

Научная статья

УДК 616-092.9

DOI:

## РЕСВЕРАТРОЛ: МЕТАБОЛИЗМ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Цейликман Вадим Эдуардович<sup>1</sup>, Шатилов Владислав Андреевич<sup>2</sup>, Жуков Максим Сергеевич<sup>3</sup>, Патрикян Георгий Нерсесович<sup>4</sup>, Хайбулин Тимур Линарович<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, vadimed@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6430-030X.

<sup>2</sup>Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, vlad.shatilov.2018@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9405-0348.

<sup>3</sup>Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, whitebug23@mail.ru, ORCID: 0009-0000-6347-6370.

<sup>4</sup>Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, georgiy.patrikyan@gmail.com, ORCID: 0009-0009-9059-3156.

<sup>5</sup>Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, tnmyp2001@yandex.ru, ORCID: 0009-0006-4851-1813.

**Аннотация.** Ресвератрол, природное соединение из класса стильбенов, содержащееся в винограде, ягодах и других растениях, привлекает значительный научный интерес благодаря широкому спектру заявленных полезных свойств, включая антиоксидантную, противовоспалительную, антивозрастную и кардиопротекторную активность. Данный обзор обобщает современные знания о ресвератроле, исследуя его сложную фармакокинетику — характеризующуюся высоким всасыванием, но низкой биодоступностью при пероральном приёме из-за интенсивного пресистемного метаболизма — и его многообразные механизмы действия. Подробно описана активация ключевых сигнальных путей, таких как SIRT1, AMPK, Nrf2 и PGC-1 $\alpha$ , которые опосредуют его влияние на митохондриальный биогенез, антиоксидантную защиту и метаболический гомеостаз. Особое внимание уделено ключевой роли микробиоты кишечника в метаболизме ресвератрола до активных производных, таких как дигидроресвератрол и луналарин, которые вносят существенный вклад в его биологические эффекты и модулируют состояние желудочно-кишечного тракта. Парадоксально, но в обзоре также рассматриваются потенциальные неблагоприятные эффекты соединения, изучается, как его окисление до реакционноспособной хинонной формы может приводить к про-оксидантным эффектам, генотоксичности, нарушению клеточной сигнализации и эндокринным нарушениям. Этот всесторонний анализ подчеркивает двойственную природу ресвератрола, выделяя как его терапевтический потенциал, так и зависящие от дозы риски, которые необходимо учитывать для его будущего применения в питании и медицине.

**Ключевые слова:** ресвератрол, метаболиты, микробиота, метаболические пути, молекулярные механизмы действия, о-хинон

**Для цитирования:** Цейликман В. Э., Шатилов В. А., Жуков М. С., Патрикян Г. Н., Хайбулин Т. Л. Ресвератрол: метаболизм, биологические механизмы и возможные побочные эффекты // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2025. № 3 (31). С. 71–90. DOI: .

Original article

## RESVERATROL: METABOLISM, BIOLOGICAL MECHANISMS, AND POSSIBLE SIDE EFFECTS

Vadim E. Tseilikman<sup>1</sup>, Vladislav A. Shatilov<sup>2</sup>, Maxim S. Zhukov<sup>3</sup>, Georgiy N. Patrikyan<sup>4</sup>, Timur L. Khaibulin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, vadimed@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6430-030X

<sup>2</sup>Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, vlad.shatilov.2018@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9405-0348

<sup>3</sup>Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, whitebug23@mail.ru, ORCID: 0009-0000-6347-6370

<sup>4</sup>Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, georgiy.patrikyan@gmail.com, ORCID: 0009-0009-9059-3156

<sup>5</sup>Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, tnmyp2001@yandex.ru, ORCID: 0009-0006-4851-1813

**Abstract.** Resveratrol, a natural stilbenoid found in grapes, berries, and other plants, has attracted significant scientific interest due to its broad spectrum of reported health benefits, including antioxidant, anti-inflammatory, anti-aging, and cardioprotective properties. This review synthesizes current knowledge on resveratrol, exploring its complex pharmacokinetics — characterized by high absorption but low oral bioavailability resulting from extensive presystemic metabolism—and its multifaceted mechanisms of action. We detail the activation of key signaling pathways such as SIRT1, AMPK, Nrf2, and PGC-1 $\alpha$ , which mediate its effects on mitochondrial biogenesis, antioxidant defense, and metabolic homeostasis. A special focus is placed on the crucial role of gut microbiota in metabolizing resveratrol into active derivatives like dihydroresveratrol and lunularin, which contribute significantly to its biological effects and modulate gut health. Paradoxically, the review also addresses the compound's potential adverse effects, examining how its oxidation into a reactive quinone form can lead to pro-oxidant effects, genotoxicity, disruption of cellular signaling, and endocrine disruption. This comprehensive analysis underscores the dual nature of resveratrol, highlighting both its therapeutic potential and the dose-dependent risks that must be considered for its future application in nutrition and medicine.

**Keywords:** Resveratrol, metabolites, microbiota, metabolic pathways, molecular mechanisms of action, o-quinone

**For citation:** Tseilikman VE, Shatilov VA, Zhukov MS, Patrikyan GN, Khaibulin TL. Resveratrol: metabolism, biological mechanisms, and potential side effects. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare.* 2025;(3(31):71-90. (In Russ.). DOI:

**Введение.** Ресвератрол, природный фитоалексин, впервые выделенный в 1940-х годах, представляет собой стильбеноид, синтезируемый растениями в ответ на стрессовые воздействия, такие как грибковая инфекция или ультрафиолетовое облучение. Польза ресвератрола для здоровья впервые была отмечена в начале 1990-х годов с тех пор ресвератролу были приписаны многочисленные фармакологические свойства, включая антиоксидантные, противовоспалительные, противоопухолевые, кардио- и нейропротекторные. Однако его применение затруднено из-за низкой биодоступности нативного соединения. Это связано с интенсивным пресистемным метаболизмом, в ходе которого в энтероцитах и печени образуются конъюгированные производные — глюкурониды и сульфаты. Эти метаболиты, а также новые биологически активные соединения, такие как дигидроресвератрол и лулуларин, образующиеся под действием микробиоты кишечника, во многом опосредуют конечные эффекты ресвератрола. Более того, микробиота не только метаболизирует ресвератрол, но и сама становится мишенью для его действия, что проявляется в улучшении состава микробного сообщества и укреплении кишечного барьера. Механизмы положительного воздействия ресвератрола сложны и включают активацию ключевых клеточных путей: SIRT1, AMPK, Nrf2 и PGC-1 $\alpha$ , что ведет к усилению митохондриального биогенеза, антиоксидантной защиты и подавлению воспаления. В то же время, при высоких концентрациях ресвератрол демонстрирует способность окисляться до высокореактивного хинона. Эта форма инициирует каскад негативных эффектов, вклю-

чая про-оксидантную активность, ковалентную модификацию белков, митохондриальную дисфункцию, генотоксичность и эндокринные нарушения. Таким образом, ресвератрол представляет собой соединение с выраженным дуализмом действия, где его конечный эффект зависит от множества факторов. Цель данного обзора — интегрировать разрозненные данные о фармакокинетике, механизмах действия, роли микробиоты и потенциальных рисках ресвератрола, чтобы предоставить целостное представление о его потенциале и ограничениях как объекта для нутрицевтического и терапевтического применения.

**Адсорбция и метаболизм.** Концентрации ресвератрола для обычных пищевых продуктов: арахис, оставшийся от оболочек семян содержит до 0,29 мг / л; в различных розовых винах 0,03-0,14 мг / г; так же он может быть извлечен из красного винограда приблизительно 92-1604 мг / кг; содержание в красных винах колеблется в пределах 0,361–1,972 мг / л; в кожице томатов 19 мг / г; концентрация в пиве колеблется в пределах 1,34–77,0 мг / л; в темный шоколаде 350 мг / кг; молочном шоколаде 100 мг / кг; чае Итадори 68 мг / 100 мл; в белых винах 0-1,089 мг / л; может быть выделен из белого винограда 59-1759 мг / кг и яблок 400 мг / кг свежего веса [1].

Исследование показало наличие ресвератрола в темпе, индонезийском блюде из ферментированных соевых бобов. В ходе исследования из темпе было извлечено 65,15 % ресвератрола, а из оболочки соевых бобов — 55,35 %. Кроме того, исследование показало, что ферментация соевых бобов при производстве темпе, вызванная присутствием

типичных ферментирующих бактерий, приводит к повышению уровня транс-ресвератрола [2].

Значительное накопление транс-ресвератрола наблюдалось после обрезки побегов виноградной лозы, при этом максимальное увеличение составило 181 раз на 70-й день. Значительное увеличение содержания транс-ресвератрола в образцах побегов винограда можно объяснить действием структурных генов *PAL*, *CHH*, *ACL* и *STS*, которые контролируют выработку транс-ресвератрола. Считается, что транс-форма накапливается до тех пор, пока ткани не высохнут, поскольку живые ткани растений могут воспринимать процесс высыхания во время хранения как сигнал о стрессе, что приводит к выработке ресвератрола [3].

Низкомолекулярные стильбены, такие как ресвератрол, преимущественно транспортируются в толстый кишечник, хотя небольшая часть полифенолов, содержащихся в пище, всасывается в тонком кишечнике. В процессе метаболизма сульфаты, глюкурониды и другие конъюгированные формы ресвератрола выводятся из кишечника с помощью белка-переносчика, устойчивого к раку молочной железы (BCRP). Сообщалось, что они могут попадать в просвет кишечника через белок множественной лекарственной устойчивости 2 (MRP2) на апикальной мембране и проникать в системный кровоток через MRP3 на базолатеральной мембране. Значительная часть принятого внутрь ресвератрола (примерно 70–75 %) подвергается метаболизму в кишечнике и микробиотой кишечника, при этом 25 % выводится без всасывания, и только 1–8 % попадает в кровоток. Неметаболизированный ресвератрол трудно обнаружить в плазме крови. По приблизительным оценкам, пиковые концентрации менее 10 нг/мл наблюдались в течение 0,5–2 часов после перорального приема.

Биодоступность ресвератрола значительно снижается при его приеме в пищу, особенно в контексте высокожировой диеты. Натуральные компоненты винограда, в составе которых присутствует ресвератрол, демонстрируют превосходство в усвоении над таблетированными формами, что свидетельствует о роли пищевой матрицы в оптимизации абсорбции [4].

Было обнаружено, что ресвератрол в таблетированной форме значительно дольше сохраняется в организме, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня метаболитов [5]. Метаболиты ресвератрола имеют первостепенное значение ввиду того, что отдельные их представители, в частности

дигидроресвератрол и луналарин, проявляют высокую антиоксидантную активность. Важно подчеркнуть тот факт, что дигидроресвератрол, как было доказано, обладает более эффективными антиоксидантными свойствами, чем витамин Е [6].

В пищевых продуктах ресвератрол присутствует в основном в гликозилированной форме, известной как пицеид и полидатын [7]. После попадания в организм ресвератрол проходит через желудочно-кишечный тракт, при этом степень его усвоения составляет около 70 %. В кишечнике ресвератрол связывается с различными питательными веществами, что влияет на его способность к усвоению [8].

