

\*Katarzyna Gryta<sup>1</sup>, Katarzyna Paradowska<sup>2</sup>

## Resweratrol – budowa, właściwości i wpływ na organizm ludzki

### Resveratrol – structure, properties, and effect on the human body

<sup>1</sup>SKN Free Radicals przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Opiekun Koła: dr hab. n. farm. Łukasz Szeleszczuk

<sup>2</sup>Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: dr hab. n. farm. Dariusz Maciej Pisklak

---

#### SUMMARY

*Resveratrol is a naturally occurring polyphenol from the stilben group. It was first isolated in 1940 from the roots of the white heliobore. It is produced by plants in response to stress, cuts, infections or strong UV radiation. It affects the resistance of plants to pathogens through its fungicidal action. It is found in red wine, chocolate products, peanuts, vegetables, and a variety of berries. Resveratrol is often the main ingredient in plants and fruits used in folk Chinese and Japanese medicine. Resveratrol has been studied by the international MONICA project monitoring mortality, morbidity and risk factor reduction associated with cardiovascular disease and has been performed in 21 countries at 38 centers. Resveratrol has a variety of potentially life-prolonging properties: cardioprotective, neuroprotective and anti-cancer. It is believed that due to its beneficial properties and non-toxicity, it should be part of a daily, varied and balanced diet.*

**Keywords:** resveratrol, antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, cardioprotective effects

---

#### STRESZCZENIE

*Resweratrol jest naturalnie występującym polifenolem z grupy stilbenów. Po raz pierwszy został wyizolowany w 1940 roku z korzeni ciemiężycy białej. Wytwarzany jest przez rośliny w odpowiedzi na stres, skaleczenie, infekcje lub silne promieniowanie UV. Wpływa na odporność roślin na patogeny poprzez jego działanie grzybobójcze.*

*Występuje w czerwonym winie, wyrobach czekoladowych, orzechach ziemnych, warzywach i różnorodnych owocach jagodowych. Resweratrol jest często głównym składnikiem roślin i owoców stosowanych w ludowej medycynie chińskiej i japońskiej. Był on przedmiotem badań międzynarodowego projektu MONICA, monitorującego umieralność, zachorowalność i redukcję czynników ryzyka związanych z chorobami układu krążenia, przeprowadzonego w 21 krajach, w 38 ośrodkach. Resweratrol posiada zróżnicowane właściwości potencjalnie mogące przedłużyć życie: kardioprotekcyjne, neuroprotekcyjne i przeciwnowotworowe. Uważa się, że dzięki jego korzystnym właściwościom i brakowi toksyczności powinien być elementem codziennej, zróżnicowanej i zbilansowanej diety.*

**Słowa kluczowe:** resweratrol, działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, kardioprotekcyjne

---

### Wstęp

Nauka nieustannie poszukuje nowych substancji mogących przedłużyć życie i uchronić przed zwiększoną zapadalnością na choroby cywilizacyjne, w tym nowotworowe. Obserwujemy zainteresowanie

społeczeństwa takimi produktami i rosnący popyt na suplementy diety np. obniżające poziom cukru lub wspomagające pracę serca. Surowce roślinne są źródłem takich substancji, warto więc przypomnieć, że szereg obecnie stosowanych leków wywodzi się

z surowców roślinnych, np. morfina z opium lub słomy makowej, chinina z kory chinowca, a prekursorem aspiryny są salicylany z kory wierzby. Niektóre substancje wyizolowane kilkadziesiąt lat temu nadal są przedmiotem badań, posiadają interesujące właściwości m.in. dla kardiologii, diabetologii czy pulmonologii.

Resweratrol to naturalnie występujący polifenol z grupy stilbenów, wytwarzany przez rośliny w odpowiedzi na stres, uszkodzenie, infekcje patogenów (działa grzybobójczo) lub promieniowanie UV. Znalaziono go w czerwonym winie, ale więcej jest go w liściach winogron niż owocach. Największą rozpoznawalność przyniósł resweratrolowi projekt MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular diseases), w którym wykazano jego pozytywne działanie na organizm człowieka. Dzięki właściwościom antyoksydacyjnym i hamującym rozwój procesów nowotworowych pozostaje często badaną substancją, istotną zarówno w profilaktyce, jak i we wspomaganie leczenia.

