

Garcinia – wartościowe rośliny lecznicze w profilaktyce chorób układu krążenia

Katedra Biochemii Ogólnej, Uniwersytet Łódzki
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Barbara Wachowicz

GARCINIA – A VALUABLE MEDICINAL PLANTS IN PROPHYLAXIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

SUMMARY

Garcinia (Guttiferae) is a large genus of polygamus trees or shrubs commonly found in tropical Asia and Africa, and consists of over 200 species. Garcinia indica (dried rind known as “kokam”) is an Indian spice, used in many parts of the country for making several vegetarian and non-vegetarian “curry” preparations. Many therapeutic effects of Garcinia indica fruits have been described in traditional medicine. Garcinol, a natural biologically active compound is a polyisoprenylated benzophene derivative, isolated from the Garcinia indica fruit rind. Kokam contains also other compounds: hydroxycitric acid, citric acid, malic acid, polyphenols, carbohydrates, anthocyanin pigments and ascorbic acid. Recently, garcinol has been widely investigated because of its beneficial health properties, including anti-inflammatory and antioxidative activity. In the article, the biological activities of compounds naturally occurring in Garcinia (garcinol and guttiferone K) and their role in the protection of the cardiovascular system are described.

KEY WORDS: GARCINIA – GARCINOL – GUTTIFERONE K – OXIDATIVE STRESS

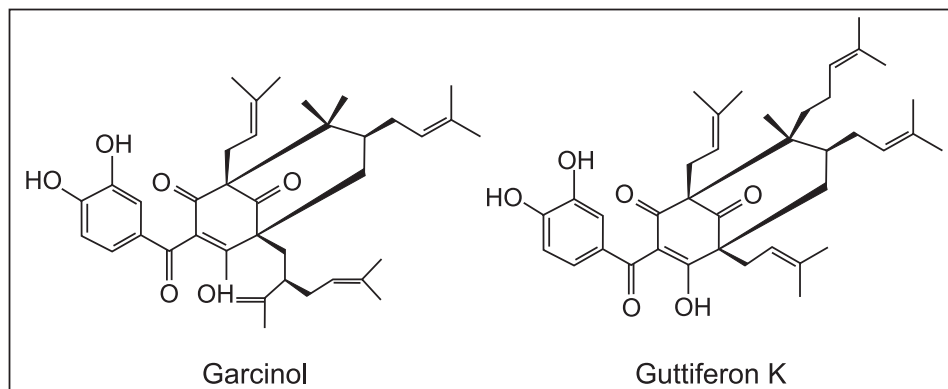
Wstęp

Choroby układu krążenia występujące samodzielnie lub jako powikłania innych schorzeń stanowią trudne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Rozwój nowych metod leczenia jest wspierany przez propagowanie zdrowego stylu życia, obejmującego prawidłowe żywienie. Wiele badań potwierdza istotny związek pomiędzy dietą bogatą w składniki pochodzenia roślinnego a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia chorób cywilizacyjnych (1). Trwają poszukiwania mające na celu opracowanie nowych i bardziej skutecznych terapii chroniących układ krążenia. W badaniach tych zwraca się szczególną uwagę na substancje i wyciągi roślinne znane od wieków i stosowane w medycynie tradycyjnej różnych kultur. Prowadzone są liczne badania, mające na celu poznanie mechanizmów ich dobroczynnego działania na organizm człowieka i możliwości zastosowania zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu wielu chorób.

Przykładem znanych od dawna roślin leczniczych są drzewa z rodzaju *Garcinia*, zawierające wiele aktywnych biologicznie związków, w tym garcinol. Suszona skórka owoców *Garcinia indica* jest składnikiem przypraw stosowanych w kuchni indyjskiej. Natomiast ekstrakty z *Garcinia cambogia* stosowane były od dawna w medycynie tradycyjnej jako lek w chorobach nowotworowych i wrzodach, leczeniu hemoroidów, biegunek oraz jako środek przeciwwgorączkowy (2). Owoce *Garcinia cambogia* są szczególnie bogate w pochodną garcinolu – guttiferon K (ryc. 1). Obecnie dostępne dane sugerują, że garcinol i jego pochodne (na przykład guttiferon K) zawarte w tych roślinach mogą być szczególnie obiecującymi związkami o działaniu profilaktycznym i terapeutycznym. Zaobserwowano, że przede wszystkim garcinol wykazuje m.in. działanie przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne oraz antyoksydacyjne (3, 4). Ponieważ wiadomo, że stres oksydacyjny jest zaangażowany w patogenezę wielu chorób, przeciwutleniające działanie garcinolu i jego pochodnych może być szczególnie istotne w jego korzystnym wpływie na układ krążenia.