Однако свободная форма ресвератрола достигает низкой концентрации в крови, поскольку метаболизируется в основном в печени посредством процессов глюкуронизации и сульфатирования. Сульфат ресвератрола-3 и глюкуронид ресвератрола-3 были обнаружены в различных органах и тканях, таких как печень, жировая ткань и сердце. Кроме того, ресвератрол может метаболизироваться в другие производные, такие как пицеатаннол и дигидроресвератрол. Пицеатаннол образуется в результате гидроксирования ресвератрола в печени, а дигидроресвератрол — в результате метаболизма кишечными бактериями [9].

Главным сайтом абсорбции ресвератрола при пероральном приеме является тонкий кишечник, в первую очередь, его верхние отделы (двенадцатиперстная и тонкая кишка). Энтероциты становятся главными клетками в этом процессе [10].

Проникновение ресвератрола в энтероциты осуществляется двумя основными путями. Главным образом ресвератрол попадает в энтероциты диффузией, будучи липофильным полифенолом, ресвератрол способен пассивно диффундировать через клеточные мембраны по градиенту концентрации. Этот процесс не требует затрат энергии и является основным путем его поступления в энтероциты [10].

Существуют данные, указывающие на возможное участие мембранных транспортеров. Предполагается, что некоторые белки семейства ABC (ATP-binding cassette), такие как P-гликопротеин (P-gp/ABCB1), могут взаимодействовать с ресвератролом. Однако их роль двойственна, они могут как облегчать его поступление, так и выбросить его обратно в просвет кишки, что вносит вклад в сложную кинетику его абсорбции [10]. Попадая в энтероциты, ресвератрол подвергается интенсивному ме-

таболизму второй фазы, что ограничивает его биодоступность в организме. В цитозоле энтероцитов сосредоточены высокие концентрации ферментов конъюгации, например УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT), в частности UGT1A1 и UGT1A9, катализируют присоединение глюкуроновой кислоты с образованием ресвератрол-3-О-глюкуронида (R3G) и других изомеров. Так же присутствуют Сульфотрансферазы (SULT), такие как SULT1A1 и SULT1A3, присоединяют сульфатную группу с образованием ресвератрол-сульфатов (например, ресвератрол-3-сульфата) [11].

Образованные в процессе полярные конъюгаты (глюкурониды и сульфаты) далее могут секретироваться обратно в просвет кишечника с помощью транспортеров, таких как MRP2 (ABCC2), расположенных на апикальной мембране. Или же могут транспортироваться через базолатеральную мембрану в портальный кровоток с помощью транспортеров типа MRP3 [10].

Только незначительная часть неизмененного (нативного) ресвератрола, и значительная доля его метаболитов, покидают энтероцит через базолатеральную мембрану и поступают в капилляры кишечника, а затем через воротную вену направляются в печень, где подвергаются дальнейшему метаболизму. Именно данный путь метаболизма является основной причиной чрезвычайно низкой биодоступности свободного ресвератрола (менее 1 %), в то время как в кровотоке преобладают его метаболиты, свободный ресвератрол составляет всего около 0.28 % от общего содержания ресвератрола и его метаболитов в крови [12].

Ресвератрол, обладая высокой степенью абсорбции в ЖКТ (70-75%), характеризуется очень низкой биодоступностью в его свободной форме (<1%) из-за интенсивного пресистемного и печеночного метаболизма. Его фармакокинетический профиль отличается быстрой абсорбцией, сверхкоротким периодом полувыведения нативного соединения (8-14 мин) и значительно более длительной циркуляцией его основных метаболитов — глюкуронидов и сульфатов, от 30 минут и до 9 часов. Биотрансформация осуществляется преимущественно в энтероцитах и гепатоцитах с участием ферментов конъюгации UGT и SULT.

После перорального приема ресвератрол характеризуется относительно быстрой абсорбцией. Его пиковая концентрация (максимальная концентрация в системном кровотоке) достигается относительно быстро, в интервале от 0.8 до 1.5 часа после

приема. Что указывает на очень эффективное всасывание в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [12]. Так же стоит отметить относительно короткий период полувыведения. Фармакокинетика ресвератрола отличается очень быстрой элиминацией нативного вещества, но при этом его метаболиты ещё длительное время продолжают циркулировать в крови.

Свободный (нативный) ресвератрол обладает очень низким периодом полувыведения и составляет от 8 до 14 минут. Что свидетельствует о его интенсивном и быстром метаболизме [12]. Как уже упоминалось ранее метаболиты ресвератрола (сульфаты и глюкурониды) обладают значительно более длительным периодом полувыведения относительно ресвератрола, период полувыведения метаболитов может превышать 9 часов. Несмотря на быструю элиминацию исходного соединения, его производные остаются в системном кровотоке продолжительное время [12].

Исследования показывают, что в пищеварительной системе может усваиваться до 70–75% от принятой дозы ресвератрола. Такой высокий процент абсорбции, не приводит к высокой биодоступности ресвератрола т.к. большая часть всосавшегося ресвератрола незамедлительно подвергается пресистемному метаболизму в энтероцитах. При попадании в кровь, через воротную вену нативный ресвератрол попадает в печень, где подвергается дальнейшему метаболизму, вместе с метаболитами [12].

В результате биотрансформации в организме образуются в основном конъюгированные производные, в то время как концентрация свободного ресвератрола в плазме остаётся крайне мала.

Самыми многочисленными производными ресвератрола являются:

Ресвератрол-3-О-глюкуронид (R3G): Основной метаболит, обнаруживается в плазме крови [11].

Ресвератрол-сульфаты (напр., ресвератрол-3-сульфат): являются другим ключевым классом метаболитов, циркулирующих в системном кровотоке [12; 13].

Пицеатаннол: является продуктом окисления, катализируемого CYP450. Пицеатаннол сам по себе обладает биологической активностью и может вносить вклад в общие фармакологические эффекты.

**Взаимодействие с микробиотой.** Термин «микробиом человека» используется для обозначения триллионов микроорганизмов, которые обитают внутри нашего организма и на нашей коже. Со

временем стало очевидно, что микробиота играет ключевую роль в формировании здоровья человека, влияет на течение болезней и регулирует физиологию хозяина [14].

В кишечнике человека преобладают бактерии двух основных групп: Firmicutes и Bacteroidetes. Также встречаются Proteobacteria и Actinobacteria. То, что мы едим, очень сильно влияет на то, какие бактерии живут в нашем кишечнике, потому что еда служит им пищей – одни бактерии от нее растут лучше, а другие – хуже. Поэтому, когда состав бактерий в кишечнике меняется, меняется и то, какие вещества они производят.

Многие исследования показали, что изменения в составе микробиоты кишечника и соотношении метаболитов связаны с различными заболеваниями, такими как нейродегенеративные заболевания [14], диабет [15], рак [16] и сердечно-сосудистые заболевания [17].

Исследования показали, что некоторые представители микробиоты кишечника, такие как *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Cyanobacteria*, могут преобразовывать ресвератрол в 3,4'-дигидроксибибензил (лунуларин), в то время как *Slackia equolifaciens* и *Adlercreutzia equolifaciens* могут вырабатывать дигидроксиресвератрол и лунуларин [18].

Метаболизм ресвератрола в такие соединения как лунуларин и дигидроксиресвератрол имеет так же экспериментальное подтверждение. Группа американских исследователей, обнаружили дефицит данных соединений у мышей, получавших антибиотики широкого спектра действия. [19]

Так же, было обнаружено, что кишечные бактерии могут гидролизовать глюкозидную форму ресвератрола, пицеид, с образованием ресвератрола и наоборот [7]. Была открыта способность некоторых бактерий, в частности *Bifidobacteria infantis* и *Lactobacillus acidophilus*, синтезировать ресвератрол из пицеида [20; 21].

Ресвератрол и его предшественники могут метаболизироваться микробиотой кишечника с образованием метаболитов ресвератрола. Одним из первых идентифицированных метаболитов, производных ресвератрола, стал дигидроресвератрол, который вырабатывается, например такими микроорганизмами как *Slackia equolifaciens* и *Adlercreutzia equolifaciens*. [9] В последующем были выделены 3,4'-дигидрокси-транс-стильбен и 3,4'-дигидроксибибензил (лунуларин) [22]. Кроме того, дополнительные исследования показали, что

за выработку пицеида отвечают другие бактерии, такие как *Bacillus cereus*, *B. Infantis* и *L. Acidophilus* [21]. Кишечные бактерии также могут метаболизировать пицеид с образованием дигидропицеида и дигидроресвератрола [23].

**Влияние ресвератрола на кишечник и микробиоту.** Дисбиоз кишечной микробиоты ассоциирован с этиопатогенезом широкого спектра хронических заболеваний. Исследования, посвященные изучению влияния изменений в составе и функциях микробиоты кишечника на здоровье человека, представляют собой активно развивающуюся область биомедицинских исследований. Экспериментальные модели, позволяющие изучать модуляцию микробиоты и ее влияние на течение заболеваний, являются важным инструментом для получения новых знаний.

Обширные исследования показали, что ресвератрол и его различные метаболиты способны положительно влиять на здоровье кишечника. Исследования на мышах показали, что добавление ресвератрола в рацион усиливает экспрессию белков zonula occludens 1 (ZO-1), zonula occludens 2 (ZO-2), окклюдина, молекулы адгезии плотных контактов А (JAM-A), муциновых белков (MUC 1 и MUC 2) и кателицидинов [24]. Это белки плотных контактов, повышенная экспрессия которых, как известно, благоприятно влияет на барьерную функцию слизистой оболочки.

Добавки с ресвератролом увеличивали высоту ворсинок тощей кишки, тем самым улучшая морфологию кишечника, что было продемонстрировано в исследовании на примере поросят [25].

Экспериментальные данные, полученные в ходе изучения мышей с неалкогольным стеатозом печени, индуцированным рационом с высоким содержанием липидов, продемонстрировали, что ресвератрол вызывал статистически значимое удлинение ворсинчатого аппарата подвздошной кишки [24].

Представленные сведения способствуют оценке воздействия ресвератрола на кишечную морфологию, принимая во внимание фундаментальную роль кишечных ворсинок в процессах нутриентной абсорбции и транслокации.

Цю и др. продемонстрировали увеличение количества бактерий рода *Roseburia* в кишечнике поросят, получавших ресвератрол [25]. Значение данных микроорганизмов заключается в том, что эта бактерия играет ключевую роль в предотвращении патогенных инфекций и уменьшении воспаления в кишечнике.

В другом исследовании на лабораторных мышах сообщалось об увеличении при введении ресвератрола в дозе 100 мг/кг массы животного количества *Lactobacillus reuteri*, известной пробиотической бактерии, которая может вырабатывать антимикробные молекулы, в толстой кишке. В том же исследовании сообщалось об увеличении количества бактерий, принадлежащих к типам *Tenericutes* и *Actinobacteria*, которые играют важную роль в расщеплении трудноперевариваемых источников углерода в желудке и защите от проникновения вирусов соответственно. Так же авторы данного исследования отметили роль ресвератрола в стимуляции иммунной системы для борьбы со стрептококковой инфекцией [26].

Ресвератрол уменьшает фиброз печени, вызванный  $CCl_4$ , подавляя рост *Staphylococcus xylosus* и *Staphylococcus lentus*. *Staphylococcus* был выявлен как преобладающий патоген у пациентов с хроническими заболеваниями печени и часто связан с возникновением муковисцидоза [27]. Способность ресвератрола взаимодействовать с микроорганизмами даёт положительные результаты, выходящие за рамки здоровья кишечника.