### Francuski paradoks

W wielu krajach Europy obserwowano korelację między spożywaniem produktów bogatych w tłuszcze zwierzęce a wysoką śmiertelnością spowodowaną chorobami układu krążenia, u podłoża których jest miażdżyca. Zjawisko to występuje w znacznie mniejszym stopniu w południowej Francji, co zostało nazwane francuskim paradoksem (ang. *French paradox*). Przyczyną tego zjawiska w krajach basenu Morza Śródziemnego jest zwyczaj regularnego spożywania przez mieszkańców umiarkowanej ilości czerwonego wina, zawierającego oprócz antocyjanów m.in. resweratrol, który znacząco wpływa na obniżenie wskaźnika śmiertelności z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych (1).

Największe badanie epidemiologiczne trwające ponad 10 lat i dostarczające informacji o stanie zdrowia populacji w Europie zostało zorganizowane przez WHO (World Health Organization) na początku lat 80. XX wieku. Międzynarodowy projekt MONICA bazował na monitorowaniu trendów umieralności, zachorowalności i redukcji czynników ryzyka związanych z chorobami układu krążenia. Projekt został przeprowadzony w 21 krajach, w tym w 38 ośrodkach, również na terenie Polski. Grupę badawczą stanowiły zarówno kobiety, jak i mężczyźni w wieku od 25 do 64 lat (2).

Otrzymane wyniki wykazały, że wskaźnik śmiertelności we Francji jest bardziej zbliżony do stwierdzonego w Japonii i Chinach, różny od obserwowanego w USA lub Wielkiej Brytanii. U mieszkańców USA i Wielkiej Brytanii odnotowano również zbliżony poziom cholesterolu we krwi (wyższy), co jest skutkiem

diety bogatej w dużą ilość tłuszczów nasyconych. Problem ten w szczególności dotyczył kobiet.

Wzięto pod uwagę również pozostałe czynniki mogące mieć wpływ na wyniki badania, takie jak: palenie papierosów, wskaźnik BMI (ang. *body mass index*) oraz ciśnienie krwi. Wykazano, że nie powodowały one istotnie statystycznej różnicy w porównaniu z pozostałymi krajami.

Początkowo wysnuto wniosek, że przyczyną francuskiego paradoksu jest wpływ diety typowej dla Francji. Kraj słynie z wysokiego spożycia pieczywa, warzyw, owoców i sera oraz wina, będącego podstawą kuchni śródziemnomorskiej. Wyniki z 17 krajów (3) potwierdziły, że istnieje korelacja między konsumpcją wina, a produktami zawierającymi tłuszcze zwierzęce. To przyczyniło się do podjęcia dalszych badań, aby potwierdzić obserwacje związane z potencjalnie korzystnym wpływem spożywania czerwonego wina. Jako miejsce analiz wybrano m.in. Tuluzę, miejscowość w regionie specjalizującym się w produkcji wina oraz słynącym z niskiego wskaźnika śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że składnikiem mającym istotny wpływ na właściwości kardioprotekcyjne wina jest resweratrol.

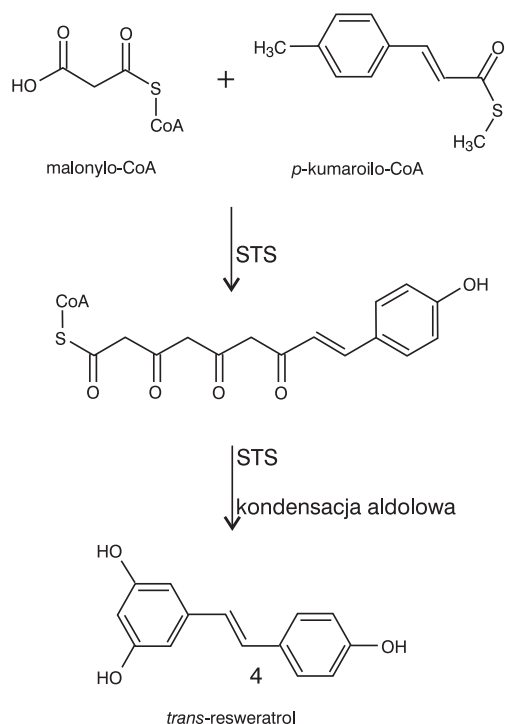
### Występowanie, budowa i właściwości

Po raz pierwszy resweratrol wyizolowano ponad 80 lat temu (w 1940 roku) (4) z korzeni ciemnicy białej (*Veratrum album* L.), a następnie w 1963 roku z korzeni rdestowca ostrokończystego (*Reynoutria japonica* Houtt.), uprawianego głównie w Chinach i Japonii.

