

ANETA KOPEĆ, EWA PIĄTKOWSKA, TERESA LESZCZYŃSKA,
RENATA BIEŻANOWSKA-KOPEĆ

PROZDROWOTNE WŁAŚCIWOŚCI RESWERATROLU

Streszczenie

Resweratrol (3,5,4'-trihydroksy-trans-stilben) jest naturalną fitoaleksyną, syntetyzowaną m.in. w skórkach winogron w odpowiedzi na infekcje grzybicze, stres oksydacyjny oraz promieniowanie UV. W wysokim stężeniu występuje również w winie, głównie czerwonym. Związek ten ma szeroki zakres aktywności biologicznej, m.in. właściwości przeciwzapalne, antyangiogenne, antyoksydacyjne oraz przeciwnowotworowe. Ponadto chroni organizm przed chorobami układu krążenia i neurodegeneracyjnymi, hamuje oksydację cholesterolu frakcji LDL, agregację płytek krwi i angiogenezę.

Słowa kluczowe: resweratrol, antyoksydanty, przewlekłe choroby niezakaźne

Wprowadzenie

Resweratrol należy do składników żywności charakteryzujących się aktywnością biologiczną. Związek ten występuje głównie w owocach i ich przetworach, zwłaszcza w winogronach i w dużych stężeniach w czerwonym winie. Zjawisko paradoksu francuskiego spotęgowało wzrost zainteresowania resweratrole. Związek ten ma szeroki zakres działania na organizm człowieka zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu różnych chorób. Resweratrol wywiera korzystny wpływ na układ krwionośny. Badania *in vitro* wykazały, że hamuje on rozwój procesów nowotworowych. Ponadto sugeruje się, że związek ten chroni przed chorobami neurodegeneracyjnymi, działa przeciwutleniająco, antyproliferacyjnie, przeciwzapalnie oraz antyangiogennie.

Celem niniejszej pracy było przedstawienie najnowszych danych dotyczących resweratrolu, jednego z wielu obecnie badanych składników nieodżywczych o udowodnionych właściwościach prozdrowotnych.

Budowa resweratrolu

Resweratrol jest polifenolem zaliczanym do grupy flawonoidów, pochodzenia roślinnego, o budowie stilbenu (3,5,4'-trihydroksystilben). Struktura chemiczna tego związku podobna jest do syntetycznego dietylostilbestrolu estrogenowego (4,4'-dihydrokso-*trans*- α , β -dietylostilbenu), dlatego też zaliczany jest do fitoestrogenów – hormonów roślinnych, które mają działanie podobne do estrogenu [14, 19].

Resweratrol występuje w postaci dwóch form izomerycznych *cis*- i *trans*-. *Trans*-resweratrol jest stilbenem fenolowym występującym w wielu roślinach, m.in. winoroślach (*Vitaceae*), a w szczególności winorośli właściwej (*Vitis vinifera*) [1, 36]. Druga forma resweratrolu – *cis*-, powstaje wskutek izomeryzacji *trans*-resweratrolu i po rozpadzie cząsteczki polimerów resweratrolu podczas fermentacji skórek z winogron, w wyniku działania promieni UV oraz w warunkach wysokiego pH [14]. Forma *trans*-resweratrolu została dużo lepiej poznana niż forma *cis*-. W winie obie izomeryczne struktury resweratrolu znajdują się razem z kwasem galusowym i innymi przeciwutleniaczami, takimi jak katechiny i kwercetyna [30].

Synteza resweratrolu

Resweratrol syntetyzują rośliny w odpowiedzi na infekcje grzybicze lub pod wpływem silnego czynnika stresogennego (uszkodzenie tkanki, narażenie na promieniowanie UV i niedobór wody) [8, 14, 28]. W winorośli zainfekowanej szarą pleśnią (*Botrytis cinerea*), mączniakiem rzekomym (*Plasmopara viticola*) czy pospolitym rozłożkiem czerniejącym (*Rhizopus nigricans*) resweratrol powstaje w naskórku liści i skórce winogron [25, 33]. Poziom resweratrolu w roślinie jest najwyższy po około 24 h od momentu zadziałania czynnika szkodliwego i obniża się po 42-72 h. Stężenie resweratrolu zależy od wielkości uszkodzenia oraz odmiany winogron. Rośliny, które dojrzewają w chłodniejszym klimacie zawierają mniej resweratrolu w porównaniu z uprawianymi w wyższej temperaturze. W winach zwiększona zawartość tego związku jest związana z podwyższoną temperaturą przechowywania, wysokim poziomem bezwodnika kwasu siarkowego(IV) i/lub obniżonym pH [35].

