

## **Kwercetyna i resweratrol – najważniejsze polifenole w prewencji terapii chorób cywilizacyjnych**

### **Quercetin and resveratrol – the most important polyphenols in the prevention and treatment of civilization diseases**

Wojciech Witkiewicz<sup>1</sup>, Bogusław Buszewski<sup>2</sup>, Alicja Kowalczyk<sup>3</sup>,  
Zbigniew Dobrzański<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, ul. Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław

<sup>2</sup> Kujawsko-Pomorskie Centrum Naukowo-Technologiczne im. prof. Jana Czochralskiego w Toruniu, ul. Zygmunta Krasińskiego 4/4A, 87-100 Toruń

<sup>3</sup> Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt, ul. Chełmońskiego 38C, 51-630 Wrocław

\* e-mail: [zbigniew.dobrzanski@upwr.edu.pl](mailto:zbigniew.dobrzanski@upwr.edu.pl)

---

**Słowa kluczowe:** resweratrol, kwercetyna, choroby cywilizacyjne

**Keywords:** resveratrol, quercetin, civilization diseases

---

### **Streszczenie**

Badania nad właściwościami chemicznymi i biologicznymi dwóch najczęściej badanych polifenoli naturalnych, tj. kwercetyny i resweratrolu, są zaawansowane. Dokonano przeglądu literatury dotyczącej działania tych fitozwiązków na organizm człowieka. Stwierdzono, że posiadają one duży potencjał farmakologiczny w zapobieganiu i leczeniu wielu chorób cywilizacyjnych, w tym związanych z wiekiem. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazują one m.in. właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne, antyproliferacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwcukrzycowe i przeciwwirusowe, a więc pośrednio pełnią funkcję ochronną przed starzeniem się organizmu. Polifenole te nie są lekami, a jedynie składnikami suplementów diety. Obecnie prowadzi się, głównie w Stanach Zjednoczonych, randomizowane badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem tych substancji jako przyszłych leków.

### **Summary**

Research on the chemical and biological properties of the two most studied natural polyphenols, i.e. quercetin and resveratrol, is advanced. A review of the literature on the effects of these phytochemicals on the human body has been carried out. They have been found to have great pharmacological potential in the prevention and treatment of many civilization

diseases, including age-related diseases. They show *in vitro* and *in vivo* studies, among others, antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative, anticancer, antidiabetic and antiviral properties, and thus indirectly have a protective function against aging of the body. These polyphenols are not medicines, but only dietary supplements. Currently mainly in the USA, randomized clinical trials on the efficacy and safety of these substances as future drugs.

## Wstęp

Polifenole to klasa licząca wiele tysięcy związków fenolowych, powszechnie występujących w roślinach i niektórych produktach pochodzenia roślinnego. W tkankach roślinnych polifenole występują głównie w postaci glikozydów oraz aglikonów. Należą one do wtórnych metabolitów roślinnych o bardzo różnych właściwościach biologicznych. Polifenole charakteryzują się obecnością co najmniej dwóch pierścieni fenyłowych oraz jednego lub większej liczby podstawników hydroksylowych. Skutkuje to powstaniem dużej liczby związków niejednorodnych pod względem ich złożoności chemicznej. Polifenole można podzielić na flawonoidy i nieflawonoidy [1].

Podstawowy podział polifenoli przedstawiono na rysunku 1. Należą do nich: kwasy fenolowe, lignany (Lgn), flawonoidy (Fln) i stilbeny (Stb). Te trzy ostatnie (Lgn, Fln, Stb) zalicza się do fitoestrogenów. Najwięcej tych roślinnych hormonów zawierają niektóre izoflawony, obecne m.in. w nasionach soi [2].

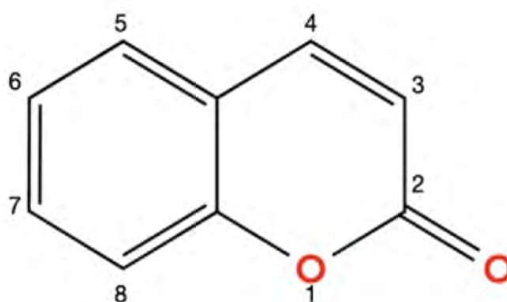
W roślinach polifenole pełnią funkcję barwników, przeciwutleniaczy oraz naturalnych insektycydów i fungicydów, które chronią je przed atakiem owadów i grzybów. Zabezpieczają również rośliny przed warunkami stresowymi, takimi jak nadmierne promieniowanie ultrafioletowe (UV), ekspozycja na wysoką temperaturę oraz infekcje bakteryjne i grzybicze [3–4].

