

BEATA OLAS

*Katedra Biochemii Ogólnej
Uniwersytet Łódzki
Banacha 12/16, 90-237 Łódź
E-mail: olasb@biol.uni.lodz.pl*

RESWERATROL JAKO DOBROCZYŃCA W PROFILAKTYCE CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

WSTĘP

Wykrycie w winogronach i winie związków o właściwościach odpowiedzialnych za dobroczynne ich działanie skierowało uwagę na winorośl właściwą (*Vitis vinifera*), która jest jedną z najstarszych – obok zboża – roślin uprawnych. Znana jest prawdopodobnie już od 7000–9000 lat. Resztki dzikiej winorośli znajdowano w wykopaliskach w południowo-zachodniej Azji, Europie, a w Izraelu znaleziono nawet nasiona winorośli pochodzące z epoki brązu. W Egipcie winorośl uprawiano już 6000 lat p.n.e., a w Syrii i Palestynie 5000 lat p.n.e.. Do Rzymu winorośl dostała się z Hellady. Wszędzie gdzie warunki bioklimatyczne na to pozwalają, winorośl jest uprawiana od tysięcy lat. Obecnie ok. 2/3 światowych upraw uzyskuje się na terenie Europy (STRZELECKA i KOWALSKI 2000).

Winorośl jest długowiecznym pnączem, dorastającym do 30–40 metrów długości, o drewniejącej z wiekiem łodydze pokrytej dłoniastymi, ząbkowanymi na brzegach liśćmi i wąsami czepnymi. W kątach liści umieszczone są pachnące, drobne, zielonawe kwiatki tworzące wiechy, zwane popularnie gronami kwiatowymi. Owocem jest soczysta, kulista lub podłużna jagoda zawierająca kilka nasion. Owoce winorośli w zależności od zawartości barwników, głównie antocyjanów, mają barwę zieloną, żółtą, czerwoną lub niebieskofioletową, a jagody winorośli zwane są winogronami. Miąższ każdej jagody otacza cienka

skórka, pokryta cieniutką warstwą wosku chroniącego ją przed mikroorganizmami i utratą wilgoci. Winorośl kwitnie od maja do czerwca, a owocuje w sierpniu-wrześniu. Można ją rozmnażać z nasion lub przez sadzonkowanie. Jest to roślina ciepłolubna i często wymarzająca podczas mroźnych zim. Wyróżnia się dwa rodzaje winogron: przeznaczone na wina oraz deserowe, czyli te które spożywamy bezpośrednio.

Skład chemiczny świeżych owoców winorośli stanowią: cukry, pektyny, garbniki, witaminy A, B₁, B₂ i C oraz związki polifenolowe, a ciemne winogrona zawierają antocyjany (STRZELECKA i KOWALSKI 2000). Jak zdradza nazwa, ponad 80% winogron przerabianych jest na wino, a jedynie 10% spożywanych jest w postaci świeżych owoców. Reszta suszona jest na rodzynki, które powstają z odmian beznasiennych. Rodzynki zawierają: 59–62% cukru inwertowanego (glukoza, fruktoza), 1,5% kwasów winowego i jabłkowego, 2% kwaśnego winianu potasu, 6% pektyn, 1,8% soli mineralnych oraz związki polifenolowe (STRZELECKA i KOWALSKI 2000). Z nasion winogron tłoczony jest olej jadalny bogaty w: witaminy A, E i B oraz kwas linolenowy – kwas *cis*-9,12,15⁶ oktadekatrienowy (18:3, $\Delta^{9,12,15}$) odgrywający istotną rolę w profilaktyce chorób układu krążenia. Co poza kolorem, smakiem, który możemy przy pomocy przymiotników zdefiniować sprawia, że wino

powstające na bazie winogron było od zawsze traktowane jak esencja życia, czy napój

bogów? Co takiego korzystnego dla zdrowia jest w tym napoju?

