

# Ресвератрол: капсулы вместо вина

Д.М.Аронов

ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ

**Резюме.** В обзорной статье представлены сведения о кардиопротективной роли вина, особенно красного. Установлено, что его воздействие обусловлено наличием в вине особой группы полифенолов, главным из которых является ресвератрол. Он увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и тем самым оказывает антиатерогенный эффект. Кроме того, ресвератрол подавляет оксидативный стресс, асептическое воспаление, улучшает эндотелиальную функцию.

**Ключевые слова:** алкоголь, вино, кверцетин, ресвератрол, кардиопротективное действие.

## Resveratrol: capsules instead of wine

D.M.Aronov

State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

**Summary.** The review presents information on the cardioprotective role of wine, red wine in particular. Its effect has been ascertained to be due to that wine contains a special group of polyphenol, the major flavonoid of which is resveratrol. It increases the level of high-density lipoprotein cholesterol and thus exerts an antiatherogenic effect. Moreover, resveratrol inhibits oxidative stress and aseptic inflammation and improves endothelial function.

**Key words:** alcohol, wine, quercetin, resveratrol, cardioprotective activity.

### Сведения об авторе

**Аронов Давид Меерович** – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: aronovdm@mail.ru

Алкоголь – головная боль всех народов во все времена, начиная с нашего общего предка Ноя. Алкоголь – причина несчастий, бед и даже вырождения некоторых народов. Но с некоторых пор стало известно, что алкоголь может приносить существеннейшую пользу здоровью человека и целых народов. На рис. 1 представлены сведения о динамике смертности некоторых стран Европы за последние три десятилетия XX в.

Из рис. 1 видно, что в 70-е годы в США, Финляндии, Англии и даже в благодатной Австрии смертность от коронарной болезни сердца была в 4–5 раз выше, чем во Франции. Правительству и населению большинства стран Западной Европы и США пришлось предпринять невероятные усилия в общенациональном масштабе, чтобы добиться снижения сверхсмертности. В то же время во Франции была самая низкая смертность, и ее кривая практически выглядела как прямая линия на низжайшем уровне.

В чем же причина столь удивительного везения французов? Оказалось – в вине! Еще с начальных времен Фремингемского исследования [1] стало известно разнонаправленное влияние алкоголя на коронарную смертность в зависимости от его количества.

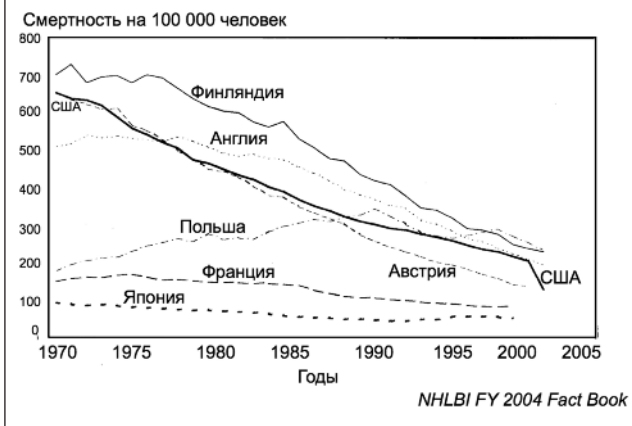
Проспективное когортное исследование [1] показало, что относительный риск коронарной смертности снижался на 30% у употреблявших умеренное количество алкоголя независимо от пола, расы и группы риска (включая больных с инсулинзависимым сахарным диабетом). В то же время у лиц, вообще не употребляющих алкоголь, смертность от ишемической болезни сердца повышается, а у злоупотребляющих им она возрастает значительно [2]. Установлено также, что лучший эффект наблюдается при потреблении вина, нежели пива или спиртных напитков [3].

M.Gronback и соавт. (2000 г.) при наблюдении популяции из 13 тыс. датчан, употребляющих различные алкогольные напитки, установили, что имеется обратная корреляция между потреблением алкоголя и коронарным риском [4].

