

# Przeciwpłytkowe właściwości ekstraktu z pomidorów

## Antiplatelet properties of tomato extract

Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi, Katedra Nauk Biomedycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Cezary Watała

---

### SUMMARY

*Mediterranean diet is considered to be one of the healthiest in the world and is associated with greater longevity and better quality of life. It has been also suggested to be associated with a reduced risk of cardiovascular disease and cancer. Tomatoes and tomato products (sauce, paste, ketchup) are main components of the Mediterranean diet. They contain a great variety of biologically active substances, including carotenoids, flavonoids, and other important phytochemicals, which have been demonstrated in a number of reports to possess antioxidant, anti-inflammatory, hypotensive, anticancer, and antidiabetic properties. Moreover, tomatoes exert strong antiplatelet and antithrombotic potential. The aim of this review is to provide an overview of the antiplatelet effects of bioactive compounds present in tomato extract. In this article we present the procedures of tomato extract preparation that have been used in blood platelet studies and describe all identified bioactive compounds responsible for antiplatelet activity. The antiaggregatory and antithrombotic properties of tomato extract, demonstrated in basic and clinical studies, have been reviewed in detail.*

**Keywords:** blood platelets, tomato extract, antiplatelet activity, cardiovascular disease

---

### STRESZCZENIE

*Dieta śródziemnomorska jest uważana za jedną z najzdrowszych na świecie. Ma ona istotne znaczenie dla długości życia i korzystnie wpływa na jego jakość. Ponadto stosowanie diety śródziemnomorskiej związane jest ze zmniejszonym ryzykiem występowania chorób układu krążenia i nowotworów. Pomidory i przetwory z pomidorów (sos, przecier, ketchup) są głównymi składnikami diety śródziemnomorskiej. Zawierają one wiele składników biologicznie aktywnych, w tym karotenoidy, flawonoidy i inne związki fitochemiczne, które wykazują działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwcukrzycowe, a także hipotensyjne. Poza tym pomidory wykazują działanie przeciwpłytkowe i przeciwzakrzepowe. Niniejsza praca jest przeglądem badań dotyczących wpływu związków biologicznie aktywnych, występujących w ekstrakcie z pomidorów, na układ hemostazy. Szczegółowo przedstawiono sposoby otrzymywania ekstraktów z pomidorów, które stosowano w badaniach agregacji płytek krwi, a także opisano wszystkie, poznane dotąd związki odpowiedzialne za przeciwpłytkowe działanie pomidorów. Szczególną uwagę zwrócono na przeciwaagregacyjne i przeciwzakrzepowe właściwości ekstraktu pomidorowego, będące przedmiotem badań podstawowych i klinicznych.*

**Słowa kluczowe:** płytki krwi, ekstrakt pomidorowy, aktywność przeciwpłytkowa, choroby układu krążenia

---

### Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease* – CVD) należą do najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny i są główną przyczyną przedwczesnych zgonów, nie tylko w Polsce, ale we wszystkich krajach wysoko rozwiniętych (1). Ostre kliniczne przypadki tych procesów związane są przede wszystkim z pęknięciem blaszki miażdżycowej, która tworzy się w naczyniach krwionośnych na skutek zmian patologicznych oraz aktywacją płytek krwi, a w konsekwencji powstawaniem zakrzepów (2, 3). Sądzi się zatem, że obniżanie funkcji płytek krwi, które stanowią integralną część układu hemostazy, ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i leczeniu chorób

sercowo-naczyniowych. W praktyce klinicznej leczenie przeciwpłytkowe, polegające na obniżeniu zdolności agregacyjnej płytek krwi, jest standardową procedurą stosowaną u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi na całym świecie.

Do podstawowych leków przeciwpłytkowych zalicza się kwas acetylosalicylowy i antagonistów purynoreceptorów, np. kłopidogrel i tiklopidynę (4). Przyjmowanie leków przeciwpłytkowych nie jest pozbawione ryzyka, ponieważ wiąże się z możliwością wystąpienia krwawień wewnątrz- i zewnątrzustrojowych (5). Dodatkowo, u pacjentów z chorobami układu krążenia i cukrzycą obserwuje się upośledzoną odpowiedź na leczenie przeciwpłytkowe, zwane

zjawiskiem oporności na leki przeciwplatekcyjne (6). W związku z tym współczesna farmakologia poszukuje nowych rozwiązań i związków skutecznych w terapii przeciwplatekcyjnej.

Wiele takich obiecujących związków występuje w grupie preparatów pochodzenia roślinnego. Od dawna bowiem znane są i doceniane lecznicze właściwości licznych owoców i warzyw. Dieta śródziemnomorska, która jest niezwykle bogata w warzywa i owoce, została uznana za jedną z najzdrowszych diet na świecie. Ponadto, jest ona zalecana w zapobieganiu chorobom serca i naczyń (7).

Jednym z ważniejszych składników diety śródziemnomorskiej są pomidory, spożywane przede wszystkim w postaci przetworzonej. Zaobserwowano, że ekstrakt z tego warzywa wykazuje wysoką aktywność przeciwplatekową w porównaniu do innych, często spożywanych produktów roślinnych. Związki odpowiedzialne za te właściwości znajdują się przede wszystkim w galaretowatej substancji otaczającej nasiona pomidora, a ich działanie przeciwplatekowe zostało potwierdzone w doświadczeniach na zwierzętach oraz w badaniach klinicznych. Przegląd najistotniejszych badań, dotyczących wpływu ekstraktu z pomidorów na układ hemostazy, stanowi treść niniejszego opracowania.