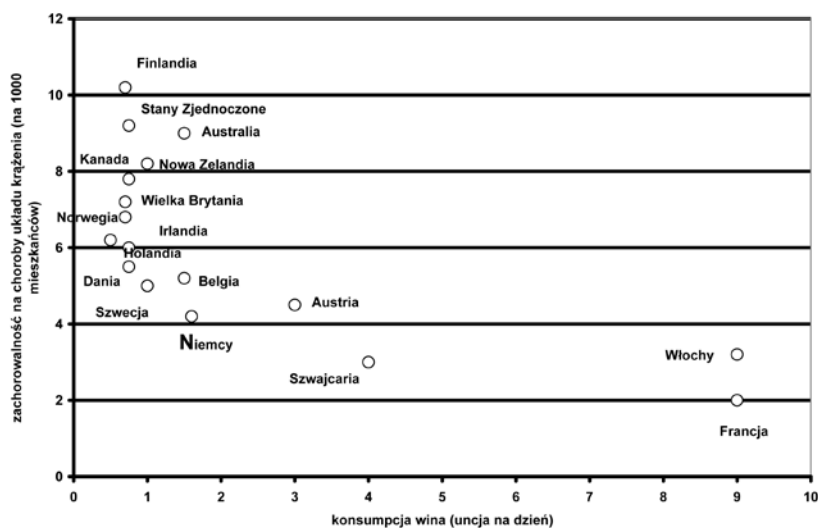
POLIFENOLE OBECNE W WINOGRONACH ORAZ WINIE

Intensywne badania składu, przemian i właściwości prozdrowotnych winogron i wina datują się od lat siedemdziesiątych XX w. Obserwacje sugerowały, że we Francji, pomimo dużego spożycia tłuszczów zwierzęcych, braku aktywności fizycznej czy zanieczyszczenia środowiska, wskaźnik umieralności na choroby układu krążenia jest wyjątkowo niski. Zjawisko to określono „paradoksem francuskim” i kojarzono z dużym spożyciem w tym kraju wina, w szczególności wina czerwonego (Ryc. 1, 2) (RENAULD i DE LORGERIL 1992, BOHM i współaut. 2002). We Francji, podobnie jak we Włoszech, pije się wina, głównie do posiłku spożywanego bez pośpiechu. Nie ma też zwyczaju tzw. pojadania między posiłkami. Chętnie spożywa się duże ilości owoców i warzyw, a do gotowania używa się oliwy z oliwek, która zawiera m. in. glicerydy kwasów nienasyconych (kwasu oleinowego, linolowego czy arachidonowego) o znanym działaniu przeciwmiażdżycowym oraz glicerydy kwasów nasyconych (kwasu stearynowego i palmitynowego). W liściach natomiast występują m. in. flawonoidy o strukturze chalkonu (oliwina) i flawonu (pochodne luteoliny i apigeniny). Nie można zatem wykluczyć, że zmniejszenie częstości zachorowań na choroby układu krążenia, zarówno wśród mieszkańców Francji i Włoszech, wynika z synergistycznego działania związków o aktywności przeciwmiażdżycowej, zawartych w oliwie z

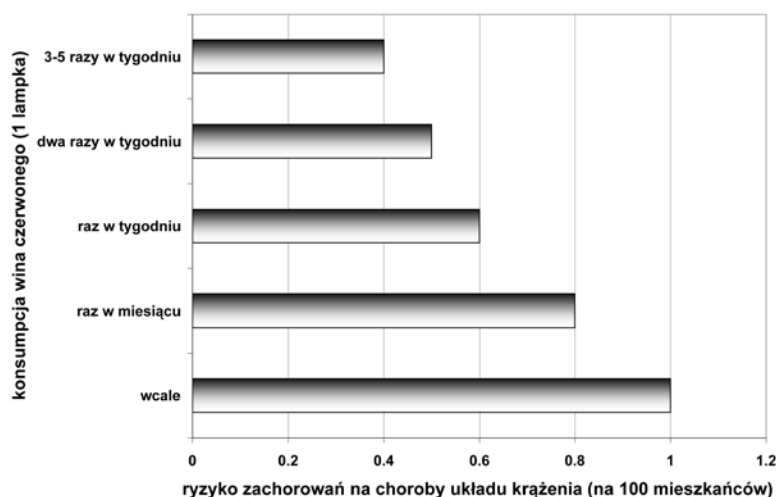
oliwek i w winie. Zainteresowanie „paradoksem francuskim” przyczyniło się do rozwoju badań przede wszystkim nad składem wina i winogron, a szczególnie związków zaliczanych do polifenoli, które są drugorzędowymi metabolitami rozpowszechnionymi w świecie roślin, natomiast nie syntetyzowanymi w organizmach zwierzęcych (WILSKA-JESZKA i PODSĘDEK 2001). Związki fenolowe w niewielkiej ilości występują w postaci tzw. aglikanów, natomiast większa część w połączeniu z cukrami, kwasami organicznymi, estrami, itp. Najważniejsze grupy związków polifenolowych, występujące w produktach jadalnych zestawiono w Tabeli 1.

Winogrona, szczególnie czerwone, są bogatym źródłem polifenoli, których działanie prozdrowotne jest znane w medycynie. Zidentyfikowano: 10 kwasów fenolowych (w formie wolnej i związanej), 16 barwników antocyjanowych (głównym barwnikiem jest 3-glukozyd malwidyny), 12 związków flawonolowych (głównie pochodnych kwercetyny i kempferolu), 5 monomerów flawanoli (w tym 3 o dużej aktywności antyoksydacyjnej (galokatechina, epigalokatechina i galusan)), 6 dimerów i 2 trimery proantocyjanidyn oraz taniny skondensowane o wyższym stopniu polimeryzacji (MACHEIX i współaut. 1990, WILSKA-JESZKA i PODSĘDEK 2001).

Do związków polifenolowych obecnych w winie należą: kwasy fenolowe (kwas kumarynowy, kwas cynamonowy, kwas kofe-



Ryc. 1. Zjawisko „paradoksu francuskiego” (wg BOHMA i współaut. 2002, zmodyfikowana).



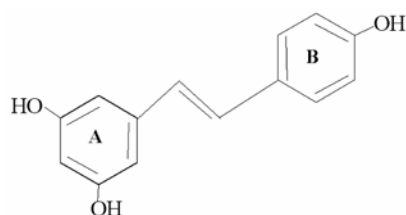
Ryc. 2. Zależność pomiędzy częstością konsumpcji wina czerwonego, a ryzykiem zachorowań na choroby układu krążenia (wg BOHMA i współaut. 2002, zmodyfikowana).

inowy), trihydroksystilbeny (resweratrol) i flawonoidy (katechina, epikatechina, kwercetyna). Ogólna zawartość polifenoli w winach białych wynosi ok. 250 mg/l, a w winach czerwonych jest wielokrotnie wyższa – 1000–4000 mg/l (SHAHIDI i NACZK 1995, WILSKA-JESZKA i PODSEDEK 2001).