Występowanie i właściwości biologiczne garcinolu

Garcinol (camboginol) jest naturalnym roślinnym polifenolem występującym w roślinach z rodziny *Guttiferae*, z rodzaju *Garcinia* (*Garcinia cambogia*, *Garcinia indica*, *Garcinia huillkensis* i in.) (5). Drzewa te występują w tropikalnych regionach Azji i Afryki; z ponad 200 znanych gatunków *Garcinia*, 35 występuje na terenie Indii (6). Są bogatym źródłem drugorzędowych metabolitów, takich jak ksantony, flawonoidy, benzofenony, laktony i kwasy fenolowe. Z tego względu stanowią potencjalne źródło aktywnych biologicznie związków o korzystnym działaniu na organizm człowieka. Wyszuszone skórki owoców *Garcinia* (określana często jako „kokam”), zawierająca 2-3% żółtego barwnika – garcinolu, spożywana jest jako składnik przyprawy curry. Stanowi także składnik wielu kosmetyków, jak również leków stosowanych w medycynie tradycyjnej Indii. Ekstrakty ze



Ryc. 1. Struktura chemiczna garcinolu i jego pochodnej – guttiferonu K (wg 17).

skórki owocu *Garcinia* zawierają oprócz garcinolu jego bezbarwny izomer (isogarcinol), kwas hydroksycytrynowy i jego lakton, kwas cytrynowy, kwas szczawiowy oraz liczne polifenole. Pod względem biochemicznym garcinol jest poliizoprenylovaną pochodną benzofenonu (7, 8).