### Przeciwplatekowe właściwości związków pochodzenia roślinnego

Ważnymi składnikami diety człowieka, z uwagi na właściwości lecznicze, są związki polifenolowe, powszechnie występujące w świecie roślin. Zaliczamy do nich: kwasy fenolowe, lignany, stilbeny oraz flawonoidy. Te ostatnie stanowią największą i najlepiej poznaną grupę polifenoli (8).

Polifenole należą do najważniejszych, naturalnych przeciwutleniaczy. W rzeczywistości aktywność biologiczna związków polifenolowych znacznie wykracza poza właściwości przeciwutleniające. Liczne badania doświadczalne wykazały, że związki polifenolowe działają przeciwnowotworowo, przeciwzapalnie, przeciwbakteryjnie, przeciwplatekowo, hipolipemicznie, hipoglikemicznie, a także hipotensyjnie. Co więcej, badania epidemiologiczne potwierdzają korzystny efekt działania diety bogatej w związki polifenolowe na zdrowie człowieka. Znajduje to odzwierciedlenie w obniżeniu ryzyka zapadalności na choroby układu krążenia, nowotwory, cukrzycę czy osteoporozę (8).

Kardioprotekcyjne właściwości polifenoli związane są między innymi z przeciwplatekowym działaniem flawonoidów. Funkcje płytek mogą być regulowane przez związki polifenolowe o znanej strukturze (np. kwercetyna) lub wyciągi z roślin (9). Wpływ polifenoli

na reaktywność płytek krwi opisywany był początkowo jedynie w kontekście francuskiego paradoksu, związanego m.in. z konsumpcją czerwonego wina. W trakcie dalszych obserwacji wykazano, że podobne właściwości wykazują związki zawarte w owocach i warzywach. Związki polifenolowe o działaniu przeciwplatekowym zawarte są m.in. w soi (*Glycine max* (L.) Merr.), w zielonej herbacie (*Camellia sinensis* L.), w kakao (*Theobroma cacao* L.), w owocach cytrusowych (*Citrus* sp.), w wyciągu z kory sosny nadmorskiej (*Pinus pinaster* Aiton), w wyciągu z liści miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba* L.), a także w owocach pomidora (*Solanum lycopersicum* L.) (9, 10).

### Przeciwplatekowe właściwości ekstraktu z pomidorów

Przeciwplatekowe właściwości pomidorów badano, wykorzystując cały ekstrakt z owoców pomidora, względnie frakcję rozpuszczalną w wodzie. Pierwszy rozpuszczalny w wodzie ekstrakt z pomidorów, wykazujący działanie przeciwplatekowe, sporządzili Dutta-Roy i wsp. (11) ze świeżo przygotowanego soku z owoców pomidora. Najpierw owoce pomidora oddzielono od skórki, a następnie poddano je homogenizacji i wirowaniu, w celu otrzymania supernatantu. Klarowny supernatant zbierano i doprowadzano pH do wartości 7,4. Tak sporządzany ekstrakt przeciwdziałał agregacji płytek krwi indukowanej agonistami. W celu dokładniejszej charakterystyki, ekstrakt poddano gotowaniu, ponownie odwirowano, poddano ultrafiltracji i odtłuszczono. Okazało się, że jedynie frakcja wodna ekstraktu z pomidorów wykazuje silne właściwości przeciwplatekowe. Można zatem powiedzieć, że badanie to wykluczyło rozpuszczalny w tłuszczach likopen jako substancję odpowiedzialną za obserwowane efekty. Wskazało natomiast na wpływ związków rozpuszczalnych w wodzie na hemostazę. W tym samym badaniu wykazano ponadto, że ekstrakt sporządzony z substancji otaczającej nasiona pomidora odznacza się większą aktywnością przeciwplatekową niż ekstrakt z miąższu tych owoców (11).

Sposób przygotowania rozpuszczalnych w wodzie ekstraktów z pomidorów, wykorzystywanych w późniejszych badaniach, niewiele różnił się od metody opisaną powyżej. Wodny ekstrakt pomidorowy opisany przez O'Kennedy'ego i wsp. (12) przygotowywano ze świeżych owoców pomidora, które poddawano homogenizacji, wirowaniu i ultrafiltracji. Dodatkowo z ekstraktu pomidorowego usunięto cukry, stanowiące około 85-90% suchej masy, gdyż nie wykazywały one działania przeciwplatekowego. Otrzymana frakcja o nazwie tAF (ang. *total active fraction*), którą

eluowano metanolem, stanowiła 4% suchej masy wodnego ekstraktu pomidorowego i wykazywała silne działanie przeciwpłytkowe w teście agregacji. Oprócz tego frakcję tAF rozdzielono na trzy subfrakcje: AF1, AF2 i AF3 (uszeregowane według malejącej polarności), które stanowiły odpowiednio 32%, 13% i 55% suchej masy. Wszystkie wymienione subfrakcje tAF wykazywały właściwości przeciwpłytkowe.

Wodny ekstrakt z pomidorów występuje także pod nazwą WSTC (ang. *water-soluble tomato concentrate*). Jest to odłuszczone i pozbawiony likopenu koncentrat pomidorowy, rozpuszczalny w wodzie. Koncentrat ten został opracowany w postaci syropu (WSTC I) oraz w postaci proszku, o niskiej zawartości cukru (WSTC II). Oba preparaty zostały wystandaryzowane pod względem zawartości składników o działaniu przeciwpłytkowym (13).