Несмотря на общеизвестную зависимость смертности от употребления избыточного количества насыщенных жирных кислот, эпидемиологические данные указывают на низкую (40%) коронарную смертность у жителей Франции, хотя потребление ими животных жиров не отличается от данных скандинавских стран с высокой коронарной смертностью. Первоначально считалось, что у жителей Франции под влиянием высокого потребления сухого вина повышается концентрация ХС ЛВП, что должно было способствовать профилактике коронарного атеросклероза. Но эпидемиологические данные по уровню ХС ЛВП показали, что различий по этому параметру в европейских странах не имеется. Ревизия предыдущих представлений о защитной роли вина в низкой смертности в конечном счете привела к пониманию того, что коронарная смертность во Франции снижена не за счет антиатерогенного эффекта, а за счет антитромботического влияния вина. Так зародился и утвердился феномен «французский парадокс». И действительно, было установлено, что у французов агрегационная способность тромбоцитов значительно ниже, чем у жителей скандинавских стран [5].

Вино содержит полифенольные и нефлаваноидные субстанции. Флаваноиды являются полифенолами, содержащими антоцианины. Среди первых наиболее изученным является ресвератрол, а среди вторых – кверцетин. Обе эти субстанции играют кардиопротективную роль, выражающуюся в том, что

**Рис. 1. Смертность от коронарной болезни сердца у мужчин 35–74 лет в различных странах за 1970–2002 гг.**



употребление вина, особенно красного, приводит к снижению смертности от ишемической болезни сердца [6]. Они содержатся во многих фруктах, растениях, в красном вине, ягодах (винограде, клюкве, чернике, голубике), в арахисе, в цветах лилии, орхидеи, белого морозника (чемерица), в листьях эвкалипта, в хвое шотландской сосны, ели. Впервые ресвератрол был извлечен из сухих корней *Poligonum cuspidatum*, распространенного в Китае и Японии, где широко применяется в традиционной медицине [7]. Его употребляют при грибковых заболеваниях, воспалении кожи, при печеночных и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

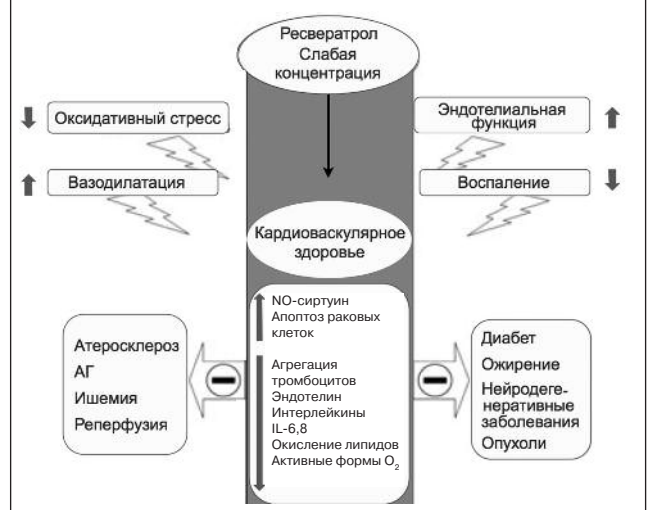
На рис. 2 представлены механизмы положительного влияния основного фенольного соединения вина – ресвератрола.

Из рис. 2 видно, что превентивный эффект ресвератрола обусловлен его разнообразными свойствами. Он обеспечивает защиту основных компонентов клеток от разрушительного воздействия свободных радикалов за счет 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. Этот механизм увеличивает время жизни клеток и замедляет их раннее старение. Но самое главное заключается в его клинических эффектах. Ресвератрол уменьшает риск тромбообразования, атерогенеза, гипертензии и даже рака. Все это делает ресвератрол ценным пищевым ингредиентом для снижения риска развития сердечно-сосудистых и иных заболеваний.

К настоящему времени установлено, что ресвератрол блокирует перекисное окисление липидов, увеличивает концентрацию ХС ЛВП в крови, вызывает вазодилатацию, в основном через улучшение функции эндотелия, усиливая синтез NO. Он ингибирует выработку эндотелина, модифицирует ангиогенез, обладает антиатеросклеротическим, антиагрегационным эффектом.