W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na występujący zarówno w winogronach, jak i w winach – resweratrol – polifenol o szkieletcie $C_6-C_2-C_6$ (3,4',5-trihydroksystilben) (Ryc. 3). Resweratrol ze względu na wysoką aktywność antyoksydacyjną cieszy się bardzo dużym zainteresowaniem biochemików, co znajduje wyraz w liczbie publikacji na ten temat. Resweratrol występuje w ponad 70 roślinach, w większości jadalnych. Większą aktywność biologiczną wykazuje forma *cis*- niż *trans*-resweratrolu. Winogrona i produkowane z nich wina, w mniejszym stopniu orzeszki ziemne (*Arachidis hipogea*), owoce morwy, morele czy ananasy, są głównym źródłem resweratrolu w ludzkiej diecie. Resweratrol obecny jest również w wielu roślinach leczniczych (DANIEL i współaut. 1999, GU i współaut. 1999, SOBOLEV i COLE 1999, SOLEAS i GOLDBERG 1999, FREMONT 2000). Obecność resweratrolu w winogronach daje im naturalną odporność na choroby pasożytnicze (np. na grzyby *Batrysis cinerea* – szara pleśń) (PAUL i współaut. 1998, DANIEL i współaut. 1999). W winach stężenie reswera-

trolu wynosi od 0,1 do 15 mg/l (GU i współaut. 1999; SOLEAS i GOLDBERG 1999). Jednak najwartościowsze gatunki win pochodzą z małych winnic, gdzie tworzone są od wieków tradycyjną metodą, bez wyrafinowanych technologicznych sposobów, szczególnie filtrowania, które może obniżać poziom związków fenolowych w winie. Dobrym źródłem resweratrolu i jego pochodnych może być też *Yucca schidigera* (OLESZEK i współaut. 2000). *Yucca* jest kilkumetrowej wysokości palmą, rosnącą na półpustynnych obszarach Meksyku i południowych stanach Ameryki Północnej. *Yucca* może być również uprawiana w Polsce. Jej kora zawiera duże ilości resweratrolu oraz jego pochodnych (OLESZEK i współaut. 2000).

Aktywność przeciwutleniająca związków polifenolowych wiąże się z pierścieniową budową cząsteczki posiadającej sprzężone wiązania podwójne, jak i z obecnością grup funkcyjnych w tych pierścieniach. Bardzo korzystne dla aktywności antyutleniającej resweratrolu jest obecność grupy -OH w pierścieniu B, w mniejszym stopniu hydroksylacja (pozycja meta) w pierścieniu A (Ryc. 3). Tabela 2 podaje całkowitą zdolność antyoksydacyjną różnych owoców i win, potwierdzając wysoką zawartość antyoksydantów w winogronach i bardzo wysoki potencjał antyoksydacyjny czerwonych win (FAUCONNEAU i współaut. 1997). Przypuszczalnie dużo wyższa wartość potencjału antyoksydacyjnego w winach niż w winogronach może wynikać z różnych powodów: (1) wartość potencjału była wyznaczana różnymi metodami, (2) z leżakowania trunków w dębowych beczkach, podczas którego następuje ekstrakcja związków o właściwościach antyoksydacyjnych z drewna i (3) z zagęszczania moszczu winnego w porównaniu z całym owocem.



Ryc. 3. Wzór chemiczny resweratrolu.

Tabela 1. Podział związków polifenolowych (WILSKA-JESZKA 2001, zmodyfikowana)

Związki polifenolowe	Przykłady	Występowanie
kwasy hydroksybenzoesowe (C_6-C)	kwask p-hydroksybenzoesowy	truskawki
kwasy hydroksycynamonowe (C_6-C_2)	kwask kawowy	kawa, jabłka
stilbeny ($C_6-C_2-C_6$)	resweratrol	winogrona, wina, orzeszki ziemne, owoce morwy, morele, ananasy
taniny ($C_n > 12$)	proantocyjanidyny	fasola, owoce, nasiona winogron
flawonoidy ($C_6-C_3-C_6$)	flawonole – kwercetyna	cebula, brokuły, pomidory, czerwone wino, oliwa, pomarańcze, herbata, jabłka
	flawanony – hesperetyna	pomarańcze, grejpfruty
	flawanole – katechiny	herbata, jabłka, nasiona winogron
	antocyjanidy – pelargonidyna	wiśnie, truskawki, winogrona, czerwone wino
	izoflawonoidy – genisteina	soja

C_6 – pierścień benzenu

Zbadanie ekstraktów winogronowych oraz win zawierających związki polifenolowe dowiodło, że ekstrakty te oraz wina czerwone chronią lipoproteiny o małej gęstości (LDL) przed utlenianiem (FRANKEL i współaut. 1993, 1995; BLACHE i współaut. 1999; DAS i współaut. 1999; FREMONT i współaut. 1999; GOTTRAND i współaut. 1999; PADILLA i współaut. 2005). Winogrona mają działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwwakrzepowe, zapobiegają zawałom serca i udarom mózgu nie tylko przez hamowanie utleniania frakcji LDL, ale także przez zwiększanie poziomu „korzystnego” cholesterolu – HDL, przez regulację rytmu serca oraz przez zmniejszanie różnych etapów aktywacji płytek krwi (PACE-ASCIK i współaut. 1995, 1996; ROTONDO i współaut. 1996; RUF i współaut. 1999; KEE-

VIL i współaut. 2000; REIN i współaut. 2000; WANG i współaut. 2002). Ponadto winogrona mają właściwości moczopędne, odtruwające i oczyszczające wątrobę. Sok winogronowy jest wykorzystywany do oczyszczania skóry dotkniętej trądzikiem. Korzystne działanie na układ krążenia mają nie tylko związki fenolowe zawarte w winie, ale także sam etanol (MUNDAY i współaut. 1999, ZIMA i współaut. 2005). Wydaje się, że korzystny wpływ alkoholu polega głównie na podwyższeniu poziomu lipoprotein o dużej gęstości (HDL), tzw. „dobrego” cholesterolu, który pomaga w oczyszczaniu tętnic z blaszek miażdżycowych. Ponadto alkohol zawarty w winie pomaga uwolnić polifenole zawarte w pożywieniu, tak więc działają one na organizm w podwójnej dawce: pochodzącej z wina oraz posiłku.