Przeciwwązkowe właściwości różnych odmian pomidorów oceniano ponadto w całym ekstrakcie z owoców pomidora. W tym celu owoce pomidora rozdrabniano na małe cząstki, a następnie rozgniatano w młynku. Wytworzony w ten sposób sok pomidorowy odwirowywano, filtrowano i zamrażano do czasu użycia (14).

Fuentes i wsp. (15) stosowali w badaniach dwa ekstrakty z pomidorów: wodny i metanолоwy. Do przygotowania ekstraktu wodnego małe fragmenty miąższu pomidorowego macerowano w mieszalniku, a następnie przefiltrowano dwa razy przez gazę. Uzyskany płyn poddano liofilizacji i zamrożono do czasu użycia. W celu przygotowania ekstraktu metanолоwego w mieszalniku macerowano skórki pomidorów, a po dodaniu metanolu (1:1) całą mieszaninę poddano działaniu ultradźwięków i dwukrotnie przefiltrowano przez gazę. Otrzymany płyn zagęszczono w wyparce, poddano liofilizacji i zamrożono. Stwierdzono, że oba ekstrakty z pomidorów wykazywały zdolność hamowania agregacji płytek krwi wywołanej agonistami.

### **Składniki biologicznie aktywne wodnego ekstraktu z pomidorów**

Jak dotąd zidentyfikowano różne substancje chemiczne odpowiedzialne za przeciwpłytkowe działanie wodnego ekstraktu z pomidorów.

Pierwsza charakterystyka chemiczna wodnego ekstraktu z pomidorów dostarczyła informacji o obecności nukleozydów, tj. cytydyny, adenozyiny i inozyny, w aktywnych biologicznie frakcjach (11). Z wykrytych wtedy związków znaczenie przeciwpłytkowe przypisano adenozyinie, która jest znanym inhibitorem płytek krwi (16). Równocześnie, wskazano na obecność jeszcze innych, bliżej nieokreślonych związków,

odpowiedzialnych za przeciwdziałanie agregacji płytek krwi. Z przytoczonych badań wynikało, że związki te nie tracą swych przeciwpłytkowych właściwości pod wpływem temperatury lub dezaminacji (11).

Izolacją i identyfikacją związków biologicznie aktywnych zawartych w wodnym ekstrakcie z pomidorów o działaniu przeciwpłytkowym zajmowali się Fuentes i wsp. (15-21). Badacze ci sugerowali, że zarówno nukleozydy, jak i związki polifenolowe odpowiedzialne są za przeciwwązkowe działanie ekstraktu z pomidorów (15). Do identyfikacji związków i oznaczenia ich zawartości w ekstrakcie pomidorowym posłużyli się techniką chromatografii HPLC, spektroskopią masową i spektroskopią NMR. W całym ekstrakcie oraz w wodnym ekstrakcie z pomidorów potwierdzono występowanie znacznej ilości adenozyiny. Najmniej adenozyiny znajdowało się w wyłokach z pomidorów. Ponadto zaobserwowano wprost proporcjonalną zależność między zawartością adenozyiny w ekstrakcie a stopniem hamowania zależnej od ADP agregacji płytek krwi (17). Zdolność taką wykazywały również guanozyna i AMP (adenozynomonofosforan) obecne w ekstrakcie z pomidorów. Zawartość adenozyiny, AMP i guanozyny w ekstrakcie z pomidorów wynosiła odpowiednio 155, 9,9 i 5,4 mg/g suchego ekstraktu (18).

Badania wykazały, że spośród tych trzech związków adenozyina odznaczała się najsilniejszym działaniem przeciwpłytkowym (18). Znaczące zahamowanie funkcji płytek krwi przez adenozyinę obserwowano w zakresie stężeń 2-457  $\mu\text{M}$ . W stężeniu 4,6  $\mu\text{M}$  hamowała ona agregację płytek krwi stymulowanych przez ADP o 50%, zaś w stężeniu 114  $\mu\text{M}$  skutecznie obniżała adhezję płytek do kolagenu (17). Dla porównania, do istotnego zahamowania funkcji płytek krwi przez AMP i guanozyinę potrzebne były milimolarne stężenia związków w granicach 0,1-4 mM (19, 20).

W ekstrakcie wodnym z pomidorów, w produktach wytwarzanych z pomidorów (sos pomidorowy, ketchup, przecier) oraz w wyłokach z pomidorów zidentyfikowano pewną grupę związków polifenolowych o działaniu przeciwpłytkowym. Reprezentują ją głównie kwasy: chlorogenowy, kawowy, ferulowy i p-kumarowy. Wszystkie wymienione związki, stosowane w stężeniu 0,5 mM, powodowały zahamowanie agregacji płytek wywołane przez agonistów. Kwas chlorogenowy i kawowy skutecznie obniżały agregację płytek krwi wywołaną przez ADP, kolagen, TRAP lub kwas arachidonowy (AA). Kwas p-kumarowy hamował agregację płytek w odpowiedzi na ADP, kolagen i TRAP. Z kolei kwas ferulowy skutecznie hamował agregację płytek krwi wywołaną przez ADP oraz kolagen (21).