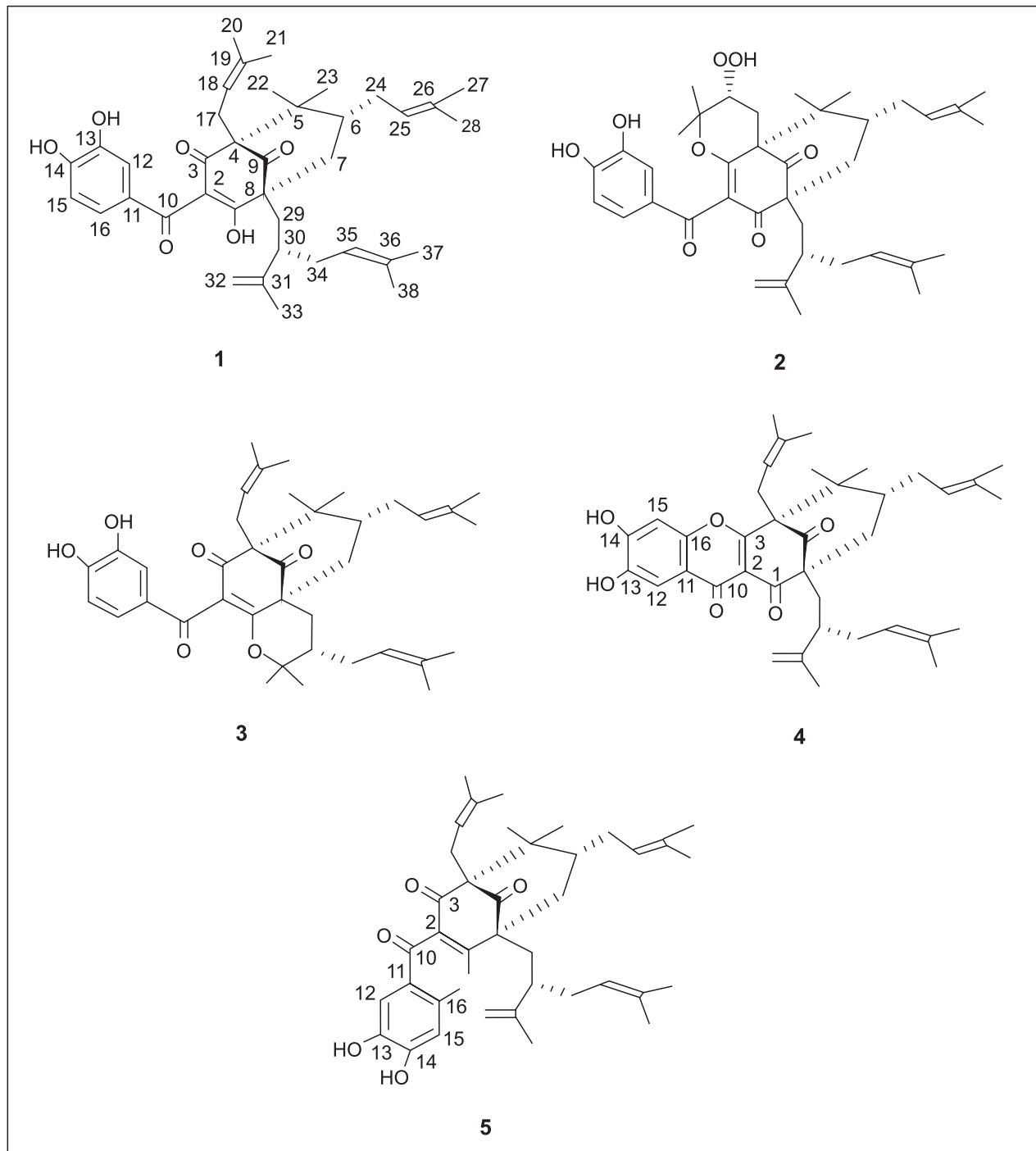
Antyoksydacyjne działanie garcinolu

Mechanizmy antyoksydacyjnego działania garcinolu i jego pochodnych nie są jak do tej pory w pełni poznane. Badania nad garcinolem prowadzone w latach 80. XX wieku zasugerowały, że nie wykazuje on właściwości antyoksydacyjnych (9). Dlatego też większość prowadzonych dotychczas badań nad biologicznym działaniem tego związku koncentrowała się głównie na jego przeciwzapalnej i przeciwnowotworowej aktywności. Pojawia się jednak coraz więcej danych wskazujących na to, że garcinol może również wykazywać silne działanie antyoksydacyjne. Stwierdzono, że związek ten zmiata anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy oraz rodnik metylowy (10, 11). W warunkach *in vitro* także ekstrakt z *G. indica* już w niskich stężeniach (25 i 50 ppm) jest bardzo efektywnym zmiataczem wolnych rodników (12). Garcinol może także znacznie silniej niż α -tokoferol hamować produkcję rodnika hydroksylowego, powstającego w reakcji Fentona (13). Badania Mishra i wsp. (14) wykazały natomiast, że ekstrakt z *G. indica* lepiej niż inne preparaty roślinne przeciwdziała peroksydacji lipidów w mitochondriach. Aktywność antyoksydacyjna garcinolu wydaje się opierać na jego zdolności do oddawania atomu wodoru w reakcjach biochemicznych (15), prawdopodobnie głównymi regionami odpowiedzialnymi za przeciwutleniające działanie garcinolu są 1,3-diketon oraz część pierścienia fenolowego (16).

W wyniku reakcji garcinolu z rodnikiem nadtlenkowym pochodzącym z 2,2'-azo-bis-izobutyronitrylu (AIBN – inicjator używany w reakcjach polimeryzacji rodnikowej), zespół Sang i wsp. (13) wyizolowali i

zidentyfikowali cztery główne pochodne garcinolu (1): związek będący pochodną hydroksygarcinolu (2), cambogin (isogarcinol, $C_{38}H_{50}O_6$) (3), GDPPH-1 (4) i GDPPH-2 (5) (ryc. 2) (13). Utworzenie dwóch dodatkowych produktów (2 i 3) reakcji garcinolu z rodnikiem nadtlenkowym może świadczyć, że w mechanizmie antyoksydacyjnym garcinolu oprócz 1,3-diketonu i pierścienia fenolowego bierze również udział podwójne wiązanie grupy izoprenylowej. Kiedy garcinol reaguje z rodnikiem nadtlenkowym, poprzez przeniesienie pojedynczego elektronu (4, 13), w wyniku deprotonacji grupy hydroksylowej 1,3-diketonu, który uległ enolizacji, powstaje niesparowany elektron. Jeśli reakcja zostaje zainicjowana na grupie hydroksylowej przy C-3, powstają związki 2 i 4. Natomiast, jeśli reakcja rozpocznie się na grupie hydroksylowej przy C-1 powstają związki 3 i 5. Opierając się na chemicznej strukturze czterech produktów reakcji zaproponowano antyoksydacyjny mechanizm działania garcinolu, który przedstawiono na rycinie 3 (13).

Ponadto poprzez pomiar różnych markerów peroksydacji lipidów, w tym pomiar stężenia związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym wykazano, że garcinol i jego pochodna – guttiferon K hamują peroksydację lipidów płytek krwi, jak i osocza, wywołaną działaniem nadtlenoazotynu, który powstaje w reakcji tlenu azotu z anionorodnikiem ponadtlenkowym (17). Nadtlenoazotyn ($ONOO^-$) jest jednym z głównych czynników stresu oksydacyjnego powstających w układzie krążenia. W warunkach *in vivo* głównie powstaje on w pobliżu komórek generujących jednocześnie duże ilości anionorodnika ponadtlenkowego, czy tlenu azotu (komórki śródbłonka, aktywowane makrofagi/monocyty, neutrofile) (18, 19). Ze względu na swoje silne właściwości oksydacyjne i nitrujące, nadtlenoazotyn uszkadza różne rodzaje cząsteczek, nie tylko lipidy. Najbardziej narażone na jego działanie są białka oraz kwasy nukleinowe. Ekspozycja białek na działanie $ONOO^-$ powoduje utlenianie reszt



Ryc. 2. Struktura chemiczna garcinolu (1) i jego pochodnych (2-5) (wg 13).

aminokwasowych, nitrowanie tyrozyny i powstawanie grup karbonylowych. Modyfikacje wywołane działaniem tego związku przyczyniają się do uszkodzeń trzeciorzędowej struktury białek, a tym samym do zmian w funkcjonowaniu tych struktur (20-22).