MECHANIZM DZIAŁANIA RESWERATROLU W PŁYTKACH KRWI

Aktywacja płytek krwi odgrywa istotną rolę w przebiegu prawidłowej hemostazy, ale wzmożoną aktywację obserwuje się w różnych stanach patologicznych, np. chorobach układu krążenia, m. in. w miażdżycy oraz w chorobach nowotworowych. Uszkodzenie komórek śródbłonna i odsłonięcie włókien kolagenowych powoduje adhezję płytek krwi i tworzenie agregatów przyściennych. Odkładanie lipidów i cholesterolu w tych miejscach prowadzi do zgrubienia błony wewnętrznej naczynia krwionośnego i tym samym do zmniejszenia światła naczynia. W miejscach zmienionych miażdżycowo mogą też powstawać agregaty płytkowe zamykające

całkowicie światło naczynia (PETERS i MOONS 2001, OLAS 2003).

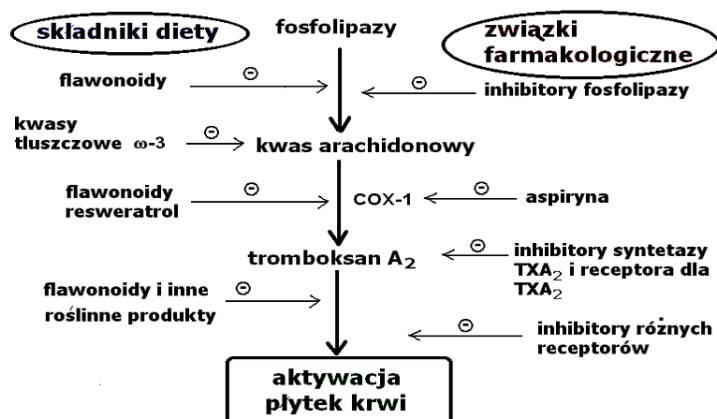
Niemal połowę zgonów w krajach rozwiniętych gospodarczo powoduje jedna przyczyna – choroby układu sercowo-naczyniowego. Szacuje się, że w Polsce choroby układu krążenia powodują około 60% wszystkich zgonów. Nie bez znaczenia jest rola diety w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia. Rola taka może się zaznaczać poprzez modulowanie reaktywności płytek krwi. Powszechnie wiadomo, że różne składniki diety pokarmowej człowieka mają zdolność modulowania aktywności biologicznej płytek krwi i mogą redukować częstotliwość występo-

Tabela 2. Potencjał antyoksydacyjny wybranych owoców i win (BARTOSZ i współaut. 1998, HALVORSEN i współaut. 2002, kompilacja danych)

Potencjał antyoksydacyjny (nmol/100 g)
granaty – 11,33
winogrona – 1,45
pomarańcze – 1,14
śliwki – 1,06
ananas – 1,04
cytryny – 1,02
kiwi – 0,91
klementynki – 0,90
grejpfruty – 0,83
figi – 0,73
jabłka – 0,29
Potencjał antyoksydacyjny (nmol/100 g)
Wina czerwone:
Desire Rouge – 663 000
Egri Bikaver – 551 000
Sophia Merlot – 406 000
California Rose – 180 000
Wina białe:
Karp White – 36 000
Riesling White – 33 000

wania chorób układu krążenia (HALLIWELL 2000). Stale podkreślany jest szczególnie korzystny efekt wzbogacania spożywanych posiłków o produkty pochodzenia roślinnego. Owoce i warzywa są cennym źródłem wielu substancji odżywczych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Zaliczyć do nich należy np. łatwo przyswajalne witaminy, sole mineralne, wiele makro- i mikroelementów, cukry, kwasy organiczne, związki polifenolowe oraz inne istotne dla

zdrowia człowieka składniki, jak błonnik, czy naturalne antybiotyki. Na szczególną uwagę zasługują związki o własnościach antyoksydacyjnych, do których należą m. in. polifenole, w tym resweratrol (OLAS 2003) (Ryc. 4). Resweratrol można nazwać związkiem wielofunkcyjnym o aktywności przeciwnowotworowej (CLEMENT i współaut. 1998, FUKUHARA i MIYATA 1998, EIATTAR i VIRJI 1999, HSIEH i WU 1999, HUNG i współaut. 2000, SIGNORELLI i GHIDONI 2005), antyzapalnej, przeciwgrzybiczej, estrogenowej i antypłytkowej (BERTELLI i współaut. 1995, 1996), a także antyoksydacyjnej (OLAS i WACHOWICZ 2002; OLAS i współaut. 1999, 2001a, 2003, 2004a, b, 2005a, c; HUNG i współaut. 2000; MARTINEZ i MORENO 2000; TADOLINI i współaut. 2000; LEONARD i współaut. 2003). Z dotychczasowych badań prowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro* wynika, że resweratrol ma hamujący wpływ na niektóre etapy aktywacji płytek krwi (ŻBIKOWSKA i współaut. 1999; OLAS i współaut. 2002a, b). Resweratrol hamuje pierwszy etap aktywacji płytek krwi – adhezję krwinek płytkowych do kolagenu i fibrynogenu (ŻBIKOWSKA i współaut. 1999, 2000; OLAS i współaut. 2005c), zmniejsza sekrecję związków zmagazynowanych w ziarnistościach płytkowych (nukleotydów adeninowych, jonów wapnia i białek) (DOBRYDNEVA i współaut. 1999, OLAS i współaut. 2001b) oraz hamuje agregację płytek krwi wywołaną różnymi agonistami (trombina, ADP, kolagen, katepsyna G) (ŻBIKOWSKA i współaut. 1999, FREMONT 2000, WU i współaut. 2001). Mechanizm działania resweratrolu w płytkach krwi, jak i w innych komórkach, nie jest jeszcze jasny. Można zasugerować, że zahamowanie różnych funkcji biologicznych płytek krwi (adhezji płytek krwi do różnych białek adhezyjnych (OLAS i współaut. 2005b), sekrecji związków zmagazynowanych w ziarnistościach płytkowych (OLAS i współaut. 2001a)



Ryc. 4. Wpływ wybranych składników diety na aktywację płytek krwi (DUTTA-ROY 2002, OLAS i WACHOWICZ 2005a).

czy agregacji (ŻBIKOWSKA i współaut. 1999) przez resweratrol może korelować z częściową modyfikacją przemiany fosfatydyloinozytolu, ale główną rolę należy przypisać obniżeniu poziomu fosfatydyloinozytolu (4,5)

bisfosforanu ($\text{PtdIns}(4,5)\text{P}_2$) – istotnego prekursora lipidowych wtórnych przekazników informacji: diacyloglicerolu (DAG) i inozytolotrifosforanu ($\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$) (OLAS i współaut. 2005a).