W subfrakcji AF1 wodnego ekstraktu pomidorowego o niskiej zawartości węglowodanów, charakteryzującej się wysoką aktywnością przeciwplateletową, odnotowano dużą zawartość nukleozydów i pochodnych, takich jak: adenozyne, cytydina, inozyne, guanozyne, AMP i GMP (12). Wyizolowano także kilka innych składników o podobnym działaniu, których bliżej nie określono. Subfrakcja AF2 zawierała związki o niskiej masie cząsteczkowej. W stosunku do subfrakcji AF1 i AF3, subfrakcja AF2 wykazywała słabsze działanie antyagregacyjne na płytki traktowane ADP i kolagenem, ale znacznie silniejsze działanie antyagregacyjne podczas aktywacji płytek krwi trombiną. Główne składniki subfrakcji AF3 to związki polifenolowe, takie jak: kwasy fenolowe, flawonole (kwercetyna, kemferol) i flawony (luteolina) oraz produkty reakcji Maillarda. Subfrakcja AF3 hamowała agregację indukowaną za pomocą AA w znacznie większym stopniu niż pozostałe subfrakcje.

Wystandaryzowany ekstrakt z pomidorów – WSTC – zawierał 37 składników biologicznie aktywnych, odpowiedzialnych za właściwości przeciwplateletowe (13). Na tej podstawie ustalono, że dawka 3 g preparatu WSTC I była równoważna dawce 150 mg preparatu WSTC II i w przybliżeniu odpowiadała rozpuszczalnej w wodzie zawartości dwóch i pół pomidora.

Warto dodać, że obszerną charakterystykę pierwotnych i wtórnych metabolitów zawartych w metanolowym ekstrakcie z pomidorów przedstawili Gomez-Romero i wsp. (22). Na podstawie tej analizy zidentyfikowano 135 związków należących do metabolitów pierwotnych (aminokwasy, kwasy organiczne, nukleozydy, kwasy tłuszczowe) i wtórnych (kwasy fenolowe i ich pochodne, flawonoidy, terpenoidy). Część z nich (21 związków) znaleziono w owocach pomidora po raz pierwszy. Niestety, charakterystyce chemicznej związków nie towarzyszyła analiza aktywności biologicznej (22).

### **Przeciwplateletowe właściwości ekstraktu z pomidorów w badaniach *in vitro* i na zwierzętach doświadczalnych**

Dutta-Roy i wsp. (11) opisali po raz pierwszy przeciwplateletowe właściwości wodnego ekstraktu z pomidorów. Preinkubacja ludzkiego osocza bogatopłytkowego (ang. *platelet-rich plasma* – PRP) z ekstraktem pomidorowym spowodowała zahamowanie agregacji płytek krwi w 70% w porównaniu do kontroli. Dla porównania, ekstrakty wodne z melona i grejpfruta hamowały agregację płytek w granicach 42-44%, a ekstrakty z jabłek i gruszek wykazywały znikomy

efekt przeciwplateletowy. Ponadto ekstrakt z pomidorów istotnie obniżał agregację płytek krwi stymulowaną ADP i kolagenem, natomiast nie wpływał na ten proces stymulowany przez AA i na syntezę tromboksanu. Na podstawie tej obserwacji można wnioskować, że mechanizm działania ekstraktu z pomidorów jest inny niż aspiryny, która blokuje aktywność cyklooksygenazy płytek krwi i tym samym hamuje wytwarzanie tromboksanu (11).

Badanie *in vitro* opublikowane przez Lazarusa i Garga (23) potwierdziły przeciwplateletowe działanie wodnej frakcji ekstraktu pomidorowego. Wodny ekstrakt z pomidorów, w zależności od dawki i czasu inkubacji, hamował agregację płytek krwi, wywołaną przez ADP i kolagen odpowiednio o 69,9% i 41%, przy czym nie hamował agregacji płytek krwi inicjowanej przez AA. Ponadto, w teście agregacji wykazano synergistyczne działanie wodnego ekstraktu z pomidorów i kwasów tłuszczowych omega-3; sam ekstrakt z pomidorów hamował agregację płytek krwi o 39,2%, natomiast w połączeniu z kwasem EPA lub DHA obniżał agregację płytek odpowiednio o 68,4% i 71,7% (24).

Yamamoto i wsp. (14) badali przeciwzakrzepowe właściwości soku z uzyskanego z różnych odmian pomidorów u szczurów rasy Wistar. Wykazano, że aktywność przeciwplateletowa soku pomidorowego zależy od odmiany pomidora, z którego otrzymano ekstrakt, a także od stopnia dojrzałości owocu (w procesie dojrzewania pomidorów aktywność przeciwplateletowa malała). Ponadto, w modelu *in vivo* zakrzepicy wywołanej u myszy za pomocą lasera dowiedziono, że sok z pomidorów działa przeciwzakrzepowo. Działanie to zależało od odmiany pomidora, z którego uzyskano ekstrakt. Odmiana o najsilniejszym działaniu przeciwzakrzepowym (KG99-4) odznaczała się również aktywnością trombolityczną.

Późniejsze badania Yamamoto i wsp. (25) poszerzone o drobnoowocowe (koktajlowe) odmiany pomidorów o nazwie Cin, Pik i Caec, potwierdziły wpływ odmiany i stopnia dojrzałości pomidora na aktywność przeciwzakrzepową u szczurów rasy Wistar. Aktywność przeciwzakrzepową ekstraktów z pomidorów mierzono za pomocą testu umożliwiającego pomiar czasu okluzji i czasu lizy skrzepu (trombolizy). Wszystkie odmiany drobnoowocowe wykazywały aktywność przeciwzakrzepową już na wczesnym etapie dojrzewania (zielone owoce). Działanie przeciwzakrzepowe słabło wraz z dojrzewaniem odmian Cin i Caec, ale nie ulegało zmianie w przypadku odmiany Pik. Przeciwzakrzepowe działanie odmiany Pik potwierdzono również w modelu *in vivo* zakrzepicy indukowanej u myszy laserem.



