

С.М. Кушнір

ДУ «Національний науковий
центр «Інститут кардіології
ім. академіка М.Д. Стражеска»
НАМНУ

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПОНЕНТІВ НАТУРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ РЕСВЕРАЗИН/RESVERASIN® У КАРДІОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (огляд міжнародної доказової бази)

Резюме

У статті наведено клінічні ефекти ресвератролу та біологічно активних речовин, які містяться у вині та кісточках винограду, що присутні на українському ринку в натуральному комплексі Ресверазин/Resverasin®, у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями за даними міжнародної літератури. Наявна доказова база продемонструвала позитивну динаміку використання цих компонентів у міжнародній практиці як для профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів із порушенням ліпідного та вуглеводного обмінів, із надлишковою масою тіла, ожирінням, метаболічним синдромом, так і в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями для посилення ефективності стандартної терапії.

Ключові слова

Клінічні ефекти, ресвератрол, Ресверазин/Resverasin®.

Щорічно у світі близько 9,4 млн людей помирає від серцево-судинних захворювань (ССЗ), серед них 51% — від інсульту і 45% — від ішемічної хвороби серця (ІХС). За прогнозом, до 2030 року смертність сягне близько 23,6 млн осіб. Україна посідає одне з перших місць серед країн Європи за рівнем смертності та інвалідності від ССЗ та інсультів. Кількість дорослих осіб, які мають хвороби системи кровообігу, становить близько 26,1 млн (57,5%) населення, з них працездатного віку — 9,6 млн. За останні 25 років поширеність ССЗ серед населення зросла в 3 рази, а рівень смертності від них збільшився на 45%. Лівова частка серед цих причин припадає на працездатне населення країни, що лягає великим тягарем на економіку країни. Тож основні витрати держави йдуть на госпіталізацію та надання медичної допомоги протягом тривалого періоду. Тож втрачає не тільки економіка країни (хвороби серця, інсульт і діабет знижують ВВП від 1 до 5%), але й кожна окрема родина, яка витрачає на медичну допомогу до 30% річних доходів родини.

© С.М. Кушнір

Із наведеного вище стає зрозуміло, що серцево-судинні хвороби в усьому світі залишаються найактуальнішою проблемою людства й потребують більш уважного та ретельного підходу в боротьбі з ними. У зв'язку з цим особливе значення набуває винахід нових і більш ефективних препаратів для лікування і профілактики цих захворювань. Такою речовиною може стати ресвератрол. Цікавий факт, що популярність ресвератролу зросла після його виявлення у червоному вині. Тоді серед науковців з'явилися гіпотези про те, що саме його дія пояснює «французький парадокс», що характеризується низьким рівнем ССЗ серед населення Франції, яке вживає значну кількість насичених жирів у поєднанні з помірним споживанням червоного вина [1]. Однак ресвератрол лише частково пояснює «французький парадокс», адже дієта і спосіб життя також відіграють значну роль [2]. Автором цього феномену по праву став Serge Renaud, який у 1991 р. доповів про результати епідеміологічного дослідження MONICA. За результатами цього дослідження, смертність від ССЗ була найменшою у світі серед населення Франції порівняно з такими країна-

ми, як Англія, Австрія, Німеччина, Данія, де вживання насичених жирів таке саме, як і у Франції. Serge Renaud пояснює цей феномен регулярним та помірним вживанням середньостатистичним французом червоного столового виноградного вина. В іншому дослідженні, яке проводилось у Копенгагені, також було показано (6051 чоловік і 7234 жінки віком 30-70 років), що помірне вживання вина було пов'язано з меншою смертністю від ССЗ і цереброваскулярних захворювань.

Одними з основних сполук, якими частково пояснюють «французький парадокс», є ресвератрол та біологічно активні речовини, які містяться у вині та кісточках винограду. Цей унікальний натуральний комплекс входить до ТМ Ресверазин фітофармацевтичної компанії «Нутрімед». До складу Ресверазину входить 150 мг ресвератролу, 100 мг екстракту вина та 50 мг екстракту кісточок винограду, що вдало відрізняє цей препарат від інших монопрепаратів, представлених на ринку України.

Із літератури відомо, що ресвератрол — стильбеноїд (3,5,4'-тригідрокси-транс-стильбен), природний поліфенол, фітоалексин, який виробляється в 72 різних видах рослин у відповідь на дію шкідників та несприятливих погодних умов, особливо багато його у виноградній шкірці, арахісі та японському горці.

Уперше ресвератрол згадується в статті японця Мічіо Такаока в 1939 році, який виділив речовину з отруйної, але лікарської рослини роду Чемериця. Ресвератрол має дві ізомерні форми: транс-ресвератрол і цис-ресвератрол. Вважається, що транс-ресвератрол — це його більш активна форма.