Występowanie

Bogatym źródłem resweratrolu jest korzeń rdestowca ostrokończystego (*Polygonum cuspidatum*), uprawianego głównie w Chinach i Japonii. Orzeszki ziemne zawierają ten składnik w ilości 0,02 - 1,8 mg/g. Czarne odmiany winogron są najlepszym naturalnym źródłem resweratrolu, a czerwone zawierają go więcej niż zielone. W świeżych skórkach winogron występuje 50 - 100 mg tego związku na 1 g, co stanowi 5 - 10 % ich biomasy. Największą zawartością resweratrolu charakteryzują się czerwone winogrona odmiany Pinot noir [33, 35]. Resweratrol występuje także

w owocach jagodowych (morwa, żurawina, borówka czernica, borówka brusznica, niejadalna czarna jagoda, borówka amerykańska, czarna porzeczka, truskawki, maliny), w owocach chlebowca, jabłkach, jak również w orzechach, orzeszkach ziemnych oraz w niektórych ziołach [37]. Ponadto związek ten został zidentyfikowany w liściach i kwiatach następujących roślin: gniot, ciemnyca biała, orchidea, sosna zwyczajna i rzewień syn. rabarbar [8]. Resweratrol syntetyzowany jest również przez drzewa, takie jak eukaliptus, świerk [28]. Ponadto wykazano obecność tego związku w kakao, czekoladzie oraz w skórkach pomidorów [8, 24].

Średnia zawartość resweratrolu w winach czerwonych wynosi ok. 1,9 mg/dm³. Czerwone wina o największej zawartości resweratrolu to: Pinot Noir, St.Laurent, Marzemino, Merlot i Blaufränkisch, natomiast Agriogitiko jest gatunkiem o najmniejszej jego zawartości. Mniejsze stężenie tego związku jest w winach różowych, zaś w białych najmniejsze. Wynika to z procesu produkcji białych win, podczas którego wytloki są usuwane natychmiast po sprasowaniu i wyciśnięciu soku z winogron. Natomiast przy produkcji win czerwonych owoce są miażdżone i zostawiane razem z sokiem, by wyekstrahowane zostały związki nadające barwę i aromat. Dlatego też zawartość resweratrolu w tego rodzaju winie jest skorelowana m.in. z długością czasu trwania procesu fermentacji [8, 14, 33]. W konsekwencji na zawartość resweratrolu w winie ma wpływ wiele czynników, m.in.: różnice w procesie produkcji (szczególnie kontakt fazy płynnej ze stałymi częściami winogron), odmiana winogron, miejsce uprawy i rok winobrania oraz warunki atmosferyczne [1, 19].

Metabolizm resweratrolu

Resweratrol jest wchłaniany w organizmie człowieka w jelicie cienkim. Rodzaj posiłku nie ma istotnego wpływu na przyswajalność tego składnika. Badania z udziałem zwierząt i ludzi wykazały bardzo niską absorpcję resweratrolu ze względu na jego rozkład w świetle jelita i w wątrobie. Po wchłonięciu jest bardzo szybko metabolizowany w hepatocytach, a okres jego połowicznego rozpadu wynosi od 8 do 14 min. Badania *in vitro* wykazały, że w ludzkich hepatocytach resweratrol zostaje prawie całkowicie zmetabolizowany przy udziale cytochromu P450 i jest przekształcany do piceatannolu i tetrahydroksystilbenu M1 [29]. W badaniach z udziałem ludzi wykazano, że metabolitami są siarczanowe i glukuronowe formy trans-resweratrolu (3-O- i 4'-O-glukuronidów i 3-siarczan) Około 30 min od momentu pojawienia się w krwioobiegu jest zamieniany na siarczynowe pochodne ~ 30 min. Związki te krążą we krwi nawet do 9 h, następnie są one wydalane przez nerki oraz z kałem [11, 33].