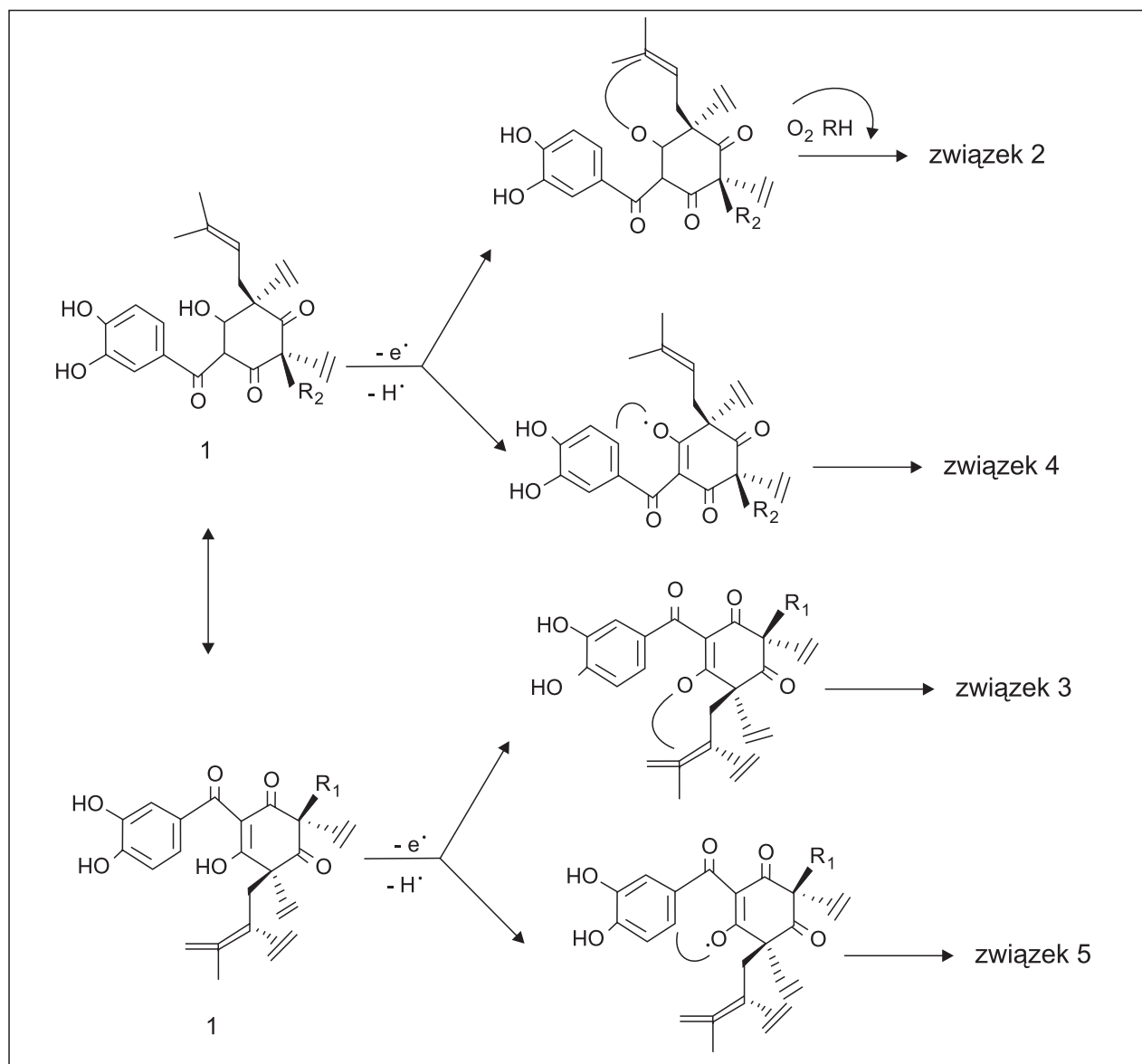
Jedną z głównych modyfikacji białek pojawiających się pod wpływem ONOO⁻ jest nitrowanie tyrozyny. Powstająca w tej reakcji 3-nitrotyrozyna uznawana jest

za ważny marker stresu oksydacyjnego, a tym samym biomarker tworzenia nadtlenoazotynu *in vivo* (23). Wysoki poziom 3-nitrotyrozyny obserwuje się w ostrych i przewlekłych stanach patologicznych (24-26). Zdolność ONOO⁻ do nitrowania reszt tyrozyny w białkach płytkowych i osoczowych wykazano w chorobach związanych z ośrodkowym układem nerwowym (choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane,

udar mózgu i schizofrenia) oraz w chorobach sercowo-naczyniowych (miażdżyca, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) (27, 28). Jednak badania *in vitro* sugerują, że garcinol i guttiferon K nie wykazują ochronnego wpływu na nitrowanie reszt tyrozyny w białkach płytek krwi i osocza. Antyoksydacyjna aktywność garcinolu i guttiferonu K wydaje się być skierowana raczej w kierunku przeciwdziałania reakcjom utleniania niż nitrowania (17).

Warto podkreślić, że jednym z wczesnych markerów stresu oksydacyjnego wywołanego działaniem reaktywnych form tlenu i azotu jest tworzenie pochodnych karbonylowych białek. Grupy karbonylowe są o wiele bardziej przydatnym markerem stresu oksydacyjnego, niż produkty peroksydacji lipidów, ponieważ utlenione białka są znacznie bardziej stabilne. W porównaniu

do innych wskaźników stresu oksydacyjnego, takich jak disiarczki glutationu i dialdehyd malonowy, pochodne karbonylowe tworzą się bardzo szybko, a ich poziom w surowicy jest stabilny przez okres 4 godzin. Grupy karbonylowe mogą powstać w białkach na skutek tzw. „cięć oksydacyjnych”, czy utleniania reszt glutaminowych (29, 30). Do powstawania pochodnych karbonylowych białek dochodzi także podczas reakcji reszt cysteiny, histydyny i lizyny z aldehydami (np. dialdehydem malonowym) lub w wyniku reakcji z reaktywnymi pochodnymi karbonyłowymi. Ponadto, reakcja zredukowanych cukrów lub produktów ich utleniania z resztami lizynowymi prowadzi do generowania grup karbonylowych w białkach (29, 30). Wyniki badań wyraźnie wskazują, że garcinol i guttiferon K hamują tworzenie grup karbonylowych w