Наибольшее количество флаваноидов обнаружено в красных винах. Именно им приписывается антиатерогенная роль, нежели другим основным частям вина (спирт, сахар, иные субстанции флаваноидов). При кормлении кроликов с эксперимен-

**Рис. 2. Влияние ресвератрола на сердечно-сосудистую систему и общее здоровье [7].**



тальным атеросклерозом спиртом, пивом, белым или красным вином в сравнении с водой было обнаружено, что относительный риск развития атеросклероза равнялся 75, 83, 67 и 40% соответственно [8]. Низкая смертность у французов от коронарного атеросклероза объясняется тем, что они употребляют вино, содержащее полифенолы и флаваноиды. Кардиопротективное действие вина было подтверждено не только в опытах на животных, но и в клинических исследованиях. Кроме того, выявлено другой механизм антиатерогенного действия вина. Оно стимулирует ферментную систему параоксоназы-1 (ПОН-1). Этот фермент подавляет и/или предупреждает перекисное окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП), как это было установлено группой исследователей из лаборатории по изучению липидов (Washington, США) и Национального института по изучению проблем алкоголизма (Bethesda, США) [8]. Авторами установлено, что субстанцией, способствующей ингибированию перекисного окисления ЛНП на генном уровне, является флаваноид кверцетин. На генном уровне он стимулирует выработку ПОН-1 и тем самым блокирует перекисное окисление нативных ЛНП и проатерогенный эффект уже окисленных. Причем этот эффект, по данным указанных авторов, присущ также этанолу в умеренных количествах, т.е. обоим компонентам красного вина. При определении количества этанола или вина в качестве кардиопротективных доз авторы указывают малое или умеренное количество алкогольных напитков.

Становится понятным, почему малые или умеренные дозы чистого этанола, лишенного флаваноидов, также обладают кардиопротективным, но менее выраженным эффектом. Вино комбинирует в себе антиатерогенные эффекты этанола (в малых дозах) и естественных антиоксидантов ресвератрола и кверцетина. Феномен снижения числа инфарктов миокарда и коронарной смертности отмечается, кроме Франции, в ряде других стран, где население привычно потребляет вино.

Вызывают интерес результаты изучения абсорбции и биодоступности ресвератрола у людей при приеме внутрь. Произведено фармакокинетическое исследование препарата у 6 добровольцев. С14-ме-

ченный препарат вводился им внутривенно и per os. При приеме внутрь абсорбировалось 70% препарата. Пик концентрации препарата и его метаболитов достигал  $491 \pm 9$  нг/мл (около 2 микромоляр), а период его полураспада был равен  $9,2 \pm 0,06$  ч. Однако в плазме выявлялось менее 5 нг/мл ресвератрола. Большая его часть обнаруживалась в моче. При жидкостной хроматографии/масс-спектрографии были идентифицированы 3 метаболита: его сульфат, глюкуроновая кислота и фенольная группа. Особенно интересным было обнаружение препарата и его метаболитов в эпителиальных клетках кишечника, видимо, вследствие усвоения препарата микрофлорой кишечника. Авторы считают, что ресвератрол имеет высокую абсорбцию, но низкую биоусвояемость, компенсирующуюся тем, что он аккумулируется в эпителиальных клетках и этим способствует терапевтическому эффекту [9].

Выявлены некоторые различия между мужчинами и женщинами в степени снижения под влиянием флаваноидов коронарного риска. У финских женщин 4-й терцили (высокое потребление с пищей флаваноидов) по сравнению с женщинами 1-й терцили (малое потребление флаваноидов), наблюдавшихся в течение 5 лет, относительный риск развития общей и коронарной смертности был равен 0,69 и 0,54 соответственно, т.е. риск общей смертности снижался на 31%, коронарной – на 46%. У мужчин эти цифры были относительно меньше. Предупреждение общей смертности достигало 24%, а коронарной – 22%. Следует напомнить, что в исследовании (n=5133) была произведена стандартизация по многим антропометрическим и медицинским показате-

лям [10]. Установлено, что экстракт винограда оказывает благоприятный эффект на окисление липидов также у злостных курильщиков [8].