Stosując klasyczny test agregacji płytek we krwi pochodzącej od zdrowych dawców, Fuentes i wsp. (26) nie wykazali różnicy w aktywności przeciwpłytkowej między ekstraktami przygotowanymi z zielonych i w pełni dojrzałych (czerwonych) pomidorów. Zaobserwowali natomiast wprost proporcjonalną zależność między potencjałem przeciwutleniającym ekstraktu a stopniem dojrzałości owoców pomidorów, z których wytwarzano ekstrakty (porównywano ekstrakty otrzymane ze skórek, mięszu i substancji otaczającej nasiona).

W odniesieniu do przetwórstwa przemysłowego wydaje się, że obróbka termiczna nie wpływa na przeciwpłytkowe właściwości pomidorów (składniki mające działanie przeciwaagregacyjne są stabilne termicznie). Zdolność przeciwpłytkowa zostaje zachowana też niezależnie od sezonu, wzrostu lub rodzaju badanej hybrydy, bez względu na położenie geograficzne. Oznacza to, że działanie lecznicze prawdopodobnie nie ma związku z odmianami genetycznymi gatunku *S. lycopersicum* (27).

Torres-Urrutia i wsp. (28) analizowali działanie wodnego i metanolowego ekstraktu z pomidorów na płytki krwi, układ krzepnięcia i układ fibrynolityczny. Zaobserwowali oni, że oba ekstrakty wykazują właściwości przeciwpłytkowe, a efekt jest uzależniony od stężenia ekstraktu (istotne hamowanie agregacji płytek krwi zanotowano przy stężeniu 1 mg/ml). W przeciwieństwie do tego, nie wykazano wpływu ekstraktów na parametry układu krzepnięcia (czas protrombinowy, czas kaolinowo-kefalinowy, czas trombinowy, czas rekalcynacji osocza) oraz fibrynolizę mierzoną czasem lizy skrzepu euglobulin.

Fuentes i wsp. (15), przeprowadzając badania przeciwpłytkowych właściwości wodnego i metanolowego ekstraktu z pomidorów, wykazali, że oba ekstrakty wykazują zdolność hamowania agregacji indukowanej ADP. Spośród czterech analizowanych frakcji – A, B, C i D, największą aktywność przeciwpłytkową miała frakcja C, która hamowała agregację płytek krwi na poziomie 70%, niezależnie od tego, czy pochodziła z ekstraktu wodnego, czy metanolowego. Frakcja ta nie zawierała likopenu, za to stwierdzono w niej obecność nukleozydów.

Działanie przeciwpłytkowe ekstraktu z pomidorów sprawdzano również w teście agregacji *ex vivo* u szczurów rasy Wistar (15). Zaobserwowano niewielki wpływ 15-dniowego karmienia szczurów macerowanymi pomidorami na agregację płytek krwi indukowaną ADP. Nie stwierdzono także wpływu karmienia szczurów ekstraktem z pomidorów na czas krwawienia.

Ta sama grupa badawcza (21) oceniała ponadto właściwości przeciwaagregacyjne i przeciwzakrzepowe

różnych produktów wytworzonych z pomidorów. W badaniu wykorzystano ekstrakty ze świeżych owoców, ketchupu, sosu pomidorowego i wyłoków z pomidorów. Stwierdzono, że wszystkie użyte w badaniach produkty otrzymane z pomidorów hamowały agregację płytek krwi wywołaną za pomocą ADP i kolagenu. Warto podkreślić jest to, że poza tym wyłoki z pomidorów działały ochronnie w modelu zakrzepicy tętnicy krezkowej u myszy indukowanej fotochemicznie i jako jedyne istotnie hamowały agregację płytek krwi wywołaną przez TRAP i AA.

Wysoką aktywność przeciwpłytkową wodnego ekstraktu z wyłoków pomidora, w porównaniu do przecieru pomidorowego oraz ekstraktu otrzymanego ze świeżych pomidorów (9 hybryd), wykazali też Rodriguez-Azua i wsp. (27). Efekt ten tłumaczono charakterystycznym składem wyłoków, zawierającym głównie nasiona i skórki, a także dużą ilość surowego włókna i lipidów. Zawartość lipidów w nasionach wynosi 15-30%, z czego 80% z nich to kwasy tłuszczowe, takie jak linolowy, oleinowy i palmitynowy, które mogą hamować działanie fosfolipazy A2 (27) lub też nasilać przeciwpłytkowe działanie ekstraktu z pomidorów (24). Poza tym, w badaniu *ex vivo* wykazano, że 15-dniowe podawanie ekstraktu z wyłoków szczurom Wistar (1 g/kg m.c./dzień) prowadzi do istotnego obniżenia agregacji płytek krwi w porównaniu do kontroli oraz znaczącego wydłużenia czasu krwawienia (około 1,5 raza w porównaniu do kontroli) (27).

Agregacja płytek krwi jest podstawowym, ale nie jedynym parametrem służącym do oceny właściwości przeciwpłytkowych ekstraktu z pomidorów. Zmiany aktywacji płytek krwi w obecności ekstraktu pomidorowego były także monitorowane na podstawie pomiaru ekspresji selektyny P na powierzchni płytek krwi aktywowanych ADP, po preinkubacji krwi z frakcją tAF oraz subfrakcjami AF1-AF3 otrzymanymi z wodnego ekstraktu z pomidorów. W obecności badanych frakcji zaobserwowano istotne obniżenie ekspresji selektyny P na powierzchni komórek w porównaniu do kontroli, co oznacza hamowanie aktywacji płytek krwi (29).