Prozdrowotne właściwości resweratrolu

Rdestowiec ostrokończysty, zawierający resweratrol, od dawna używany był przez lekarzy w medycynie Dalekiego Wschodu w leczeniu schorzeń układu krążenia,

stanów zapalnych skóry oraz w hamowaniu procesów zapalnych. Lekarze nie wiedzieli wtedy, że to resweratrol odpowiada za efekt leczniczy. Dopiero kilka lat temu wzrosło zainteresowanie tym związkiem za sprawą paradoksu francuskiego. Stwierdzono, że w państwach położonych w basenie Morza Śródziemnego występuje niski wskaźnik śmiertelności w wyniku schorzeń sercowo-naczyniowych, pomimo że dieta bogata jest w tłuszcze nasycone. Zjawisko to powiązano z regularnym spożywaniem umiarkowanych ilości czerwonego wina. Sugerowano, że wino powoduje wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL, ze względu na zawarty w nim alkohol (spożywany w ilości 20 - 30 g, miał obniżać ryzyko zachorowania na chorobę niedokrwienną mięśnia serca o 40 %). Po przeprowadzonych doświadczeniach okazało się jednak, że zawartość cholesterolu frakcji HDL w surowicy ludności zamieszkującej Francję nie jest większa niż u ludzi innych narodowości. Zaczęto więc szukać kolejnej przyczyny paradoksu francuskiego. Dokładna analiza składników wina wykazała, że związkiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia jest resweratrol [33, 27].

Resweratrol a ryzyko przewlekłych chorób niezakaźnych

Choroby układu krążenia należą do najczęściej występujących schorzeń, są to m.in. miażdżyca, choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego. Do czynników ryzyka zalicza się m.in. nadciśnienie, wysoki poziom cholesterolu, cukrzycę, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, brak aktywności fizycznej, nadwagę i otyłość. Resweratrol obniża ryzyko występowania wyżej wymienionych schorzeń, m.in. w wyniku hamowania procesu peroksydacji lipidów oraz zmniejszania wnikania utlenionych LDL w ściany naczyń krwionośnych [31].

Resweratrol hamuje utlenianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA). Powoduje także redukcję syntezy tłuszczów w wątrobie szczurów, hamuje aktywność cyklooksygenazy - COX-1 (enzymu biorącego udział w przemianach fosfolipidów w błonie komórkowej) oraz tworzenie produktów działania lipooksygenazy i tromboksanu B₂. Prowadzi to do zahamowania syntezy tromboksanu A₂ w leukocytach szczurów (substancji biologicznie czynnej zaliczanej do eikozanoidów, która powoduje m.in. agregację płytek krwi [16]. Ponadto wykazano, że dodatek resweratrolu do hodowli ludzkich komórek raka wątroby HepG2 zahamował syntezę apolipoproteiny B, cholesterolu i triacylogliceroli [28, 33]. Fukao i wsp. [13] przeprowadzili badania z udziałem myszy apo E^{-/-} LDL (z wyciszonym genem odpowiedzialnym za produkcję apolipoproteiny E i receptora, lipoprotein o małej gęstości). Przez 8 tygodni podawano tym zwierzętom dietę eksperymentalną wysokotłuszczową z dodatkiem resweratrolu w ilości 9,6 mg/kg m.c. lub 96 mg/kg m.c. Po tym okresie stwierdzono, że stężenie cholesterolu całkowitego i triacylogliceroli nie zmieniło się w surowicy krwi zwierząt żadnej z grup. Natomiast w grupie, która otrzymywała 96 mg/kg m.c. resweratrolu

zaobserwowano znaczące (o ok. 30 %) zmniejszenie narastania zmian miażdżycowych w aorcie oraz w tętnicach (o ok. 25 %).

Buryanowskyy i wsp. [5] stwierdzili, że resweratrol wpływa na metabolizm nukleotydów adenozynowych w śródbłonku naczyniowym. Kardioprotekcyjne działanie tego związku wynika z hamowania aktywności reduktazy chinonowej (QR-2) – enzymu, który katalizuje reakcje nukleotydów adenozynowych. Powoduje to zwiększenie aktywności komórkowych enzymów antyoksydacyjnych i zwiększenie odporności komórek na stres oksydacyjny. Narażenie kardiomiocytów na stres, a następnie poddanie ich działaniu resweratrolu, powoduje zmniejszenie stresu oksydacyjnego, wzrost aktywności enzymów zapobiegających powstawaniu wolnych rodników i nasilenie syntezy tlenku azotu (NO). Ma to ogromne znaczenie przy niedokrwieniu narządów i powoduje ich ochronę przed powikłaniami: arytmia, krótkotrwałą mechaniczną dysfunkcją i śmiercią komórek [6, 15, 37].