Ryc. 3. Mechanizm działania antyoksydacyjnego i tworzenia pochodnych garcinolu (2-5) (wg 13).

białkach płytek krwi i osocza poddawanego działaniu ONOO⁻ (17). Antyoksydacyjne działanie garcinolu i jego pochodnej – guttiferonu K może okazać się szczególnie ważne z punktu widzenia regulacji procesu hemostazy, w tym aktywacji płytek krwi, ponieważ oksydacyjne/nitracyjne modyfikacje elementów układu hemostazy (płytek krwi, czy białek zaangażowanych w proces krzepnięcia krwi i fibrynolizy) zaobserwowano w wielu schorzeniach układu krążenia (31-33).

Aktywność biologiczna garcinolu w ochronie układu krążenia

Równowaga pomiędzy wytwarzaniem reaktywnych form tlenu i azotu (RFT i RFA), a ich usuwaniem zapewnia prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Zwiększenie generowania tych czynników, towarzyszące stanom zapalnym i wielu jednostkom chorobowym, często przekracza zdolność endogennych mechanizmów antyoksydacyjnych i może prowadzić do stresu oksydacyjnego, powodującego uszkodzenia komórek i tkanek. Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu chorób, m.in. związanych z układem krążenia, takich jak miażdżycy, nadciśnienie tętnicze, czy stany niedokrwienia i reperfuzji (34, 35). Procesy zapalne zwiększają ponadto aktywność białek układu krzepnięcia, przesuując równowagę w organizmie w kierunku prozakrzepowym. Pojawiające się mediatory stanu zapalnego powodują pobudzenie układu krzepnięcia zarówno poprzez szlak zewnętrzny, jak i aktywację płytek krwi (36).

Ze względu na silny związek pomiędzy procesami zapalnymi i zwiększeniem wytwarzania RFT i RFA, poszukuje się naturalnych substancji o działaniu terapeutycznym, zwalczających zarówno stany zapalne, jak i przeciwdziałających stresowi oksydacyjnemu. Ze względu na szeroki zakres działania biologicznego, garcinol wydaje się być interesującym związkiem, którego aktywność przeciwzapalna i antyoksydacyjna mogłyby synergistycznie chronić organizm człowieka, w tym układ krążenia.

Tlenek azotu (NO^{*}) jest wytwarzany w wyniku aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (*endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) i jest fizjologicznym czynnikiem odpowiadającym za rozkurcz ściany naczynia krwionośnego. Wykazano jednak, że zwiększenie generowania tego rodnika jest zaangażowane w patogenezę różnorodnych procesów chorobowych. Procesom zapalnym i infekcjom towarzyszy pobudzenie indukowanej syntazy tlenu azotu (*inducible nitric oxide synthase*, iNOS) i wytwarzanie większej ilości NO^{*}, który w wyniku gwałtownej reakcji z anionorodnikiem ponadtlenkowym (O₂^{*-}) może

