

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ВИНОГРАДНОЙ ЛОЗЫ: СТРУКТУРА, АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ, ПРИМЕНЕНИЕ

В. А. БАРАБОЙ

Бремен, Германия

E-mail: rguiberman@mail.ru

В обзоре рассматриваются фенольные соединения винограда, красных и белых вин и соков из него, обладающие высокой антиоксидантной активностью. Это главным образом флавоноиды (антоцианидины, а также катехины, флавонолы) и фенольные кислоты, действующие как синергисты. В ответ на атаку грибковой микрофлоры образуются ресвератрол и другие оксистерильбеновые фитоалексины. Антоцианы красных сортов винограда и вин обладают мощной антиоксидантной и антисклеротической активностью («французский парадокс»). Наиболее активные антиоксиданты — цианидин, мальвидин и их гликозиды. Белые вина (соки) содержат в 7–10 раз меньше фенолов, чем красные, но также обладают высокой антиоксидантной активностью. Кроме того, фенольные соединения винограда оказывают антиоксидантное, гепатозащитное, антимуtagenное и антиканцерогенное действие. В частности, транс-ресвератрол наиболее перспективен в качестве кардиопротекторного и противоопухолевого средства.

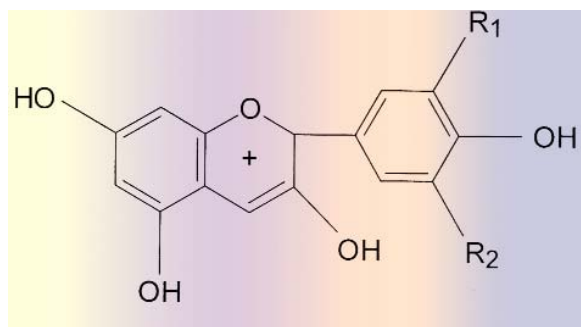
Ключевые слова: виноград, фенольные соединения, антиоксидантная активность.

Виноград (*Vitis vinifera L.*) — одно из древнейших окультуренных человеком растений: его «человеческая» история, история виноделия (в районах Закавказья, Передней Азии и всего Средиземноморья) насчитывает по крайней мере 6 000 лет. Виноград, особенно его красные и черные сорта, помимо вкусовых качеств, содержания большого количества легко усвояемых моно- и дисахаридов, является богатейшим источником фенольных соединений: флавоноидов, фенольных кислот, а также 3- и 4-гидроксистерильбенов. Фенолы содержатся не только в мякоти ягод винограда, но и в кожце плодов, в семенах (косточках), веточках виноградной грозди. Наряду со столовыми сортами, непосредственно употребляемыми человеком в пищу, широко культивируются винные сорта, из которых путем сбраживания, с добавлением сахара или спирта и без него, получают разнообразные красные и белые вина, а также виноградные соки. Отходы производства виноградных вин и соков (отжимки) используют ныне для получения высокоэффективных пищевых добавок и лечебно-оздоровительных препаратов. Причем именно фенольные соединения являются основными биологически активными веществами винограда, вин и соков.

Химический состав и структура

Основная масса фенольных соединений винограда относится к числу флавоноидов (дифенилпропаноидов) — соединений с углеродным скелетом $C_6-C_3-C_6$, состоящих из двух бензольных колец (А и В), соединенных трехуглеродным мостиком и содержащих несколько гидроксильных групп, а также карбонилы. Трехуглеродный мостик чаще всего замыкается через гетероатом кислорода в дополнительное шестичленное кольцо. Различают 8–12 классов флавоноидов, в зависимости от наличия или отсутствия двойной связи между C_2 и C_3 , карбонила у C_4 , места присоединения кольца и т. п. [1, 2].

В составе флавоноидов красных сортов винограда доминируют антоцианидины (антоцианы, процианидины), отличающиеся наличием двойной связи в положении 3, 4, гидроксила в C_4 и способностью образовывать солеобразные соединения (флавилийкатионы). По степени замещения атомов углерода кольца В гидроксильными различают пеларгонидин, цианидин, пеонидин, дельфинидин, петунидин и мальвидин (рис. 1) — соединения, названные по наименованию растений, цветкам которых антоцианы придают окраску: красную, синюю, пурпурную,



Пеларгонидин ($R_1 = R_2 = H$)
 Цианидин ($R_1 = OH; R_2 = H$)
 Пеонидин ($R_1 = R_2 = H$)
 Дельфинидин ($R_1 = OCH_3; R_2 = H$)
 Петунидин ($R_1 = OH; R_2 = OCH_3$)
 Мальвидин ($R_1 = R_2 = OCH_3$)

Рис. 1. Структура основных представителей класса антоцианидинов

голубую. Наиболее распространен из них, в том числе и в винограде, цианидин. Антоцианы присутствуют как в виде агликонов, так и, главным образом, гликозидов: по месту 3-го или иногда 7-го гидроксила присоединяются те или иные моно- и дисахариды (глюкоза, манноза, рамноза и др.). В винограде в наибольших количествах содержится цианидин-3-О-гликозид [3] или цианидин-3-О-глюкопиранозид [4]. Чем гуще окраска красных сортов винограда, тем выше содержание в них антоцианов. Методами НЛРС-хроматографии и масс-спектрометрии в винограде обнаружено присутствие трех гликозидов, трех ацетил-гликозидов и трех пара-кумароилгликозидов дельфинидина, цианидина, петунидина и мальвидина, а также двух 3-кофеил-дериватов [5].