**Биологическая активность ресвератрола и его метаболитов: механизмы действия и фармакологические свойства.** Биологическая роль ресвератрола не ограничена воздействием его нативной формы. Как было приведено ранее, лишь мизерная доля поглощённого ресвератрола остаётся в кровотоке неизменной (не более 1%), в то время как его метаболиты продолжают циркулировать в организме. Из чего стоит сделать вывод, о том, что основную роль в оказании эффекта играет не сам ресвератрол, а его метаболиты.

Экспериментальные данные демонстрируют наличие самостоятельной биологической активности у метаболитов ресвератрола, в частности ресвератрол-сульфатов. Было установлено, что они обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью, и способны модулировать клеточные сигналы [28].

Также было установлено, что сульфатированные формы метаболитов ресвератрола могут модулировать ферментативную активность, а конкретно обратимо связываться с цитохромом P450, снижая их активность, и потенциально усиливая эффект других лекарственных средств путём снижения их метаболизма, и увеличения времени полувыведения [28]. Так же Генри, К., и Витрак, Х. с коллегами установили, что ресвератрол-сульфаты

влияют на активность транспортных белков таких как Р-гликопротеин, снижая их активность, что может приводить к увеличению не только эффекта используемых совместно препаратов, но и привести к повышению цитотоксичности лекарственных средств.

Ресвератрол, вернее его метаболиты, оказывают поливалентное действие на ряд ферментов отвечающих за метаболизм экзогенных токсинов, например ингибирование цитохромов P450 (Фаза I метаболизма). Подробный обзорный анализ подтверждает, что нативный ресвератрол является ингибитором ряда изоформ CYP, в частности CYP1A1, CYP1B1, CYP1A2 и других [11]. Что делает ресвератрол, и его метаболиты (в том числе пицеатаннол), теоретически применимыми в модуляции фармакокинетики препаратов метаболизируемых цитохромами.

Так же было установлено, что ресвератрол и его метаболиты способны индуцировать ферменты второй фазы метаболизма. Параллельно с ингибированием ферментов первой фазы, ресвератрол способен индуцировать экспрессию и активность ферментов фазы II, таких как глутатион-S-трансферазы (GST) и UGT. Это приводит к усилению конъюгации и ускоренному выведению потенциально токсичных соединений [11].

Обзор существующих данных позволяет утверждать, что основные метаболиты — ресвератрол-сульфаты, ресвератрол-глюкурониды и продукт окисления пицеатаннол — не только являются субстратами для этих ферментных систем, но и могут самостоятельно регулировать их активность.

**SIRT1.** Одним из центральных механизмов действия ресвератрола является активация сиртуина 1 (SIRT1) —  $NAD^+$ -зависимой деацетилазы класса III. Молекулярный механизм активации SIRT1 ресвератролом был предметом интенсивных исследований и дискуссий. Современные данные показывают, что ресвератрол действует как стабилизатор белково субстратных взаимодействий, особенно для субстратов, содержащих объёмные гидрофобные группы в положении 1 относительно ацетилированного лизина [29].

Кристаллографические исследования выявили, что три молекулы ресвератрола могут связываться с N-терминальным доменом SIRT1, опосредуя взаимодействие между ферментом и субстратом. Ресвератрол не изменяет конформацию самого SIRT1, а создает дополнительные карманы связывания для объёмных гидрофобных групп субстра-

тов, восстанавливая прочное связывание между SIRT1 и определенными «слабосвязывающимися» субстратами [29].

Активация SIRT1 также возможна через ингибирование ресвератролом ферментов семейства фосфодиэстераз (PDEs). Ресвератрол активирует сигнальный путь цАМФ/Ерас1 за счет ингибирования PDE, что приводит к высвобождению  $Ca^{2+}$ , в конечном итоге, к активации пути СамКК $\beta$ -АМПК. АМПК увеличивает биогенез и функцию митохондрий за счет увеличения уровня  $NAD^+$ , что приводит к повышению активности SIRT1 [30; 31].

**Ось PGC1 $\alpha$  и митохондриальный биогенез.** Ресвератрол индуцирует митохондриальный биогенез через активацию оси PGC1 $\alpha$  (коактиватор1 $\alpha$  рецептора, активируемого пролиферацией пероксисом). PGC1 $\alpha$  является ключевым регулятором митохондриального биогенеза и функции, координирующим экспрессию ядерных и митохондриальных генов. SIRT1 деацетилюет PGC1 $\alpha$  в ядре, предотвращая его убиквитинирование и деградацию, тем самым поддерживая высокие уровни экспрессии PGC1 $\alpha$  в ядре и опосредуя митохондриальный биогенез [32].

Ресвератрол увеличивает экспрессию PGC1 $\alpha$  и способствует его ядерной транслокации. Активированный PGC1 $\alpha$  затем регулирует экспрессию NRF1 (ядерного респираторного фактора 1) и NRF2 (ядерного респираторного фактора 2), которые в свою очередь активируют TFAM (митохондриальный транскрипционный фактор А. TFAM необходим для репликации и транскрипции митохондриальной ДНК. Недавние исследования показали, что активация PGC1 $\alpha$  ресвератролом происходит через PRKAA1 АМПК  $\alpha$ 1). При нокауте PRKAA1 эффект ресвератрола на активацию PGC1 $\alpha$  значительно снижается, что указывает на то, что PRKAA1 является ключевым геном, опосредующим активацию PGC1 $\alpha$  ресвератролом [33].

**Активация Nrf2 и антиоксидантная защита.** Ресвератрол активирует транскрипционный фактор Nrf2 (ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором 2) - ключевой регулятор внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса и антиоксидантной защиты. При окислительном стрессе Nrf2 транслоцируется в ядро и связывается с антиоксидант-респонсивными элементами (ARE) в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты, такие как NADPH хинон оксидоредуктаза (NQO1), гемоксигеназа1 (HO1) и супероксиддисмутазы 1 и 2 (SOD1 и SOD2) [34].

Ресвератрол может потенцировать сигнализацию Nrf2 через блокаду Keap1 Kelch подобный ECHассоциированный белок 1), изменение медиаторов Nrf2, его экспрессии и ядерной транслокации. Исследования показали, что ресвератрол увеличивает экспрессию Nrf2 как в общем, так и в ядерном белке дозозависимым образом. Эффект ресвератрола на Nrf2 частично опосредован PI3K/Akt и ERK1/2 сигнальными путями. Фармакологические ингибиторы PI3K LY294002 и MEK1/2 U0126 ослабляют индуцированную ресвератролом экспрессию HO1 [35; 36; 37].

**NF $\kappa$ B сигнальный путь и противовоспалительное действие.** Ингибирование NF $\kappa$ B пути ресвератролом тесно связано с активацией АМПК и SIRT1. Исследования показали, что ингибирование АМПК $\alpha$  или SIRT1 значительно снижает эффект ресвератрола на подавление NF $\kappa$ B пути, индуцированного высоким содержанием неэстерифицированных жирных кислот. Таким образом, ресвератрол снижает воспалительный ответ и улучшает патологические состояния через активацию пути АМПК $\alpha$ -SIRT1 с последующим ингибированием NF $\kappa$ B [38; 39].

Подавление NF $\kappa$ B приводит к снижению экспрессии множественных провоспалительных генов, включая COX2 (циклооксигеназу2), iNOS (индуцибельную NOсинтазу), TNF $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа), IL1 $\beta$  (интерлейкин1 бета), IL6 (интерлейкин6) и ICAM1 (молекула межклеточной адгезии1). Ресвератрол также уменьшает транслокацию HMGB1 (белка группы высокой подвижности 1) из ядра в цитоплазму, что важно для подавления воспалительного ответа [40; 41].

**АМПК.** Ресвератрол является мощным активатором АМПК активируемой протеинкиназы (АМПК) ключевого энергетического сенсора клетки. Помимо уже описанного пути СамКК $\beta$ -АМПК, активация АМПК происходит преимущественно через LKB1зависимый механизм [42; 43; 44].

Активированная АМПК фосфорилирует множественные нижестоящие мишени, включая ацетил-КоА-карбоксилазу (АСС), что подтверждается увеличением фосфорилирования АСС после обработки ресвератролом. АМПК ингибирует АТФ-потребляющие анаболические процессы и стимулирует АТФ-генерирующие катаболические пути для восстановления энергетического баланса клетки. [42,43]. Взаимная активация SIRT1 и АМПК вероятно связана с активацией SIRT1 пути LKB1/АМПК, что приводит к повышению  $NAD^+$  и повы-

шению активности SIRT1, образуя петлю обратной положительной связи между SIRT1-АМПК [42], представлен на рисунке 1.

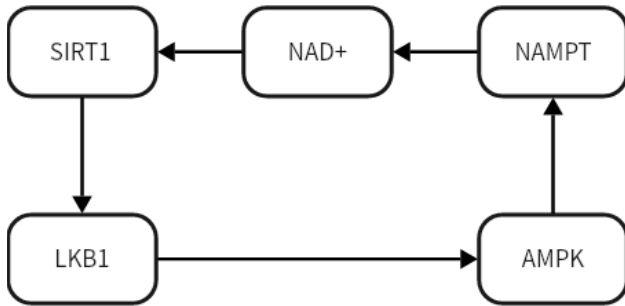


Рис. 1. Положительная обратная связь AMPK-LKB1

Fig. 1. Positive feedback AMPK-LKB1

Активация AMPK приводит к ингибированию mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) и ERK (внеклеточная сигнал-регулируемая киназа) сигнальных путей. Ресвератрол снижает фосфорилирование ERK и его нижестоящей мишени eIF4E (эукариотический фактор инициации трансляции 4E, а также подавляет активность mTOR пути, включая снижение фосфорилирования S6K (киназа рибосомального белка S6 и 4E BP1 (связывающий белок eIF4E 1). Эти изменения приводят к снижению кэп-зависимой трансляции белков и ингибированию клеточного роста [43].

**Прямое ингибирование mTOR и индукция аутофагии.** Недавние исследования выявили, что ресвератрол может напрямую ингибировать mTOR, связываясь с АТФ-связывающим карманом киназного домена mTOR, т.е. конкурируя с АТФ. In vitro киназные анализы показали, что ингибирование mTOR ресвератролом восстанавливается при добавлении АТФ, что подтверждает АТФ-конкурентный механизм [45]. Помимо прямого ингибирования mTOR, ресвератрол через активацию AMPK также влияет на mTOR путь, поскольку AMPK прямо фосфорилирует ULK1 по серинам 555 и 317, что активирует аутофагию [45; 46; 47].

**Регуляция PI3K/Akt сигнального пути.** Ресвератрол оказывает двойственное действие на путь PI3K/Akt в зависимости от клеточного контекста и концентрации. В раковых клетках ресвератрол преимущественно ингибирует путь PI3K/Akt, что приводит к индукции апоптоза и остановке клеточного цикла. Ресвератрол подавляет PI3K/Akt сигнализацию главным образом путем ингибирования двух фосфорилированных субъединиц

PI3K — регуляторного домена p85 и каталитического домена p110, что приводит к каскаду событий, ингибирующих PIP2, PIP3 и PDK1 [48; 49; 50].