WPLYW RESWEATROLU NA ANGIOGENEZĘ

Ostatnio zjawisko „paradoksu francuskiego” tłumaczy się nie tylko antypłytkowym działaniem resweratrolu, ale także jego wpływem na angiogenezę, czyli tworzenie naczyń krwionośnych w postaci wypustek z naczyń już istniejących. Resweratrol może stymulować angiogenezę przez aktywację syntezy naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) oraz jego receptora (*flt-1*) należącego do receptorów kinazy tyrozynowej. Stymulacja receptora prowadzi do wzrostu stężenia jonów wapnia w cytosolu komórek śródbłonna i aktywacji fosfolipazy C. Proces ten jest najprawdopodobniej odpowiedzialny za przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych (FUKADA i współaut. 2006). Jednak badania nad wpływem resweratrolu na proces angiogenezy budzą wiele kontrowersji. CAO i współaut. (2005) wykazali, że resweratrol hamuje angiogenezę.

Nie można też pominąć faktu, że resweratrol może rozszerzać naczynia krwionośne przez stymulowanie syntezy tlenu azotu. Tlenek azotu ($\text{NO}^\bullet$) odgrywa zasadniczą rolę w rozszerzaniu naczyń krwionośnych, a także posiada właściwości przeciwzakrzepowe,

przeciwzapalne i antypłytkowe. Tlenek azotu w płytkach krwi stymuluje cyklazę guanylanową prowadząc do wzrostu cGMP w komórce i hamowania uwalniania jonów wapnia do cytosolu. Tlenek azotu obniżając stężenie jonów wapnia w cytoplazmie prowadzi do zahamowania różnych etapów aktywacji płytek krwi, m. in. tworzenia agregatów płytkowych i adhezji płytek krwi do włókien kolagenu (KROTZ i współaut. 2004, MEHTA i współaut. 1995, Zhou i współaut. 1995).

W płytkach krwi tlenek azotu może reagować z anionorodnikiem nadadtlenkowym. Reakcja ta jest bardzo szybka i w jej wyniku powstaje nadadtlenoazotyn (ONOO^-). Nadadtlenoazotyn w płytkach krwi jest silnym utleniaczem białek – aminokwasów oraz grup tiolowych oraz czynnikiem bardzo silnie indukującym proces peroksydacji lipidów płytkowych (NOWAK i współaut. 2003), ale resweratrol obecny w diecie człowieka może redukować toksyczny wpływ ONOO^- i dlatego może mieć ochronne znaczenie m. in. w chorobach układu krążenia, w których udział ONOO^- jest dobrze udokumentowany (OLAS i współaut. 2004a, b).

AKTYWNOŚĆ ANTYNOWOTWOROWA RESWERATROLU

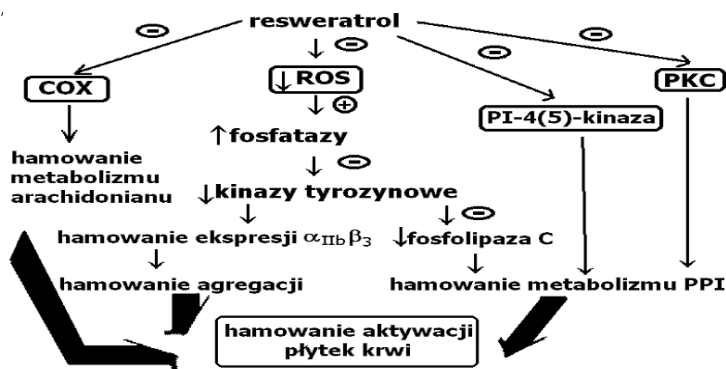
Poza działaniem ochronnym przed chorobami układu krążenia wykazano, że resweratrol hamuje również proliferację wielu komórek nowotworowych (IGNATOWICZ i BEARDUBOWSKA 2001, PERVAIZ 2003). Hamowanie proliferacji może odbywać się poprzez zatrzymywanie cyklu komórkowego, zwiększanie aktywności białka p53, Bax oraz kaspaz. Stwierdzono także, że resweratrol obniża

stężenie cykliny D1 i E, Białek Bcl-2, Bcl-X_L (ang. B-cell leukemia/lymphoma) oraz IAP (ang. inhibitory apoptosis proteins). Ponadto resweratrol hamuje aktywność polimerazy DNA, wielu czynników transkrypcyjnych czy białkowych kinaz tyrozynowych. Jednak wiele doniesień sugeruje, że resweratrol może indukować różnicowanie się komórek.

ZAKOŃCZENIE

Niniejsza praca podkreśla nowe fakty mogące rzucić światło na mechanizm działania resweratrolu w płytkach krwi. Szczegółowe

poznanie mechanizmu działania resweratrolu i innych polifenoli w płytkach krwi stanowi ogromne wyzwanie dla nauk biomedycznych.



Ryc. 5. Mechanizm działania resweratrolu w płytkach krwi.