Способность ресвератрола влиять положительно на миокардиальную перфузию изучена на модели экспериментальной ишемии сердца у лабораторных свинок с алиментарно вызванным коронарным атеросклерозом [11]. Наблюдали 3 группы животных: контрольной группы (7 свинок на обычном корме); 7 свинок, кормившихся диетой с высоким содержанием ХС (2-я группа); и 7 свинок с такой же диетой, получавших ресвератрол в дозе 100 мг на 1 кг массы тела в день. Спустя 4 нед от начала эксперимента на левую нисходящую артерию сердца накладывался констриктор. Через 7 нед у животных всех 3 групп изучалось содержание ХС крови, они подвергались магнитно-резонансной томографии и коронарной ангиографии и забивались. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у всех групп животных была одинаковой. Свинок 2-й группы (кормившиеся холестеринной диетой) по сравнению с контрольной и 3-й группами (ХС + ресвератрол) отличались наличием в нижнебоковой зоне выраженной региональной дисфункции. У кроликов, получавших ресвератрол, подобные изменения отсутствовали.

При коронарной ангиографии передней нисходящей артерии у животных всех 3 групп был обнаружен 99% стеноз, но у свинок, получавших ресвератрол, был обнаружен хороший кровоток через коллатерали.

При изучении микроваскулярного кровотока в миокарде под воздействием Р-субстанции в 2 группах (контрольной и с ХС-диетой, вызывающей эндотелий-зависимую вазодилатацию) он был существенно сни-

# Трансверол®

## транс-ресвератрол и кверцетин

Профилактика для сердца, спокойствие для души



- при ишемиях снижает риск гибели клеток, в том числе кардиомиоцитов
- восстанавливает эндотелий сосудистой стенки
- предотвращает прогрессирование атеросклероза
- улучшает реологические свойства крови
- нормализует артериальное давление



**ЭКОМИР®**  
www.ekomir.ru

Отпускается в аптеках без рецепта врача  
Нелекарственный препарат Перед применением изучите инструкцию

звонок по РФ бесплатный  
**8 800 200 8000**

жен. В группе свинок, получавших ресвератрол, кровоток сохранялся на доэкспериментальном уровне.

При электрической стимуляции ЧСС до 150 уд./мин коронарный кровоток был самым высоким у животных 3-й группы (в 2,8 раза), низким – у животных 2-й группы. При изучении экспрессии протеинов, участвующих в ангиогенезе, установлено усиление их экспрессии у свинок 3-й группы. По сравнению со 2-й группой в 3-й группе были установлены следующие различия по исследуемым параметрам: VEGF,  $p < 0,002$ ; pNOS,  $p < 0,02$ ; NFkB,  $p < 0,004$ ; pAkt,  $p < 0,001$ .

Таким образом, этот многоплановый эксперимент дает серьезные основания утверждать, что, по крайней мере, в экспериментальных исследованиях ресвератрол проявляет многогранные кардиопротективные свойства.

Необходимо добавить, что имеется достаточно других экспериментальных данных, подтверждающих выявленные эффекты ресвератрола [11].

Известно, что 20% сосудистых осложнений у больных ССЗ высокого риска обусловлены резистентностью к ацетилсалициловой кислоте. Авторы решили проверить, может ли ресвератрол предупреждать резистентность к ацетилсалициловой кислоте, поскольку он обладает кардиопротективным действием. Плазма крови с высоким содержанием тромбоцитов у аспириновосприимчивых и аспирирезистентных больных подвергалась воздействию аденозина дифосфата, коллагена, эпинефрина (адреналина) в присутствии или отсутствии в плазме ресвератрола (10 моль/л). Опыты позволили установить, что ресвератрол ингибирует у аспирирезистентных больных агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном и адренолином [12]. Безусловно, этот факт еще более усиливает привлекательность ресвератрола в качестве кардиопротективного средства.

Интенсивно изучается влияние вина на агрегацию тромбоцитов и в целом на гемостаз. Умеренное употребление вина уменьшает агрегационную способность.

Все это вместе взятое определяет характер и степень кардиопротективного действия ресвератрола.