Помимо антоцианов в винограде и винах присутствуют и другие флавоноиды: катехины, флавонолы (кверцетин, морин и др.) [6, 7, 8], а также фенольные кислоты: кофейная, галловая, гентизиновая, ванилиновая, феруловая, *m*- и *p*-кумаровая, бензойная [7, 9]. Все они проявляют синергизм между собой и с антоцианами. Кофейная, гентизиновая, феруловая и *p*-кумаровая кислоты содержатся, примерно в одинаковых количествах, в белых и красных винах. Содержание флавоноидов в красных винах в 5–10 раз выше, чем в белых [7]. Общее содержание фенольных соединений в винах колеблется, по разным данным, в зависимости от сорта винограда, погодных условий во время его выращивания и др. В красных винах фенолов содержится от 0,200 до 0,250 мМ/л, в белых винах — 0,035–0,075 мМ/л. В красных винах больше галловой кислоты и меньше ко-

фейной, чем в белых [7]. В некоторых сортах красного винограда содержание фенолов — около 920 мг/кг и в красных винах — от 1800 до 3200 мг/кг [10]. По данным Sato et al. [11], содержание полифенолов в красных винах колеблется в пределах 735,9–2858,0 ppm, а в белых — 259,4–720,5 ppm. По данным [12], содержание фенолов в красных винах разных стран достигает 4,1–4,6 г/л. Больше всего фенолов в винах, изготовляемых с использованием шкурки винограда, например по так называемому кахетинскому способу.

Способность перехватывать и нейтрализовать супероксидные радикалы в красных винах в 5–10 раз выше, чем в белых. При расчете же на концентрацию 50%-го ингибирования окисления липопротеинов низкой плотности (ЛНП) она у белых вин значительно ниже, т.е. фенолы белых вин — более сильные антиоксиданты (АО). Но из-за более высокого содержания фенолов в красных винах их АО-индекс (отношение содержания фенолов к концентрации, дающей 50%-е ингибирование) у красных вин выше [13]. В процессе созревания вин количество фенолов в них снижается [9], а ванилина увеличивается вследствие деятельности грибковой микрофлоры [14]. Взаимодействуя с протеинами, фенолы по мере хранения вин дают осадки (видны на внутренней поверхности бутылок) [15]. Коллоидная взвесь во время хранения красных вин образуется при взаимодействии (+)-катехина и ацетальдегида; с добавлением этанола взвесь растворяется [16]. Гликозиды мальвидина особенно ответственны за яркую стабильную окраску вин [17]. Многие вина, в частности, калифорнийские, содержат ароматические вещества: эфирные масла, терпеноиды — 4-терпенол, гераниол, нерол, линалоол [18]. В состав клеточной стенки ягод винограда входят конденсированные полифенолы — лигнин, танины [19], а также целлюлоза, гемицеллюлоза [20]. Флавонолы, окисляющиеся при хранении (старении) вин, становятся причиной появления коричневой окраски [21].

Винная индустрия ежегодно производит 5–7 млн. т виноградных выжимок как результат переработки 43 млн. т винограда [22]. Выжимки — это великолепное сырье для извлечения таких ценных продуктов, как антоцианы (в качестве пищевых лечебных добавок и пищевых красителей), лимонная кислота, этанол, масло семян винограда [23]. С целью максимального извлечения полезных веществ из выжимок используют небольшие концентрации NaCl, KNO₃, суль-

фата — активаторов латентной полифенолоксидазы [24], а также grindamyl-пектиназу из *Aspergillus niger*, обладающую пектинолитической, целлюлазной и гемицеллюлазной активностью [21,25]. Виноградные выжимки содержат прессованные остатки — шкурки ягод, разрушенные клетки мякоти, семена и черешки. Общее количество освобожденных в результате энзимной и температурной обработки фенолов — 6,055–820,0 мг/л в эквиваленте галловой кислоты — зависит от типа энзима, времени обработки им, степени измельчения выжимок, а также от растворителя для экстракции [26]. Энзимные препараты оптимизируют извлечение соков из виноградной массы, обработка ими и нагревание до 100 °С не снижают высокого содержания фенолов с АО-активностью, что делает виноградные выжимки важным потенциальным источником ценных пищевых добавок [27].

Антоцианы, как и другие фенольные соединения винограда, сохраняют стабильность в кислой среде. Щелочной рН и присутствие ионов металлов — Fe(II) и Cu(II) — способствуют декомпозиции фенолов, с потерей окраски и активности [28]. 3-гликозиды цианидина, мальвидина, пеонидина, проантоцианидин В₂ при взаимодействии с ацетальдегидом образуют тримеры, изменяющие вкус и окраску вин [29].

Антиокислительная активность. «Французский парадокс»

Фенольные соединения винограда — мощные АО, уступающие по силе лишь катехинам чайного растения и более сильные, чем α-токоферол, аскорбат, тролокс [13]. Мальвидин-3-О-(6-О-р-кумароилгликозидо)-5-гликозид из мускатного сорта винограда в сравнимых условиях вдвое эффективнее α-токоферола и (+)-катехина [30]. Куроманин — цианидин-3-гликозид как АО в 3,5 раза сильнее тролокса [31]. Во всех системах *in vitro* (с этил-линолеатом [32], липосомами, мембранами эритроцитов кролика, микросомами печени [33]) фенолы винограда проявляют высокую АО-активность. Особое значение имеет способность антоцианов и других фенолов винограда ингибировать окисление ЛНП как *in vitro*, так и *in vivo* [34, 35], что свидетельствует об антисклеротическом эффекте антоцианов. Фенолы винограда реализуют свою АО-активность посредством разных механизмов, ингибируя агрегацию тромбоцитов [36], перехватывая активные формы кислорода — радикалы