Jeśli chodzi o mechanizmy przeciwpłytkowego działania pomidorów, to istnieje przypuszczenie, że substancje biologicznie aktywne w nich zawarte mogą wiązać się z różnymi receptorami obecnymi na powierzchni płytek krwi, a mianowicie receptorem dla kolagenu – GPVI oraz dwoma receptorami dla ADP – P2Y1 i P2Y12 (28, 30). Najprawdopodobniej hamowanie agregacji płytek krwi przez ekstrakt z pomidorów zachodzi także za pośrednictwem receptora dla fibrynogenu – GPIIb/IIIa. Dowiedziano bowiem, że frakcja tAF ekstraktu z pomidorów i jej subfrakcje

hamują aktywację tego receptora, co wiąże się ze spadkiem wiązania fibrynogenu do płytek krwi (12). W kontekście powyższych danych wyjaśnienie mechanizmu przeciwplatekowego działania ekstraktu z pomidorów i jego poszczególnych frakcji wymaga dalszych badań.

### **Przeciwplatekowe właściwości ekstraktu z pomidorów w badaniach klinicznych**

Oświadczenie zdrowotne, którego przedmiotem jest ekstrakt z pomidorów, opiera się przede wszystkim na trzech opublikowanych randomizowanych badaniach klinicznych (RCT).

Badanie kliniczne z podwójną ślepą próbą, opublikowane przez Lazarusa i wsp. (31), przedstawia wpływ spożywania przefiltrowanego soku pomidorowego na agregację płytek krwi. Uczestnikami badania byli pacjenci z cukrzycą typu 2 lub z upośledzoną tolerancją glukozy, w wieku od 43 do 82 lat, bez historii zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Pacjenci spożywali codziennie 250 ml przefiltrowanego soku pomidorowego (grupa badana) lub taką samą objętość wody o smaku pomidorów (próba kontrolna) przez 21 dni. Stwierdzono, że suplementacja sokiem pomidorowym spowodowała znaczny spadek agregacji płytek w teście *ex vivo*, wywołanej kolagenem (agregacja płytek krwi po suplementacji zmniejszyła się o 26,5% w porównaniu do agregacji płytek mierzonej przed suplementacją). Nie stwierdzono różnic w poziomie glikemii między grupami ani zmian tego parametru podczas badania.

Kolejne dwa opublikowane badania RCT na temat wpływu ekstraktów z pomidorów na agregację płytek krwi zostały przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników (12, 29).

W pracy dotyczącej pierwszego ze wspomnianych badań klinicznych (29), w którym uczestniczyło 93 zdrowych ochotników w wieku 45-70 lat, autorzy podkreślają natychmiastowy efekt działania ekstraktu pomidorowego na agregację płytek krwi po konsumpcji 200 ml soku pomarańczowego, zawierającego 3 lub 9 g preparatu pomidorowego WSTC I (odpowiada to ilości składników o właściwościach przeciwplatekowych zawartych w 2 lub 6 świeżych pomidorach). Znaczące zmniejszenie zależnej od ADP agregacji płytek krwi zaobserwowano już po 3 godz. od suplementacji ekstraktem pomidorowym, w stosunku do pomiaru kontrolnego, wykonanego przed suplementacją. Hamowanie agregacji płytek krwi było największe w podgrupie badanych charakteryzujących się wysokimi stężeniami homocysteiny i CRP w osoczu. Ogólnie, u większości badanych (97%)

zaobserwowano pozytywny wpływ suplementacji ekstraktem z pomidorów w kontekście przeciwplatekowego działania tego produktu. Stwierdzono, że agregacja płytek krwi po zastosowaniu ekstraktu z pomidorów uległa obniżeniu u zdrowych ochotników o 8-25%. Nie stwierdzono efektów ubocznych suplementacji, a czas protrombinowy i trombinowy nie uległy zmianie.

Z kolei w badaniu krzyżowym z pojedynczą ślepą próbą wzięło udział 27 zdrowych osób w wieku 40-65 lat (12). Z badania wykluczono osoby z niskim mianem płytek krwi oraz względnie niską agregacją płytek krwi. Badani przyjmujący suplementy diety zostali poproszeni o ich odstawienie na miesiąc przed przystąpieniem do badania. Uczestnikom badania założono cewnik do żyły głównej, co umożliwiała kilkukrotne pobieranie krwi do badań. Krew pobierano przed suplementacją oraz 1,5, 3 i 6 godzin po suplementacji (niekiedy krew pobierano również 12, 15 i 18 godzin po suplementacji). We krwi mierzono agregację płytek krwi w odpowiedzi na ADP po przyjęciu placebo (grupa kontrolna) lub ekstraktu pomidorowego (grupa badana). Porcja podawanego ekstraktu zawierająca 9 g WSTC I (odpowiadało to dawce tAF uzyskanej z 6 świeżych pomidorów) była rozpuszczona w 50 lub 250 ml świeżo wyciśniętego soku pomarańczowego. Po przeprowadzeniu badań w grupie kontrolnej nie zauważono istotnych różnic w stopniu agregacji płytek krwi pod wpływem ADP w poszczególnych punktach czasowych, natomiast agregacja płytek krwi w grupie badanej była wyraźnie niższa po suplementacji ekstraktem pomidorowym. W grupie badanej zaobserwowano znaczące zmniejszenie agregacji płytek krwi w stosunku do wartości wyjściowej po 1,5-3 godz. od przyjęcia ekstraktu z pomidorów. Efekt ten utrzymywał się przez 12 godz., a po 18 godz. stopień agregacji płytek krwi powracał do wartości wyjściowej (12).