Ресвератрол має здатність подовжувати життя, справляє потужну антиоксидантну, протизапальну, кардіопротекторну, нейропротекторну, протипухлинну та антидіабетичну дію [3]. Екстракт вина містить органічні кислоти, поліфеноли та мінерали, такі як магній, цинк, калій і марганець. Поліфеноли червоного вина справляють антиоксидантну, протизапальну дію, попереджають агрегацію тромбоцитів та покращують ліпідний метаболізм. Мікроелементи екстракту вина здатні посилювати активність антиоксидантної системи захисту організму шляхом каталізу антиоксидантних ферментів [3]. Екстракт кісточок винограду містить антоціанідини, катехіни та проантоціанідини В, які справляють антиоксидантну, протизапальну, імуностимулюючу, вазодилатуючу та протипухлинну дію [4]. Саме тому їх поєднання (екстракт вина, екстракт кісточок винограду) в комплексі з ресвератролом потенціуює їх позитивний вплив на серцево-судинну систему.

Доклінічні дослідження дозволили науковцям ідентифікувати молекулярні мішені рес-

вератролу — SIRT-1, AMPK, Nrf2, NFκB. Основоложником розуміння ролі генів-сиртуїнів у розвитку вікових захворювань та старіння є David Sinclair. Він та інші науковці опублікували результати досліджень, а саме що ресвератрол здатен активувати ген SIRT-1, який подовжує життя дріжджів [5]. У співпраці з іншими фахівцями було встановлено, що ресвератрол подовжує термін життя черв'яків через індукцію гена SIRT-1 [6]. У дослідженні David Sinclair, опублікованому в журналі Nature у 2006 р., було виявлено, що ресвератрол подовжує життя мишей, які споживали їжу з високим вмістом жирів, у середньому на 15% порівняно з мишами, в яких було ожиріння та які не отримували ресвератрол. Наступні роботи показали здатність молекули імітувати ефект обмеження калорій та сповільнювати розвиток вікових захворювань у мишей, таких як ССЗ, катаракта, цукровий діабет [7]. Інтерес до ресвератролу досяг максимуму завдяки цим відкриттям. Та для пересічного практикуючого лікаря набагато цікавіше та важливіше дізнатись про його клінічний ефект у людей.

Як зазначалося вище, ССЗ, які включають ІХС, атеросклероз, АГ, а також цереброваскулярні захворювання, цукровий діабет II типу (ЦД), ожиріння, метаболічний синдром, та їх ускладнення, такі як інсульт, ІМ, серцева та ниркова недостатність, посідають перше місце серед причин передчасної смерті та інвалідності. Такі стани, як підвищений рівень холестерину і глюкози крові, призводять до порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, підвищений рівень АТ, надлишкова маса тіла чи ожиріння є чинниками ризику ССЗ та головною причиною їх ускладнень. Профілактичні засоби, спрямовані на корекцію рівня ліпідів і глюкози крові та рівня АТ, знижують ризик виникнення ССЗ та їх ускладнень. Важливим аспектом профілактики ССЗ є адекватне лікування, яке проводиться відповідно до чинних уніфікованих клінічних протоколів.

Із багатьох проведених досліджень відомо, що найбільш визнана дія ресвератролу — протипухлинна та кардіопротекторна. Перше дослідження було проведено Brasnuo та ін. [8] на чоловіках із ЦД II типу. Усього в дослідження було включено 19 пацієнтів (n=19). Дизайн дослідження: рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване з двома контрольованими групами. Щодня пацієнти приймали капсули, що містили ресвератрол у дозі 10 мг (n=10) або плацебо (n=9), протягом 1 місяця. Так, цим дослідженням було показано, що ресвератрол у малих дозах може мати кардіопротекторні властивості. Дослідники мали на меті оцінити вплив ресвератролу на чутливість до інсуліну й можливі пов'язані з цим механізми. За резуль-

татами дослідження, ресвератрол підвищив чутливість до інсуліну, зменшив рівень глюкози в крові і затримав появу пік-глюкози при глюко-толерантному тесті. Ці ефекти корелювали з показниками збільшення окисного стресу. Однак у цьому дослідженні розмір вибірки був невеликим (n=19), а строк спостереження коротким для аналізу.

Bhatt і співавт. [9] було проведено рандомізоване несліпе плацебо-неконтрольоване дослідження з двома паралельними групами. У дослідження було включено пацієнтів із ЦД II типу (n=62), які отримували антидіабетичні препарати та 250 мг/добу ресвератролу (n=28) або лише антидіабетичні препарати (контрольна група (n=29)) протягом 3 місяців. Оцінювали ефект ресвератролу на глікемічний профіль та асоційовані з ним ризик-маркери. Основними результатами приймання ресвератролу були зниження рівнів систолічного АТ на 8,4%, глікованого гемоглобіну (HbA1c) — на 5% та загального холестерину — на 8,5%. Наприкінці дослідження було виявлено значні відмінності між групою ресвератролу та контрольною групою в рівнях глюкози в крові натще, HbA1c, систолічного та діастолічного АТ, загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ [10]. Те саме дослідження виявило суттєві відмінності у всіх змінних, окрім HbA1c, після шести місяців приймання ресвератролу [11]. Аналогічно використання ресвератролу (1 г/добу протягом 45 днів) не тільки доповнювало стандартну антидіабетичну терапію, але й також забезпечувало більший захист у пацієнтів із ЦД II типу, які приймали антидіабетичну терапію [11]. Це відбувалось за рахунок зниження рівня систолічного АТ та середнього рівня HbA1c, рівня глюкози в крові натщесерце та концентрації інсуліну в плазмі крові й поліпшення індексу резистентності до інсуліну (НОМА-IR), що досягало рівнів, отриманих після лікування метформіном [11].