и пероксид водорода [37], связывая свободные ионы металлов и ограничивая их каталитическую прооксидантную активность [38], перехватывая NO₂ и препятствуя образованию пероксинитрита и нитрозированию тирозина [39, 40], ингибируя окислительные эффекты миоглобина, цитохрома с, Fe(II)-аскорбата [41], защищая от окисления токоферол и восстанавливая окисленную его форму [37]. В системе ЛНП с макрофагами и Cu(II) (2–4 мкг/мл) фенолы красного вина ингибировали образование из ЛНП продуктов перекисаации (ТБК-активных продуктов) на 91,7% [42]. Крысы в эксперименте получали цианидин-3-гликозид по 2 г на 1 кг диеты в течение 14 дней. Затем под пентобарбиталовым наркозом (25 мг/кг) перевязывали на 15 мин все сосуды печени с дальнейшей реперфузией 1 или 4 ч. Ишемия/реперфузия существенно увеличила содержание в сыворотке крови ТБК-активных продуктов, активность трансаминаз и лактатдегидрогеназы; уровень глутатиона в печени снижался. Все эти изменения существенно уменьшались на фоне цианидина [43]. Из антоцианов наибольшую активность проявляли цианидин, мальвидин и их гликозиды [44]. АО-эффект красных вин полностью воспроизводится при потреблении безалкогольных соков из винограда [45].

В защитном действии красных вин при сердечно-сосудистых заболеваниях главную роль играют антоцианы (за счет перехвата окислительных радикалов и торможения окисления ЛНП) [46]. В то же время в белых винах преобладает эффект кофейной и других оксикоричных кислот [47, 48]. Важнейшие механизмы защиты стенки артерий и капилляров от повреждений и опасности развития атеросклероза связаны с защитой от окислительной деструкции клеток и основного вещества соединительной ткани, образующих адвентицию — наружную оболочку артерий. Это — увеличение прочности капилляров [49], защита протеогликанов от энзимной дегградации, стабилизация плазматических и лизосомальных мембран, противодействие освобождению кислых гидролаз лизосом [50], устранение поперечных сшивок в коллагене [51], ингибирование гиалуронидазы [52], защита стенки сосудов от повреждения, вызванного ишемией/реперфузией [53], торможение агрегации тромбоцитов [36].

Возрастание интереса к кардиозащитному эффекту антоцианов и других фенолов винограда наблюдалось в начале 90-х годов,

когда в ряде эпидемиологических исследований было обнаружено, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность французов вдвое ниже, чем жителей соседних стран, при одинаковом образе жизни и характере питания — потреблении насыщенных жиров и уровне холестерина в крови — так называемый «французский парадокс» [53, 54]. Изучая это явление, ученые обратили внимание на высокое постоянное потребление красных вин жителями этой страны. Многочисленные исследования подтвердили, что именно систематическое питье красного вина (в среднем 0,5 л в день) снижает частоту ишемической болезни сердца [55], увеличивает латентный период перекисидации ЛНП на 31%, снижает уровень липопероксидов в плазме — на 32%, диеновых конъюгатов в ЛНП — на 15%, липопероксидов ЛНП — на 22%. Причем доказано, что чистый алкоголь не давал ни АО-, ни прооксидантного эффекта, но все же снижал уровень фибриногена и агрегацию тромбоцитов под действием коллагена [56]. В эксперименте на хомячках показано, что потребление фенольного экстракта красных вин (7,14 мл/кг) на воде или этаноле (2,6 мл/л) после восьминедельной атерогенной диеты достоверно снижало уровень холестерина и триглицеридов. Фенольный экстракт на этаноле увеличивал АО-активность на 9%, а на воде — на 18% по отношению к контролю, глутатионпероксидазная активность печени возрастала на 67%, а площадь атероматозных бляшек в аорте снижалась на 32%. По данным авторов, этанол несколько усиливает эффект фенолов [57]. Сочетанное потребление красного вина и мяса снижает риск ишемической болезни сердца за счет угнетения чувствительности плазмы и ЛНП к липидной перекисидации [58]. Rosenkranz и соавт. [59] придают решающее значение в механизме «французского парадокса» способность фенолов красных вин ингибировать β -рецептор тромбоцитарного рост-фактора — это рецепторные тирозинкиназы гладкой мускулатуры сосудов. Именно они инициируют цепь событий, ведущих к атеросклерозу. Исследования на здоровых добровольцах позволили подтвердить реальную биоусвояемость антоцианов и флавонолов (кверцетина), появление их в неизменном виде или в форме парных соединений с глюкуроновой и серной кислотами в плазме и моче [60, 61]. Пик содержания антоцианов в моче наблюдался через 6 ч после нагрузки ими [60].