Resweratrol występuje również w orzechach ziemnych, warzywach i różnorodnych owocach jagodowych, m.in. owocach morwy, żurawiny, borówki czernicy i brusznicy, borówki amerykańskiej, czarnej porzeczki, truskawek, a także malin i aronii, obecny jest również w wyrobach czekoladowych. Jest częstym składnikiem roślin stosowanych w ludowej medycynie chińskiej i japońskiej: *Cassia quinaquangulata*, *C. garrettiana*, *Reynoutria japonica* oraz *Ficus barberi* (5). Jednakże za najlepsze źródło resweratrolu uważa się winogrona, szczególnie owoce szczepu Pinot Noir (6), oraz czerwone wino. Resweratrol spełnia rolę substancji obronnej (fitoaleksyna), która syntetyzowana jest przez rośliny w odpowiedzi na uszkodzenie tkanki, a zwłaszcza po ataku patogennych grzybów, np. szarej pleśni i bakterii. Przeciwdziała on również skutkom innych czynników stresowych, takich jak nadmiar promieniowania UV, niedobór wody lub ekspozycja na ozon (7). Zawartość resweratrolu w roślinie po zadziałaniu czynnika

indukującego osiąga maksimum po 24 godzinach i obniża się po 42-72 godzinach (1).

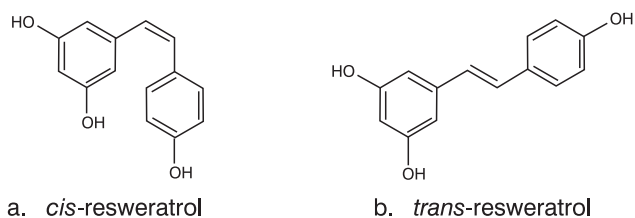
Proces syntezy związku (ryc. 1) katalizowany jest syntazą stilbenową (ang. *stilbene synthase* – STS), która wykorzystuje jako substraty trzy cząsteczki malonylo-CoA oraz jedną cząsteczkę *p*-kumarylo-CoA. Otrzymanym półproduktem jest tetraketon, który ulega cyklizacji w reakcji kondensacji aldolowej z uprzednim wydzieleniem czterech cząsteczek dwutlenku węgla (CO<sub>2</sub>) i czterech cząsteczek koenzymu A (8). W dalszych etapach w wyniku różnych modyfikacji (glikozylacji, metylacji, oligomeryzacji, izomeryzacji i izoprenylacji) powstaje resweratrol i pochodne (9).



Ryc. 1. Reakcja syntezy *trans*-resweratrolu

Resweratrol (3,5,4'-trihydroksystilben) to organiczny związek chemiczny, który należy do polifenolowych pochodnych stilbenu. Struktura chemiczna podobna jest do syntetycznego dietylostilbestrolu estrogenowego (4,4'-dihydrokso-*trans*- $\alpha$ ,  $\beta$ -dietylostilbenu), zaliczanego do fitoestrogenów, hormonów roślinnych mających działanie podobne do estrogenu (1).

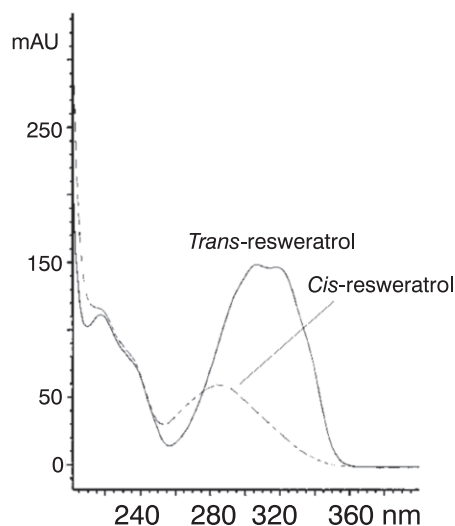
Resweratrol może występować w dwóch formach (izomery geometryczne): *cis* i *trans* (ryc. 2a, b), które różnią się od siebie właściwościami fizykochemicznymi. Naturalnie występuje izomer *trans* i tylko on wykazuje aktywność biologiczną. Izomer *trans* może przekształcić się w formę *cis* m.in. w wyniku promieniowania UV, fermentacji lub wysokiego pH. W materiale roślinnym stabilniejszy jest izomer *trans*, dlatego wykorzystywany jest on w celach badawczych.