Згідно з результатами наведених досліджень, приймання ресвератролу нормалізувало та покращувало глікемічний та ліпідний профілі в пацієнтів із ЦД II типу, в інсулінорезистентних пацієнтів і пацієнтів із метаболічним синдромом. Ресвератрол також потенціював стандартну антидіабетичну терапію, таким чином забезпечивши більший захист від серцево-судинних подій.

Ожиріння — це ще одна соціальна пандемія та проблема здоров'я у всьому світі. Надмірне накопичення жиру в міокарді та ендотелії призводить до структурних та функціональних змін. До того ж численні адипокіни і гормони, що виділяються жировою тканиною, створюють про-запальний та протромботичний стан [12]. На доклінічному рівні існує безліч досліджень, які демонструють, що ресвератрол модифікує різні

аспекти кардіометаболічного здоров'я, включаючи уповільнення утворення бляшок [13], агрегацію тромбоцитів [14], ендотеліальну функцію [15], метаболізм ліпідів [16] та маркери окислювального стресу та запалення [17]. Дослідники спостерігали суперечливі результати під час вивчення ефекту застосування ресвератролу на чутливість до інсуліну в пацієнтів з ожирінням та/або метаболічним синдромом. Деякі дослідження показали поліпшення чутливості до інсуліну у відповідь на застосування ресвератролу [18, 19], тоді як інші не дійшли аналогічних висновків [20, 21]. Саме відмінності в дизайні протоколів та вибірці груп могли сприяти таким різним даним.

У недавньому пілотному дослідженні, яке провели Crandall та ін. [18], вивчали дію ресвератролу в дозі 1 або 1,5 або 2 г щодня протягом 1 місяця в літніх пацієнтів (7 жінок та 3 чоловіків, 72±3 роки) із надмірною вагою/ожирінням та інсулінорезистентністю. Деякі пацієнти приймали антигіпертензивну терапію (n=4) та статини (n=3). Це було рандомізоване відкрите неконтрольоване дослідження. Загалом через 4 тижні пік рівня глюкози крові після приймання їжі та рівень глюкози через 3 години АUC (площа під кривою) знизилася, а індекс Matsuda покращився на 18,4%. Не спостерігалось жодного впливу на рівень високочутливого hsCRP та ліпідний профіль порівняно з вихідним рівнем. У цьому дослідженні існують певні обмеження щодо дизайну, подальшого спостереження та розміру вибірки. Проте ці результати підтвердили покращення чутливості до інсуліну під час приймання ресвератролу. Цікаво, що, як зазначалося вище, Brasnuo та співавт. також описали покращення чутливості до інсуліну у хворих на діабет під час приймання лише 10 мг ресвератролу протягом 1 місяця.

Атеросклероз є одним з основних патологічних механізмів ССЗ. Це повільний і постійно прогресуючий стан, що характеризується дисліпідемією: підвищеними рівнями холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів та зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Атеросклероз переважно вражає інтиму артеріальної судини і характеризується відкладенням позаклітинних ліпідів, проліферацією і міграцією гладком'язового комплексу (ГМК), а також хронічним запаленням. Це призводить до звуження просвіту судини і/або утворення тромбу і в результаті до розвитку клінічних подій, ІХС, ІМ, захворювання периферичних артерій, інсульту. У зв'язку з участю ліпідів, особливо ЛПНЩ, в атеросклеротичному процесі ресвератрол завдяки потужній антиоксидантній дії може становити інтерес щодо поліпшення ліпідного

профілю, що було підтверджено в декількох дослідженнях. Результати клінічних досліджень показали або відсутність впливу на ліпідний профіль, як повідомлялося в метааналізі [22], або позитивний вплив. В одному з досліджень було показано, що лікування ресвератролом (250 мг/добу протягом 3 місяців) значно знижує рівні загального холестерину [9, 22], ЛПНЩ, загального та апоЛП ЛПНЩ [23] у пацієнтів із ЦД і ІХС, гіперліпідемією та іншими кардіоваскулярними ризиками. Аналогічним чином загальний рівень холестерину та тригліцеридів знижувався під час приймання ресвератролу (20 мг/добу протягом 2 місяців) у пацієнтів зі стабільною стенокардією [24].

Magyar і співавт. [25] провели рандомізоване паралельне плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження з 40 пацієнтами зі стабільною ІХС (26 чоловіків, 14 жінок), період спостереження становив 3 місяці. Одна група (n=20) приймала 10 мг ресвератролу щодня, інша група (n=20) — плацебо. Приймання ресвератролу знизило рівень ЛПНЩ на 8%, значно покращило ендотеліальну функцію (приблизно від 2 до 4,5%), яка визначалася за допомогою потік-опосередкованої дилатації, та діастолічну функцію лівого шлуночка — на 2% порівняно з вихідними даними. Ці дані перекликаються з результатами Fujitaka та ін. із таким самим періодом спостереження, хоча з дозою ресвератролу в 10 разів вищою.

Під час порівняння цих досліджень ми отримали дані про покращення ендотеліальної функції у хворих в обох дослідженнях, але з різними патологічними станами: метаболічним синдромом та ІХС, і це поліпшення не було пропорційно дозам ресвератролу, тобто хворі приймали як малі, так і досить великі дози ресвератролу.