Inną przyczyną kardioprotekcyjnego działania resweratrolu jest wpływ na proces agregacji płytek krwi i metabolizm trombiny [16, 37]. Udowodniono, że już niewielka ilość czerwonego wina może zmniejszać zawartość wskaźników stanu zapalnego, agregację płytek krwi i tworzenie zakrzepów. Po wykonaniu badań porównawczych, z udziałem mężczyzn, dotyczących wpływu czerwonego wina i ginu stwierdzono, że spożywanie obu napojów alkoholowych ma korzystny wpływ na zmniejszenie stanu zapalnego, który łączy się z rozwojem miażdżycy i chorobami serca. We krwi obu grup mężczyzn stwierdzono obniżony poziom fibrynogenu, który powoduje krzepnięcie krwi i jest czynnikiem ryzyka zawału serca oraz mniejsze ilości interleukiny-1 (IL-1) – jednego z markerów stanu zapalnego. Jednak tylko u osób pijących czerwone wino zmniejszyło się stężenie białka ostrej fazy (CRP). Naukowcy uważają, że ochronę serca zapewnia resweratrol, który nie występuje w ginie [33].

Schorzeniem, powstającym w wyniku rozwoju zmian miażdżycowych w kapilarach naczyniowych oka jest uszkodzenie centralnej części siatkówki. Zwyródnienie plamki ocznej, związanej z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD), jest przewlekłą, postępującą chorobą powodującą nieodwracalną utratę wzroku u ludzi powyżej 50. roku życia w krajach wysoko rozwiniętych. Obisesan i wsp. [26] stwierdzili, że resweratrol może ograniczać ryzyko rozwoju tej choroby. Na przykładzie ludzkich komórek nabłonka barwnikowego siatkówki zbadano przeciwutleniające i antyproliferacyjne właściwości resweratrolu. Wykazano, że wynikiem ekspozycji na niebieskie światło było odkładanie lipofuscyny w tych komórkach. Związek ten jako bardzo reaktywny czynnik spowodował stres oksydacyjny, czego konsekwencją była zmiana struktury DNA, wywołująca apoptozę. Udowodniono, że w takich warunkach resweratrol w dawce 100 $\mu\text{mol/l}$ redukuje powstały stres oksydacyjny i wychwytuje powstały tlen singletowy. Przyczynia się to do ograniczenia zasięgu uszkodzeń DNA oraz śmierci komórek nabłonka barwnikowego siatkówki.

Otyłość i cukrzyca, przede wszystkim typu drugiego, są schorzeniami bezpośrednio połączonymi z chorobami układu krwionośnego. Rivera i wsp. [32] wykazali, że resweratrol obniża ciśnienie krwi u otyłych myszy. Ponadto w warunkach sprzyjających powstawaniu otyłości, czyli stosowanie wysokokalorycznej i wysokotłuszczowej diety, resweratrol wpływa na regulację równowagi energetycznej, co może zapobiegać chorobom dietozależnym – otyłości i związanym z nią zaburzeniom metabolicznym. Spowodowane jest to aktywacją przez resweratrol białka SIRT1. Jest to enzym regulujący apetyt, należący do rodziny sirtuin – protein zdolnych do regulowania aktywności transkrypcyjnej niektórych genów. Prawdopodobnie białko SIRT1 pośredniczy w dostosowywaniu organizmu do ograniczania ilości pobieranej energii poprzez aktywację PGC-1- α (induktora glukogenezy w wątrobie) [20]. Ponadto wykazano, że resweratrol jest potencjalnym czynnikiem w leczeniu cukrzycy i hiperlipidemii, gdyż stymuluje działanie wątrobowej kinazy białkowej AMPK (kinaza białkowa aktywowana przez AMP) w kilku liniach komórkowych [33, 37].