Ресвератрол также ингибирует комплекс MTA1/HDAC1, что приводит к реактивации PTEN (фосфатаза и гомолог тензина) и последующему подавлению пути Akt. PTEN действует как негативный регулятор пути PI3K/Akt, дефосфорилируя PIP3 и превращая его в PIP2. Исследования показали, что обработка ресвератролом или ингибитором PI3K LY294002 очевидно снижала экспрессию p-AKT и AKT, что далее приводило к повышению регуляции p53 и снижению регуляции циклина B1, что приводило к остановке клеточного цикла на стадии G2/M [49].

В контексте защиты от ишемического повреждения ресвератрол может активировать путь PI3K/Akt. Активация Akt ресвератролом приводит к фосфорилированию и инактивации GSK3β (гликоген-синтаза-киназа3β), ключевой нижестоящей мишени пути PI3K/Akt. Фосфорилирование GSK3β по серину 9 инактивирует киназу и предотвращает её проапоптотическую активность. Ишемическое повреждение, вызванное окклюзией средней мозговой артерии (МСАО), снижает уровни фосфо-GSK3β, а ресвератрол ослабляет эти снижения. GSK3β индуцирует гибель клеток путем увеличения активности каспазы3 при ишемическом повреждении, поэтому фосфорилирование GSK3β киназой Akt является критическим процессом для ингибирования её проапоптотической активности [48; 50; 51].

**Модуляция JAK/STAT сигнального пути.** Ресвератрол ингибирует сигнальный путь JAK/STAT (Janus киназа/преобразователь сигнала и активатор транскрипции) — важный механизм передачи сигнала в клетках, который тесно связан с клеточным окислительным стрессом, секрецией воспалительных цитокинов и регуляцией иммунного ответа. Связывание лиганда с рецептором индуцирует трансфосфорилирование JAK, активированная JAK вызывает фосфорилирование тирозина связанного рецептора, формируя сайт стыковки для STAT. На этом сайте стыковки JAK фосфорилирует STAT, а затем STAT диссоциирует от рецептора и формирует гомодимеры или гетеродимеры через взаимодействия SH2домен-фосфотирозин [52; 53; 54; 55].

Исследования на модели атеросклероза у крыс показали, что после введения ресвератрола JAK1 и STAT5 позитивное окрашивание в артерии крысы было значительно меньше, и наблюдалось

определенное снижение уровней мРНК (P 0,033, P 0,027) и белка генов JAK1 и STAT5 P 0,026, P 0,032. Это свидетельствует о том, что ресвератрол может улучшать липидный профиль крови у крыс с атеросклерозом, снижать воспалительный ответ *in vivo* и ингибировать белки, связанные с сигнальным путем JAK/STAT. *In vitro* исследования на клетках HT29 показали, что ресвератрол, используемый в концентрации в 20 раз ниже, чем 5-аминосалициловая кислота, способен значительно снизить продукцию NO и PGE<sub>2</sub>. Ресвератрол снижает уровни активированного STAT1 в ядре цитокин-стимулированных клеток HT29 более эффективно, чем 5ASA. Клетки предварительно инкубировались с 25 мкМ ресвератрола или 500 мкМ 5ASA, а затем подвергались воздействию комбинации цитокинов в течение 30 минут. Уровни фосфо-STAT1 по Tyr701 анализировались в ядерных экстрактах методом вестерн блоттинга, и результаты показали значительное снижение в группе ресвератрола по сравнению с группой, стимулированной только цитокинами [52; 53].

**Потенциальный вред ресвератрола и его метаболитов.** В живых системах окисление ресвератрола может осуществляться несколькими ферментативными путями. Цитохромы P450, особенно CYP1B1, способны метаболизировать ресвератрол в пицеатаннол (3,3',4',5'-тетрагидрокси-трансстильбен), который обладает собственным катехольным фрагментом. Этот метаболит может подвергаться дальнейшему окислению с образованием соответствующего о-хинона. Данный процесс может проходить под воздействием изоформ цитохромов P450 - CYP3A4, CYP1A1 и меньшей степени путем гидроксирования ресвератрола до 3,5,3,4-тетраоксистильбена и его последующем окислении. Микросомальные ферменты печени, содержащие флавопротеины, включая NAD(P)H:хинон оксидоредуктазу NQO2, также могут участвовать в редокс-циклировании ресвератрола, генерируя активные кислородные радикалы в процессе восстановления хинонов до гидрохинонов [58; 59; 73].

Важным является тот факт, что RES-хинон оказался чрезвычайно нестабильным и быстро распадается в олигомерный продукт. Эти олигомеры, демонстрируют про-оксидантную активность, окисляя восстановленный глутатион (GSH) в окисленную форму (GSSG), таким образом «выключая» глутатион из антиоксидантной системы генерируя окислительный стресс [56].

Еще один механизм образования RES-хинона связан с тирозиназой. Образование RES-хинона представляет из себя циклический процесс в первом этапе которого тирозиназа окисляет ресвератрол (группа в положении 4') в орто-дифенол через реакцию гидроксирования. При этом к ароматическому ядру добавляется гидроксильная группа и образуется пицеатаннол — дифенольный промежуточный продукт. На втором этапе пицеатаннол подвергается окислению через дифенолазную активность тирозиназы в соответствующий о-хинон, обозначаемый как RES-хинон (4-(3',5'-дигидрокси-транс-стиренил)-1,2-бензохинон) [75].

**S-глутатионилирование и образование дисульфидных связей с цистеином под действием RES-хинона.** Помимо прямого присоединения цистеина, о-хинон ресвератрола может опосредованно модифицировать белки через S-глутатионилирование — процесс, при котором восстановленный глутатион (GSH) ковалентно присоединяется к цистеиновым остаткам белка в результате редокс-реакций. Исследования показали, что RES-хинон индуцирует дисульфидное образование между двумя молекулами цистеина, как это было продемонстрировано на рекомбинантной протеинкиназе G1α (PKG1α), а также, что RES-хинон реактивен по отношению к N-ацетилцистеину, формируя диадьюнкты и триадьюнкты. Образование триадьюнкта является редким явлением для о-хинонов и указывает на высокую реактивность RES-хинона [56; 57; 60; 63].

**Мишени RES-хинона среди белковых регуляторов апоптоза и АФК.** Критической особенностью механизма действия о-хинона ресвератрола является его способность модифицировать специфические регуляторные белки через образование дисульфидных мостиков и ковалентных аддуктов. Keap1 содержит два высокореактивных цистеиновых остатка в своём домене, богатым тиолом. RES-хинон может алкилировать эти остатки приводя к конформационным изменениям Keap1, предотвращающим убиквитирование и деградацию Nrf2. Это может активировать антиоксидантный ответ на низких дозах, но при высоких концентрациях о-хинона избыточное алкилирование Keap1 приводит к патологической активации или инактивации этого пути вызывая ингибирование синтеза и концентрации ферментов, например, NQO1, GPX, TXNRD1, SRXN1 и TXN1 играющих основную роль в снижении активных форм кислорода и их продуктов в щитовидной железе [61; 62; 72].

I-каппа-B-киназа (IKK) и компоненты NF-κB сигнального пути также являются потенциальными мишенями для о-хинона. S-нитрозилирование IKKβ и прямая модификация его цистеиновых остатков могут подавлять или усиливать активацию NF-κB в зависимости от локализации и типа модификации, что может нарушить эндогенное регулирование воспаления, приводя к патологической дерегуляции иммунитета [61].

**Генерация АФК под действием RES –хинона.** RES-хинон является мощным генератором активных форм кислорода через ряд механизмов. Во-первых, редокс-циклирование семихинона приводит к прямому восстановлению молекулярного кислорода в супероксид ( $-O_2^-$ ). Во-вторых, о-хинон может взаимодействовать с цитохромом P450, который в процессе детоксикации генерируют дополнительные АФК. В-третьих, взаимодействие о-хинона с NOX может усилить высвобождение супероксида [61; 64; 65].

Также RES-хинон приводит к истощению митохондриального GSH и инактивации MnSOD, что вызывает образование пероксинитрита ( $ONOO^-$ ) [67; 68].

**Влияние RES-хинона на митохондриальные структуры.** О-хинон и ресвератрол могут прямым образом взаимодействовать с компонентами дыхательной цепи. Исследования показали, что при низких концентрациях ресвератрол активирует комплекс I, связываясь с NADH дегидрогеназным модулем, что приводит к повышению активности NADH окисления. Однако при высоких концентрациях ресвератрол ингибирует комплекс I, при этом запуская открытие пор перемен проницаемости (mPTP) [66].

Сам о-хинон может действовать как альтернативный акцептор электронов, обходя комплекс III и напрямую передавая электроны цитохрому c. Таким образом разрывая окислительное фосфорилирование, снижая синтеза АТФ и повышая утечку электронов с образованием супероксида. В клетках со сниженной антиоксидантной защитой данный эффект может привести к перекисному окислению липидов [66].

**Генотоксичность и повреждение ДНК при действии RES-хинона и ресвератрола.** При высоких концентрациях ресвератрол может действовать как про-оксидант, индуцируя массивное повреждение ДНК через прямое воздействие активных кислородных видов и косвенное воздействие через нарушение репарационных механизмов.

Наиболее опасным повреждением являются двухцепочечные разрывы. [61; 69].

Ресвератрол и его о-хинонный метаболит способны ингибировать рибонуклеотидредуктазу. Это приводит к глобальному снижению доступности дезоксирибонуклеотидов и торможению S-фазы клеточного цикла. Одновременно, про-оксидантная активность о-хинона нарушает несколько путей репарации ДНК, включая базовую эксцизионную репарацию (BER) и нуклеотидную эксцизионную репарацию (NER) [61].

Было продемонстрировано, что ресвератрол может действовать как яд для топоизомеразы II, что приводит к неконтролируемым разрывам ДНК. При лечении раковых клеток ресвератролом наблюдается активация p53-зависимого апоптоза [61; 70].

В лейкемических клеточных линиях (MOLT-4) лечение ресвератролом в дозе 100 микромолярных приводит к ярко выраженной фрагментации хромосомной ДНК, по средствам активации апоптотических каспаз, особенно каспазы-3 и каспазы-9, и дегградации ДНК нуклеазами. При этом в клетках солидных опухолей (MCF-7, HepG2) ресвератрол индуцирует ранний апоптоз без фрагментации ДНК [70].

**Негативные эффекты о-хинона на эндокринную систему.** Ресвератрол и его метаболиты проявляют выраженное антитиреоидное действие. Так при низких концентрациях подавляется экспрессия генов, ответственных за синтез гормонов щитовидной железы. К ним относятся натриевый/йодидный симпортер, тиреопероксидаза, тиреоглобулин, а также ядерные транскрипционные факторы TTF-1, TTF-2 и Pax8 [71].

При микромолярных концентрациях ресвератрол подавляет биосинтез стероидных гормонов снижая приток холестерина в митохондрии. Более того, было продемонстрировано, что ресвератрол подавляет каталитическую активность CYP17A1, фермента, необходимого для синтеза андрогенов и кортизола, в клетках карциномы надпочечников человека [72].