Oprócz opublikowanych danych, opisanych powyżej, odnoszących się do przeciwplatekowych właściwości ekstraktu z pomidorów, jest także dość dużo wyników nieopublikowanych, przedstawionych w oświadczeniu zdrowotnym (13). Te nieopublikowane dane są kolejnymi wariantami badań opisanych powyżej, przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, a różnice dotyczą czasu suplementacji, dawki ekstraktu czy też formy podawanego ekstraktu (13).

### **Preparaty handlowe otrzymywane z pomidorów**

Badania dostarczyły dużo dowodów naukowych, potwierdzających lecznicze, przeciwplatekowe działanie ekstraktu z pomidorów. Na tej podstawie wprowadzono

na rynek ekstrakt z pomidorów. Wymagało to jednak uzyskania oświadczenia zdrowotnego, informującego o korzystnym działaniu preparatu. Zgodnie z regulacjami Unii Europejskiej, oświadczenie zdrowotne opiniowane jest przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority – EFSA). EFSA wydała stosowne oświadczenie zdrowotne odnośnie rozpuszczalnego w wodzie standaryzowanego koncentratu pomidorowego, WSTC I i II (Provexis Natural Products Ltd.). To zaowocowało wprowadzeniem do użytku innych produktów zawierających ekstrakt z pomidorów (13). Obecnie na rynku sprzedawane są dwa produkty zawierające biologicznie aktywne składniki z pomidorów o działaniu przeciwpłytkowym: Fruitflow (Swanson) i Zaax (Sequoia).

Według opinii polskich ekspertów zadowolające korzyści ze stosowania ekstraktu z pomidorów mogą odnieść osoby z grupy wysokiego ryzyka CVD, chorzy na cukrzycę lub nadciśnienie tętnicze bez jawnej choroby CVD, a także osoby otyłe lub z nadwagą (32). Ekstrakt może stanowić alternatywę dla kwasu acetylosalicylowego w zapobieganiu pierwotnej chorobie sercowo-naczyniowej, jak również może być uzupełnieniem terapii przeciwpłytkowej w zapobieganiu nawrotom CVD (33). Preparat sam w sobie nie może jednak stanowić alternatywy dla leków przeciwpłytkowych i przeciwkrzepowych, w przypadkach wskazań klinicznych do ich stosowania (34).

### Podsumowanie

Na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że ekstrakt z pomidorów posiada silne właściwości przeciwpłytkowe, co udokumentowano w licznych badaniach farmakologicznych *in vitro* i *ex vivo* oraz w badaniach klinicznych przeprowadzonych przez kilka niezależnych ośrodków. Niewiele jednak wiadomo na temat wpływu ekstraktu z pomidorów na pozostałe elementy układu krzepnięcia (białka kaskady krzepnięcia) i fibrylizację. Poza działaniem przeciwpłytkowym, związki biologicznie aktywne zawarte w pomidorach mają działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, hipotensyjne, przeciwcukrzycowe, przeciwnowotworowe i ochronne na śródbłonek naczyniowy (32, 33). Potencjalne korzyści lecznicze, jakie mogą płynąć ze spożywania ekstraktu z pomidorów, czynią go bardzo interesującym produktem pochodzenia roślinnego w kontekście suplementacji diety.

### Piśmiennictwo

1. Matyjaszyk P, Hoffmann K, Bryl W. Epidemiologia wybranych czynników ryzyka chorób układu krążenia. *Przegl Kardiol Diabetol* 2011; 6:255-62. 2. Berek K, Bobiński R. Miażdżycę – choroba wieloczynnikowa. *Probl Pielęg* 2009; 17:257-62.