Антиоксическое, антимуутагенное и антиканцерогенное действие

Антиоксическая активность фенолов винограда проявляется, в частности, в противодействии всем агентам и механизмам, активизирующим и усиливающим процессы свободнорадикального окисления и липидной перекисидации. Таково, в частности, действие большинства токсинов и противоопухолевых химиопрепаратов. Так, предварительное недельное введение крысам экстрактов проантоцианидинов винограда достоверно защищает от гепатотоксичности, вызванной введением ацетаминофена, повреждения легких амидароном, а селезенки — диметилнитрозамином, от нефротоксичности, индуцированной кадмием, и нейротоксичности мокапа [62]. Полифенолы из косточек винограда эффективно тормозят повреждение слизистой желудка, вызванное смесью 60%-го спирта и 150 мМ соляной кислоты. Проантоцианидины благодаря их способности связываться с белками покрывают поверхность слизистой оболочки и защищают ее от воздействия свободных радикалов [63]. Гликозиды антоцианов (500 и 250 мг/кг) вводили крысам *per os* на водном растворе за 1 ч до введения одного из провоспалительных агентов (гиалуронидазы, формалина, гистамина, серотонина), а в хвостовую вену — красителя синего Эванса. Через 2 ч после декапитации в качестве критериев воспаления определяли окрашенную площадь, вес очага воспаления и концентрацию в нем красителя. Антоцианы проявили отчетливую противовоспалительную и антидиффузионную (депонирующую) активность при действии гиалуронидазы, противодиффузионную активность — при введении формалина, гистамина и серотонина [64]. Комплекс полифенолов и таннинов из красного вина после 90 дней приема с пищей (от 14 до 57 мг/кг) не вызвал у intactных крыс F344 изменений пролиферации клеток крипт слизистой оболочки толстой кишки, но предотвращал эффект канцерогена азоксиметана [65]. Тот же комплекс защищал от нескольких типов повреждений ДНК, вызванных окислительным стрессом, снижая уровень 8-гидрокси-2¹-дезоксигуанидина и его соотношение с 2¹-дезоксигуанидином [66]. Дельфинидин обладает фунгистатическим действием в отношении прорастающих конидий гриба *Fusarium solani*, однако в присутствии достаточного количества глюкозы эффект становится незначительным [67]. Как и другие флавоноиды, он также обладает антиамебным действием [68].

Многочисленные исследования посвящены антиканцерогенному и противоопухолевому действию фенолов винограда, вызывающих ингибирование активации фактора транскрипции NF- κ B, который обладает противовоспалительной активностью и ускоряет пролиферацию клеток [69]. Так, крысы-самцы *Sprague-Dawley* получали 15% -ю добавку к диете концентрированного экстракта винограда (680 г/л), который существенно тормозил гепатоканцерогенез, вызванный введением 200 мг/кг диэтилнитрозамина при удалении 2/3 печени. При этом наблюдалось уменьшение количества очажков пролиферации, содержание в печени ТБК-активных веществ и активность синтазы желчных кислот [70]. Проантоцианидины винограда обладают также антимутагенной [71] и противовирусной [72] активностью.

На линиях опухолевых клеток показано антипролиферативное действие антоцианов и других флавоноидов. Цианидин-3-О- β -гликопиранозид тормозит пролиферацию клеток меланомы человека TVM-A12, влияет на рост клеток рака толстой кишки человека Caco-2 и на колоректальный рак у крыс *in vivo* [4]. Конъюгат процианидина с цистеином угнетает жизнеспособность клеток меланомы линий A375 и M21, вызывая остановку клеточного цикла [73]. Проантоцианидины и особенно их олигомеры тормозят пролиферацию клеток гепатомы Нера-1с1с7 [74]. Общие фенолы красного вина в микромолярных концентрациях существенно угнетают рост трансформированных клеток эпителия толстой кишки; при этом заметно активировались MAP-киназы [75]. Полифенолы семян винограда (25,50 и 75,0 мкг/мл) на 90–100% ингибируют рост клеток рака молочной железы МДА-M13468 с одновременной активацией MAP-/JNK 1-киназы. Гибель клетки обусловлена апоптозом при блокаде в стадии G₁/S [76]. Экстракты фенолов из красного вина (50 мг/кг в день) ингибируют фазу промоции канцерогенеза толстой кишки у крыс F344, вызванного азоксиметаном, снижая активность двух глутатион-S-трансфераз [78]. Флавоноиды являются эффективными ингибиторами новообразования сосудов (ангиогенеза) — важного механизма опухолевой прогрессии [79].

Ресвератрол

Ресвератрол, строго говоря, фенольным соединением не является. Это — 3,4',5-тригидроксистильбен (рис. 2), с фенолами его сближают наличие трех гидроксильных

групп, а также системы сопряженных двойных связей. Ресвератрол синтезируется в листьях винограда в ответ на атаку патогенных грибов (*Botritis* и др.), и представляет собой растительный антибиотик — фитоалексин, который не служит необходимым звеном метаболизма винограда [80]. Наибольшая его концентрация наблюдается в здоровых тканях виноградного листа вокруг некротических пятен, вызванных атакой гриба. Химический сигнал, запускающий синтез ресвератрола, исходит от гриба и активизирует стильбен-синтетазу [81]. При окислительной димеризации ресвератрола образуются виниферины. Ресвератрол присутствует в винограде и винах в *trans*- и *cis*-формах (рис. 2). Транс-ресвератрол более стабилен, содержится в более высоких концентрациях и ответственен главным образом за биохимические и антибиотические эффекты. Самая высокая концентрация ресвератрола (5,13 мг/мл) — в вине *Pino noir*. Наряду с ресвератролом в тканях винограда синтезируется еще один фитоалексин, близкий аналог — пицеаннол, отличающийся наличием четвертой гидроксильной группы в молекуле. Обладает большинством биологических эффектов транс-ресвератрола [82].