**Закключение.** Проведенный анализ демонстрирует, что ресвератрол является соединением с выраженным дуализмом действия, где его конечный эффект критически зависит от дозы и метаболического контекста.

С одной стороны, ресвератрол проявляет многогранный благоприятный потенциал. Его способность активировать ключевые сигнальные пути **SIRT1, AMPK, Nrf2 и PGC-1α** лежит в ос-

нове усиления митохондриального биогенеза, антиоксидантной защиты и подавления воспаления через ингибирование **NF-κB**. Важнейшую роль в реализации этих эффектов играет **микробиота кишечника**, которая трансформирует ресвератрол в биологически активные метаболиты, такие как **дигидроресвератрол и лунуларин**, одновременно улучшая состав микробного сообщества и укрепляя кишечный барьер.

С другой стороны, применение ресвератрола ограничивается его сложной фармакокинетикой: высокой абсорбцией, но крайне **низкой биодоступностью** нативной формы из-за интенсивного пресистемного метаболизма в глюкурониды и сульфаты. Более того, при высоких concentra-

циях ресвератрол проявляет **про-оксидантные свойства**. Окисляясь до высокореактивного **RES-хинона**, он инициирует каскад токсических эффектов: генерацию АФК, истощение глутатиона, ковалентную модификацию белков (Keap1, IKK), митохондриальную дисфункцию, генотоксичность и эндокринные нарушения.

Таким образом, перспективы дальнейшего изучения и применения ресвератрола лежат в поиске путей преодоления его низкой биодоступности, углубленном исследовании роли микробиоты и ее метаболитов, а также в точном определении безопасных и эффективных дозировок, учитывающих его дозозависимый двуликий характер.

### Список источников

1. Zhang L. X, Li C. X, Kakar M. U, Khan M. S, Wu P. F, Amir R. M, Dai D. F, Naveed M., Li Q. Y, Saeed M., Shen J. Q, Rajput S. A, Li J. H. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother.* 2021 Nov;143:112164. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112164.
1. 2. Irnidayanti Y., Sutiono D. R. Tempeh & Soybean Seed Coat: The Alternative Sources of Trans-Resveratrol as Neuroprotective Agents. *Int. J. Morphol.* 2019;37:1164–1171. DOI: 10.4067/S0717-95022019000301164.
1. 3. Crăciun A. L., Gutt G. Study on Kinetics of Trans-Resveratrol, Total Phenolic Content, and Antioxidant Activity Increase in Vine Waste during Post-Pruning Storage. *Appl. Sci.* 2022;12:1450. DOI: 10.3390/app12031450.
1. 4. Ortuño J., Covas M. I., Farre M., Pujadas M., Fito M., Khymentis O., Andres-Lacueva C., Roset P., Joglar J., Lamuela-Raventós R. M., et al. Matrix Effects on the Bioavailability of Resveratrol in Humans. *Food Chem.* 2010;120:1123–1130. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.11.032.
1. 5. Rotches-Ribalta M., Andres-Lacueva C., Estruch R., Escribano E., Urpi-Sarda M. Pharmacokinetics of Resveratrol Metabolic Profile in Healthy Humans after Moderate Consumption of Red Wine and Grape Extract Tablets. *Pharmacol. Res.* 2012;66:375–382. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.08.001.
1. 6. Yao M., Fei Y., Zhang S., Qiu B., Zhu L., Li F., Berglund B., Xiao H., Li L. Gut Microbiota Composition in Relation to the Metabolism of Oral Administrated Resveratrol. *Nutrients.* 2022;14:1013. DOI: 10.3390/nu14051013.
1. 7. Chaplin, A., Carpené, C., and Mercader, J. (2018). Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota. *Nutrients* 10, 1651. DOI:10.3390/nu10111651
1. 8. Gambini, J., Inglés, M., Olaso, G., Lopez-Grueso, R., Bonet-Costa, V., Gimeno-Mallench, L., et al. (2015). Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015, 837042. DOI:10.1155/2015/837042.
1. 9. Godos J., Romano G. L, Gozzo L., Laudani S., Paladino N., Dominguez Azpíroz I., Martínez López N. M, Giampieri F., Quiles J. L, Battino M., Galvano F., Drago F. and Grosso G. Resveratrol and vascular health: evidence from clinical studies and mechanisms of actions related to its metabolites produced by gut microbiota. *Front. Pharmacol.* 2024;15:1368949. DOI: 10.3389/fphar.2024.1368949.
1. 10. Smoliga J. M, Blanchard O. Enhancing the delivery of resveratrol in humans: if low bioavailability is the problem, what is the solution? *Molecules.* 2014 Oct 24;19(11):17154-72. DOI: 10.3390/molecules191117154.
1. 11. Guthrie A. R, Chow H. S, Martinez J. A. Effects of resveratrol on drug- and carcinogen-metabolizing enzymes, implications for cancer prevention. *Pharmacol Res Perspect.* 2017 Jan 31;5(1):e00294. DOI: 10.1002/prp2.294.
1. 12. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jan;1215:9-15. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x.

1. 13. Poór M., Kaci H., Bodnárová S., Mohos V., Fliszár-Nyúl E., Kunsági-Máté S., Özvegy-Laczka C., Lemli B. Interactions of resveratrol and its metabolites (resveratrol-3-sulfate, resveratrol-3-glucuronide, and dihydroresveratrol) with serum albumin, cytochrome P450 enzymes, and OATP transporters. *Biomed Pharmacother.* 2022 Jul;151:113136. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113136.
1. 14. Cryan J. F., O’Riordan K. J., Cowan C. S. M., Sandhu K. V., Bastiaanssen T. F. S., Boehme, M., et al. (2019). The microbiota-gut-brain Axis. *Physiol. Rev.* 2019;99:1877–2013. DOI:10.1152/physrev.00018.2018
1. 15. Patterson E., Ryan P. M., Cryan J. F., Dinan T. G., Ross R. P., Fitzgerald G. F., et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad. Med. J.* 2016;92:286–300. DOI:10.1136/postgradmedj-2015-133285
1. 16. Park E. M., Chelvanambi M., Bhutiani N., Kroemer G., Zitvogel L., and Wargo J. A. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer. *Nat. Med.* 2022;28:690–703. DOI:10.1038/s41591-022-01779-2
1. 17. Rahman M. M., Islam F., Or-Rashid M. H., Mamun A. A., Rahaman M. S., Islam M. M., et al. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:903570. DOI:10.3389/fcimb.2022.903570
1. 18. Abdelhafiz Y., Hussain Gora A., Rehman S., Chowdhury S., Park Y., Bisa S., Verlhac Trichet V., Fernandes J. M. O., Sørensen M., Kiron V. Fish as the Lesser-Known Counterpart to Mammalian Models to Explore the Biofunctionality of Polyphenols. *J. Funct. Foods.* 2023;107:105654. DOI: 10.1016/j.jff.2023.105654
1. 19. Li F, Han Y, Wu X, Cao X, Gao Z, Sun Y, Wang M and Xiao H. Gut Microbiota-Derived Resveratrol Metabolites, Dihydroresveratrol and Lunularin, Significantly Contribute to the Biological Activities of Resveratrol. *Front. Nutr.* 2022;9:912591. DOI: 10.3389/fnut.2022.912591
1. 20. Theilmann M. C., Goh Y. J., Nielsen K. F., Klaenhammer T. R., Barrangou R., and Abou Hachem M. *Lactobacillus acidophilus* metabolizes dietary plant glucosides and externalizes their bioactive phytochemicals. *MBio* 2017;8:e01421-17. DOI:10.1128/mBio.01421-17
1. 21. Basholli-Salihi M., Schuster R., Mulla D., Praznik W., Viernstein H., and Mueller M. Bioconversion of piceid to resveratrol by selected probiotic cell extracts. *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2016;39:1879–1885. DOI:10.1007/s00449-016-1662-1
1. 22. Bode L. M., Bunzel D., Huch M., Cho G.-S., Ruhland D., Bunzel M., et al. In vivo and in vitro metabolism of trans-resveratrol by human gut microbiota. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97:295–309. DOI:10.3945/ajcn.112.049379
1. 23. Wang D., Zhang Z., Ju J., Wang X., and Qiu, W. (2011). Investigation of piceid metabolites in rat by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 879, 69–74. doi:10.1016/j.jchromb.2010.11.012
1. 24. Wang P., Wang J., Li D., Ke W., Chen F., Hu X. Targeting the Gut Microbiota with Resveratrol: A Demonstration of Novel Evidence for the Management of Hepatic Steatosis. *J. Nutr. Biochem.* 2020;81:108363. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108363.
1. 25. Qiu Y., Yang J., Wang L., Yang X., Gao K., Zhu C., Jiang Z. Dietary Resveratrol Attenuation of Intestinal Inflammation and Oxidative Damage Is Linked to the Alteration of Gut Microbiota and Butyrate in Piglets Challenged with Deoxynivalenol. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2021;12:71. DOI: 10.1186/s40104-021-00596-w.
1. 26. Alghetaa H., Mohammed A., Zhou J., Singh N., Nagarkatti M., Nagarkatti P. Resveratrol-Mediated Attenuation of Superantigen-Driven Acute Respiratory Distress Syndrome Is Mediated by Microbiota in the Lungs and Gut. *Pharmacol. Res.* 2021;167:105548. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105548.
1. 27. Li Z., Dong J., Wang M., Yan J., Hu Y., Liu Y., Pan Y., Li H. Resveratrol Ameliorates Liver Fibrosis Induced by Nonpathogenic *Staphylococcus* in BALB/c Mice through Inhibiting Its Growth. *Mol. Med.* 2022;28:52. DOI: 10.1186/s10020-022-00463-y.
1. 28. Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, Mas-Bargues C, Abdelaziz KM, Gomez-Cabrera MC, Vina J, Borrás C. Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:837042. DOI: 10.1155/2015/837042.
1. 29. Hou X., Rooklin D., Fang H. et al. Resveratrol serves as a protein-substrate interaction stabilizer in human SIRT1 activation. *Sci Rep* 2016;6:38186. DOI: 10.1038/srep38186
1. 30. Park S. J, Ahmad F., Philp A., Baar K., Williams T., Luo H., Ke H., Rehmman H., Taussig R., Brown A. L, Kim M. K, Beaven M. A, Burgin A. B, Manganiello V., Chung J. H. Resveratrol ameliorates aging-related

metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell*. 2012 Feb 3;148(3):421-33. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.017.

1. 31. Zhou J., Yang Z., Shen R., Zhong W., Zheng H., Chen Z., Tang J. and Zhu J. Resveratrol Improves Mitochondrial Biogenesis Function and Activates PGC-1 $\alpha$  Pathway in a Preclinical Model of Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:620683. DOI: 10.3389/fmolb.2021.620683

1. 32. Hu C., An Y., Ma X., Feng X., Ma Y., Ma Y. Resveratrol activates PGC-1 $\alpha$  pathway via PRAKK1 to regulate mitochondrial biogenesis and alleviate inflammatory responses in bovine mammary epithelial cells. *Animal Nutriomics*. 2025;2:e2. DOI:10.1017/anr.2024.27

1. 33. Franco F. N., Arrieta O. A. P., de Mello Silva B., Aragão M. M., Nagem R. A. P., de Araújo G. R., Chaves M. M. Nrf2 cell signaling pathway is responsible for the antioxidant effect of resveratrol in aging. *Geriatr Gerontol Int*. 2024 Sep;24(9):954-961. DOI: 10.1111/ggi.14939.