Ryc. 2a, b. Formy izomeryczne resweratrolu: a. *cis*, b. *trans*

*trans*-Resweratrol dobrze rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak etanol, DMSO (dimetylosulfotlenek) i DMF (dimetyloformamid), słabo w roztworach wodnych (10).

W badaniu przeprowadzonym przez Trela i Waterhouse (11) zarejestrowano widma absorpcyjne obu izomerów w etanolowych roztworach w zakresie UV i wyznaczono molowe współczynniki absorpcji jako  $E_{max} = 1,26 \times 10^4$  l/mol cm przy  $\lambda = 288$  nm oraz  $E_{max} = 3 \times 10^4$  l/mol cm przy  $\lambda = 308$  nm, odpowiednio dla *cis*- i *trans*-resweratrolu (12). Otrzymane widma UV przedstawiono na wykresie odpowiednio dla obu izomerów *cis* i *trans* (ryc. 3).

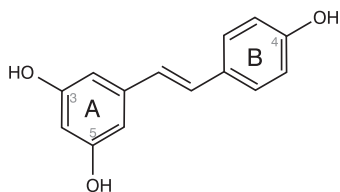


Ryc. 3. Widma absorpcyjne izomerów *cis* i *trans* (11)

W badaniach resweratrolu wykorzystano także metody teoretyczne, nazywane *in silico*.

Obliczono rozkład gęstości elektronowej w cząsteczce *trans*-resweratrolu (ryc. 4). Na tej podstawie stwierdzono, że największą reaktywność powinna przejawiać grupa OH w pozycji 4' w pierścieniu B, a mniejszą grupy hydroksylowe w pozycji *meta* w pierścieniu A (12).

Dzięki badaniom struktury molekularnej cząsteczki z wykorzystaniem metody *ab initio*, modeli matematycznych i wyników badań krystalograficznych dowiedziono, że obydwa pierścienie A i B szkieletu stilbenowego występują prawie w tej samej płaszczyźnie,



Ryc. 4. Struktura chemiczna *trans*-resweratrolu z numeracją atomów węgla

co potwierdziła analiza widm absorpcyjnych w podczerwieni oraz ramanowskich (12).

### Działanie biologiczne

Wzrastająca tendencja do zapadalności na choroby cywilizacyjne, m.in. cukrzycę, miażdżycę i nadciśnienie tętnicze, skłania koncerny farmaceutyczne do szukania nowych form walki z tymi schorzeniami. Szeroki zakres działań biologicznych resweratrolu spowodował wzrost zainteresowania tą cząsteczką producentów suplementów diety. Resweratrol obniża poziom wolnych rodników, działa antyoksydacyjnie, przeciwutleniająco, przeciwdrobnoustrojowo, chemoprewencyjnie, antykarcynogennie, neuroprotekcjnie, usprawnia krążenie mózgowe, a także hepatoprotekcjnie, kardioprotekcjnie, wpływa na długość życia. Jest on obecny w różnych postaciach preparatów, od kapsulek po krople. Na rynku aptecznym występuje głównie jako składnik ekstraktu z winogron oraz korzenia rdestowca ostrokończystego, surowca, z którego już w 1963 roku go wyizolowano (4).

Zainteresowanie resweratrolem, które wzrosło po zakończonym projekcie MONICA, spowodowane było jego właściwościami kardioprotekcyjnymi, które są korzystne w przypadku zwiększenia się grupy osób starszych w społeczeństwie europejskim.

W grudniu 2020 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydała opinię stwierdzającą, że choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną zgonów (23% chorób układu sercowo-naczyniowego), a tuż za nią występują niewydolność serca (22%) oraz miażdżycę (20%). W 2001 roku odnotowano 48% zgonów w Polsce, które spowodowane były chorobami serca i naczyń krwionośnych (13).