Отже, ресвератрол може змінювати ліпідний профіль за рахунок зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ та підвищення ЛПВЩ. Він може знижувати рівень 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) — ферменту, який бере участь у початкових стадіях біосинтезу ХС, а також інгібувати міграцію ГМК. Все це свідчить про те, що ресвератрол впливає на основні ланки атеросклеротичного процесу.

Окрім дисліпідемії, підвищений АТ також є важливим чинником ризику ССЗ [26]. Антигіпертензивна дія ресвератролу була відмічена в кількох моделях артеріальної гіпертензії (АГ) у тварин після його застосування в дозі 10-320 мг/кг/добу протягом від 14 днів до 10 тижнів залежно від досліджень [27]. Слід зазначити, що застосування ресвератролу у відносно низьких (5-10 мг/кг/добу) дозах значно знижувало АТ у моделях, де АГ асоціювалася з резистент-

ністю до інсуліну [28]. Це дозволило припустити, що ресвератрол ефективний до застосування в пацієнтів із ЦД та метаболічним синдромом. V.W. Dolinsky і співавт. (2013) зазначили, що ресвератрол у високих дозах знижує високий АТ і запобігає гіпертрофії лівого шлуночка у двох моделях АГ на тваринах (щурях зі спонтанною АГ і мишах після інфузії ангіотензину II) [29].

Що стосується людини, то, за даними проведеного метааналізу, лікування ресвератролом у дозі ≥ 150 мг/добу [9, 11] знижувало систолічний АТ, не впливаючи на діастолічний АТ [30], і було більш виразним, ніж застосування ресвератролу в більш низьких дозах. S. Timmers і співавт. у 2011 році в рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні показали, що в 11 чоловіків із метаболічним синдромом, які приймали 150 мг/добу ресвератролу протягом 30 днів, відзначалося зниження рівня систолічного АТ на 5 мм рт. ст. [43]. Зниження рівня АТ було більшим у хворих на АГ і дисліпідемію. Отже, ми бачимо позитивний вплив ресвератролу на зниження рівня АТ, проте отримані дані потребують подальшого вивчення.

У дослідженні Sivaprakasapillai et al. [31] взяли участь 27 пацієнтів із метаболічним синдромом, які приймали екстракт виноградних кісточок (GSE) протягом 4 тижнів. Пацієнтів було рандомізовано в три групи (плацебо, 300 мг/добу або 150 мг/добу GSE). Дослідники отримали зниження рівнів як систолічного ($p=0,05$), так і діастолічного АТ ($p=0,05$) порівняно з плацебо. Рівень діастолічного АТ знижувався на 7 та 11 мм рт. ст. із двома різними дозами [32].

У подвійному сліпому рандомізованому перехресному контрольованому дослідженні, проведеному Clifton, яке тривало 4 тижні і в якому брали участь 36 пацієнтів (24 чоловіки та 12 жінок) із ризиком ССЗ, вищим за середній, пацієнти отримували 2 г/добу GSE (1 г поліфенолів) окремо або 1 г/добу GSE. Приймання GSE покращувало потік-опосередковану дилатацію порівняно з контролем. Рівень систолічного АТ знижувався на 11 та 3 мм рт. ст. у групах приймання 2 г/добу GSE та 1 г/добу GSE. Не було ніякого додаткового ефекту від комбінації GSE з кверцетином [32].

У дослідженні, опублікованому у 2015 році, де Vaisman та ін. вивчали ефект дієтичного споживання порошку шкірки червоного винограду (RGC) на рівень АТ у 50 пацієнтів із прегіпертензією та легкою гіпертензією, які споживали 200, 400 мг RGC або плацебо щодня протягом 12 тижнів, було описано суттєве зниження рівня діастолічного АТ ($p=0,032$) у групі пацієнтів, які приймали 200 мг RGC порівняно з групою плацебо. Останнє дослідження, проведене Biesinger і співавт., показало зниження

рівня діастолічного АТ на 4,4 мм рт. ст. без впливу на рівень систолічного АТ у 18 пацієнтів із ГХ та метаболічним синдромом протягом 28 днів, які приймали суміш поліфенолів, що складалася з GSE (330 мг), зеленого чаю (100 мг), ресвератролу (60 мг) і поєднання чорниці, кверцетину і гінкго білоба [33].

Draijer і співавт. продемонстрували, що споживання екстракту виноградного вина, що містить 800 мг поліфенолів, знизило рівень систолічного АТ на 3 мм рт. ст. та рівень діастолічного АТ на 2 мм рт. ст. у 60 нелікованих пацієнтів із помірною ГХ та підтвердило, що показники добового моніторингу АТ (СМАТ) були значно нижчими при вживанні екстракту виноградного вина ($135,9 \pm 1,3$ мм рт. ст.) порівняно з плацебо ($138,9 \pm 1,3$ мм рт. ст.) [34].