Według danych szkockich [5] dobrym źródłem naturalnych polifenoli są owoce: aronii – 1756, czarnego bzu – 1359, czarnej jagody – 836, oliwki – 569, a następnie warzywa: karczochy (główki) – 260, czerwona cykorja – 235, czerwona cebula – 168 mg/100 g. Najwięcej polifenoli zawierają jednak goździki (przyprawa) – 15188 oraz mięta pieprzowa (sucha) – 11960, a także kakao w proszku – 3448 mg/100 g. Polifenole, oprócz warzyw, owoców i przypraw, są dostępne na rynku w postaci licznych suplementów diety, parafarmaceutyków z owoców cytrusowych, preparatów na bazie ziół oraz preparatów wieloskładnikowych [6].

Związki polifenolowe cieszą się dużym zainteresowaniem ze względu na ich szerokie spektrum działania biologicznego oraz potencjał farmakologiczny w zapobieganiu i leczeniu różnych zaburzeń zdrowotnych, w tym przewlekłych stanów zapalnych, nowotworów, powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń glikemii, a także chorób neurodegeneracyjnych. Ich właściwości biologiczne zależą od budowy

chemicznej, mechanizmu działania i biodostępności. Jednak główny mechanizm, za pomocą którego związki te wywierają swoje efekty, nie jest jeszcze dobrze poznany [7–8]. Związki polifenolowe są składnikami tzw. diety epigenetycznej [9–10].

Spośród wielu związków polifenolowych dwa wykazują największy potencjał terapeutyczny dla zdrowia człowieka oraz pozostają przedmiotem badań na całym świecie. Są to kwercetyna (QUE) i resweratrol (RSV). Pierwszy z nich (QUE) należy do grupy flawonoidów, a konkretnie do flawonoli, natomiast drugi (RSV) jest pochodną stilbenu (rysunek 1).



**Rysunek 1.** Klasyfikacja związków polifenolowych

**Figure 1.** Classification of polyphenous compounds

Źródło: opracowanie własne na podstawie [1]

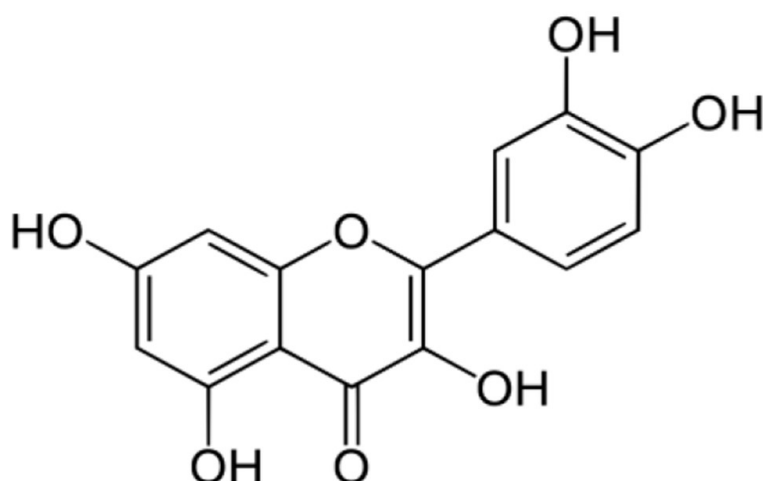
W internetowej bazie PubMed (największej na świecie bazie danych obejmującej artykuły z zakresu biomedycyny i nauk przyrodniczych) pod hasłem „QUE” figuruje 26,0 tys. publikacji, natomiast pod „RSV” 18,1 tys. prac naukowych (w latach 2005–2025), co daje w przeliczeniu średnio 6 publikacji dziennie.

Celem artykułu jest ocena aktualnego stanu badań naukowych nad wykorzystaniem QUE i RSV zarówno do celów medycznych (farmakologicznych), jak i nutraceutycznych (żywnościowych).

## Kwercetyna

Kwercetyna (QUE) (rys. 2) należy chemicznie do flawonoidów i może występować jako pochodna glikozydowa lub w stanie wolnym. Wzór chemiczny (sumaryczny) tego związku to  $C_{15}H_{10}O_7$ , nr CAS – 6151-25-3, a numer wzorca referencyjnego w Farmakopei Europejskiej (EP) – Y0001009.