Resweratrol indukuje obniżenie poziomu reaktywnych form tlenu (ROS) i redukuje aktywność różnych enzymów: cyklooksygenazy (COX), 4(5) – kinazy fosfatydyloinozytolu czy białkowej kinazy C (PKC). Wśród wewnątrzkomórkowych tarcz ROS są fosfatazy białkowe, które są inaktywowane przez utlenianie. Obniżenie poziomu ROS wewnątrz komórki przez resweratrol jest połączone z reaktywacją fosfataz. Reaktywacja fosfataz może redukować aktywność kinaz tyrozynowych i hamować jeden z etapów aktywacji płytek krwi – agregację płytek (przez hamowanie ekspresji $\alpha_{IIb}\beta_3$). Hamowanie cyklu fosfatydyloinozytolu i aktywacji płytek krwi może być także skorelowane z hamowaniem aktywności 4(5) – kinazy fosfatydyloinozytolu czy PKC. W płytkach krwi resweratrol hamuje również aktywność COX i redukuje metabolizm kwasu arachidonowego (AA) (OLAS i WACHOWICZ 2005a).

Gruntowna wiedza na ten temat może stanowić szansę dla rozwoju nowych terapii chorób, m. in. układu krążenia czy nowotworów. Mechanizm działania resweratrolu w płytkach krwi jest złożony i może obejmować jego wpływ na kilka dróg przekazywania sygnału w płytkach krwi. Resweratrol może hamować aktywność: 4(5)-kinazy fosfatydyloinozytolu, białkowej kinazy C, cyklooksygenazy oraz może zmieniać właściwości biologiczne błony płytkowej (Ryc. 5). Resweratrol zawarty w winogronach oraz winach ze względu na swoją aktywność antyoksydacyjną i antypłytkową być może w przyszłości zrewolucjonizuje profilaktykę, jak i leczenie m.in. różnych chorób układu krążenia czy chorób nowotworowych. Jest więc szansa na lek, który ochroni przed chorobami serca czy nowotworami i nie wywoła objawów ubocznych. W związku z tym zdanie „*In vino veritas*” ma jeszcze głębsze znaczenie, ponieważ w winie jest nie tylko prawda, ale i zdrowie.

RESVERATROL AS A BENEFACITOR IN PROPHYLAXIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Summary

This is an overview of the currently available evidence of antioxidant and antiplatelet properties of resveratrol, a natural phenolic compound present at high concentrations in grapes and red wine. It presents the effects of resveratrol on biochemical processes (ei-

cosanoid synthesis and polyphosphoinositide metabolism) in blood platelets, its interactions with lipid membranes, and the mechanisms involved in its action on blood platelets, the cells which play an important role in pathogenesis of cardiovascular diseases.

LITERATURA

- BARTOSZ G., JANASZEWSKA A., ERTEL D., 1998. *Spectrophotometric determination of peroxy radical trapping capacity*. Curr. Topics Biophys. 22, 11-13.
- BERTELLI A. A., GIOVANNINI L., GIANNESI D. Z., MIGLIORI M., BERNINI W., FREGONI M., BERTELLI A., 1995. *Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine*. Int. J. Tissue React. 17, 1-3.
- BERTELLI A. A., GIOVANNINI L., BERNINI W., MIGLIORI M., FREGONI M., BAVERESCO L., BERTELLI A., 1996. *Antiplatelet activity of cis-resveratrol*. Drugs Exp. Clin. Res. 22, 61-63.
- BLACHE D., GESQUIERE L., LOREAU N., DURAND P., 1999. *Oxidant stress: the role of nutrients in cell-lipo-*
- protein interactions*. Proc. Nutrit. Soc. 58, 559-563.
- BOHM M., ROSENKRANTZ S., LAUFS U., 2002. *The „French Paradox“*. Dtsch. Med. Wochenschr. 127, 2748-2756.
- CAO Y., WANG F., LIU H. Y., HAN R., 2005. *Anti-angiogenic activity of resveratrol, a natural compound from medicinal plants*. J. Asian. Nat. Prod. Res. 7, 205-213.
- CLEMENT M. V., HIRPARA J. L., CHAWDHURY S. H., PERVAIZ S., 1998. *Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells*. Blood 92, 996-1002.
- DANIEL O., MEIER M. S., SCHLATTER J., FRISCHHNECHT P., 1999. *Selected phenolic compounds in cultivated*