Nowotwory są kolejną grupą powszechnie występujących chorób. Najczęściej występującymi nowotworami są: rak skóry, płuc, piersi, jelita grubego, prostaty i szyjki macicy. Resweratrol odgrywa ważną rolę nie tylko w prewencji chorób nowotworowych, ale także w ich terapii. Badania wskazują, że ma on zdolność do blokowania każdego etapu w procesie powstawania nowotworów, tj. inicjacji, promocji i progresji. Do dowodów na to, że resweratrol może blokować fazę inicjacji procesu nowotworzenia należą: jego zdolność usuwania wolnych rodników, przeciwmutagenna aktywność widoczna w bakteryjnym modelu mutagenezy oraz metabolizm detoksykacji czynników rakotwórczych w komórkach raka wątroby poprzez indukcję reduktazy chinonowej (QR-2) – enzymu II fazy uczestniczącego w unieszkodliwianiu substancji kancerogennych [14, 33]. W drugiej fazie karcenogenezy resweratrol zmniejsza aktywność związków z rodziny cytochromów P-450 (CYP) i hamuje ich transkrypcję. Cytochromy uczestniczą w wytwarzaniu wolnych rodników tlenowych oraz powodują zwiększoną aktywność czynników rakotwórczych. Związki te mogą inaktywować wiele leków, ograniczając czas ich działania. Berge i wsp. [4] wykazali, że resweratrol zmniejsza ekspresję i aktywność CYP1A1, CYP1A2 i CYP1B1, przez co chroni komórki przed działaniem różnych związków kancerogennych np. wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych. W ostatniej, trzeciej, fazie karcenogenezy resweratrol wycisza różne linie komórek raka, częściowo poprzez inhibicję polimerazy DNA (enzymu katalizującego syntezę DNA) i reduktazy rybonukleotydowej (enzymu potrzebnego do syntezy DNA w dzielących się komórkach). Ponadto jako antyoksydant, związek ten hamuje proliferację komórek nowotworowych poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1/S. Faza G1 jest drugą fazą podziału cyklu komórkowego, w której następuje wzrost komórki i biosynteza substancji organicznych. W następującej po niej fazie S dochodzi do replikacji DNA. Zatrzymanie cyklu komórkowego po-

między tymi fazami powoduje indukcję apoptozy komórkowej, dzięki której usuwane są zużyte lub uszkodzone komórki [33, 37].

W badaniach *in vitro* wykazano, że resweratrol zwiększa również efektywność chemioterapii, poprzez inaktywację białka $\text{-NF-}\kappa\text{B}$ (czynnika transkrypcyjnego). Czynniki te tworzone są przez komórki nowotworowe i kontrolują ekspresję wielu genów. Obecność $\text{NF-}\kappa\text{B}$ uodpornia komórki nowotworowe na chemioterapię, jak również pozwala im się namnażać. Resweratrol blokując ten czynnik powoduje, że chemioterapeutyki działają w miejscu przeznaczenia [37].

Baatout i wsp. [3] stwierdzili, że resweratrol stosowany w dużych dawkach uwrażliwia komórki raka szyjki macicy, przewlekłej białaczki szpikowej i rumienia szpiczaka mnogiego na promieniowanie X. Wykazano również, że w komórkach nowotworowych trzustki, poddanych działaniu resweratrolu i jednocześnie narażonych na działanie promieniowania, obniżyła się produkcja wolnych rodników. W tych samych komórkach, poddanych jedynie działaniu resweratrolu (bez udziału promieniowania), zakłócona została praca mitochondriów. W innych badaniach wykazano, że w β -komórkach ostrej białaczki limfoblastycznej, odpornych na radioterapię, resweratrol wywołuje apoptozę poprzez depolaryzację potencjału błony mitochondriów [37, 33]. Ponadto, jako fitoestrogen związek ten reguluje ekspresję licznych genów związanych z rozwojem raka piersi [21].

Resweratrol a schorzenia układu nerwowego

Choroby układu nerwowego są powszechnie występującymi schorzeniami, mającymi zazwyczaj ciężki przebieg i upośledzającymi prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Ochrona tego układu związana jest przede wszystkim z przeciwutleniającymi właściwościami resweratrolu. Wykazano, że resweratrol ma działanie neuroprotektyjne, ponieważ osłabia toksyczność β -amyloidu w komórkach hipokampu szczurów poprzez aktywację kinazy C. Aktywuje czynniki zapobiegające działaniu wolnych rodników, w tym glutation, co ochrania komórki mikrogleju. Obecnie prowadzone są badania nad rolą resweratrolu w terapii schorzeń neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona czy Huntingtona [22, 34].

Choroba Alzheimera (AD) jest zespołem zaburzeń prowadzących do utraty pamięci oraz funkcji poznawczych. Przyczyną tej choroby jest m.in. odkładanie się w mózgu substancji białkowej zwanej β -amyloidem. Amyloid ten uniemożliwia pracę komórek nerwowych, utrudniając ich komunikację. Resweratrol ogranicza działanie protein β -amyloidu, stymulując ich rozpad poprzez mechanizm związany z działaniem proteasomu (kompleks multiproteinowy rozkładający proteiny do krótkich polipeptydów i aminokwasów). Wykazano także, że ograniczenie podaży kalorii w diecie myszy z objawami choroby Alzheimera spowalnia rozwój tego schorzenia [2, 33].