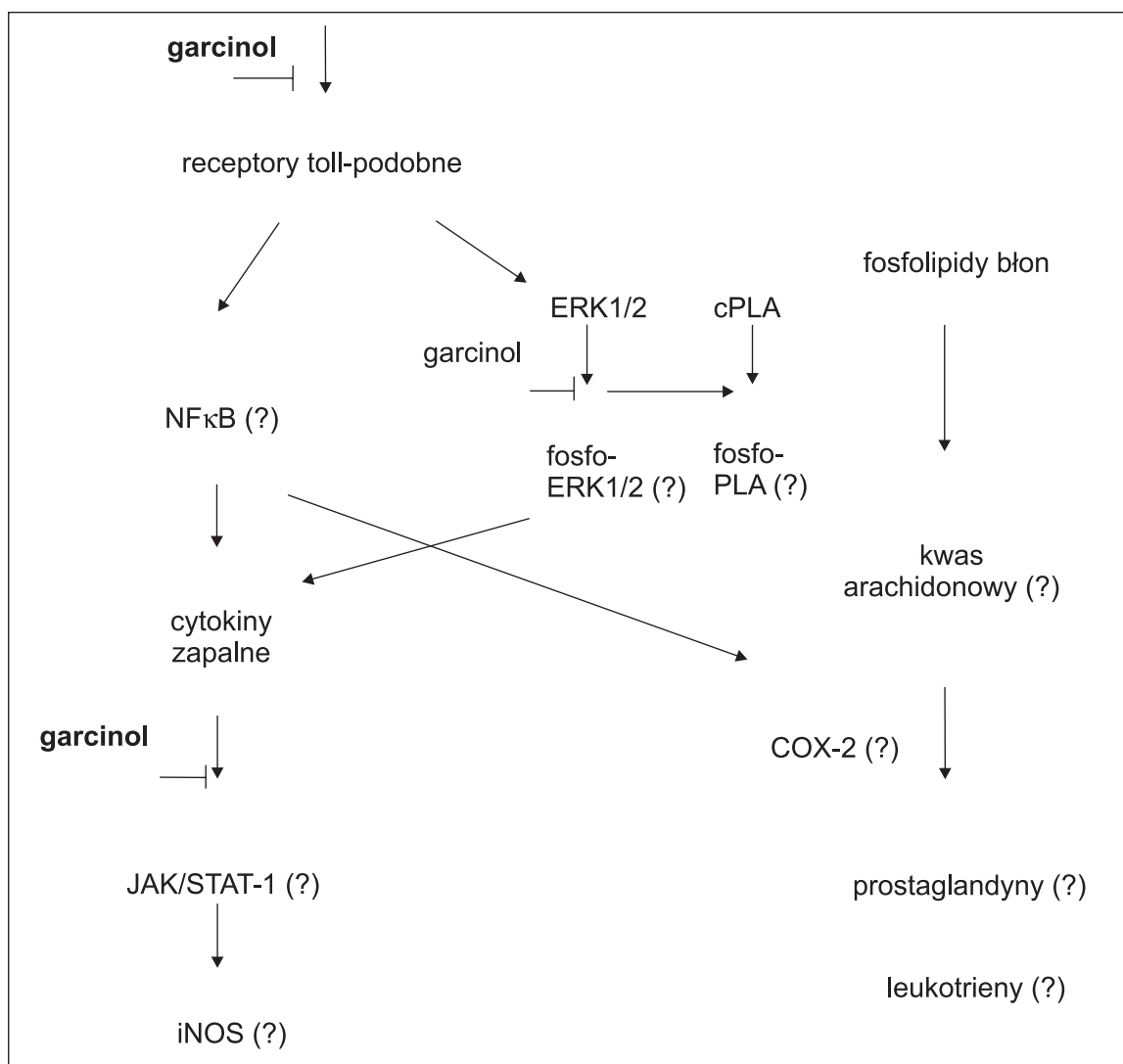
prowadzić do powstania nadtlenoazotynu (ONOO⁻) (37). Jak wykazano, znaczny wzrost tlenu azotu może być odpowiedzialny za uszkodzenia tkanek w stanie niedokrwienia i reperfuzji (38).

Do zwiększenia wytwarzania wolnych rodników i powstawania nadtlenoazotynu w układzie krążenia dochodzi m.in. w miażdżycy, podczas zabiegów operacyjnych, czy w stanach niedokrwienia i reperfuzji (39, 40), dlatego też ochronne działanie garcinolu i jego pochodnych wydaje się być istotne dla ochrony serca i naczyń krwionośnych przed zmianami wywołanymi stresem oksydacyjnym. Badania Liao i wsp. (41) wykazały, że garcinol hamuje ekspresję iNOS i cyklooksygenazy (COX) w makrofagach aktywowanych endotoksyną bakteryjną (lipopolisacharydem – LPS). Zaobserwowano, że związek ten silnie blokuje transkrypcję czynnika NF-κB, zmniejsza też poziom reaktywnych form tlenu pojawiających się w komórce w odpowiedzi na LPS.

Istniejące dane dowodzą również, że garcinol może wpływać na wiele procesów zachodzących w organizmie poprzez modulację przebiegu reakcji kaskady kwasu arachidonowego. Uwalnianie kwasu arachidonowego poprzez fosfolipazę A₂ i jego przemiany stanowią źródło licznych związków aktywnych fizjologicznie, m.in. tromboksanu A₂, prostacykliny i prostaglandyn. Zarówno produkty przemiany arachidonianu, jak i enzymy uczestniczące w tych szlakach: cyklooksygenaza i lipooksygenaza (LOX), są zaangażowane w przebieg wielu procesów fizjologicznych (funkcjonowanie układu hemostazy) i patologicznych (stany zapalne, rozwój nowotworów) (42).

Wpływ garcinolu na metabolizm kwasu arachidonowego badano w różnych komórkach (m.in. w makrofagach) stymulowanych LPS. Stwierdzono, że związek ten może hamować aktywację kinazy ERK1/2, co powoduje opóźnienie fosforylacji cytozolowej fosfolipazy A₂. Wyniki te sugerują, że garcinol jest silnym inhibitorem uwalniania metabolitów kwasu arachidonowego (43). Garcinol hamuje także aktywność 5-LOX w neutrofilach oraz zakłóca działanie COX-1 w płytkach krwi. Zaobserwowano również, że związek ten zmniejsza powstawanie prostaglandyny E₂ (PGE₂) w stymulowanych interleukiną 1β komórkach raka płuc oraz we krwi pełnej poddanej działaniu lipopolisacharydu (44). Uważa się, że przeciwzapalny mechanizm działania garcinolu związany jest z zaburzeniem wiązania się LPS-u do receptorów Toll-podobnych (ryc. 4).

Korzystny wpływ związków pochodzących z *Garcinia* potwierdzają także doświadczenia Koshy i wsp. (45) z wykorzystaniem zwierzęcego modelu hiperhomocysteinemii, dotyczące biologicznej aktywności



Ryc. 4. Przeciwpalny mechanizm działania garcinolu (wg 24).

ekstraktu z *G. cambogia*. W badaniach tych podawanie ekstraktu znacząco obniżało poziom lipidów i cholesterolu w surowicy oraz w tkankach badanych zwierząt. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy sugerują, że związki zawarte w ekstrakcie z *G. cambogia* mogą stanowić element zapobiegania i leczenia hiperlipidemii oraz miażdżycy i sercowo-naczyniowych powikłań z nią związanych.