К сожалению, к настоящему времени литература, посвященная ресвератролу и кверцетину, связана преимущественно с результатами экспериментальных исследований. Клинические эффекты препарата пока еще находятся в начале пути. Представляем некоторые из них.

Тридцать четыре больных, страдающих метаболическим синдромом, с помощью рандомизации были включены в 2 группы – А и В. В группе А больные получали ресвератрол в течение 3 мес, далее наблюдались в продолжение еще 3 мес. Больные группы В получали препарат в период между 3 и 6-м мес. Больные получали одинаковое лечение по поводу сахарного диабета (СД), гипертонии и дислипидемии. Больным производилась проба с окклюзией плечевой артерии с последующим изучением эндотелиальной вазодилатации.

У больных группы А через 3 мес после приема ресвератрола обнаружена выраженная вазодилатация, свидетельствующая об улучшении эндотелиальной функции. После прекращения приема препарата через 3 мес результаты пробы вернулись к исходному уровню.

У больных группы В после первых 3 мес (без препарата) результаты исходной и повторной пробы достоверно не различались. Это, кстати, указывало на воспроизводимость результатов. Но через 3 мес приема ресвератрола эндотелий-зависимая вазодилатация достоверно возросла. Таким образом, получены сведения о благоприятном эффекте препарата у лиц с метаболическим синдромом [13].

Ресвератрол влияет благоприятно на ряд так называемых новых факторов риска коронарного атеросклероза. Как показывают экспериментальные исследования, он преимущественно воздействует на оксидативный стресс, асептическое воспаление, эндотелиальную дисфункцию и тем самым проявляет себя как активное кардиопротективное средство [7].

В эксперименте на крысах ресвератрол потенцировал ингибирование симвастатином пролиферации интерстициальных клеток в дозависимой манере, что имеет дополнительное значение в антиатерогенном эффекте статинов [14].

Известно, что металлопротеиназы в атероматозной бляшке являются главной причиной деградации ее фиброзной оболочки, вследствие чего в нестабильной бляшке разрывается покрывка, и тромбогенные субстанции бляшки, попадая в кровоток, инициируют острый сосудистый синдром (коронарных, мозговых и реже других артерий). Установлено, что полифенолы вина ингибируют этот процесс и тем самым предотвращают нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда, инсульт. Этот феномен был выявлен в экспериментальных условиях при активации матричной металлопротеиназы-2 с помощью тромбина [15]. Полифенолы, содержащиеся в вине, подавляют синтез простаноидов из арахидоновой кислоты. Активность тромбоцитов подавляется окисью азота, синтез которого стимулируется ресвератролом [16]. Установлено, что у потребляющих вино снижено содержание фибриногена и повышена фибринолитическая активность крови, видимо, за счет активации плазминогена [17].

В опытах с крысами, получавшими красное вино, установлено, что ресвератрол уменьшает адгезивность моноцитов к активированному эндотелию через подавление экспрессии Р-селектина [18]. Это действие имеет отношение не только к ранним стадиям развития атеросклероза, но и к последующим процессам атеротромбоза.

В еще одном исследовании этих же авторов другие ингредиенты красного вина (кахетин, эпикахетин, рутин) не влияли на экспрессию тканевого фактора. Кверцетин же подавлял ее на 8% [19].

Большое значение в понимании антиагрегационного эффекта ресвератрола имеет следующее исследование. В условиях *in vitro* ресвератрол изучался как антиагрегант при искусственной гипергомоцистеинемии с использованием тромбина как активатора тромбоцитов. При инкубации тромбоцитов с указанными субстратами наблюдался активный процесс генерации супероксидного радикала  $O_2^-$ . При добавлении ресвератрола генерация отрицательно заряженных радикалов кислорода подавлялась и оксидативный стресс прерывался. Так, было доказано, что ресвератрол не только выступает антиагрегантом при стимуляции этого процесса тромбином, но и при двойном эффекте, стимулирующем тромбоциты с помощью тромбина и гипергомоцистеинемии [20].