Degeneracyjne zmiany w chorobie Parkinsona powodowane są obumieraniem komórek w istocie szarej mózgu, pniu mózgu, jądrach nerwów czaszkowych i zanikiem kory mózgowej. Główną przyczyną tego schorzenia jest zmniejszenie lub zahamowanie produkcji dopaminy. Zaburza to równowagę pomiędzy cholinergicznymi i dopaminoergicznymi neuronami w pozapiramidalnym układzie mózgu. Karlsson i wsp. [18] wykazali, że resweratrol chroni mezenchymatyczne komórki zarodkowe myszy przed tert-butylo-nadtlenkiem wodoru (źródło rodników), poprzez usuwanie wolnych rodników. Hunter i wsp. [17] stwierdzili, że stan zapalny ma duże znaczenie w rozwoju choroby Parkinsona. Wykazali, że resweratrol wywiera działanie ochronne na komórki, gdyż hamuje cyklooksygenazę COX-2 (czynnik katalizujący reakcje związków zaangażowanych w proces zapalny). Związek ten obniża także aktywność czynnika martwicy nowotworów (TNF- α jednej z głównych cytokin biorących udział w odpowiedzi zapalnej).

Resweratrol a proces zapalny

Proces zapalny może zostać wywołany zarówno przez czynniki zewnętrzne, jak i wewnętrzne, chemiczne, fizyczne i biologiczne. Reakcja zapalna zachodzi wtedy, gdy gromadzą się komórki zdolne do usunięcia szkodliwego czynnika i naprawy powstałego uszkodzenia. Mechanizm przeciwzapalnego działania resweratrolu jest złożony. Działanie to potwierdzono już podczas leczenia nieswoistego zapalenia błony śluzowej jelit szczurów. Resweratrol podawany zwierzętom w ilości 5 - 10 mg/kg m.c. spowodował znaczące zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego, nacieku neutrofilowego i aktywności cytokin [23]. Działając razem z kwercetyną, resweratrol blokował uwalnianie z ludzkich komórek nabłonka oddechowego mediatorów stanu zapalnego: interleukiny 8 (IL-8), która "przyciąga" komórki odpornościowe oraz czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) [10, 13].

Naukowcy zbadali również wpływ resweratrolu na wirusy. Stwierdzono, że następstwem oddziaływania tego związku jest hamowanie replikacji wirusa cytomegalii (CMV) [12]. Ponadto Docherty i wsp. [9] wykazali, że dodatek resweratrolu do diety myszy zainfekowanych wirusem grypy zmniejsza o 60 % wskaźnik ich umieralności. Zastosowanie u tych zwierząt kremu z resweratrolem w ilości 12,5 i 25 % wykazało pozytywne skutki w leczeniu zakażenia wirusem opryszczki (HSV-1). Związek ten hamuje replikację wirusa we wczesnej fazie zakażenia.

Skutki uboczne działania resweratrolu

Pomimo licznych prozdrowotnych właściwości resweratrolu stwierdzono, że związek ten wykazuje skutki uboczne. Suplementacja diety zwierząt doświadczalnych resweratrolem w bardzo dużych ilościach (nierealnych do spożycia) w ilości 3 g/kg

m.c./dzień, przez 4 tygodnie, spowodowała utratę apetytu i spadek masy ciała. Innymi skutkami ubocznymi było zwiększone stężenie kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, bilirubiny całkowitej i albuminy w surowicy krwi. Ponadto stwierdzono także zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu i liczby erytrocytów oraz leukocytozę. Kolejnymi negatywnymi objawami przyjmowania nadmiernej dawki resweratrolu były histopatologiczne zmiany w nerkach i pęcherzyku żółciowym o charakterze hiperplazji. Podawanie średniej dawki 1 g/kg m.c./dzień przez 4 tygodnie powodowało jedynie zmniejszenie masy ciała u samic oraz leukocytozę u samców. Przyjmowanie małych dawek omawianego składnika, w ilości 0,3 g/kg m.c./dzień przez 4 tygodnie nie wywoływało żadnych skutków ubocznych [7].

Podsumowanie

W niniejszej pracy przedstawiono przegląd najnowszych doniesień na temat resweratrolu i jego prozdrowotnych właściwości. Resweratrol ma szeroki zakres działania biologicznego i wykazuje wiele prozdrowotnych właściwości. Należy do nich przede wszystkim działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne, mające duże znaczenie w zapobieganiu chorobom układu krążenia, nowotworowych i układu nerwowego. Pomimo licznych korzyści zdrowotnych odnotowano również skutki uboczne stosowania resweratrolu w dużych ilościach. Jednakże ten naturalny związek występujący w wielu powszechnie spożywanych produktach, jak owoce czy wino, powinien być składnikiem codziennego pożywienia.