W patogenezie miażdżycy istotną rolę odgrywa zwiększenie poziomu LDL i ich utlenianie. Utlenione lipoproteiny LDL stanowią m.in. czynnik chemotaktyczny, promujący napływ i gromadzenie się makrofagów. W badaniach nad garcinolem oceniano również jego efektywność antyoksydacyjną w ochronie lipidów wchodzących w skład frakcji LDL. Stwierdzono, że związek ten wykazuje wysoką aktywność antyoksydacyjną i przeciwdziała utlenianiu lipoprotein LDL. W opisywanych doświadczeniach

zaobserwowano, że zapobiega on utlenianiu lipoprotein znacznie skuteczniej niż α -tokoferol, uważany za główny antyoksydant chroniący lipidy (46). Przypuszczalnie ważną biologicznie właściwością garcinolu może być także jego aktywność antyglykacyjna, wynikająca z antyoksydacyjnego działania tego związku (47). Glikacja białek jest nieenzymatyczną reakcją pomiędzy cukrem redukującym a łańcuchem polipeptydowym białka. Proces ten powoduje pojawienie się wielu powikłań obserwowanych u osób chorych na cukrzycę. Stwierdzono m.in., że glikacja kolagenu i innych białek macierzy prowadzi u pacjentów chorujących na cukrzycę do sztywnienia ścian naczyń żylnych i tętniczych (48). Ponieważ w reakcjach glikacji biorą udział reaktywne formy tlenu, przypuszcza się, że antyoksydanty, takie jak garcinol mogą ograniczać pojawianie się niekorzystnych modyfikacji białek.