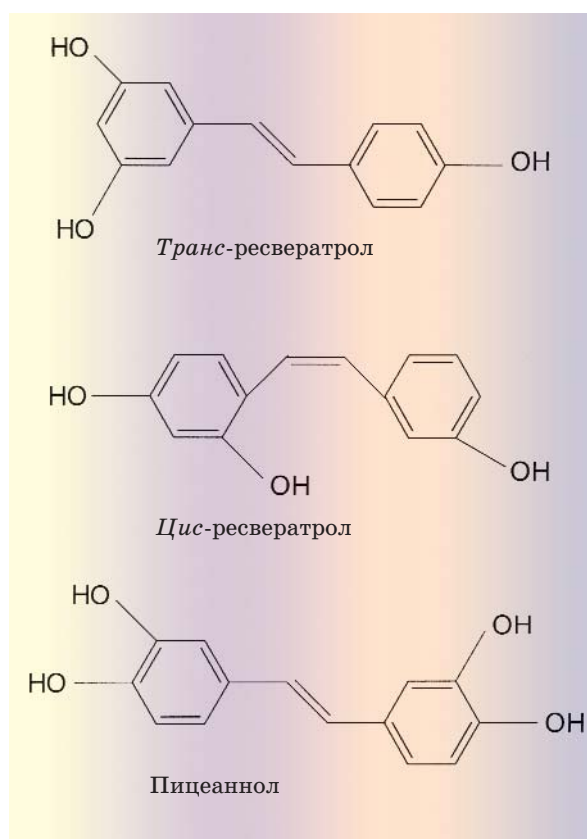


Рис. 2. Структура оксистильбенов винограда

Ресвератрол подобно антоцианам нетоксичен, при 28-дневном введении *per os* крысам по 20 мг/кг не вызывает торможения роста, не нарушает потребление пищи и воды, не вызывает гематологических, биохимических и гистологических изменений [83]. Химическая структура ресвератрола весьма подобна структуре синтетического эстрогена диэтилстильбестрола, этим объясняется наличие у ресвератрола слабой эстрогенной и антиэстрогенной активности. Транс-ресвератрол стабилен *in vitro* и *in vivo*, разрушается лишь при щелочном pH и на свету [84]. Он проявляет более высокую АО-активность, чем другие компоненты винограда, в частности, в защите ЛНП от аутоокисления и Cu-индуцированной оксидации [85], ингибирует агрегацию тромбоцитов [86], улучшает метаболизм арахидоновой кислоты, ограничивая продукцию противовоспалительных цитокинов, улучшает состояние сердечно-сосудистой системы и несомненно играет важную роль в механизме «французского парадокса» [87, 88]. В частности, он увеличивает продукцию cGMP и тем самым способствует релаксации артерий, значительно ингибирует активность MAP-киназ, уменьшает фосфорилирование ERK-1/2, JNK-1 и p38 MAP-киназ. При этом ограничивается пролиферация гладкомышечных клеток сосудов — один из механизмов атеросклероза [89]. Некоторые авторы полагают даже, что именно кардиопротекторный эффект ресвератрола и служит основой «французского парадокса» [90].

Особый интерес ученых вызвало антиканцерогенное и противоопухолевое действие ресвератрола, в основе которого лежит, как правило, АО-эффект [91]. Противоопухолевое действие ресвератрола, как и изофлавонов, обусловлено слабой эстрогенной и антиэстрогенной активностью [92, 93] в отношении гормонозависимых опухолей (рака молочной железы у женщин, рака простаты у мужчин). В механизме противоопухолевого действия ресвератрола велика роль перехвата активных форм кислорода

в плазме крови и непосредственно в ткани опухоли, при этом снижается активность факторов транскрипции NF-kB, AP-1 и др. [94]. Через них осуществляется воздействие на критические этапы клеточной пролиферации, дифференциацию (стимулирование ее), регуляцию клеточного цикла, трансформацию, клеточную гибель. Воздействуя на сеть процессов сигнальной трансдукции, ресвератрол ингибирует продукцию радикалов и пероксидов, активизирует ряд протеинкиназ, а циклинзависимые киназы угнетает, ингибирует энзимы — участники продукции провоспалительных цитокинов [95]. Он обратимо блокирует митозы в S-(G₁/S и S/G₂)- фазе и индуцирует апоптотическую гибель опухолевых клеток посредством активации обоих путей — зависимого и независимого от митохондрий [96]. Ресвератрол катализирует окислительную деградацию ДНК в присутствии Cu(II) и других переходных металлов [97], на 25% уменьшает количество клеток асцитной опухоли Иосида (АН-130-гепатомы) за счет угнетения их пролиферации [98], в мышинной меланоме индуцирует через 1 ч апоптоз 78% клеток, а через 2 ч — 80% [99]. В то же время в некоторых работах эффект ресвератрола *in vivo* оказался слабым [100] или вообще отсутствовал [101].

Химический аналог ресвератрола пицеаннол (пицеаннол), содержащий на одну гидроксильную группу больше (рис. 2), на клеточных линиях и моделях животных проявил свойства ингибитора протеинкиназ, иммунодепрессивную, антилейкемическую и противоопухолевую (в частности, антимиеланомную) активность [102].

Большинство специалистов полагает, что как кардиопротекторный, так и антиканцерогенный эффекты красных вин во многом определяются присутствием в них именно транс-ресвератрола. Предпринимаются усилия для создания на его основе эффективных препаратов против ишемической болезни сердца и злокачественных опухолей [103].