3. Undas A. Patogeneza aterosklerozy. *For Med Rodz* 2009; 3:396-401. 4. Grześk G, Kubica A, Grześk E i wsp. Kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel w leczeniu choroby wieńcowej. *Folia Cardiol Exc* 2009; 4:310-6. 5. Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Loster M. Działania niepożądane leków przeciwpłytkowych w kontekście prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. *Chor Serca i Nacz* 2006; 3:91-104. 6. Olszanecka A, Korbut R, Kawecka-Jaszcz K. Oporność na przeciwpłytkowe działanie aspiryny – mechanizmy farmakologiczne i implikacje kliniczne. *Kardiol Pol* 2005; 62:87-92. 7. Cichońska A. Dieta śródziemnomorska w profilaktyce pierwotnej choroby niedokrwiennej serca. *Endokr Otyłość Zab Przem Mat* 2005; (1):30-9. 8. Koszowska A, Dittfeld A, Puzoń-Brończyk A i wsp. Polifenole w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Post Fitoter* 2013; (4):263-6. 9. Boncler M, Watala C. Taxon analysis of seed plants used in studies of blood platelet function. *Post Hig Med Dośw* 2013; 67:1154-65. 10. Golański J, Kosiorek A, Chżyński K i wsp. Teoria i praktyka wykorzystania przeciwpłytkowych właściwości polifenoli roślinnych w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. *Pol Przegl Kardiol* 2013; 15:50-4. 11. Dutta-Roy AK, Crosbie L, Gordon MJ. Effects of tomato extract on human platelet aggregation *in vitro*. *Platelets* 2001; 12:218-27. 12. O'Kennedy N, Crosbie L, Broom JI i wsp. Effects of antiplatelet components of tomato extract on platelet function *in vitro* and *ex vivo*: a time-course cannulation study in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:570-9. 13. Bresson J-L, Flynn A, Heinonen M i wsp. Water-soluble tomato concentrate (WSTC I and II) and platelet aggregation. *EFSA J* 2009; 1101:1-15. 14. Yamamoto J, Taka T, Yamada K i wsp. Tomatoes have natural anti-thrombotic effects. *Br J Nutr* 2003; 90:1031-8. 15. Fuentes EJ, Astudillo LA, Gutierrez MI i wsp. Fractions of aqueous and methanolic extracts from tomato (*Solanum lycopersicum* L.) present platelet antiaggregant activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23:109-17. 16. Johnston-Cox HA, Yang D, Ravid K. Physiological implications of adenosine receptor-mediated platelet aggregation. *J Cell Physiol* 2011; 226:46-51. 17. Fuentes E, Castro R, Astudillo L i wsp. Bioassay-guided isolation and HPLC determination of bioactive compound that relate to the antiplatelet activity (adhesion, secretion, and aggregation) from *Solanum lycopersicum*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; ID147031:1-10. 18. Fuentes E, Pereira J, Alarcon M i wsp. Protective mechanisms of *S. lycopersicum* aqueous fraction (nucleosides and flavonoids) on platelet activation and thrombus formation: *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* studies. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; ID609714:1-13. 19. Fuentes E, Alarcon M, Astudillo L i wsp. Protective mechanisms of guanosine from *Solanum lycopersicum* on agonist-induced platelet activation: role of sCD40L. *Molecules* 2013; 18:8120-35. 20. Fuentes E, Badimon L, Caballero J i wsp. Protective mechanisms of adenosine 5'-monophosphate in platelet activation and thrombus formation. *Thromb Haemost* 2014; 111:491-507. 21. Fuentes E, Forero-Doria O, Carrasco G i wsp. Effect of tomato industrial processing on phenolic profile and antiplatelet activity. *Molecules* 2013; 18:11526-36. 22. Gomez-Romero M, Segura-Carretero A, Fernandez-Gutierrez A. Metabolite profiling and quantification of phenolic compounds in methanol extracts of tomato fruit. *Phytochemistry* 2010; 71:1848-64. 23. Lazarus SA, Garg ML. Tomato extract inhibits human platelet aggregation *in vitro* without increasing basal cAMP levels. *Int J Food Sci Nutr* 2004; 55:249-56. 24. Lazarus SA, Garg ML. The effects of tomato extract (TE) and omega-3 fatty acids on platelet cAMP levels and inositol triphosphate (IP3) release. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12:37. 25. Yamamoto J, Ohno H, Hyodo K i wsp. The antithrombotic activity of mini-type tomatoes is dependent on the particular variety and the stage of harvest. Lycopene content does not contribute to antithrombotic activity. *Health* 2013; 5:681-6. 26. Fuentes E, Carle R, Astudillo L i wsp. Antioxidant

and antiplatelet activities in extracts from green and fully ripe tomato fruits (*Solanum lycopersicum*) and pomace from industrial tomato processing. Evid Based Complement Alternat Med 2013; ID867578:1-9. **27.** Rodriguez-Azua R, Treuer A, Moore-Carrasco R i wsp. Effect of tomato industrial processing (different hybrids, paste, and pomace) on inhibition of platelet function *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo*. J Med Food 2014; 17:505-11. **28.** Torres-Urrutia C, Guzman L, Schmeda-Hirschmann G i wsp. Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic activity *in vitro* of extracts from selected fruits and vegetables. Blood Coagul Fibrinol 2011; 22:197-205. **29.** O'Kennedy N, Crosbie L, Whelan S i wsp. Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy humans. Am J Clin Nutr 2006; 84:561-9. **30.** Palomo I, Fuentes E, Padro T i wsp. Platelets and atherogenesis: Platelet anti-aggregation activity and endothelial protection

from tomatoes (*Solanum lycopersicum* L.). Exp Ther Med 2012; 3:577-84. **31.** Lazarus SA, Bowen K, Garg ML. Tomato juice and platelet aggregation in type 2 diabetes. JAMA 2004; 292:805-6. **32.** Wożakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Tykarski A i wsp. Miejsce wystandaryzowanego ekstraktu z pomidorów w prewencji pierwotnej schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Czy i kiedy stanowi alternatywę dla kwasu acetylosalicylowego? Stanowisko grupy ekspertów. Folia Cardiol 2015; 10:100-5. **33.** Miazga A, Kostka-Jeziorny K, Begier-Krasińska B i wsp. Wystandaryzowany ekstrakt z pomidorów (Fruitflow) – czy stanowi alternatywę dla kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym? Nacisn Tętn 2014; 18:37-42. **34.** Balsam P, Grabowski M. Analiza właściwości przeciwpłytkowych wystandaryzowanego ekstraktu z pomidorów. Chor Serca Naczyń 2014; 11:1-6.

**Konflikt interesów**

**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 24.03.2016

zaakceptowano/accepted: 29.04.2016

Adres/address:

\*dr hab. n. med. Magdalena Boncler

Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi

Katedra Nauk Biomedycznych

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź

tel. +48 (42) 272-57-20, fax +48 (42) 272-57-30

e-mail: magdalena.boncler@umed.lodz.pl