1. 34. Chen C. Y., Jang J. H., Li M. H., Surh Y. J. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jun 17;331(4):993-1000. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.237. PMID: 15882976.

1. 35. Farkhondeh T., Folgado S. L., Pourbagher-Shahri A. M., Ashrafizadeh M., Samarghandian S. The therapeutic effect of resveratrol: Focusing on the Nrf2 signaling pathway, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, Volume 127, p. 110234, DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110234.

1. 36. Chu-Yue Chen, Jung-Hee Jang, Mei-Hua Li, Young-Joon Surh, Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, Volume 331, Issue 4, pp. 993-1000. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.237.

1. 37. Ren Z., Wang L., Cui J., Huoc Z., Xue J., Cui H., Mao Q., Yang R. Resveratrol inhibits NF- $\kappa$ B signaling through suppression of p65 and I $\kappa$ B kinase activities. *Pharmazie*. 2013 Aug;68(8):689-94.

1. 38. Tian Y., Ma J., Wang W., Zhang L., Xu J., Wang K., Li D. Resveratrol supplement inhibited the NF- $\kappa$ B inflammation pathway through activating AMPK $\alpha$ -SIRT1 pathway in mice with fatty liver. *Mol Cell Biochem*. 2016 Nov;422(1-2):75-84. DOI: 10.1007/s11010-016-2807-x.

1. 39. Li H., Liu L., Cao Z., Li W., Liu R., Chen Y., Li C., Song Y., Liu G., Hu J., Liu Z., Lu C., Liu Y. Naringenin ameliorates homocysteine induced endothelial damage via the AMPK $\alpha$ /Sirt1 pathway. *J Adv Res*. 2021 Jan 23;34:137-147. DOI: 10.1016/j.jare.2021.01.009.

1. 40. Xu L., Botchway B. O. A., Zhang S., Zhou J. and Liu X. Inhibition of NF- $\kappa$ B Signaling Pathway by Resveratrol Improves Spinal Cord Injury. *Front. Neurosci.* 2018;12:690. DOI: 10.3389/fnins.2018.00690

1. 41. Lan F., Weikel K. A., Cacicedo J. M., Ido Y. Resveratrol-Induced AMP-Activated Protein Kinase Activation Is Cell-Type Dependent: Lessons from Basic Research for Clinical Application. *Nutrients*. 2017 Jul 14;9(7):751. DOI: 10.3390/nu9070751.

1. 42. Tillu D. V., Melemedjian O. K., Asiedu M. N., Qu N., De Felice M., Dussor G., Price T. J. Resveratrol engages AMPK to attenuate ERK and mTOR signaling in sensory neurons and inhibits incision-induced acute and chronic pain. *Mol Pain*. 2012 Jan 23;8:5. DOI: 10.1186/1744-8069-8-5.

1. 43. Dasgupta B., Milbrandt J., Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104(17):7217-7222. DOI: 10.1073/pnas.0610068104.

1. 44. Park D., Jeong H., Lee M. N., Koh A., Kwon O., Yang Y.R., Noh J., Suh P.G., Park H., Ryu S.H. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Sci Rep*. 2016 Feb 23;6:21772. DOI: 10.1038/srep21772.

1. 45. Park, D. et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Sci. Rep.* 6, 21772; DOI: 10.1038/srep21772 (2016).

1. 46. Suvorova I. I., Knyazeva A. R., Petukhov A. V. et al. Resveratrol enhances pluripotency of mouse embryonic stem cells by activating AMPK/Ulk1 pathway. *Cell Death Discovery* 2019;5:61. DOI: 10.1038/s41420-019-0137-y

1. 47. Dongmin Yu, Jianxian Xiong, Yizhou Gao, Jinghang Li, Dawei Zhu, Xiaowei Shen, Lifu Sun, Xiaowei Wang, Resveratrol activates PI3K/AKT to reduce myocardial cell apoptosis and mitochondrial oxidative damage caused by myocardial ischemia/reperfusion injury, *Acta Histochemica*, 2021, Volume 123, Issue 5, p. 151739. DOI: 10.1016/j.acthis.2021.151739.

1. 48. Hedayati N., Safari M. H., Milasi Y. E., Kahkesh S., Farahani N., Khoshnazar S. M., Dorostgou Z.,

Alaei E., Alimohammadi M., Rahimzadeh P., Taheriazam A., Hashemi M. Modulation of the PI3K/Akt signaling pathway by resveratrol in cancer: molecular mechanisms and therapeutic opportunity. *Discov Oncol.* 2025 May 5;16(1):669. DOI: 10.1007/s12672-025-02471-w.

1. 49. Wang Y., Wu Y., Peng S. Resveratrol inhibits the inflammatory response and oxidative stress induced by uterine ischemia reperfusion injury by activating PI3K-AKT pathway. *PLOS ONE* 2022;17(6):e0266961. DOI: 10.1371/journal.pone.0266961

1. 50. Park D. J., Kang J. B., Shah F. A., Koh P. O. Resveratrol modulates the Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway in a middle cerebral artery occlusion animal model. *Lab Anim Res.* 2019 Oct 15;35:18. DOI: 10.1186/s42826-019-0019-8.

1. 51 Serra D., Rufino A. T., Mendes A. F., Almeida L. M., Dinis T. C. P. Resveratrol Modulates Cytokine-Induced JAK/STAT Activation More Efficiently than 5-Aminosalicylic Acid: An In Vitro Approach. *PLOS ONE* 2014;9(10):e109048. DOI: 10.1371/journal.pone.0109048

1. 52. Wenjing Yang, Ruiying Gao, Weizhong Huangfu, Xiangling Liu, Research of resveratrol regulating JAK/STAT signaling pathway in the treatment of atherosclerotic rats November 30, 2018.

1. 53. Hu X., Li J., Fu M. et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Sig Transduct Target Ther* 6, 402 (2021). DOI: 10.1038/s41392-021-00791-1

1. 54. Ma C., Wang Y., Dong L., Li M., Cai W. Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NF- $\kappa$ B and JAK/STAT signaling pathways. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2015 Mar;47(3):207-13. DOI: 10.1093/abbs/gmu135.

1. 55. Ito S., Fujiki Y., Matsui N., Ojika M., Wakamatsu K. Tyrosinase-catalyzed oxidation of resveratrol produces a highly reactive ortho-quinone: Implications for melanocyte toxicity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019 Nov;32(6):766-776. DOI: 10.1111/pcmr.12808.

1. 56. Prysyzhna O., Wolhuter K., Switzer C., Santos C., Yang X., Lynham S., Shah A. M., Eaton P., Burgoyne J. R. Blood Pressure-Lowering by the Antioxidant Resveratrol Is Counterintuitively Mediated by Oxidation of cGMP-Dependent Protein Kinase. *Circulation.* 2019 Jul 9;140(2):126-137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037398.

1. 57. Kershaw J., Kim K. H. The Therapeutic Potential of Piceatannol, a Natural Stilbene, in Metabolic Diseases: A Review. *J Med Food.* 2017 May;20(5):427-438. DOI: 10.1089/jmf.2017.3916. Epub 2017 Apr 7.

1. 58. Alfieri M. L., Cariola A., Panzella L., Napolitano A., d'Ischia M., Valgimigli L., Crescenzi O., *The Journal of Organic Chemistry* 2022 87 (7), 4580-4589. DOI: 10.1021/acs.joc.1c02911

1. 59. Shaito A., Posadino A. M., Younes N., Hasan H., Halabi S., Alhababi D., Al-Mohannadi A., Abdel-Rahman W. M., Eid A. H., Nasrallah G. K., Pintus G. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 18;21(6):2084. DOI: 10.3390/ijms21062084.

1. 60. Gado F., Ferrario G., Della Vedova L., Zoanni B., Altomare A., Carini M., Aldini G., D'Amato A., Baron G. Targeting Nrf2 and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways in Cancer Prevention: The Role of Apple Phytochemicals. *Molecules.* 2023 Jan 31;28(3):1356. DOI: 10.3390/molecules28031356.

1. 61. Murias M., Jäger W., Handler N., Erker T., Horvath Z., Szekeres T., Nohl H., Gille L. Antioxidant, prooxidant and cytotoxic activity of hydroxylated resveratrol analogues: structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol.* 2005 Mar 15;69(6):903-12. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.12.001.

1. 62. Plauth A., Geikowski A., Cichon S., Wowro S. J., Liedgens L., Rousseau M., Weidner C., Fuhr L., Kliem M., Jenkins G., Lotito S., Wainwright L. J., Sauer S., Hormetic shifting of redox environment by pro-oxidative resveratrol protects cells against stress, *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 99, 2016, pp 608-622, ISSN 0891-5849, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.006>.

1. 63. Ji Yong Jang, Ji Hyun Min, Su Bin Wang, Yun Hee Chae, Jin Young Baek, Myunghee Kim, Jae-Sang Ryu, Tong-Shin Chang, Resveratrol inhibits collagen-induced platelet stimulation through suppressing NADPH oxidase and oxidative inactivation of SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2, *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, Volume 89, pp. 842-851. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.413.

1. 64. Gueguen N, Desquirit-Dumas V, Leman G, Chupin S, Baron S, et al. Resveratrol Directly Binds to Mitochondrial Complex I and Increases Oxidative Stress in Brain Mitochondria of Aged Mice. *PLOS ONE* 2015;10(12):e0144290. DOI: 10.1371/journal.pone.0144290

1. 65. Shaito A., Al-Mansoob M., Ahmad S. M. S., Haider M. Z., Eid A. H., Posadino A. M., Pintus G., Giordo

R. Resveratrol-Mediated Regulation of Mitochondria Biogenesis-associated Pathways in Neurodegenerative Diseases: Molecular Insights and Potential Therapeutic Applications. *Curr Neuropharmacol.* 2023;21(5):1184-1201. DOI: 10.2174/1570159X20666221012122855.

1. 66. Lee I. T., Lin H. C., Huang T. H., Tseng C. N., Cheng H. T., Huang W. C., Cheng C. Y. Anti-Inflammatory Effect of Resveratrol Derivatives via the Downregulation of Oxidative-Stress-Dependent and c-Src Transactivation EGFR Pathways on Rat Mesangial Cells. *Antioxidants (Basel).* 2022 Apr 25;11(5):835. DOI: 10.3390/antiox11050835.

1. 67 Pal K., Raghuram, G. V., Dsouza, J. et al. A pro-oxidant combination of resveratrol and copper down-regulates multiple biological hallmarks of ageing and neurodegeneration in mice. *Sci Rep* 2022;12:17209 (2022). DOI: 10.1038/s41598-022-21388-w

1. 68. Takashina M., Inoue S., Tomihara K., Tomita K., Hattori K., Zhao Q. Hattori Y. Different effect of resveratrol to induction of apoptosis depending on the type of human cancer cells. *International Journal of Oncology*, 2017;50:787-797. DOI: 10.3892/ijo.2017.3859

1. 69. Giuliani C., Iezzi M., Ciolli L., Hysi A., Bucci I., Di Santo S., Rossi C., Zucchelli M., Napolitano G. Resveratrol has anti-thyroid effects both in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol.* 2017 Sep;107(Pt A):237-247. DOI: 10.1016/j.fct.2017.06.044.