Іншим важливим маркером ССЗ є потікопосередкована дилатація брахіальної артерії. Приймання ресвератролу в дозі 30, 90 або 120 мг призвело до значного збільшення потікопосередкованої дилатації брахіальної артерії як у людей із надмірною вагою/ожирінням, так і в постменопаузальних групах із неконтрольованою прикордонною АГ [35]. Подібні результати були отримані, коли пацієнти після ІМ одержували 10 мг ресвератролу щодня протягом 3 місяців [26]. Fujitaka та співавт. оцінили вплив ресвератролу на ендотеліальну функцію в 34 пацієнтів із метаболічним синдромом. Це було рандомізоване перехресне відкрите плацебо-неконтрольоване дослідження. Пацієнтів було розподілено на дві групи. Перша група А (n=17) приймала ресвератрол протягом 3 місяців по 100 мг/добу, потім наступні 3 місяці не приймала ресвератрол. У групи В (n=17) схема приймання ресвератролу була проаналізована у зворотному порядку. В обох групах потікопосередкована дилатація (процедура для вимірювання ендотеліальної функції) збільшилася приблизно з 4 до 9% і повернулася до вихідних значень після припинення приймання ресвератролу. При цьому дослідники не спостерігали впливу на рівень АТ, запальних та атерогенних маркерів.

Tome-Carneiro та ін. [36] досліджували вплив ресвератролу на ліпідний профіль у хворих із високим серцево-судинним ризиком, які приймали статини відповідно до прийнятих стандартів. Дизайн дослідження: рандомізоване плацебо-контрольоване потрійно-сліпе з трьома паралельними групами; в дослідження було включено 75 пацієнтів. Період спостереження становив 6 місяців, протягом якого пацієнти (n=25) приймали 1 капсулу щодня, що містить 350 мг плацебо, або GE-RES — виноградний екстракт із вмістом ресвератролу (150 мг виноградних фенолів + 8 мг ресвератролу), або GE — звичайний

екстракт винограду, що не містить ресвератролу (150 мг фенолів). Основним результатом цього дослідження було зменшення рівнів аполіпропротеїну В (апоВ ЛП) і окисленої фракції ЛПНЩ на 9,8 і 20% відповідно в пацієнтів, які приймали виноградний екстракт із вмістом ресвератролу. Навпаки, не спостерігали жодних суттєвих ефектів у пацієнтів, які приймали плацебо та звичайний екстракт винограду без вмісту ресвератролу. За результатами дослідження, автори припускають, що ефекти виноградного екстракту з ресвератролом пов'язані зі зниженням атерогенності часток ЛПНЩ шляхом зниження рівня апоВ ЛП та окисленої фракції ЛПНЩ. У пацієнтів не було зафіксовано жодної побічної дії, що підтверджено комплексом біохімічних та гематологічних аналізів. Ті самі автори додатково оцінюють запальний та фібринолітичний статус у тій самій когорті пацієнтів із тим самим дизайном дослідження, але з 1-річним спостереженням і збільшенням дози ресвератролу до 2 капсул на добу протягом останніх 6 місяців. Спостерігалось дозозалежне зниження високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) на 26% через 12 місяців, що добре корелює зі зменшенням тумор-залежного фактора α (TNF- α) на 19,8% і інгібітора активаторів плазміногену типу I (PAI-1) на 16,8%. Окрім того, протизапальний цитокін IL-10 збільшився на 19,8%, а співвідношення IL-6/IL-10, яке часто використовується для вираження запального статусу, зменшилось на 24%. Ці зміни також було підтверджено чіткою тенденцією до покращення інших маркерів, таких як адипонектин, IL-18 та молекули міжклітинної адгезії типу 1 (sICAM-1). Патологічна асоціація цих змін була підтверджена значними кореляціями для кожного пацієнта, тобто hsCRP проти TNF α , hsCRP проти PAI-1, sICAM-1 проти IL-18 та адипонектин проти sICAM-1. Жодного суттєвого ефекту не спостерігали в групах плацебо та звичайного екстракту винограду без вмісту ресвератролу. Ніяких негативних взаємодій із лікарськими засобами не виявлено, а також жодних несприятливих ефектів при контролі біохімічних і гематологічних аналізів не спостерігалось. Загалом застосований комбінований препарат із вмістом ресвератролу працював на рівні зі стандартною терапією та підсилював її дію в пацієнтів із первинною профілактикою серцево-судинних захворювань на відміну від плацебо і препарату, який не містив ресвератролу. Та для підтвердження цих результатів потрібні додаткові дослідження. Можливо, наступним кроком буде створення багатоцентрового дослідження з набагато більшим обсягом вибірки та більш тривалим контролем для оцінки можливого клінічного впливу цього комбінованого препарату з вмістом ресвератролу та виноградних поліфенолів.

В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні брали участь 52 особи з помірною гіперліпідемією, які були розділені на дві групи та отримували або 200 мг/добу екстракту червоного винограду (RGSE), або плацебо протягом 8 тижнів. На початку та наприкінці дослідження всім хворим досліджували рівні ліпідного профілю. Споживання RGSE знизило рівні загального холестерину ($10,68 \pm 26,76$ мг/дл, $p=0,015$), ЛПНЩ ($9,66 \pm 23,92$ мг/дл, $p=0,014$) та окислених ЛПНЩ ($5,47 \pm 12,12$ мг/дл, $p=0,008$). Рівні ТГ, ЛПДНЩ знизились, підвищився рівень ЛПВЩ за рахунок приймання RGSE, проте зміни не були статистично значущими [37].