Uważa się, że działanie kardioprotekcyjne resweratrolu polega na hamowaniu agregacji płytek krwi oraz procesu zapalnego poprzez zmniejszenie syntezy reaktywnych form tlenu i podatności lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein* – LDL) na utlenienie (8). Dochodzi również do wzrostu poziomu cholesterolu HDL (ang. *high-density lipoprotein*) oraz zmniejszenia poziomu LDL, prowadzącego do powstawania blaszek miażdżycowych.

Wykazano, iż po spożyciu resweratrolu widoczne jest rozszerzenie naczyń krwionośnych, spowodowane

zwiększeniem produkcji tlenu azotu, oraz działanie przeciwzakrzepowe, przeciwmiażdżycowe, zapobiegające udarom serca i udarom mózgu (14). Ulega również zwiększeniu wydolność i przepływ w naczyniach krwionośnych oraz następuje regulacja ciśnienia tętniczego krwi. Badanie potwierdzające wzrost przepływu krwi po spożyciu resweratrolu przeprowadzono na grupie 30 osób przyjmujących dawkę 600 mg/dzień i jego efekty były widoczne już po upływie 60 minut od podania (8).

Resweratrol jako polifenol ma właściwości przeciwutleniające, wynika to z obecności fenolowych grup funkcyjnych w obu pierścieniach A i B (14). Dzięki jego obecności w czerwonym winie potencjał antyoksydacyjny win czerwonych jest znacznie wyższy (powyżej 150 000 nmol/100 g) niż białych (poniżej 100 000 nmol/100 g) (14).

Cenionym efektem resweratrolu jest jego działanie hamujące proliferację komórek nowotworowych. Przypuszcza się, że związek przyczynia się do zmniejszenia objętości guzów oraz zahamowania ekspresji genów odpowiedzialnych za rozwój procesów nowotworowych. Badania potwierdzające jego działanie powodują wzrost zainteresowania suplementacją resweratrolu jako środka uzupełniającego dietę pacjentów z chorobą nowotworową.

Stosowany jest on także przez osoby otyłe jako środek wpływający na równowagę energetyczną. Fakt ten jest szczególnie istotny z uwagi na wzrastający problem nadwagi w wysokorozwiniętych krajach, powodujący liczne problemy zdrowotne ich mieszkańców. Dane opublikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia mówią, że 70% społeczeństwa polskiego choruje na nadwagę i otyłość. Niejednokrotnie pacjenci z nadwagą mają jednocześnie schorzenia kardiologiczne. Resweratrol posiadający kardioprotekcyjne działanie, udokumentowane wieloma badaniami, może być potencjalnym środkiem stosowanym w uzupełnianiu diety tych osób. Przeprowadzono badanie *in vivo*, które potwierdziło działanie obniżające ciśnienie krwi u otyłych myszy (15). Aktualnie kontynuowane są badania mające na celu sprawdzenie skuteczności stosowania tego polifenolu w celu zmniejszenia masy ciała u osób z BMI >30 kg/m<sup>2</sup> oraz u pacjentów z cukrzycą (8).

Korzystne działanie resweratrolu w leczeniu otyłości wynika z aktywacji białka SIRT1 należącego do sirtulin i regulującego apetyt, które aktywuje prostaglandynę PGC-1- $\alpha$  indukującą powstawanie glukozy w wątrobie (1).

Dodatkowo stwierdzono, że resweratrol wpływa na regulację poziomu cukru, w szczególności u osób z cukrzycą typu 2 oraz u pacjentów chorych

na hiperlipidemię, oraz na nasilenie działania wątrobowej kinazy białkowej AMPK (1). Stwierdzono, że im większa dawka substancji została przyjęta przez pacjenta, tym osiągnano większy efekt terapeutyczny (8). Dodatkowo, zaobserwowano brak hiperglikemii w trakcie przeprowadzanych badań oraz zwiększenie wrażliwości na insulinę przy jednoczesnym braku zmian funkcji komórek  $\beta$ -trzustki (8). Chociaż resweratrol posiada właściwości obniżające poziom glukozy we krwi, to niezbędne jest prowadzenie dalszych badań, w szczególności mogących ocenić długoterminowe efekty.