В ГНИЦ профилактической медицины была выполнена работа по изучению влияния сухого красного вина на липидный спектр крови у фактически здоровых мужчин 40–59 лет [21, 22]. В течение первых 8 нед исследуемые лица потребляли вино из расчета 0,3 г этанола на 1 кг массы тела (приблизительно один бокал вина в день). В последующие 8 нед им давали красный виноградный сок в количестве, эквивалентном потребляемому вину по содержанию биофлавоноидов и калорийности. За первые 8 нед эксперимента (употребление вина) произошло снижение концентрации общего ХС и ХС ЛНПН на 7–14%. В то же время у лиц с ХС ЛВП менее 50 мг/дл наблюдалось достоверное увеличение концентрации ХС ЛВП, апо АI и АII, чего не наблюдалось у лиц с исходно повышенным уровнем ХС ЛНП. После замены вина на виноградный сок уровень апо АI возвращался к исходному значению. Анализ показал, что после замены вина на виноградный сок произошло снижение концентрации фосфолипидов (ФЛ) и снижение отношения ХС/ФЛ и концентрации свободного ХС. Авторы исследовали также реакцию на вино и виноградный сок со стороны факторов акцепции ХС и его обратного транспорта. У лиц с низким уровнем ХС ЛВП после потребления алкоголя увеличивалась активность лецитинхолестеринацилтрансферазы, а у лиц с его исходно высоким уровнем значительно снижалась активность белка – переносчика эфиров ХС. Это свидетельствовало о том, что сухое красное вино повышало антиатерогенность липопротеинового спектра сыворотки крови, обеспечивая более эффективный отток избытка ХС из периферических клеток и дальнейший транспорт к апо-В-содержащим липопротеинам. Степень воздействия алкоголя на обратный транспорт ХС зависела от исходного уровня ХС ЛНП [21, 22].

Постулируется, что концентрация ресвератрола в крови человека должна равняться 5 микромоляр/л. Дневная доза препарата находится в пределах 200–400 мг. Эта доза способна оказать кардиопротективный эффект и помочь при воспалительных заболеваниях, метаболическом синдроме, СД, старении. Допускается, что для профилактики онкозаболеваний указанная доза недостаточна, требуется дальнейшее исследование для уточнения дозировки препарата [23].

Ресвератрол в малых и больших дозах оказывает противоположно направленное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

В малых дозах он предупреждает преждевременный апоптоз, усиливает экспрессию белков ишемизированных клеток, улучшает постишемическую выживаемость миокарда, уменьшает площадь некроза миокарда при экспериментальном инфаркте и приводит к стабилизации окислительно-восстановительного потенциала. В больших дозах он стимулирует апоптоз здоровых и раковых клеток, подавляет функциональную способность сердца, блокирует клеточную пролиферацию, замедляет заживление ран, рост эндотелиальных клеток и ангиогенез в здоровой ткани [24].

Таким образом, ресвератрол может оказывать как кардиопротективное, так и патогенное воздействие на здоровые миокардиальные клетки в зависимости от дозы.

Изучена токсичность ресвератрола у различных животных при назначении им возрастающих доз

препарата [25]. Исследуемые крысы в течение 90 дней получали препарат в дозе 0, 200, 400 или 1000 мг в день в капсулах. Собаки получали его по 0, 200, 600 и 1200 мг в день. Клинические, гематологические, офтальмологические, нейротоксические наблюдения, взвешивание, визуальный осмотр органов не выявили никаких признаков биотоксичности. При гистологическом исследовании у крыс, получавших большие дозы препарата, уменьшались случаи кардиопатии. У собак не было признаков токсичности. В зависимости от изменения массы тела животных авторы установили переносимый порог дозировки препарата у экспериментальных животных: у крыс она равнялась 200 мг/кг, у собак – 500 мг/кг [25].

При исследовании добровольцев, которым назначали возрастающие дозы препарата, отмечена лишь преходящая головная боль (2,5%). Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось [26].

Как явствует из данного обзора, ресвератрол действительно является достаточно важным лекарственным средством. В качестве кардиопротективного и антиатерогенного препарата он может быть рекомендован как рациональная пищевая добавка, употребляемая в контексте здорового питания. Он же может быть рекомендован и для усиления терапевтических эффектов средств, направленных на предупреждение и лечение атеротромботических осложнений.