1. 70. Kareva E. N., Smetnik A. A. Estrogen-like and antioxidant properties of resveratrol in clinical pharmacology and therapeutic use. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;12:37-48. DOI: 10.18565/aig.2021.12.37-48

1. 71. Gallegos Vargas J., Sanchez Roldan J., Ronquillo Sanchez M., Carmona Aparicio L., Floriano Sanchez E., Cardenas Rodriguez N. Gene Expression of CYP1A1 and its Possible Clinical Application in Thyroid Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(7):3477-82.

1. 72. Shaito A., Posadino A. M., Younes N., Hasan H., Halabi S., Alhababi D., Al-Mohannadi A., Abdel-Rahman W. M., Eid A. H., Nasrallah G. K., Pintus G. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 18;21(6):2084. DOI: 10.3390/ijms21062084.

1. 73. Ito S., Fujiki Y., Matsui N., Ojika M., Wakamatsu K. Tyrosinase-catalyzed oxidation of resveratrol produces a highly reactive ortho-quinone: Implications for melanocyte toxicity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019 Nov;32(6):766-776. DOI: 10.1111/pcmr.12808.

## References

1. Zhang LX, Li CX, Kakar MU, Khan MS, Wu PF, Amir RM, Dai DF, Naveed M, Li QY, Saeed M, Shen JQ, Rajput SA, Li JH. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother.* 2021 Nov;143:112164. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112164.

2. Irnidayanti Y, Sutiono DR. Tempeh & Soybean Seed Coat: The Alternative Sources of Trans-Resveratrol as Neuroprotective Agents. *Int. J. Morphol.* 2019;37:1164-1171. DOI: 10.4067/S0717-95022019000301164.

3. Crăciun AL, Gutt G. Study on Kinetics of Trans-Resveratrol, Total Phenolic Content, and Antioxidant Activity Increase in Vine Waste during Post-Pruning Storage. *Appl. Sci.* 2022;12:1450. DOI: 10.3390/app12031450.

4. Ortuño J, Covas MI, Farre M, Pujadas M, Fito M, Khymenets O, Andres-Lacueva C, Roset P, Joglar J, Lamuela-Raventós RM, et al. Matrix Effects on the Bioavailability of Resveratrol in Humans. *Food Chem.* 2010;120:1123–1130. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.11.032.

5. Rotches-Ribalta M, Andres-Lacueva C, Estruch R, Escribano E, Urpi-Sarda M. Pharmacokinetics of Resveratrol Metabolic Profile in Healthy Humans after Moderate Consumption of Red Wine and Grape Extract Tablets. *Pharmacol. Res.* 2012;66:375–382. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.08.001.

6. Yao M, Fei Y, Zhang S, Qiu B, Zhu L, Li F, Berglund B, Xiao H, Li L. Gut Microbiota Composition in Relation to the Metabolism of Oral Administered Resveratrol. *Nutrients.* 2022;14:1013. DOI: 10.3390/nu14051013.

7. Chaplin A, Carpené C, Mercader J. Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota. *Nutrients* 2018;10:1651. DOI:10.3390/nu10111651

8. Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015, p. 837042. DOI:10.1155/2015/837042.

9. Godos J, Romano GL, Gozzo L, Laudani S, Paladino N, Dominguez Azpiroz I, Martínez López NM, Giamperri F, Quiles JL, Battino M, Galvano F, Drago F and Grosso G. Resveratrol and vascular health: evidence from clinical studies and mechanisms of actions related to its metabolites produced by gut microbiota. *Front. Pharmacol.* 2024;15:1368949. DOI: 10.3389/fphar.2024.1368949.
10. Smoliga JM, Blanchard O. Enhancing the delivery of resveratrol in humans: if low bioavailability is the problem, what is the solution? *Molecules.* 2014 Oct 24;19(11):17154-72. DOI: 10.3390/molecules191117154.
11. Guthrie AR, Chow HS, Martinez JA. Effects of resveratrol on drug- and carcinogen-metabolizing enzymes, implications for cancer prevention. *Pharmacol Res Perspect.* 2017 Jan 31;5(1):e00294. DOI: 10.1002/prp2.294.
12. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jan;1215:9-15. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x.
13. Poór M, Kaci H, Bodnárová S, Mohos V, Fliszár-Nyúl E, Kunsági-Máté S, Özvegy-Laczka C, Lemli B. Interactions of resveratrol and its metabolites (resveratrol-3-sulfate, resveratrol-3-glucuronide, and dihydroresveratrol) with serum albumin, cytochrome P450 enzymes, and OATP transporters. *Biomed Pharmacother.* 2022 Jul;151:113136. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113136.
14. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain Axis. *Physiol. Rev.* 2019;99:1877-2013. DOI:10.1152/physrev.00018.2018
15. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad. Med.* 2016;92:286-300. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133285
16. Park EM, Chelvanambi M, Bhutiani N, Kroemer G, Zitvogel L, Wargo JA. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer. *Nat. Med.* 2022;28:690-703. DOI:10.1038/s41591-022-01779-2
17. Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:903570. DOI: 10.3389/fcimb.2022.903570
18. Abdelhafiz Y, Hussain Gora A, Rehman S, Chowdhury S, Park Y, Bisa S, Verlhac Trichet V, Fernandes JMO, Sørensen M, Kiron V. Fish as the Lesser-Known Counterpart to Mammalian Models to Explore the Bio-functionality of Polyphenols. *Funct. Foods.* 2023;107:105654. DOI: 10.1016/j.jff.2023.105654
19. Li F, Han Y, Wu X, Cao X, Gao Z, Sun Y, Wang M and Xiao H (2022) Gut Microbiota-Derived Resveratrol Metabolites, Dihydroresveratrol and Lunularin, Significantly Contribute to the Biological Activities of Resveratrol. *Front. Nutr.* 9:912591. DOI: 10.3389/fnut.2022.912591
20. Theilmann MC, Goh YJ, Nielsen KF, Klaenhammer TR, Barrangou R, Abou Hachem M. *Lactobacillus acidophilus* metabolizes dietary plant glucosides and externalizes their bioactive phytochemicals. *MBio.* 2017;8:e01421-17. DOI: 10.1128/mBio.01421-17
21. Basholli-Salih M, Schuster R, Mulla D, Praznik W, Viernstein H, Mueller M. Bioconversion of piceid to resveratrol by selected probiotic cell extracts. *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2016;39:1879-1885. DOI:10.1007/s00449-016-1662-1
22. Bode LM, Bunzel D, Huch M, Cho GS, Ruhland D, Bunzel M, et al. In vivo and in vitro metabolism of trans-resveratrol by human gut microbiota. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97:295–309. DOI:10.3945/ajcn.112.049379
23. Wang D, Zhang Z, Ju J, Wang X, Qiu W. Investigation of piceid metabolites in rat by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2011;879:69–74. DOI:10.1016/j.jchromb.2010.11.012
24. Wang P, Wang J, Li D, Ke W, Chen F, Hu X. Targeting the Gut Microbiota with Resveratrol: A Demonstration of Novel Evidence for the Management of Hepatic Steatosis. *J. Nutr. Biochem.* 2020;81:108363. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108363.
25. Qiu Y, Yang J, Wang L, Yang X, Gao K, Zhu C, Jiang Z. Dietary Resveratrol Attenuation of Intestinal Inflammation and Oxidative Damage Is Linked to the Alteration of Gut Microbiota and Butyrate in Piglets Challenged with Deoxynivalenol. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2021;12:71. DOI: 10.1186/s40104-021-00596-w.
26. Alghetaa H, Mohammed A, Zhou J, Singh N, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Resveratrol-Mediated Attenuation of Superantigen-Driven Acute Respiratory Distress Syndrome Is Mediated by Microbiota in the Lungs and Gut. *Pharmacol. Res.* 2021;167:105548. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105548.

27. Li Z, Dong J, Wang M, Yan J, Hu Y, Liu Y, Pan Y, Li H. Resveratrol Ameliorates Liver Fibrosis Induced by Nonpathogenic Staphylococcus in BALB/c Mice through Inhibiting Its Growth. *Mol. Med.* 2022;28:52. DOI: 10.1186/s10020-022-00463-y.
28. Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Gruoso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, Mas-Bargues C, Abdelaziz KM, Gomez-Cabrera MC, Vina J, Borrás C. Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:837042. DOI: 10.1155/2015/837042.
29. Hou X, Rooklin D, Fang H et al. Resveratrol serves as a protein-substrate interaction stabilizer in human SIRT1 activation. *Sci Rep.* 2016;6:38186. DOI: 10.1038/srep38186
30. Park SJ, Ahmad F, Philp A, Baar K, Williams T, Luo H, Ke H, Rehmann H, Taussig R, Brown AL, Kim MK, Beaven MA, Burgin AB, Manganiello V, Chung JH. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell.* 2012 Feb 3;148(3):421-33. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.017.
31. Zhou J, Yang Z, Shen R, Zhong W, Zheng H, Chen Z, Tang J and Zhu J. Resveratrol Improves Mitochondrial Biogenesis Function and Activates PGC-1 $\alpha$  Pathway in a Preclinical Model of Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:620683. DOI: 10.3389/fmolb.2021.620683
32. Hu C, An Y, Ma X, Feng X, Ma Y, Ma Y. Resveratrol activates PGC-1 $\alpha$  pathway via PRAKK1 to regulate mitochondrial biogenesis and alleviate inflammatory responses in bovine mammary epithelial cells. *Animal Nutritions.* 2025;2:e2. DOI:10.1017/anr.2024.27
33. Franco FN, Arrieta OAP, de Mello Silva B, Aragão MM, Nagem RAP, de Araújo GR, Chaves MM. Nrf2 cell signaling pathway is responsible for the antioxidant effect of resveratrol in aging. *Geriatr Gerontol Int.* 2024 Sep;24(9):954-961. DOI: 10.1111/ggi.14939.
34. Chen CY, Jang JH, Li MH, Surh YJ. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Jun 17;331(4):993-1000. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.237.
35. Tahereh Farkhondeh, Silvia Llorens Folgado, Ali Mohammad Pourbagher-Shahri, Milad Ashrafizadeh, Saeed Samarghandian, The therapeutic effect of resveratrol: Focusing on the Nrf2 signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;127:110234. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110234.
36. Chu-Yue Chen, Jung-Hee Jang, Mei-Hua Li, Young-Joon Surh, Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2005;4(331):993-1000. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.237.
37. Ren Z, Wang L, Cui J, Huoc Z, Xue J, Cui H, Mao Q, Yang R. Resveratrol inhibits NF- $\kappa$ B signaling through suppression of p65 and I $\kappa$ B kinase activities. *Pharmazie.* 2013 Aug;68(8):689-94.
38. Tian Y, Ma J, Wang W, Zhang L, Xu J, Wang K, Li D. Resveratrol supplement inhibited the NF- $\kappa$ B inflammation pathway through activating AMPK $\alpha$ -SIRT1 pathway in mice with fatty liver. *Mol Cell Biochem.* 2016 Nov;422(1-2):75-84. DOI: 10.1007/s11010-016-2807-x.
39. Li H, Liu L, Cao Z, Li W, Liu R, Chen Y, Li C, Song Y, Liu G, Hu J, Liu Z, Lu C, Liu Y. Naringenin ameliorates homocysteine induced endothelial damage via the AMPK $\alpha$ /Sirt1 pathway. *J Adv Res.* 2021 Jan 23;34:137-147. DOI: 10.1016/j.jare.2021.01.009.
40. Xu L, Botchway BOA, Zhang S, Zhou J and Liu X (2018) Inhibition of NF- $\kappa$ B Signaling Pathway by Resveratrol Improves Spinal Cord Injury. *Front. Neurosci.* 12:690. DOI: 10.3389/fnins.2018.00690
41. Lan F, Weikel KA, Cacicedo JM, Ido Y. Resveratrol-Induced AMP-Activated Protein Kinase Activation Is Cell-Type Dependent: Lessons from Basic Research for Clinical Application. *Nutrients.* 2017 Jul 14;9(7):751. DOI: 10.3390/nu9070751. PMID: 28708087.
42. Tillu DV, Melemedjian OK, Asiedu MN, Qu N, De Felice M, Dussor G, Price TJ. Resveratrol engages AMPK to attenuate ERK and mTOR signaling in sensory neurons and inhibits incision-induced acute and chronic pain. *Mol Pain.* 2012 Jan 23;8:5. DOI: 10.1186/1744-8069-8-5.
43. Dasgupta B, Milbrandt J. Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104(17):7217-7222, DOI: 10.1073/pnas.0610068104.
44. Park D, Jeong H, Lee MN, Koh A, Kwon O, Yang YR, Noh J, Suh PG, Park H, Ryu SH. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Sci Rep.* 2016 Feb 23;6:21772. DOI: 10.1038/srep21772.