Ostatnio, szczególnie w obliczu pandemii COVID-19, istotnym stało się poszukiwanie nowych substancji działających przeciwwirusowo. Przypuszcza się, że resweratrol może wpływać na replikację wirusa HIV wywołującego AIDS, wirusa cytomegalii (CMV) oraz wirusa opryszczki (HSV). Ponadto może być elementem wspomagającym w leczeniu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NFLD), w prewencji osteoporozy i w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, m.in. choroby Alzheimera oraz stwardnienia rozsianego (8).

Znaczna różnorodność oraz wielokierunkowość działania resweratrolu pozwala na stwierdzenie, że związek ten powinien być włączony do diety pacjentów, a jego właściwości potencjalnie mogą przyczynić się do poprawy zdrowia oraz zmniejszenia zapadalności na liczne choroby cywilizacyjne.

### Mechanizm działania

Mechanizm działania resweratrolu pomimo wielu badań wciąż pozostaje niedokładnie wyjaśniony. Uważa się, że szybki metabolizm związku może zmniejszać jego pozytywny wpływ na organizm człowieka. Pomimo iż związek ten posiada istotne właściwości lecznicze, trudno jest określić jego efekty przy wieloletniej suplementacji.

Stwierdzono, że np. za działanie kardioprotekcyjne odpowiada hamowanie peroksydacji lipidów i zmniejszenie poziomu utlenionego LDL. Resweratrol odgrywa istotną rolę w zahamowaniu powstawania kaskady wolnych rodników i stresu oksydacyjnego oraz wpływa na aktywność cyklooksygenaz: COX-1 i COX-2. COX-1 odpowiada za działanie przeciwzapalne, jej zadaniem jest synteza kwasu arachidonowego, prostaglandyn, prostacyklin, produktów działania lipo-oksigenazy i tromboksanu (1). Posiada istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu poprzez cytoprotekcję w obrębie przewodu pokarmowego, utrzymanie prawidłowego przepływu krwi przez nerki i agregację płytek krwi (16). Przeprowadzono badanie, w którym wykazano hamujący wpływ na prostaglandyny

PGE2 (17), katalizowane przez COX w leukocytach krwi obwodowej. Martín i wsp. (18) przeprowadzili badanie *in vivo* na szczurach, u których resweratrol znacznie zmniejszył ilość prozapalnej prostaglandyny PGD2. Dodatkowo wykazano, że za mechanizm przeciwzapalny odpowiada hamowanie cytokin, takich jak TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) i IL-1 $\beta$  (interleukina-1 $\beta$ ) (19).

Aktywność antynowotworowa resweratrolu pozostaje nadal elementem badań i obserwacji. W wyniku badań *in vivo* umieszczanie resweratrolu na skórze zwierząt zmniejszało częstość występowania chemicznie indukowanego raka skóry (8). Po podaniu resweratrolu zauważono redukcję objętości guzów nowotworowych u zwierząt laboratoryjnych oraz zahamowanie ekspresji genów związanych z rozwojem raka, np. poprzez wpływ na gen supresorowy *BRCA* (8). Przypuszcza się, że za mechanizm antykancerogeny odpowiada zahamowanie aktywności białka p53, odpowiedzialnego za apoptozę komórek oraz enzymów Bax i kaspaz, indukujących zajście powyższej reakcji, a także obniżenie stężenia cykliny D1 i E, białek Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub> (ang. *B-cell leukemia/lyphoma*) oraz IAP (ang. *inhibitor of apoptosis proteins*) (14), również hamowanie aktywności polimerazy DNA i wielu czynników transkrypcyjnych oraz białkowych kinaz tyrozynowych.

Interesujące efekty otrzymano w badaniu na pacjentach ze zdiagnozowanym nowotworem jelita grubego i po resekcji guza. Przez okres 14 dni otrzymywali oni ekstrakty z winogron w dawce dziennej 0,073-0,114 mg, która pomimo niewielkiej ilości spowodowała znaczne zahamowanie ekspresji genów nowotworowych (8). Następnie powtórzono działanie przy większych dawkach 500 mg i 1 g i otrzymano dawkozależne wyniki – przy dawce 1 g obserwowano znaczące zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych. Podjęto też badania na osobach zdrowych przyjmujących przez 29 dni 500 mg i 5,0 g resweratrolu. Po przebadaniu próbek krwi obserwowano zmniejszenie produkcji czynników wzrostu IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor 1*) oraz IGRBP-3 (ang. *insulin-like growth factor-binding protein 3*), mogących powodować rozwój nowotworu.