Компания «Экомир» зарегистрировала в Российской Федерации капсулы трансресвератрола и кверцетина под названием «Трансверол». Препарат прошел клиническое исследование в одной из известных клиник Москвы. Материал исследования готовится к публикации.

#### Литература

1. Kannel WB, Ellison RC. Alcohol and coronary heart disease: the evidence for a protective effect. *Clin Chim Acta* 1996; 246: 59–76.
2. Rimm EB, Giovannucci EL, Willet WC et al. Protective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991; 338: 464–8.
3. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits. *Br Med J* 1996; 312: 731–6.
4. Gronbaek M, Tjonneland A, Jobansen D et al. Type of alcohol and drinking pattern in 56 970 Danish men and women. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 174–6.
5. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339 (8808): 1523–6.
6. Vidavalur R, Otani H et al. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11 (3): 217–25.
7. Petrovskiy G, Narasimman G, Dipak KD. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann NY Acad Sci* 1215 (2011) 22–23/NY Academy of Sciences.
8. Laksbman R, Mamatba G, Moakai G et al. Is alcohol beneficial or harmful for cardioprotection? *Genes Nutr* 2010; 5 (2): 111–20.
9. Walle T, Hsieh F, DeLegge M et al. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *DMD* 2004; 32 (12): 1377–82.
10. Krekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ* 1996; 24; 312 (7029): 478–81.
11. Robich MP, Pobert M, Osipov MD et al. Resveratrol improves myocardial perfusion in a Swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2010; 122: 142–9.
12. Stef G, Csiszar A, Lerea K et al. Resveratrol inhibition of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance. *J Cardiovascular Pharmacol* 2006; 48 (2): 1–5.
13. 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): 842–7.
14. Wong DH, Villanueva JA et al. Resveratrol inhibits the mevalonate pathway and potentiates the antiproliferative effects of simvastatin in

rat theca-interstitial. *Fertil Steril* 2011; 96 (5): 1252-8. EPUB 2011 Sep. 9.

15. Oak M-H, Jasser RL, Bedoui MS et al. Red wine polyphenolic compounds strongly inhibit pro-matrix metalloproteinase-2 expression and its activation in response to thrombin via direct inhibition of membrane type 1-matrix metalloproteinase in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004; 110: 1861-7.

16. Ruf JC. Alcohol wine and platelet function. *Biol Res* 2004; 37: 209-15.

17. Rimm EB, Williams P, Fosher K et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523-8.

18. Pendurthi U, Vijaya L, Rao M. Resveratrol suppresses agonist-induced monocyte adhesion to cultured human endothelial cells. *Thrombosis Research* 2002; 106: 243-8.

19. Pendurthi U, Vijaya L, Rao M. Effect of wine phenolics and stilbene analogues on tissue factor expression in endothelial cells. *Thrombosis Research* 2002; 106: 205-11.

20. Malinowska J, Olas B. Response of blood platelets to resveratrol during a model of hyperhomocysteinemia. *Platelets* 2011; 22 (4): 277-83.

21. Перова Н.В., Бубнова М.Г., Озерова И.Н. и др. Как влияет ежедневное употребление малых доз алкоголя на систему транспорта холестерина. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 5: 23-8.

22. Сердюк А.П., Метельская В.А., Озерова И.Н. и др. Влияние алкоголя на основные этапы обратного транспорта холестерина. *Биохимия.* 2000; 65 (11): 1551-7.

23. Woocock DJ, Faust GE, Patel KR et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (6): 1246-52.

24. Mukherjee S, Dudley JL, Das DK. Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. *Dose Response* 2010; 8 (4): 478-500.

25. Johnson WD, Morrissey RL, Osborne AL et al. Subchronic oral toxicity and cardiovascular safety pharmacology studies of resveratrol, a naturally occurring polyphenol with cancer preventive activity. *Food Chem Toxicol* 2011; 49 (12): 3319-27.

26. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcao A et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: s7-15.