Piśmiennictwo

1. Kaliora AC, Dedoussis GVZ, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis* 2006; 187:1-17. 2. Wildman REC. Handbook of nutraceuticals and functional foods. CRC Press, Boca Raton 2002. 3. Chatterjee A, Yasmin T, Bagchi D i wsp. The bactericidal effects of *Lactobacillus acidophilus*, garcinol and Protykin compared to clarithromycin, on *Helicobacter pylori*. *Mol Cell Biochem* 2003; 243:29-35. 4. Hong J, Kwon SJ, Sang S, i wsp. Effects of garcinol and its derivatives on intestinal cell growth: inhibitory effects and autooxidation-dependent growth-stimulatory effects. *Free Rad Biol Med* 2007; 42:1211-21. 5. Jena BS, Jayaprakasha GK, Singh RP i wsp. Chemistry and biochemistry of (-)hydroxycitric acid from *Garcinia*. *J Agric Food Chem* 2002; 50:10-22. 6. Padhye S, Ahmad A, Oswal N i wsp. Emerging role of garcinol, the antioxidant chalcone from *Garcinia indica* Choisy and its synthetic analogs. *J Hematol Oncol* 2009; 2:38. 7. Peter KV. Handbook of herbs and species. CRC Press, Boca Raton 2001. 8. Duke JA, Bogenschutz-Godwin MJ, duCellier J i wsp. Hand book of medicinal herbs. 2nd ed. CRC Press, Boca Raton 2002; 481. 9. Krishnamurthy N, Sampathu SR. Antioxidant principles of Kokum rind. *J Food Sci Technol* 1988; 25, 44-5. 10. Tanaka T, Kohno H, Shimada R i wsp. Prevention of colon aberrant crypt foci by dietary feeding of garcinol in male F344 rats. *Carcinogenesis* 2000; 21:1183-9. 11. Liao Ch-H, Ho Ch-T, Lin J-K. Effects of garcinol on free radical generation and NO[•] production in embryonic rat cortical neurons and astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329:1306-14. 12. Selvi AT, Joseph GS, Jayaprakasha GK. Inhibition of growth and aflatoxin production in *Aspergillus flavus* by *Garcinia indica* extract and its antioxidant activity. *Food Microbiol* 2003; 20:455-60. 13. Sang S, Pan M-H, Cheng X i wsp. Chemical studies on antioxidant mechanism of garcinol: analysis of radical reaction products of garcinol and their antitumor activities. *Tetrahedron* 2001; 57:9931-8. 14. Mishra A, Bapat MM, Tilak JC i wsp. Antioxidant activity of *Garcinia indica* (kokam) and its syrup. *Curr Sci* 2006; 91:90-3. 15. Shimada KK, Fujikawa KY, Nakamura T. Antioxidative properties of xanthan on autooxidation of soybean oil in cyclodextrin. *J Agric Food Chem* 1992; 40: 945-8. 16. Sang S, Liao C-H, Pan M-H i wsp. Chemical studies on antioxidant mechanism of garcinol: analysis of radical reaction products of garcinol with peroxy radicals and their antitumor activities. *Tetrahedron* 2002; 58:10095-102. 17. Kołodziejczyk J, Masullo M, Olas B i wsp. Effects of garcinol and guttiferone K isolated from *Garcinia cambogia* on oxidative/nitrative modifications in blood platelets and plasma. *Platelets* 2009; 20:487-92. 18. Beckman JS, Beckman TW, Chen J i wsp. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1620-4. 19. Ischiropoulos H, Zhu L, Beckman JS. Peroxynitrite formation from macrophage-derived nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 1992; 298:446-51. 20. Olas B, Wachowicz B. Rola reaktywnych form tlenu w płytkach krwi. *Post Biol Kom* 2003; 2:325-37. 21. Olas B, Wachowicz B. Role of reactive nitrogen species in blood platelet functions. *Platelets* 2007; 23:1-11. 22. Nowak P, Olas B, Wachowicz B. Stres oksydacyjny w przebiegu hemostazy. *Post Biochem* 2010, 2, 56(3):239-247. 23. Low SY, Sabetkar M, Bruckdorfer KR i wsp. The role of protein nitration in the inhibition of platelet activation by peroxynitrite. *FEBS Letters* 2002; 511:59-64. 24. Herrero MB, de Lamirande E, Gagnon C. Tyrosine nitration in human spermatozoa: a physiological function of peroxynitrite, the reaction product of nitric oxide and superoxide. *Mol Human Reprod* 2001; 7:913-21. 25. Ischiropoulos H. Biological tyrosine nitration: a pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys* 1998; 1:1-11. 26. Sucu N, Unlu A, Tamer L i wsp. 3-nitrotyrosine in atherosclerotic blood vessels. *Clin Chem Lab Med* 2003; 1:23-5. 27. Nuriel T, Deeb RS, Hajjar DP i wsp. Protein 3-nitrotyrosine in complex biological samples: quantification by high-pressure liquid chromatography/electrochemical detection and emergence of proteomic approaches for unbiased identification of modification sites. *Methods Enzymol* 2008; 441:1-17. 28. Dietrich-Muszalska A, Olas B. Modifications of blood platelet proteins of patients with schizophrenia. *Platelets* 2009; 20:90-6. 29. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R i wsp. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003; 9:169-76. 30. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D i wsp. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329:23-38. 31. Olas B, Nowak P, Kołodziejczyk J i wsp. The effects of antioxidants on peroxynitrite-induced changes in platelet proteins. *Thromb Res* 2004; 113, 399-406. 32. Olas B, Nowak P, Kołodziejczyk J i wsp. Protective effects of resveratrol against oxidative/nitrative modifications of plasma proteins and lipids exposed to peroxynitrite. *J Nutr Biochem* 2006; 17:96-102. 33. Nowak P, Kołodziejczyk J, Wachowicz B. Peroxynitrite and fibrinolytic system; The effect of peroxynitrite on plasmin activity. *Mol Cell Biochem* 2004; 267, 141-6. 34. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:29-38. 35. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: Basic mechanisms and *in vivo* monitoring of ROS. *Circulation* 2003; 108:1912-16. 36. Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas* 2004; 47:305-14. 37. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol* 2001; 1:1397-406. 38. Kowalczyk E, Kopff A, Kopff M i wsp. Metabolizm tlenu azotu. *Wiad Lek* 2006; 59:889-93. 39. Vinten-Johansen J. Physiological effects of peroxynitrite. *Circ Res* 1997; 87:170-2. 40. Hayashi Y, Sawa Y, Ohtake S i wsp. Peroxynitrite formation from human myocardium after ischemia-reperfusion during open heart operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:571-6. 41. Liao CH, Sang S, Liang YC i wsp. Suppression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in downregulating nuclear factor-kappa B pathway by garcinol. *Mol Carcinog* 2004; 41:140-9. 42. Bogatcheva NV, Sergeeva MG, Dudek SM i wsp. Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. *Microvasc Res* 2005; 69:107-27. 43. Hong J, Sang S, Park H-J i wsp. Modulation of arachidonic acid metabolism and nitric oxide synthesis by garcinol and its derivatives. *Carcinogen* 2006; 2:278-86. 44. Koeberle A, Northoff H, Werz O. Identification of 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as functional targets of the anti-inflammatory and anti-carcinogenic garcinol. *Biochem Pharmacol* 2009; 77:1513-21. 45. Koshy AS, Anila L, Vijayalakshmi NR. Flavonoids from *Garcinia cambogia* lower lipid levels in hypercholesterolemic rats. *Food Chem* 2001; 72:289-94. 46. Hutadilok-Towatana N, Kongkachuay S, Mahabusarakam W. Inhibition of human lipoprotein oxidation by morelloflavone and camboginol from *Garcinia dulcis*. *Nat Prod Res* 2007; 21(7):655-62. 47. Yamaguchi F, Ariga T, Yoshimura Y i wsp. Antioxidative and anti-glycation activity of garcinol from *Garcinia indica* fruit rind. *J Agric Food Chem* 2000; 48:180-5. 48. Jabłońska-Trypuć A. Molekularny mechanizm nieenzymatycznej glikacji białek i jej rola w cukrzycy. *Przegląd Kardiodiabet* 2007; 2(4):253-8.

otrzymano/received: 28.05.2011
zaakceptowano/accepted: 21.06.2011

Adres/address:

*dr Joanna Kołodziejczyk-Czepas
Katedra Biochemii Ogólnej, Uniwersytet Łódzki
ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź,
tel./fax: (42) 635-44-84
e-mail: joannak@biol.uni.lodz.pl