45. Park, D. et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Sci Rep.* 2016;6:21772. DOI: 10.1038/srep21772.
46. Suvorova, I.I., Knyazeva, A.R., Petukhov, A.V. et al. Resveratrol enhances pluripotency of mouse embryonic stem cells by activating AMPK/Ulk1 pathway. *Cell Death Discovery.* 2019;5:61. DOI: 10.1038/s41420-019-0137-y.
47. Dongmin Yu, Jianxian Xiong, Yizhou Gao, Jinghang Li, Dawei Zhu, Xiaowei Shen, Lifu Sun, Xiaowei Wang, Resveratrol activates PI3K/AKT to reduce myocardial cell apoptosis and mitochondrial oxidative damage caused by myocardial ischemia/reperfusion injury. *Acta Histochemica.* 2021;5(123):151739, ISSN 0065-1281. DOI: 10.1016/j.acthis.2021.151739.
48. Hedayati N, Safari MH, Milasi YE, Kahkesh S, Farahani N, Khoshnazar SM, Dorostgou Z, Alaei E, Alimohammadi M, Rahimzadeh P, Taheriazam A, Hashemi M. Modulation of the PI3K/Akt signaling pathway by resveratrol in cancer: molecular mechanisms and therapeutic opportunity. *Discov Oncol.* 2025 May 5;16(1):669. DOI: 10.1007/s12672-025-02471-w.
49. Wang Y, Wu Y, Peng S. Resveratrol inhibits the inflammatory response and oxidative stress induced by uterine ischemia reperfusion injury by activating PI3K-AKT pathway. *PLOS ONE.* 2022;17(6):e0266961. DOI: 10.1371/journal.pone.0266961
50. Park DJ, Kang JB, Shah FA, Koh PO. Resveratrol modulates the Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway in a middle cerebral artery occlusion animal model. *Lab Anim Res.* 2019 Oct 15;35:18. DOI: 10.1186/s42826-019-0019-8.
51. Serra D, Rufino AT, Mendes AF, Almeida LM, Dinis TCP. Resveratrol Modulates Cytokine-Induced JAK/STAT Activation More Efficiently than 5-Aminosalicylic Acid: An In Vitro Approach. *PLOS ONE.* 2014;9(10):e109048. DOI: 10.1371/journal.pone.0109048
52. Wenjing Yang, Ruiying Gao, Weizhong Huangfu, Xiangling Liu, Research of resveratrol regulating JAK/STAT signaling pathway in the treatment of atherosclerotic rats November 30, 2018.
53. Hu X, li J, Fu M et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;6:402. DOI: 10.1038/s41392-021-00791-1
54. Ma C, Wang Y, Dong L, Li M, Cai W. Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NF- $\kappa$ B and JAK/STAT signaling pathways. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2015 Mar;47(3):207-13. DOI: 10.1093/abbs/gmu135.
55. Ito S, Fujiki Y, Matsui N, Ojika M, Wakamatsu K. Tyrosinase-catalyzed oxidation of resveratrol produces a highly reactive ortho-quinone: Implications for melanocyte toxicity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019 Nov;32(6):766-776. DOI: 10.1111/pcmr.12808.
56. Prysyzazhna O, Wolhuter K, Switzer C, Santos C, Yang X, Lynham S, Shah AM, Eaton P, Burgoyne JR. Blood Pressure-Lowering by the Antioxidant Resveratrol Is Counterintuitively Mediated by Oxidation of cGMP-Dependent Protein Kinase. *Circulation.* 2019 Jul 9;140(2):126-137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037398.
57. Kershaw J, Kim KH. The Therapeutic Potential of Piceatannol, a Natural Stilbene, in Metabolic Diseases: A Review. *J Med Food.* 2017 May;20(5):427-438. DOI: 10.1089/jmf.2017.3916.
58. Maria L. Alfieri, Alice Cariola, Lucia Panzella, Alessandra Napolitano, Marco d'Ischia, Luca Valgimigli, and Orlando Crescenzi. *The Journal of Organic Chemistry* 2022;87(7):4580-4589. DOI: 10.1021/acs.joc.1c02911
59. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, Pintus G. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 18;21(6):2084. DOI: 10.3390/ijms21062084.
60. Gado F, Ferrario G, Della Vedova L, Zoanni B, Altomare A, Carini M, Aldini G, D'Amato A, Baron G. Targeting Nrf2 and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways in Cancer Prevention: The Role of Apple Phytochemicals. *Molecules.* 2023 Jan 31;28(3):1356. DOI: 10.3390/molecules28031356.
61. Murias M, Jäger W, Handler N, Erker T, Horvath Z, Szekeres T, Nohl H, Gille L. Antioxidant, prooxidant and cytotoxic activity of hydroxylated resveratrol analogues: structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol.* 2005 Mar 15;69(6):903-12. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.12.001.
62. Annabell Plauth, Anne Geikowski, Susanne Cichon, Sylvia J. Wowro, Linda Liedgens, Morten Rousseau, Christopher Weidner, Luise Fuhr, Magdalena Kliem, Gail Jenkins, Silvina Lotito, Linda J. Wainwright, Sascha Sauer, Hormetic shifting of redox environment by pro-oxidative resveratrol protects cells against stress. *Free Radical Biology and Medicine.* 2016;99:608-622. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.006.

63. Ji Yong Jang, Ji Hyun Min, Su Bin Wang, Yun Hee Chae, Jin Young Baek, Myunghee Kim, Jae-Sang Ryu, Tong-Shin Chang, Resveratrol inhibits collagen-induced platelet stimulation through suppressing NADPH oxidase and oxidative inactivation of SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;89:842-851. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.413.
64. Gueguen N, Desquirit-Dumas V, Leman G, Chupin S, Baron S et al. Resveratrol Directly Binds to Mitochondrial Complex I and Increases Oxidative Stress in Brain Mitochondria of Aged Mice. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0144290. DOI: 10.1371/journal.pone.0144290
65. Shaito A, Al-Mansoob M, Ahmad SMS, Haider MZ, Eid AH, Posadino AM, Pintus G, Giordo R. Resveratrol-Mediated Regulation of Mitochondria Biogenesis-associated Pathways in Neurodegenerative Diseases: Molecular Insights and Potential Therapeutic Applications. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(5):1184-1201. DOI: 10.2174/1570159X20666221012122855.
66. Lee IT, Lin HC, Huang TH, Tseng CN, Cheng HT, Huang WC, Cheng CY. Anti-Inflammatory Effect of Resveratrol Derivatives via the Downregulation of Oxidative-Stress-Dependent and c-Src Transactivation EGFR Pathways on Rat Mesangial Cells. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Apr 25;11(5):835. DOI: 10.3390/antiox11050835.
67. Pal K, Raghuram GV, Dsouza J et al. A pro-oxidant combination of resveratrol and copper down-regulates multiple biological hallmarks of ageing and neurodegeneration in mice. *Sci Rep*. 2022;12:17209. DOI: 10.1038/s41598-022-21388-w
68. Takashina M, Inoue S, Tomihara K, Tomita K, Hattori K, Zhao Q, Hattori Y. Different effect of resveratrol to induction of apoptosis depending on the type of human cancer cells. *International Journal of Oncology*. 2017;50:787-797. DOI: 10.3892/ijo.2017.3859
69. Giuliani C, Iezzi M, Ciolli L, Hysi A, Bucci I, Di Santo S, Rossi C, Zucchelli M, Napolitano G. Resveratrol has anti-thyroid effects both in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol*. 2017 Sep;107(Pt A):237-247. DOI: 10.1016/j.fct.2017.06.044.
70. Kareva EN, Smetnik AA. Estrogen-like and antioxidant properties of resveratrol in clinical pharmacology and therapeutic use. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;12:37-48. DOI: 10.18565/aig.2021.12.37-48
71. GallegosVargas J, SanchezRoldan J, RonquilloSanchez M, Carmona Aparicio L, FlorianoSanchez E, CardenasRodriguez N. Gene Expression of CYP1A1 and its Possible Clinical Application in Thyroid Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3477-82.
72. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, Pintus G. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 18;21(6):2084. DOI: 10.3390/ijms21062084.
73. Ito S, Fujiki Y, Matsui N, Ojika M, Wakamatsu K. Tyrosinase-catalyzed oxidation of resveratrol produces a highly reactive ortho-quinone: Implications for melanocyte toxicity. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019 Nov;32(6):766-776. DOI: 10.1111/pcmr.12808.

### Информация об авторах

**В. Э. Цейликман** – доктор биологических наук, профессор кафедры общей и клинической патологии.

**В. А. Шатилов** – аспирант кафедры общей и клинической патологии.

**М. С. Жуков** – аспирант кафедры общей и клинической патологии.

**Г. Н. Патрикян** – аспирант кафедры общей и клинической патологии.

**Т. Л. Хайбулин** – аспирант кафедры общей и клинической патологии.

### Information about the authors

**V. E. Tseilikman** – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of General and Clinical Pathology.

**V. A. Shatilov** – postgraduate student at the Department of General and Clinical Pathology.

**M. S. Zhukov** – postgraduate student at the Department of General and Clinical Pathology.

**G. N. Patrikyan** – postgraduate student at the Department of General and Clinical Pathology.

**T. L. Khaibulin** is a postgraduate student at the Department of General and Clinical Pathology.

---

---

*Статья поступила в редакцию 10.11.2025;  
принята к публикации 12.11.2025.*

*The article was submitted 10.11.2025; accepted for  
publication 12.11.2025.*

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалент-  
ный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed  
equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта инте-  
ресов.

The authors declare no conflicts of interests.