- plants: ecologic functions, health implications, and modulation by pesticides. *Environ. Health Perspect.* 107, 109–114.
- DAS D. K., SATO M., RAY P. S., ENGELMAN R. M., BERTELLI A. A., BERTELLI A., 1999. *Cardioprotection of red wine: role of polyphenolic antioxidants.* *Drugs Exp. Clin. Res.* 25, 115–120.
- DOBRYDNEVA Y., WILLIAMS R. L., BLACKMORE P. F., 1999. *Trans-resveratrol inhibits calcium influx in thrombin-stimulated human platelets.* *Br. J. Pharmacol.* 128, 149–157.
- DUTTA-ROY A. K., 2002. *Dietary components and human platelet activity.* *Platelets* 13, 67–75.
- EIATTAR T. M. A., VIRJI A. S., 1999. *Modulating effect of resveratrol and quercetin on oral cancer cell growth and proliferation.* *Anti-Cancer Drugs* 10, 187–193.
- FAUCONNEAU B., WAFFO TEGUTO P., HUGUET F., BARRIER L., DECENDIT A., MERILLON J. M., 1997. *Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compound from Vitis vinifera cell cultures using in vitro tests.* *Life Sci.* 61, 2103–2110.
- FRANKEL E. N., KANNER J., GERMAN J. B., PARKS E., KINSELLA J. E., 1993. *Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine.* *Lancet* 341, 454–457.
- FRANKEL E. N., WATERHOUSE A. L., TEISSEDE P. L., 1995. *Principal phenolic photochemicals in selected Californian wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low density lipoproteins.* *J. Agri. Food Chem.* 43, 890–894.
- FREMONT L., 2000. *Biological effects of resveratrol.* *Life Sci.* 66, 663–673.
- FREMONT L., BELGUENDOZ L., DELPAL S., 1999. *Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids.* *Life Sci.* 64, 2511–2521.
- FUKUDA S., KAGA S., ZHAN L., BAGCHI D., DAS D. K., BERTELLI A., MAULIK N., 2006. *Resveratrol ameliorates myocardial damage by inducing vascular endothelial growth factor-angiogenesis and tyrosine kinase receptor Flk-1.* *Cell. Biochem. Biophys.* 44, 43–49.
- FUKUHARA K., MIYATA N., 1998. *Resveratrol as a new type of DNA-cleaving agent.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 3187–3192.
- GOTTRAND F., BEGHIN L., DUHAL N., LACROIX B., BONTE J. P., FRUCHART J. C., LUC G., 1999. *Moderate red wine consumption in healthy volunteers reduced plasma clearance of apoprotein AII.* *Eur. J. Clin. Invest.* 29, 387–394.
- GU X., CREASY L., KESTER A., ZEECE M., 1999. *Capillary electrophoretic determination of resveratrol in wines.* *J. Agric. Food Chem.* 47, 3223–3227.
- HALLIWELL B., 2000. *Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward?* *Cardiovasc. Res.* 47, 410–418.
- HALVORSEN B. L., HOLTE K., MYHRSTAD M. C. W., BARIKMO I., HVATTUM E., REMBERG S. F., WOLD A. B., HAFFNER K., BAUGEROD H., ANDERSEN L. F., MOSK-AUG J. O., JACOBS D. R., BLOMHOF R., 2002. *A systematic screening of total antioxidants in dietary plants.* *J. Nutr.* 132, 461–471.
- HSIEH T., WU J. M., 1999. *Differential effects on growth, cell cycle arrest, and induction of apoptosis by resveratrol in human prostate cancer cell lines.* *Exp. Cell. Res.* 249, 109–115.
- HUNG L. M., CHEN J. K., HUANG S. S., LEE R. S., SU M. J., 2000. *Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes.* *Cardiovasc. Res.* 47, 549–555.
- IGNATOWICZ E., BEAR-DUBOWSKA W., 2001. *Resveratrol, a natural chemopreventive agent against degenerative diseases.* *Pol. J. Pharmacol.* 53, 557–569.
- KEEVIL J. G., OSMAN H. E., REED J. D., FOLTS J. D., 2000. *Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation.* *J. Nutr.* 130, 53–56.
- KROTZ F., SOHN Y. Y., POHL U., 2004. *Reactive oxygen species. Players in the platelet game.* *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1988–1996.
- LEONARD S. S., XIA C., JIANG B. H., STINEFECT B., KLANDORF H., HARRIS G. H., SHI X., 2003. *Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses.* *Biochem. Biophys. Res. Com.* 309, 1017–1026.
- MACHEIX J. J., FLEURIET A., BILLOT J., 1990. *Fruit phenolics.* CRS Press, Boca Raton, Florida.
- MARTINEZ J., MORENO J. J., 2000. *Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production.* *Biochem. Pharmacol.* 59, 865–870.
- MEHTA J. L., CHEN L. Y., KONE B. C., MEHTA P., TURNER P., 1995. *Identification of constitutive and inducible forms of nitric oxide synthase in human platelets.* *J. Lab. Clin. Med.* 125, 370–377.
- MUNDAY J. S., THOMPSON K. G., JAMES K. A., MANKTELOW B. W., 1999. *The effect of moderate alcohol consumption as either red or white wine in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model.* *Coron. Artery Dis.* 10, 97–102.
- NOWAK P., OLAS B., BALD E., GLOWACKI R., WACHOWICZ B., 2003. *Peroxynitrite-induced changes of thiol groups in human blood platelets.* *Platelets* 14, 375–379.
- OLAS B., 2003. *Antyoksydanty obecne w diecie w uwalce z miażdżycą.* *Kosmos* 52, 249–258.
- OLAS B., WACHOWICZ B., 2002. *Resveratrol and vitamin C as antioxidants in blood platelets.* *Thromb. Res.* 106, 143–148.
- OLAS B., WACHOWICZ B., 2005. *Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions.* *Platelets*, 16, 251–260.
- OLAS B., ŻBIKOWSKA H. M., WACHOWICZ B., KRAJEWSKI T., BUCZYŃSKI A., MAGNUSZEWSKA A., 1999. *Inhibitory effect of resveratrol on free radical generation in blood platelets.* *Acta Biochim. Polon.* 46, 991–996.
- OLAS B., WACHOWICZ B., SALUK-JUSZCZAK J., ZIELIŃSKI T., KACA W., BUCZYŃSKI A., 2001a. *Antioxidant activity of resveratrol in endotoxin – stimulated blood platelets.* *Cell Biol. Toxicol.* 17, 117–125.
- OLAS B., WACHOWICZ B., SZEWCZUK J., SALUK-JUSZCZAK J., KACA W., 2001b. *The effect of resveratrol on the platelet secretory process induced by endotoxin and thrombin.* *Microbios* 105, 7–13.
- OLAS B., WACHOWICZ B., SALUK-JUSZCZAK J., ZIELIŃSKI T., 2002a. *Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin.* *Thromb. Res.* 107, 141–145.
- OLAS B., WACHOWICZ B., STOCHMAL A., OLESZEK W., 2002b. *Anti-platelet effects of different phenolic compounds from Yucca schidigera Roetzl. Bark.* *Platelets* 13, 167–173.
- OLAS B., WACHOWICZ B., STOCHMAL A., OLESZEK W., 2003. *Inhibition of oxidative stress in blood platelets by different phenolics from Yucca schidigera Roetzl. Bark.* *Nutrition* 19, 633–640.
- OLAS B., NOWAK P., WACHOWICZ B., 2004a. *Resveratrol protects against peroxynitrite – induced thiol oxidation in blood platelets.* *Cell. Mol. Biol. Lett.* 9, 577–587.
- OLAS B., NOWAK P., KOŁODZIEJCZYK J., WACHOWICZ B., 2004b. *The effects of antioxidants on pero-*