Literatura

- [1] Abril M., Negueruela A.I., Pérez C., Juan T., Estopañán G.: Preliminary study of resveratrol content in Aragón red and rosé wines. *Food Chem.*, 2005, **4** (92), 729-736.
- [2] Anekonda T.S., Reddy P.H.: Neuronal protection by sirtuins in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 2006, **2** (96), 305-313.
- [3] Baatout S., Derradji H., Jacquet P., Ooms D., Michaux A., Mergeay M.: Enhanced radiation-induced apoptosis of cancer cell lines after treatment with resveratrol. *Int. J. Mol. Med.*, 2004, **6** (13), 895-902.
- [4] Berge G., Ovrebø S., Botnen I.V., Hewer A., Phillips D.H., Haugen A., Møllerup S.: Resveratrol inhibits benzo[*a*]pyrene-DNA adduct formation in human bronchial epithelial cells. *Br. J. Cancer.*, 2004, **19** (91), 333-338.
- [5] Buryanovskyy L., Fu Y., Boyd M., Ma Y., Hsich T.C., Wu J.M., Zhang Z.: Crystal structure of quinone reductase 2 in complex with resveratrol. *Biochemistry*, 2004, **36** (43), 11417-11426.
- [6] Cao Z., Li Y.: Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: production against oxidative and electrophilic injury. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, **1-2** (489), 39-48.
- [7] Crowell J.A., Korytko P.J., Morrissey R.L., Booth T.D., Levine B.S.: Resveratrol - associated renal toxicity. *Toxicol. Sci.*, 2004, **2** (82), 614-619.

- [8] Dipak K.D., Maulik N.: Resveratrol in cardioprotection. A therapeutic promise of alternative medicine. *Molecular Interventions*, 2006, **1** (6), 36-47.
- [9] Docherty J.J., Smith J.S., Fu M.M., Stoner T., Booth T.: Effect of topically applied resveratrol on cutaneous herpes simplex virus infections in hairless mice. *Antiviral Res.*, 2004, **1** (61), 19-26.
- [10] Donnelly L.E., Newton R., Kennedy G.E., Fenwick P.S., Leung R.H., Ito K., Russell R.E., Barnes P.J.: Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2004, **4** (287), 774-783.
- [11] Espiñ J. C., Garcí'a-Conesa M.T., Toma's-Barbera'n F.A Carlos J.E., Garcí'a-Conesa M.T., Francisco A.T.B.: Nutraceuticals: Facts and fiction. *Phytochemistry*, 2007, **22-24** (68), 2986-3008.
- [12] Evers D.L., Wang X., Huong S.M., Huang D.Y., Huang E.S.: 3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene (resveratrol) inhibits human cytomegalovirus replication and virus-induced cellular signaling. *Antiviral Res.*, 2004, **2** (63), 85-95.
- [13] Fukao H., Ijiri Y., Miura M., Hashimoto M., Yamashita T., Fukunaga C., Oiwa K., Kawai Y., Suwa M., Yama-Moto J.: Effect of trans-resveratrol on the thrombogenicity and atherogenicity in apolipoprotein E-deficient and low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2004, **6** (15), 441-446.
- [14] Gu X., Chu Q., O'Dwyer M., Zeece M.: Analysis of resveratrol in wine by capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. A*, 2000, **1-2** (881), 471-481.
- [15] Hung L.M., Su M.J., Chen J.K.: Resveratrol protects myocardial ischemia-reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004, **6** (36), 774-781.
- [16] Hung L.M., Chen J.K., Huang S.S., Lee R.S., Su M.J.: Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc. Res.*, 2000, **3** (47), 549-555.
- [17] Hunter R.L., Dragicevic N., Seifert K., Choi D.Y., Liu M., Kim H.C., Cass W.A., Sullivan P.G., Bing G.: Inflammation induces mitochondrial dysfunction and dopaminergic neurodegeneration in the nigrostriatal system. *J. Neurochem*, 2007, **5** (100), 1375-1386.
- [18] Karlsson J., Emgard M., Brundin P., Burkitt M.J.: Trans-resveratrol protects embryonic mesencephalic cells from tert-butyl hydroperoxide: electron paramagnetic resonance spin trapping evidence for a radical scavenging mechanism. *J. Neuroch.*, 2000, **1** (75), 141-150.
- [19] Kopp P.: Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the "French paradox"? *Eur. J Endocrinol.*, 1998, **6** (133), 619-620.
- [20] Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z., Meziane H., Lerin C., Daussin F., Messadeq N., Milne J., Lambert P., Elliott P.: Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*, 2006, **6** (127), 1-14.
- [21] Le Corre L., Fustier P., Chalabi N., Bignon Y.J., Bernard-Gallon D.: Effects of resveratrol on the expression of a panel of genes interacting with the BRCA1 oncosuppressor in human breast cell lines. *Clin. Chim. Acta*, 2004, **1-2** (344), 115-121.
- [22] Lorenz P., Roychowdhury S., Engelmann M., Wolf G., Horn T.F.: Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells. *Nitric Oxide*, 2003, **2** (9), 64-76.
- [23] Martin A.R., Villegas I., La Casa C., de la Lastra C.A.: Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats. *Biochem. Pharmacol.*, 2004, **7** (67), 1399-1410.
- [24] Medina-Bolivar F., Condori J., Rimando A.M., Hubstenberger J., Shelton K., O'Keefe S.F., Bennett S., Dolan M.C.: Production and secretion of resveratrol in hairy root cultures of peanut. *Phytochemistry*, 2007, **14** (68), 1992-2003.