ЛИТЕРАТУРА

1. Запрометов М. Н. Фенольные соединения. — М.: Наука, 1993. — 272 с.
2. Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. — К.: Наук. думка, 1976. — 260 с.
3. Tsuda T., Horio F., Kitoh J., Osawa T. // Arch. Biochem. Biophys. — 1999. — V. 368. — P. 361—366.
4. Serafino A., Sinibaldi-Vallebona P., Lazzarino G. et al. // FASEB J. — 2004. — V. 18. — P. 1940—1942.

5. Baldi A., Romani A., Mulinacci N. // J. Agric. Food Chem. 1995. — V. 43. — P. 2104–2109.
6. Fuleki T., Ricardo da Silva J. M. // Ibid. — 1997. — V. 45. — P. 1156–1160.
7. Soleas G. J., Dam J., Corey M., Goldberg D. M. // Ibid. — 1997 — V. 45. — P. 3871–3880.
8. Soleas G. J., Tomlinson G., Diamand S. E. P., Goldberg D. M. // Ibid. — 1997 — V. 45. — P. 3995–4003.
9. Betes-Saura C., Andres-Lacueva C., Lamuelle-Raventos R. M. // Ibid. — 1996 — V. 44. — P. 3040–3046.
10. Bakker J., Timberlake C. F. // Ibid. — 1997. — V. 45. — P. 35–43.
11. Sato M., Ramarathnam N., Suzuki Y., Ohkubo T. // Ibid. — 1996 — V. 44. — P. 37–41.
12. McDonald M. S., Hughes M., Burns J., Lean M. E. J. // Ibid. — 1998 — V. 46. — P. 33368–33375.
13. Vinson J. A., Hontz B. A. // Ibid. — 1995. — V. 3. — P. 401–403.
14. Spillman Ph. J., Pollnitz A. P., Lianopoulos D. // Ibid. — 1997. — V. 45. — P. 2384–2389.
15. Siebert K. J., Carrasco A., Lynn P. J. // Ibid. — 1996. — V. 44. — P. 1997–2005.
16. Saucier C., Bougeois G., Vitry Ch. et al. // Ibid. — 1997. — V. 45. — P. 1045–1049.
17. Waters E. J., Peng Z., Pocock K. F. // Ibid. — 1994. — V. 42. — P. 1761–1766.
18. Arrhenius S. P., McCloskey L. P., Sylvan M. // Ibid. — 1996. — V. 44. — P. 1085–1090.
19. Tucker G. A., Mitchell J. // Biosynthesis and manipulation of plant products (Grierson D, ed.) // Blackie Academic and Professional. — Glasgow. — 1993. — P. 55–103.
20. Lecas M., Brillonet J. // Phytochemistry. — 1951. — V. 193. — P. 265–275.
21. Fernandez-Zurbano P., Ferreira V., Escudero A., Cacho J. // J. Agric. Food Chem. — 1997. — V. 45. — P. 4937–4944.
22. Jackson R. S. Wine science principles and applications. / Acad. Press. — San Diego, 1994. — P. 1–10.
23. Mazza G. // CRC. Cri. Rev. Food Sci. Nutr. — 1995. — V. 35. — P. 341–371.
24. Valero E., Garcia-Carmona F. // J. Agric. Food Chem. — 1998. — V. 46. — P. 2447–2451.
25. Micard V., Renard C. M. G. C., Thibaut J. F. // Lebensm. — Wiss. Technol. — 1994. — V. 27. — P. 59–66.
26. Meyer A. S., Jepsen S. M., Sorensen N. S. // J. Agric. Food Chem. — 1998. — V. 46. — P. 2439–2446.
27. Lazzauro J. A., Sanche-Moreno C., Saura-Calixto F. // Ibid. — 1998. — V. 46. — P. 2694–2697.
28. de Freitas V. A. P., Glories Y., Laguerre M. // Ibid. — 1998. — V. 46. — P. 3376–3383.
29. Dallas C., Ricardo-da Silva J. M., Laurerano O. // Ibid. — 1996. — V. 44. — P. 2402–2407.
30. Tamura H., Yamagumi A. // Ibid. — 1994. — V. 42. — P. 11612–11615.
31. Wang H., Cao G., Pryor R. L. // Ibid. — 1997. — V. 45. — P. 304–309.
32. Larrauri J. A., Purcez P., Saura-Calixto F. // Enol. Vitic. — 1996. — V. 47. — P. 3369–3372.
33. Tsuda T., Watanabe M., Ohshima K. // J. Agric. Food Chem. — 1994. — V. 42. — P. 2407–2410.
34. Frankel E. N., Waterhouse A. L., Taissedre P. // Ibid. — 1995. — V. 43. — P. 890–894.
35. Rossetto M., Voursani P., Mattivi F. // Arch. Biochem. Biophys. — 2002. — V. 408. — P. 239–245.
36. Shanmuganayagam D., Beahm M. R., Osman H. E. // J. Nutr. — 2002. — V. 132. — P. 3592–3598.
37. Serafini M., Ghiselli A., Ferro-Luzzi A. // Lancet. — 1994. — V. 344. — P. 626–6.
38. Frankel E. N., Bosanek Ch. A., Meyer A. S., Silliman K. // J. Agric. Food Chem. — 1998. — V. 46. — P. 834–838.
39. Verhagen J. V., Haenen G. R. M. M., Bast A. // Ibid. — 1996. — V. 44. — P. 3733–3734.
40. Tsuda T., Kato Y., Osawa T. // FEBS Lett. — 2000. — V. 484. — P. 207–210.
41. Lanner J., Frankel E., Granit R. et al. // J. Agric. Food Chem. — 1994. — V. 42. — P. 64–69.
42. Rifiei V. A., Schneider St. H., Khachodurian A. K. // J. Nutr. — 2002. — V. 132. — P. 2532–2537.
43. Tsuda T., Horio F., Kitoh J., Osawa T. // Arch. Biochem. Biophys. — 1999. — V. 368. — P. 361–366.
44. Satue-Gracia M. T., Heinonen M., Frankel E. N. // J. Agric. Food Chem. — 1997. — V. 45. — P. 3362–3367.
45. Day A. P., Kemp H. J., Bolton C. et al. // Ann. Nutr. Metab. — 1997. — V. 41. — P. 353–357.
46. Ghiselli A., Nardini M., Baldi A., Seacchini C. // J. Agric. Food Chem. — 1998. — V. 46. — P. 361–367.
47. Nardini M., Daquino M., Tomessi G. // Free Rad. Biol. Med. — 1995. — V. 19. — P. 541–552.
48. Meeyer A. S., Donovan J. L., Pearson D. A. et al. // J. Agric. Food Chem. — 1998. — V. 46. — P. 1783–1787.
49. Березовская Н. Н. Витамины / Под ред. М. И. Смирнова. — М.: Медицина, 1974. — С. 415–432.
50. Harmond M. F., Blanquet P., Masquelier J. // Flavonoids and Bioflavonoids / Ed. by L. Farkas, M. Gabor, F. Kattay. — Elsevier. Amsterdam, 1977. — P. 363–372.