Жирова тканина в пацієнтів із надмірною масою тіла є ключовим регулятором хронічного запального процесу, який розглядається як пусковий механізм метаболічного синдрому, атеротромботичних процесів, цукрового діабету II типу та їх ускладнень. Нам відомо, що жирова тканина продукує надмірну кількість цитокінів: фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіни-1 та -6 (ІЛ-1, ІЛ-6), які викликають інсулінорезистентність та цукровий діабет. Так, прозапальний і протромботичний стани можуть підвищувати ризик коронарних подій. У низці клінічних досліджень було повідомлено про дію ресвератролу на концентрації прозапальних цитокінів плазми крові. У дослідженнях, де пацієнти з високим серцево-судинним ризиком приймали ресвератрол (350 мг/добу) від шести до дванадцяти місяців, спостерігали опосередковане зниження продукції ІЛ-6, ІЛ-6/ІЛ-10 і ФНП- α , рівня високочутливого С-реактивного білка [38]. Зниження маркерів запалення та гепатоцелюлярного апоптозу спостерігали після 12 тижнів приймання 500 мг ресвератролу в пацієнтів із безалкогольною жировою хворобою печінки [39].

Пригнічення NO-синтази під впливом підвищеного рівня холестерину і ЛПНЩ крові викликає дисфункцію ендотелію, яка сприяє вазоконстрикції, підвищеному клітинному росту, проліферації гладком'язових клітин, накопиченню в них ліпідів, адгезії та агрегації тромбоцитів крові, тромбоутворенню в судинах [44].

Порушення біодоступності оксиду азоту (NO) відіграє ключову роль у розвитку ендотеліальної дисфункції при ІХС, АГ, атеросклерозі та ЦД. Даний стан супроводжується інактивацією ендотеліальної NO-синтази (eNOS), зниженням синтезу NO та підвищенням деградації NO, що відбувається під впливом супероксидного аніона (одного з продуктів оксидативного стресу) [45].

Частина сприятливого ефекту ресвератролу опосередкована eNOS. Ресвератрол стимулює вироблення NO з eNOS за допомогою низки ме-

ханізмів, включаючи підвищення регуляції експресії eNOS, стимуляцію ферментативної активності eNOS та попередження руйнування eNOS. Знижуючи окислювальний стрес, ресвератрол запобігає інактивації окислювальної NO, тим самим підвищуючи біодоступність NO. Молекулярні шляхи, що лежать в основі цих ефектів, включають SIRT1, AMPK, Nrf2 та естрогенові рецептори [46].

Лікування ресвератролом асоціювалось із зниженням маркерів оксидативного стресу в пацієнтів із метаболічним синдромом [8, 40] та не мало суттєвого впливу на рівень С-реактивного білка та холестерину ЛПНЩ у здорових людей без ожиріння [41]. Хронічна запальна реакція зумовлює підвищення жорсткості артеріальної стінки, що може призводити до розвитку серцево-судинних захворювань та ускладнень. Чисельні дослідження показали, що швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) є предиктором жорсткості артеріальних судин. Так, додавання до раціону приматів ресвератролу в дозі 240 мг двічі на день протягом 2 років запобігло збільшенню ШППХ, які вживали продукти, багаті на жири та цукор. Під час приймання ресвератролу також знижувався рівень маркерів перекисного окислення ліпідів та активність каспази-3.

Zern et al. у 2005 році оцінили вплив виноградних поліфенолів на показники ліпідного профілю, рівні запальних цитокінів та окислювальний стрес у 24 жінок у період передменопаузи та у 20 жінок у період після менопаузи, які приймали 36 г ліофілізованого виноградного порошку (LGP) або плацебо протягом 4 тижнів. LGP складався з 92% вуглеводів і був багатий на флавіни, антоціаніни, кверцетин, мірицетин, каемпферол і ресвератрол. За результатами, рівень тригліцеридів у плазмі зменшився на 15 і 6% у жінок перед і після менопаузи відповідно ($p<0,01$) після додавання LGP. Рівні ЛПНЩ і апов та Е ЛПНЩ у плазмі були нижчими при лікуванні LGP ($p<0,05$). До того ж активність холестерол-ефірного переносу білка була знижена приблизно на 15% при споживанні LGP ($p<0,05$). Не спостерігалось ніякого впливу на окислену частинку ЛПНЩ під час приймання LGP. Порошок LGP також знизив рівень фактора некрозу пухлини плазми (TNF- α) [42].

Дані міжнародних досліджень свідчать, що ресвератрол здатен підвищувати активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), має антиоксидантну та антиапоптичну властивості, що дозволяє зменшити ендотеліальну дисфункцію та захистити ендотелій судин від метаболічного стресу. Протизапальна дія ресвератролу та його здатність поглинати вільні радикали обмежує процеси перекисного окислення ліпідів і допомагає попередити розвиток та прогресування

атеросклерозу. Таким чином, згідно з результатами огляду ми бачимо, що лікування ресвератролом та поліфенолами винограду асоціюється зі зниженням рівня серцево-судинних маркерів, покращенням ліпідного профілю та показників АТ у хворих із серцево-судинною патологією (ІХС, АГ).