- xynitrite-induced changes in platelet proteins. *Thromb. Res.* 113, 399–406.
- OLAS B., WACHOWICZ B., HOLMSEN H., FUKAMI M., 2005a. *Resveratrol inhibits polyphosphoinositide cycle in activated platelets* BBA-Biomembranes 1714, 125–133.
- OLAS B., WACHOWICZ B., MAJSTEREK I., BŁASIAK J., 2005b. *Resveratrol may reduce oxidative stress induced by platinum compounds in human plasma, blood platelets and lymphocytes*. *Anti-Cancer Lett.* 16, 659–665.
- OLAS B., WACHOWICZ B., STOCHMAL A., OLESZEK W., 2005c. *Inhibition of platelet adhesion and secretion by different phenolics from Yucca schidigera Roezl. Bark*. *Nutrition* 21, 199–206.
- OLESZEK W., SITEK M., STOCHMAL A., PIACENTE S., PIZZA C., CHEEKE P., 2000. *Resveratrol and other phenolics from the bark of Yucca schidigera Roezl.* *J. Agri. Food Chem.* 49, 747–752.
- PACE-ASCIAC C. R., HAHN S., DIAMANDIS E. P., SOLEAS G., GOLDBERG M., 1995. *The red wine phenolics, trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoids synthesis: implication for protection against coronary heart disease*. *Clin. Chim. Acta* 23, 207–219.
- PACE-ASCIAC C. R., ROUNOVA O., HAHN S. E., DIAMANDIS E. P., GOLDBERG D. M., 1996. *Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects*. *Clin. Chim. Acta* 246, 163–182.
- PADILLA E., RUIZ E., REDONDO S., GORDILLO-MOSCO A., SLOWING K., TEJERINA T., 2005. *Relationship between vasodilation capacity and phenolics content of Spanish wines*. *Eur. J. Pharmacol.* 517, 84–91.
- PAUL B., CHEREYATHMANJIYIL A., MASIH I., CHAPUIS L., BENOIT A., 1998. *Biological control of Botrytis cinerea causing grey mould disease of grapevine and elicitation of stilbene phytoalexin (resveratrol) by a soil bacterium*. *FEMS Microbiol. Lett.* 165, 65–70.
- PERVAIZ S., 2003. *Resveratrol: from grapevines to mammalian biology*. *FASEB J.* 17, 1975–1985.
- PETERS R. J. G., MOONS A. H. M., 2001. *Platelet function and coronary artery disease*. *Eur. J. Clin. Invest.* 31, 3–5.
- REIN D., PAGLIERONI T. G., PEARSON D. A., WUN T., SCHMITZ H. H., GOSSELIN R., KEEN C. L., 2000. *Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function*. *J. Nutr.* 130, 2120S–2126S.
- RENAULD S., DE LORGERIL M., 1992. *Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease*. *Lancet* 339, 1523–1526.
- ROTONDO S., ROTILIO D., CERLETTI C. H., DE GAETANO G., 1996. *Red wine, aspirin and platelet function*. *Thromb. Haemostas.* 76, 813–821.
- RUF J. C., 1999. *Wine and polyphenols related to platelet aggregation and atherothrombosis*. *Drug Exp. Clin. Res.* 25, 125–131.
- SHAHIDI F., NACZK M., 1995. *Food phenolics*. RECHNOMIC, Lancaster-Basel.
- SIGNORELLI P., GHIDONI R., 2005. *Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises*. *J. Nutr. Biochem.* 16, 449–466.
- SOBOLEV V. S., COLE R. J., 1999. *Trans-resveratrol content in commercial peanuts and peanut products*. *J. Agric. Food Chem.* 47, 1435–1439.
- SOLEAS G. J., GOLDBERG D. M., 1999. *Analysis of antioxidant wine polyphenols by gas chromatography-mass spectrometry*. *Meth. Enzymol.* 229, 137–151.
- STRZELECKA H., KOWALSKI J., 2000. *Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa*. PWN, Warszawa.
- TADOLINI B., JULIANO C., PIN L., FRANCONI F., CABRINI L., 2000. *Resveratrol inhibition of lipid peroxidation*. *Free Rad. Res.* 33, 105–114.
- WANG Z., HUANG Y., ZOU J., CAO K., XU Y., WU J. M., 2002. *Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro*. *Inter. J. Mol. Med.* 9, 77–79.
- WILSKA-JESZKA J., 2001. *Struktura i właściwości antyoksydacyjne polifenoli*. Materiały Zjazdowe – Konferencja Naukowa „Antyoksydanty w żywności – aspekty technologiczne i zdrowotne” Łódź, 27–36.
- WILSKA-JESZKA J., PODSĘDEK A., 2001. *Bioflavonoids as natural antioxidants*. *Wiadomości Chemiczne* 55, 987.
- WU J. M., WANG Z. R., HSIEH T. C. H., BRUDER J. L., ZOU J. G., HUANG Y. Z., 2001. *Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine*. *Inter. J. Mol. Med.* 8, 3–17.
- ZHOU Q., HELLERMAN G. R., SOLOMONSON L. P., 1995. *Nitric oxide release from resting human platelets*. *Thromb. Res.* 77, 87–96.
- ZIMA T., ALBANO E., INGELMAN-SUNDBERG M., ARTEEL G. E., THIELE G. M., KLASSEN L. W., SUN A. Y., 2005. *Modulation of oxidative stress by alcohol*. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 29, 1060–1065.
- ŻBIKOWSKA H. M., OLAS B., WACHOWICZ B., KRAJEWSKI T., 1999. *Response of blood platelets to resveratrol*. *Platelets* 10, 251–256.
- ŻBIKOWSKA H. M., OLAS B., 2000. *Antioxidants with carcinostatic activity (resveratrol, vitamin E and selenium) in modulation of blood platelet adhesion*. *J. Physiol. Pharmacol.* 3, 513–520.