51. *Niebes P.* // *Ibid.* — P. 347–362.
52. *Kuppusamy U. R., Khoo H. E., Das N. P.* // *Biochem. Pharmacol.* — 1990. — V. 40. — P. 3397–3401.
53. *Facino R. M., Corini M., Aldini G.* // *Planta Med.* — 1996. — V. 62. — P. 4495–498.
54. *Renaud S., Lorges C. M.* // *Lancet.* — 1992. — V. 339. — P. 1523–1526.
55. *Roullier Ph., Boutron-Ruanet M.-Ch., Bertrais S. et al.* // *Eur. J. Nutr.* — 2004. — V. 43. — P. 69–76.
56. *Wollin St. D., Jones P. J. H.* // *J. Nutr.* — 2001. — V. 131. — P. 1401–1404.
57. *Auger C., Caporiccio B., Landrault N.* // *Ibid.* — 2002. — V. 132. — P. 1207–1213.
58. *Fahrman B., Lavy A., Aviram M.* // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — V. 61. — P. 549–554.
59. *Rosenkranz St., Knibel D., Dietrich R. et al.* // *FASEB J.* — 2002. — V. 16. — P. 1958–1960.
60. *Lapido T., Harel S., Granit R., Kanner J.* // *J. Agric. Food Chem.* — 1998. — V. 46. — P. 4297–4302.
61. *De Vries J. H. M., Hollmann P. C. H., Amersfoort J.* // *J. Nutr.* — 2001. — V. 131. — P. 745–748.
62. *Roy S. D., Hickey E., Biqchi D.* // *FASEB J.* — 1999. — V. 13. — P. A487. 175.2.
63. *Saito M., Hosoyama H., Ariga F. et al.* // *J. Agric. Food Chem.* — 1998. — V. 46. — P. 1460–1464.
64. *Bonacina F., Galliani G., Pacchiano F.* // *Faermaco. Ed. prat.* — 1973. — V. 28. — P. 428–434.
65. *Caderni G., Remy S., Cheynier V. et al.* // *Eur. J. Nutr.* — 1999. — V. 38. — P. 126–132.
66. *Casalini C., Lodovici M., Briani C., Paganelli G.* // *Eur. J. Nutr.* — 1999. — V. 38. — P. 190–195.
67. *Kraft J. M.* // *Phytopathology.* — 1977. — V. 67. — P. 1057–1061.
68. *Calzada F., Meckes M., Cedillo-Rivera R.* // *Planta Med.* — 1999. — V. 65. — P. 78–80.
69. *Schubert Sh. Y., Neeman J., Resnick N.* // *FASEB J.* — 2002. — V. 16. — Abstr. 1. A200. 179.4.
70. *Kweon S., Kim Y., Choi H.* // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 3550s.
71. *Liviero L., Puglisi P. P., Morazzoni P., Bombardelli E.* // *Fitoterapia.* — 1994. — V. 65. — P. 203–209.
72. *Takechi M., Tanaka Y., Nonaka G. J., Nishioka I.* // *Phytochemistry.* — 1985. — V. 24. — P. 2245–2250.
73. *Lozano C., Torres J. L., Julia L. et al.* // *FEBS Lett.* — 2005. — V. 579. — P. 4219–4225.
74. *Matito C., Mastorakou F., Centelles J. J. et al.* // *Eur. J. Nutr.* — 2003. — V. 42. — P. 43–49.
75. *Briviba K., Pan L., Rechkemmer G.* // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 2814–2818.
76. *Agarwal Ch., Charma Y., Zhao J., Agarwal R.* // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — V. 6. — P. 2921–2930.
77. *Way F. D., Kao M.-Ch., Lin J.-K.* // *FEBS Lett.* — 2005. — V. 579. — P. 145–152.
78. *Luceri C., Caderni G., Sanna A., Dolara P.* // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 1376–1379.
79. *Paper D. H.* // *Planta Med.* — 1998. — V. 64. — P. 686–695.
80. *Jeandet P., Bessis R., Sbaghi M., Meumer P.* // *Phytopathology.* — 1995. — V. 143. — P. 133–139.
81. *Jeandet P., Doyilet-Breuil A. C., Dessis R. et al.* // *J. Agric. Food Chem.* — 2002. — V. 50. — P. 2731–2741.
82. *Wolter F., Claushitzer A., Akaglu B., Stein J.* // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 298–302.
83. *Juan M. E., Vinardell M. P., Planas J. M.* // *Ibid.* — 2002. — V. 132. — P. 257–260.
84. *Soleas G. J., Yan J., Goldberg D. M.* // *Meth. Enzymol.* — 2001. — V. 335. — P. 130–145.
85. *Martinez J., Moreno J. J.* // *Biochem. Pharmacol.* — 2000. — V. 59. — P. 865–870.
86. *Olas B., Wachowitz B., Szewczik J., Saluk-Juszczak J.* // *Microbios.* — 2000. — V. 105. — P. 7–13.
87. *Lamuela-Raventos R. M., Waterhouse A. L.* // *J. Agric. Food Chem.* — 1993. — V. 41. — P. 521–523.
88. *Wadsworth T. L., Koop D. P.* // *Biochem. Pharmacol.* — 1999. — V. 57. — P. 941–949.
89. *El-Mowafy A. M.* // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 2002. — V. 291. — P. 1218–1224.
90. *Kopp P.* // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — V. 138. — P. 619–620.
91. *Jang M., Cai L., Udeani G. O. et al.* // *Science.* — 1997. — V. 275. — P. 218–220.
92. *Goldberg D.* // *Clin. Chem.* — 1995. — V. 41. — P. 14–16.
93. *Lu R., Serrero G.* // *J. Cell. Physiol.* — 1999. — V. 179. — P. 297–304.
94. *Manna S. K., Mukhopadhyay A., Agarwal B. B.* // *J. Immunol.* — 2000. — V. 164. — P. 6509–6519.
95. *Joe A. K., Liu H., Suzui M. et al.* // *Clin. Cancer Res.* — 2002. — V. 8. — P. 893–903.
96. *Hsieh T., Wu J. M.* // *Exp. Cell Res.* — 1999. — V. 249. — P. 109–115.
97. *Azmi A. S., Bhat Sh. H., Hadi S. M.* // *FEBS Lett.* — 2005. — V. 579. — P. 3131–3135.
98. *Carbo N., Costelli P., Baccino F. M.* // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 1999. — V. 254. — P. 739–743.
99. *Mandrea St. N., Chang A. J., Kumar R.* // *FASEB J.* — 2002. — V. 16. Abstr. 1.143.5.
100. *Gao H., Xy X. X., Divine G.* // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 2076–2081.
101. *Bove K., Lincoln D. W., Tsan M. F.* // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 2002. — V. 291. — P. 1001–1005.
102. *Larrosa M., Tomas-Barberan F. A., Espin J. C.* // *Eur. J. Nutr.* — 2004. — V. 43. — P. 275–284.
103. *Барабой В. А.* Биоантиоксиданты. — К.: Книга плюс, 2006. — 459 с.