- [25] Montero C., Cristescu S.M., Jiménez J.B., Orea J.M., te Lintel Hekkert S., Harren F.J.M., González Ureña A.: Trans-resveratrol and grape disease resistance. A dynamical study by high-resolution laser-based techniques. *Plant Physiology*, 2003, **1 (131)**, 129-138.
- [26] Obisesan T. O., Hirsch R., Kosoko O., Carlson L., Parrott M.: Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J. Am. Geriat. Soc.*, 1998, **1 (46)**, 1-7.
- [27] Orallo F., Alvarez E., Camina M., Leiro J.M., Gomez E., Fernandez P.: The possible implication of trans-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Mol. Pharmacol.*, 2002, **2 (61)**, 294-302.
- [28] Pervaiz S.: Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J.*, 2003, **17**, 1975-1985.
- [29] Piver B., Fer M., Vitrae X., Merillon J.M., Dreano Y., Berthou F., Lucas D.: Involvement of cytochrome P450 1A2 in the biotransformation of trans-resveratrol in human liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, 2004, **4 (68)**, 773-782.
- [30] Prasongsidh B.C., Skurray G.R.: Capillary electrophoresis analysis of trans- and cis-resveratrol, quercetin, catechin and gallic acid in wine. *Food Chemistry*, 1998, **3 (62)**, 355-358.
- [31] Renaud S., de Lorgeril M.: Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.*, 1992, **339 (8808)**, 1523-1526.
- [32] Rivera L., Moron R., Zaruzelo A., Galisteo M.: Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem. Pharmacol.*, 2009, **6 (77)**, 1033-1063.
- [33] Saiko P., Szakmary A., Jaeger W., Szekeres T.: Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat. Res.*, 2008, **1-2 (658)**, 68-94.
- [34] Savaskan E., Olivieri G., Meier F., Seifritz E., Wirz-Justice A., Muller-Spahn F.: Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity. *Gerontology*, 2003, **6 (49)**, 380-383.
- [35] Stervbo U., Vang O., Bonnesen Ch.: A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chem.*, 2007, **2 (101)**, 449-457.
- [36] Todaro A., Palmeri R., Barbagallo R.N., Pifferi P.G., Spagna G.: Increase of trans-resveratrol in typical Sicilian wine using β -glucosidase from various sources. *Food Chem.*, 2008, **4 (107)**, 1570-1575.
- [37] Zdrojewicz Z., Belowska-Bieñ K.: Resweratrol – działanie i znaczenie kliniczne. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2005, **5 (14)**, 1051-1056.

HEALTH STIMULATING PROPERTIES OF RESVERATROL

S u m m a r y

Resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) is a natural phytoalexin, synthesized, among other things, in grape skins as a response to fungal infection, oxidative stress, and UV irradiation. High concentration levels thereof are found in wine, mainly in red wine. This compound has a wide range of biological activities, for example: anti-inflammatory, anti-angiogenic, antioxidative, and anti-cancer effects. Additionally, it protects human organisms against cardiovascular and neurodegenerative diseases, inhibits the oxidation of LDL fraction of cholesterol, suppresses platelet aggregation in blood and angiogenesis.

Key words: resveratrol, antioxidants, chronic diseases 