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res* 2010; 70: 7392–9.
47. Ramney A, Petro MS. Resveratrol protects spatial learning in middleaged C57BL/6 mice from effects of ethanol. *Behav Pharmacol* 2009; 20: 330–6.
48. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J* 2008; 22: 659–61.
49. Rege SD, Kumar S, Wilson DN et al. Resveratrol protects the brain of obese mice from oxidative damage. *Oxid Med Cell Longev* 2013; p. 419–20.
50. Saleh MC, Connell BJ, Saleh TM. Resveratrol preconditioning induces cellular stress proteins and is mediated via NMDA and estrogen receptors. *Neuroscience* 2010; 166: 445–54.
51. Scherz-Shouval R, Elazar Z. ROS, mitochondria and the regulation of autophagy. *Trends in Cell Biology* 2007; 17 (9): 422–7.
52. Seeni A, Takahashi S, Takeshita K et al. Suppression of prostate cancer growth by resveratrol in the transgenic rat for adenocarcinoma of prostate (TRAP) model. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 7–14.
53. Shang J, Chen LL, Xiao FX et al. Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 698–706.
54. Shi Y, Camici GG, Lüscher TF. Cardiovascular determinants of life span. *Pflügers Archiv* 2010; 459 (2): 315–24.
55. Singleton RH, Yan HQ, Fellows-Mayle W, Dixon CE. Resveratrol attenuates behavioral impairments and reduces cortical and hippocampal loss in a rat controlled cortical impact model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1091–9.
56. Sonmez U, Sonmez A, Erbil G et al. Neuroprotective effects of resveratrol against traumatic brain injury in immature rats. *Neurosci Lett* 2007; 420: 133–7.
57. Spanier G, Xu H, Xia N et al. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 111–6.
58. Sutra T, Oiry C, Zay-Milbau J et al. Preventive effects of nutritional doses of polyphenolic molecules on cardiac fibrosis associated with metabolic syndrome: Involvement of osteopontin and oxidative stress. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 11683–7.
59. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Resveratrol, a naturally occurring diphenolic compound, affects lipogenesis, lipolysis and the antilipolytic action of insulin in isolated rat adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 113 (1–2): 17–24.
60. Taguchi K, Hida M, Matsumoto T et al. Effect of Short-term Polyphenol Treatment on Endothelial Dysfunction and Thromboxane A2 Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Biol Pharm Bull* 2014; 37 (6): 1056–61.
61. Tangkeangsrisin W, Serrero G. Resveratrol in the chemoprevention and chemotherapy of breast cancer. In: Bagchi D, Preuss HG, eds. *Phytopharmaceuticals in Cancer Chemoprevention*. Boca Raton: CRC Press, 2005; p. 449–63.
62. Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 291–302.
63. Thandapilly SJ, Wojciechowski P, Bebbabani J et al. Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure. *Am J Hypertens* 2010; 23: 192–6.
64. Tilstra JS, Robinson J, Wang AR et al. NF- $\kappa$ B inhibition delays DNA damage-induced senescence and aging in mice. *J Clin Invest* 2012; 122 (7): 2601–12.
65. Vang O, Ahmad N, Baile CA et al. What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol. *PLoS One* 2011; 6 (6): 198–200.
66. Vazquez-Agell M, Sacanella E, Tóbiás E et al. Inflammatory markers of atherosclerosis are decreased after moderate consumption of cava (sparkling wine) in men with low cardiovascular risk. *J Nutr* 2007; 137: 2279–84.
67. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11 (3): 217–25.
68. Wallerath T, Li H, Gödtel-Ambrust U et al. Blend of polyphenolic compounds explains the stimulatory effect of red wine on human endothelial NO synthase. *Nitric Oxide* 2005; 12 (2): 97–104.
69. Wang Z, Zou J, Huang Y et al. Effect of resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115 (3): 378–80.
70. Williams LD, Burdock GA, Edwards JA et al. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food Chem Toxicol* 2009; 49: 2170–221.
71. Wong RH, Howe PR, Buckley JD et al. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 3: 23–36; DOI:10.1016/j.numecd.
72. Xin P, Han H, Gao D et al. Alleviative effects of resveratrol on nonalcoholic fatty liver disease are associated with up regulation of hepatic low density lipoprotein receptor and scavenger receptor class B type I gene expressions in rats. *Food Chem Toxicol* 2013; 52: 12–8.
73. Yang DL, Zhang HG, Xu YL et al. Resveratrol inhibits right ventricular hypertrophy induced by monocrotaline in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 150–5.
74. Yu L, Sun ZJ, Wu SL, Pan CE. Effect of resveratrol on cell cycle proteins in murine transplantable liver cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2341–3.
75. Zhou HB, Chen JJ, Wang WX et al. Anticancer activity of resveratrol on implanted human primary gastric carcinoma cells in nude mice. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 280–4.
76. Zhu X, Liu Q, Wang M et al. Activation of Sirt1 by resveratrol inhibits TNF- $\alpha$  induced inflammation in fibroblasts. *PLoS One* 2011; 6 (11): 3–8.
77. Wong RH, Howe PR, Buckley JD et al. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21 (11): 851–6.