Наведена доказова клінічна база застосування ресвератролу та біологічно активних

компонентів вина та кісточок винограду демонструє позитивну динаміку використання цих компонентів у міжнародній кардіологічній практиці як для профілактики ССЗ у пацієнтів із порушенням ліпідного і вуглеводного обмінів, із надмірною масою тіла, ожирінням, метаболічним синдромом, так і в пацієнтів, які мають ССЗ, для підсилення ефекту стандартної базової терапії.

Список використаної літератури

1. Constant J. Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox // *Coron. Artery Dis.* — 1997.
2. Mezzano D. et al. Complementary effects of Mediterranean diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2001.
3. Catalgol B., Batirol S., Taga Y. and Kartal Ozer N. Resveratrol: French paradox revisited. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Genetic and Metabolic Diseases Research Center, Marmara University. — Istanbul, Turkey, 2012.
4. Cloutier D.L., Kandaswami C. Grape Seed Extract. *Encyclopedia of Dietary Supplements.* — 2005.
5. Kaerberlein M., McVey M., Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms // *Genes Dev.* — 1999. — Vol. 13. — P. 2570-2580.
6. Tissenbaum H.A., Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* — 2001. — Vol. 410. — P. 227-230.
7. Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L., Jamieson H.A., Lerin C. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet // *Nature.* — 2006. — Vol. 444. — P. 337-342.
8. Brasnyo P., Molnár G.A., Molnár M., Marky L. et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients // *Br. J. Nutr.* — 2011. — Vol. 106. — P. 383-389.
9. Bhatt J.K., Thomas S., Nanjan M.J. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus // *Nutr. Res.* — 2012. — Vol. 32. — P. 537-541.
10. Kumar B.J., Joghee N.M. Resveratrol supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open label, randomized controlled trial // *Int. Res. J. Pharm.* — 2013. — Vol. 4 (8). — P. 246-249.
11. Movahed A., Nabipour I., Lieben L.X., Thandapilly S.J., Yu L., Kalantarhormozi M., Rekabpour S.J., Netticadan T. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* — 2013.
12. Ashraf M.J., Baweja P. Obesity: the 'huge' problem in cardiovascular diseases // *Mol. Med.* — 2013. — Vol. 110. — P. 499-504.
13. Do G.M., Kwon E.Y., Kim H.J., Jeon S.M., Ha T.Y., Park T., Choi M.S. Long-term effects of resveratrol supplementation on suppression of atherogenic lesion formation and cholesterol synthesis in apo E-deficient mice // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2008. — Vol. 374. — P. 55-59.
14. Gocmen A.Y., Burgucu D., Gumuslu S. Effect of resveratrol on platelet activation in hypercholesterolemic rats: CD40-CD40L system as a potential target // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* — 2011. — Vol. 36. — P. 323-330.
15. Chen M.L., Yi L., Jin X., Liang X.Y., Zhou Y., Zhang T., Xie Q., Zhou X., Chang H., Fu Y.J., Zhu J.D., Zhang Q.Y., Mi M.T. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway // *Autophagy.* — 2013. — Vol. 9. — P. 2033-2045.
16. Zang M., Xu S., Maitland-Toolan K.A., Zuccollo A., Hou X., Jiang B., Wierzbicki M., Verbeuren T.J., Cohen R.A. Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice // *Diabetes.* — 2016. — Vol. 55. — P. 2180-2191.
17. Guo R., Liu B., Wang K., Zhou S., Li W., Xu Y. Resveratrol ameliorates diabetic vascular inflammation and macrophage infiltration in db/db mice by inhibiting the NF-kappaB pathway // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2014. — Vol. 11. — P. 92-102.
18. Crandall J.P., Oram V., Trandafirescu G., Reid M., Kishore P., Hawkins M., Cohen H.W., Barzilai N. Pilot study of resveratrol in older adults with impaired glucose tolerance // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 67. — P. 1307-1312.
19. Mendez Del Valle M., Gonzalez-Ortiz M., Martinez-Abundis E., Perez-Rubio K.G., Lizarraga-Valdez R. Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2014. — Vol. 12. — P. 497-501.
20. Chachay V.S., Macdonald G.A., Martin J.H., Whitehead J.P., O'Moore-Sullivan T.M., Lee P., Franklin M., Klein K., Taylor P.J., Ferguson M., Coombes J.S., Thomas G.P., Cowin G.J., Kirkpatrick C.M., Prins J.B., Hickman I.J. Resveratrol does not benefit patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014.
21. Dash S., Xiao C., Morgantini C., Szeto L., Lewis G.F. High-dose resveratrol treatment for 2 weeks inhibits intestinal and hepatic lipoprotein production in overweight/obese men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2013. — Vol. 33. — P. 2895-2901.
22. Sahebkar A. Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutr. Rev.* — 2013. — Vol. 71. — P. 822-835.
23. Tome-Carneiro J., Gonzalez M., Larrosa M., Garcia-Almagro F.J., Aviles-Plaza F., Parra S., Yanez-Gascon M.J., Ruiz-Ros J.A., Garcia-Conesa M.T., Tomas-Barberan F.A., Espin J.C. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2012. — Vol. 56. — P. 810-821.
24. Militaru C., Donoiu I., Craciun A., Scorei I.D., Bulearca A.M., Scorei R.I. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life // *Nutrition.* — 2013. — Vol. 29. — P. 178-183.
25. Magyar K., Halmasi R., Palfi A., Feher G., Czopf L., Fulop A., Battyany I., Sumegi B., Toth K., Szabados E. Cardioprotection by resveratrol: a human clinical trial in patients with stable coronary artery disease // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2012. — Vol. 50. — P. 179-187.
26. Wang H., Yang Y.J., Qian H.Y., Zhang Q., Xu H., Li J.J. Resveratrol in cardiovascular disease: what is known from current research? // *Heart Fail. Rev.* — 2012. — Vol. 17. — P. 437-448.
27. Zordoky B.N., Robertson I.M., Dyck J.R. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2015. — Vol. 1852 (6). — P. 1155-1177.
28. Rivera L., Morón R., Zarzuelo A., Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 77 (6). — P. 1053-1063.