Badania potwierdzające wpływ resweratrolu na redukcję proliferacji komórek nowotworowych przyczyniają się do popularności suplementacji u osób, u których zdiagnozowano obecność nowotworu, a działanie to wymaga dalszych obserwacji i badań klinicznych.

Uzasadnieniem stosowania resweratrolu w schorzeniach układu nerwowego jest zdolność hamowania wolnych rodników oraz osłabienie toksyczności  $\beta$ -amyloidu w komórkach hipokampu, spowodowanej aktywacją kinazy C (1).

## Metabolizm

Resweratrol po spożyciu wchłaniany jest w świetle jelita cienkiego w ok. 70%, skąd trafia do krwi, a następnie do hepatocytów. Wówczas ulega hydroksylacji przy udziale cytochromu P450, a następnie biotransformacji do glukuronianu lub siarczanu (VI) *trans-resweratrolu* (8). Czas połowicznego rozpadu przebiegający w wątrobie wynosi od 8 do 14 minut (20), a szybki jego rozkład powoduje, że absorbowany jest w niewielkich ilościach. Z organizmu wydalanany jest wraz z żółcią, kałem i moczem.

Obecnie trwają badania nad zwiększeniem wchłaniania tego związku. Przypuszcza się, że resweratrol w obecności piperyny (8), alkaloidu występującego w pieprzu czarnym, wchłania się znacząco lepiej, a jego zwiększona ilość w organizmie silniej wpływa m.in. na działania kardioprotekcyjne.

## Toksyczność

Dzięki dużemu zainteresowaniu resweratroleм konieczne było sprawdzenie jego wpływu na organizm człowieka nie tylko pod kątem pozytywnego działania, ale również jego toksyczności w celu potwierdzenia bezpieczeństwa jego stosowania.

Crowell i wsp. (21) opublikowali wyniki badań *in vivo* na szczurach, otrzymujących różne dawki resweratrolu dziennie: 0,3; 1 lub 3 g przez 4 tygodnie, co odpowiada 21; 70 i 210 g spożywanym przez człowieka o średniej wadze 70 kg. Z działań niepożądanych odnotowano występowanie nefrotoksyczności, a otrzymany procent śmiertelności w przeprowadzonym badaniu wynosił 5% (2 osobniki na 40 przypadków) wyłącznie przy większych dawkach, nierealnych do spożycia przez człowieka. Przyjmowanie 0,3 g dziennie nie wywołało żadnych skutków ubocznych (22).

W 2009 roku Williams i wsp. (23) potwierdzili bezpieczeństwo stosowania resweratrolu w badaniach

*in vitro* i *in vivo* przez codzienne podawanie substancji szczurom oraz myszom w maksymalnej ilości 750 mg/kg masy ciała przez 3 miesiące (22).

Zdecydowano się na przeprowadzenie badań na grupie 104 pacjentów (22), łącznie z osobami otrzymującymi placebo. Największa przyjmowana dawka wynosiła 5 g/70 kg. W trakcie trwania badania nie zaobserwowano żadnych poważnych skutków ubocznych. Występujące działania niepożądane były łagodne i nie trwały dłużej niż kilka dni. Resweratrol wydaje się bezpiecznym związkiem, niemającym negatywnego wpływu na organizm człowieka. Mimo iż był już obiektem licznych badań, pod kątem działania biologicznego i toksyczności, związek ten jest nadal analizowany. W szczególności brakuje informacji o wpływie jego długookresowego stosowania na zdrowie człowieka.

## Podsumowanie

Resweratrol dzięki wieloletnim badaniom i rozpowszechnieniu jego preparatów uznawany jest za substancję bezpieczną i wartościowy składnik w diecie. Praca przedstawia aktualne informacje i wyniki badań nad resweratroleм. Jej celem jest zainteresowanie czytelnika tym związkiem. Z uwagi na występowanie resweratrolu w wielu suplementach diety oraz produktach żywnościowych, np. winie, warto poznać informacje o budowie chemicznej i właściwościach fizykochemicznych oraz główne działania resweratrolu mające pozytywny wpływ na organizm człowieka. Za priorytetowe uważa się działanie przeciwutleniające, redukujące ilość wolnych rodników, kardioprotekcyjne oraz antykancerogenne. Związek należy do wartościowych substancji pochodzenia roślinnego, mogących być uzupełnieniem codziennego pożywienia człowieka. Jego zalety powodują wzrost zainteresowania tą molekułą w profilaktyce chorób.