**ФЕНОЛЬНІ СПОЛУКИ
ВИНОГРАДНОЇ ЛОЗИ: СТРУКТУРА,
АНТИОКСИДНА АКТИВНІСТЬ,
ЗАСТОСУВАННЯ***V. A. Baraboy*

Бремен, Німеччина

E-mail: rguiberman@mail.ru

В огляді розглянуто фенольні сполуки винограду, червоних та білих вин і соків, що мають високу антиоксидантну активність. Це флавоноїди (антоціанідини, а також катехіни, флавоноли) і фенольні кислоти, які у складі винограду і вин діють як синергісти. У відповідь на атаку грибкової мікрофлори утворюються ресвератрол та інші оксистільбенові фітоалексини. Антоціани червоних сортів винограду і вин виявляють високу антиоксидантну та антисклеротичну активність («французький парадокс»). Найактивніші антиоксиданти — ціанідин і мальвідин та їхні глікозиди. Білі вина (соки) містять у 7–10 разів менше фенолів порівняно з червоними, але також мають високу антиоксидантну активність. Окрім того, фенольні сполуки винограду справляють антиоксидантну, гепатозахисну, антимутагенну та антиканцерогенну дію. Зокрема, транс-ресвератрол — найбільш перспективний як кардіопротекторний та протипухлинний засіб.

Ключові слова: виноград, фенольні сполуки, антиоксидантна активність.

**GRAPE PHENOLS:
STRUCTURE, ANTIOXIDANT ACTIVITY
APPLICATIONS***V. A. Baraboy*

Bremen, Deutschland

E-mail: rguiberman@mail.ru

Phenolic substances of grape, of red and white vins and juices - flavonoids (anthocyanidins, catechins, flavonols) and phenolic acids - are powerful antioxidants. Resveratrol and other oxystilben phytoalexins synthesize after attack of pathogene mushrooms. The anthocyanins from red grape and vin possess the most antioxidant activity — and antisclerotic activity (the «French paradox»). The most active antioxidant activity - cyanidin, malvidin and its glucosides. The white vins (juices) maintain 7–10 once less phenols than red vins but also have high antioxidant activity. The grape phenols possess also antitoxic, hepatoprotective, antimutagenic and anticarcinogenic activity.

Key words: grape, phenolic substances, antioxidant activity.