29. Dolinsky V.W., Chakrabarti S., Pereira T.J. et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2013. — Vol. 1832 (10). — P. 1723-1733.
30. Liu Y., Ma W., Zhang P., He S., Huang D. Effect of resveratrol on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Nutr.* — 2014.
31. Sivaprakasapillai B. et al. Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome // *Metabolism.* — 2009. — 58 (12). — P. 1743-176. doi: 10.1016/j.metabol.2009.05.030. Epub. 2009 Jul. 15.
32. Clifton P.M. Effect of Grape Seed Extract and Quercetin on Cardiovascular and Endothelial Parameters in High-Risk Subjects // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2004. — P. 272-278.
33. Biesinger S. Efficacy of ProVexCV to reduce hypertension in individuals with metabolic syndrome. Master of Science in Nutrition College of Health University of Utah December 2011.
34. Draijer R., de Graaf Y., Slettenaar M., de Groot E. Consumption of a Polyphenol-Rich Grape-Wine Extract Lowers Ambulatory Blood Pressure in Mildly Hypertensive Subjects // *Nutrients.* — 2015. — 7 (5). — P. 3138-3153.
35. Wong R.H., Howe P.R., Buckley J.D., Coates A.M., Kunz I., Berry N.M. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in over-weight/obese individuals with mildly elevated blood pressure // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2011. — 21. — P. 851-856.
36. Tome-Carneiro J., Gonzalez M., Larrosa M., Yanez-Gascon M.J., Garcia-Almagro F.J., Ruiz-Ros J.A., Garcia-Conesa M.T., Tomas-Barberan F.A., Espin J.C. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* — 2012. — 110. — P. 356-363.
37. Razavi S.M., Gholamin S., Eskandari A., Mohsenian N., Ghorbanihaghjo A., Delazar A., Rashtchizadeh N., Keshtkar-Jahromi M., Argani H. Red grape seed extract improves lipid profiles and decreases oxidized low-density lipoprotein in patients with mild hyperlipidemia // *J. Med. Food.* — 2013. — Vol. 16. — P. 255-258.
38. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and Cardiovascular Diseases // *Nutrients.* — 2016. — 8 (5). — 250 p.
39. Faghihzadeh F., Adibi P., Rafiei R., Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Nutr. Res.* — 2014. — Vol. 34. — P. 837-843.
40. De Groote G.D., Van B.K., Deviere J., Van B.W., Mukaneza A., Amininejad L. Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects // *Ann. Nutr. Metab.* — 2012. — Vol. 61. — P. 15-24.
41. Heger A., Ferik F., Nersesyan A., Szekeres T., Kundi M., Wagner K.H., Haidinger G., Misik M., Knasmuller S. Intake of a resveratrol-containing dietary supplement has no impact on DNA stability in healthy subjects // *Mutat. Res.* — 2012. — Vol. 749. — P. 82-86.
42. Zern et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135 (8). — P. 1911-1917.
43. Timmers S., Konings E., Bilet L., Houtkooper R.H., van de Weijer T., Goossens G., 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 effect of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolist and metabolic profile in obese humans // *Cell Metabolism.* — 2011. — Vol. 14 (5). — P. 612-622.
44. Герасимчук Н.Н. Вазоактивный пул оксида азота у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / Н.Н. Герасимчук // *Кровообіг та гомеостаз.* — 2008. — № 3. — С. 21-26.
45. Беловол А.Н. Патофизиологические механизмы развития артериальной гипертензии на фоне ожирения / А.Н. Беловол, В.В. Школьник // *Науковий журнал МОЗ України.* — 2012. — № 1 (1). — С. 142-153.
46. Xia N., Förstermann U., Li H. Resveratrol and endothelial nitric oxide // *Molecules.* — 2014. — Vol. 19 (10). — P. 16102-21.

Надійшла до редакції 15.09.2017

COMPONENT EFFICACY OF RESVERASIN® NATURAL COMPLEX IN CARDIOLOGIC PRACTICE (INTERNATIONAL EVIDENCE BASE REVIEW)

S. Kushnir

Abstract

This article explains clinical effects of resveratrol and biologically active substances contained in vine and grape seeds available in the Ukrainian market as Resverasin® natural complex in patients with cardiovascular diseases according to international literature data. The available evidence base has demonstrated positive dynamics of these components used in international practice for prevention of cardiovascular diseases in patients with lipid and carbohydrate exchange impairments and in overweight, obese, metabolic syndrome and cardiovascular disease patients as additional therapy to increase efficacy of the standard therapy.

Keywords: clinical effects, resveratrol, Resverasin®.