## Piśmiennictwo

1. Kopeć A, Piątkowska E, Leszczyńska T i wsp. Prozdrowotne właściwości resweratrolu. *Żywn Nauka Technol Jakość* 2011; 5(78):5-15.
2. Bryła M, Maciak A, Marcinkowski JT i wsp. Programy profilaktyczne w zakresie chorób układu krążenia przykładem niwelowania nierówności w stanie zdrowia. *Probl Hig Epidemiol* 2009; 90(1):6-17.
3. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339(8808):1523-6.
4. Timmers S, Auwerx J, Schrauwen P. The journey of resveratrol from yeast to human. *Aging* 2012; 4(3):146-58.
5. Olas B. Antyoksydanty obecne w diecie w walce z miażdżycą. *Kosmos* 2003; 52(2-3):249-58.
6. Van Leeuw R, Kevers C, Pincemail J i wsp. Antioxidant capacity and phenolic composition of red wines from various grape varieties: Specificity of Pinot Noir. *Jour Food Comp Anal* 2014; 36(1-2):40-50.
7. Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *J Sci Food Agric* 2020; 100(4):1392-404.
8. Przysławski J, Dziecioł M. Resweratrol – aktualny stan wiedzy. *Bromat Chem Toksykol* 2012; 4:1166-74.
9. He S, Yan X. From resveratrol to its derivatives: New Sources of Natural Antioxidant. *Curr Med Chem* 2013; 20(8):1005-17.
10. Ha E, Park H, Lee S i wsp. Equilibrium solubility and modeling of *trans-resveratrol* in dichloromethane and primary

- alcohol solvent mixtures at different temperatures. *J Mol Liq* 2020; 311:113363.
11. Trela BC, Waterhouse AL. Resveratrol: Isomeric molar absorptivities and stability. *J Agric Food Chem* 1996; 44(5):1253-7.
  12. Małyżko J, Karbarz M. Substancje biologicznie aktywne w winie. *Wiad Chem* 2012; 66(5-6):563-79.
  13. Majewicz A, Marcinkowski J. Epidemiologia chorób układu krążenia. Dlaczego w Polsce jest tak małe zainteresowanie istniejącymi programami profilaktycznymi. *Probl Hig Epidemiol* 2008; 89(3):322-5.
  14. Olas B. Resweratrol jako dobroczynca w profilaktyce chorób układu krążenia. *Kosmos* 2006; 55(2-3):277-85.
  15. Rivera L, Morón R, Zarzuelo A i wsp. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol* 2009; 77(6):1053-63.
  16. Kmieć N, Wełnicka-Jaśkiewicz M, Jassem J. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne w profilaktyce i leczeniu nowotworów jelita grubego. *Nowotwory J Oncol* 2014; 64(2):175-9.
  17. Richard N, Porath D, Radspieler A i wsp. Effects of resveratrol, piceatannol, tri-acetoxystilbene, and genistein on the inflammatory response of human peripheral blood leukocytes. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49(5):431-42.
  18. Martín AR, Villegas I, La Casa C i wsp. Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats. *Biochem Pharmacol* 2004; 67(7):1399-410.
  19. King RE, Bomser JA, Min DB. Bioactivity of Resveratrol. *Comp Rev Food Sci Food Safety* 2006; 5(3):65-70.
  20. Zagórska-Dziok M, Furman-Toczek D, Kruszewski M i wsp. Resweratrol jako związek chemoprewencyjny w terapii nowotworów. *Probl Hig Epidemiol* 2016; 97(4):308-17.
  21. Crowell JA, Korytko PJ, Morrissey RL i wsp. Resveratrol-Associated Renal Toxicity. *Toxicol Sci* 2004; 82(2):614-9.
  22. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C i wsp. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54(1):7-16.
  23. Williams LD, Burdock GA, Edwards JA i wsp. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(9):2170-82.

**Konflikt interesów****Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 22.03.2022

zaakceptowano/accepted: 07.04.2022

Adres/address:

\*Katarzyna Gryta

SKN Free Radicals przy Zakładzie Chemii Fizycznej,  
Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa  
tel. +48 (22) 572-09-50  
e-mail: kasia.gryta@gmail.com