QUE charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa – nie zaburza funkcjonowania układu hormonalnego, nie działa uczulająco na drogi oddechowe ani skórę, nie wykazuje działania mutagennego na komórki rozrodcze ani rakotwórczego. Jedynym obserwowanym działaniem niepożądanym jest drażnienie oczu. Toksyczność ostra substancji jest niska (LD50 po podaniu doustnym u szczurów: 161 mg/kg) [11].



**Rysunek 2.** Struktura chemiczna kwercetyny

**Figure 2.** Chemical structure of quercetin

Źródło: opracowanie własne na podstawie [1]

Kwercetyna nie jest lekiem, niemniej jednak prowadzi się, głównie w Stanach Zjednoczonych, badania kliniczne w tym kierunku, a opinie naukowców są na ogół pozytywne [12–13]. Obecnie jest ona suplementem diety i zalicza się ją do żywieniowych senolityków [14]. QUE nie jest syntetyzowana w organizmie człowieka ani nie występuje w produktach żywnościowych pochodzenia zwierzęcego.

## Występowanie i zalecane dawki

Kwercetyna jest jednym z flawonoidów najliczniej reprezentowanych w świecie roślin. Jej nazwa pochodzi od łac. *quercetum* – „las dębowy”. Związek ten został odkryty w owocach cytrusowych w latach 30. XX wieku przez Alberta Szent-Györgyiego, węgierskiego biochemika, laureata Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny. Początkowo nazywano ją witaminą P [6]. Kwercetyna występuje powszechnie w warzywach, owocach i używkach, jednak, poza kilkoma wyjątkami, w niewielkich stężeniach. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 1. Jak wynika z zestawienia, największe ilości flawonoidów zawierają ziarna kakao (8,61 g/100 g), a następnie suszona pietruszka oraz przyprawy: oregano meksykańskie i pieprz tasmański.

Znaczne ilości flawonoidów występują w owocach jeżyny, czarnego bzu i aroonii oraz w kaparach. Natomiast najwięcej QUE stwierdzono w kaparach surowych (0,234 g/100 g), następnie w liściach lubczyka, a także w kilku warzywach: koprze, rukoli i cebuli. Dzielne spożycie kwercetyny u osób dorosłych wynosi w Japonii 9,3–18,3 mg [16], natomiast w Stanach Zjednoczonych w granicach 9–36,2 mg [17].

**Tabela 1.** Zawartość flawonoidów (w tym kwercetyny) w wybranych produktach żywnościowych w mg/100 g**Table 1.** Content of flavonoids (including quercetin) in selected foods product in mg/100 g

Nazwa produktu	Forma	Flawonoidy	Kwercetyna
Kakao	ziarna	8 607,0	0
Pietruszka	suszona	4854,0	0
Oregano meksyk.	suszony	1 546,0	42,0
Pieprz tasmański	suchy	752,7	0
Jeżyny	surowa	669,8	0
Czarny bez	jagoda	518,1	26,8
Kapary	surowe	493,0	233,8
Aronia	surowa	365,5	18,5
Kakao	suchy proszek	274,2	10,0
Herbata zielona	sucha	324,4	0
Kapary	puszkowane	303,9	172,6
Borówki	surowe	290,2	3,0
Pietruszka	świeża	233,4	0,3
Czekolada	niesłodzona	206,2	0
Wino czerwone	gat. Syrah i Shiraz	188,8	2,1
Lubczyk	liście surowe	177,0	170,0
Herbata czarna	parzona	118,3	2,3
Koper ogrodowy	świeży	112,0	55,1
Rukola dzika	surowa	68,8	66,2
Cebula czerwona	surowa	36,4	39,2
Pylek pszczeleli	niekonserwowany	26,1	21,0

Źródło: opracowanie własne na podstawie [15].

Pewnym problemem jest niska biodostępność QUE dostarczanej wraz z pokarmami, która wynosi jedynie ok. 2%. Jednakże okazuje się, że prozdrowotne działanie wykazuje nie tyle sama QUE, co produkt jej przemian, tj. glikozyd kwercetyny, którego biodostępność jest już wyższa. Dostępne na rynku suplementy zawierają

od 50 do 680 mg związku w kapsułce. W postaci suplementu zalecane dawki wynoszą zazwyczaj od 50 mg do 500 mg kwercetyny dziennie. Jeśli QUE jest przyjmowana tylko z żywnością, rekomendowane dawki to ok. 20–40 mg dziennie. Z danych amerykańskich wynika [17], że nawet wysokie dawki, jak 5000 mg/dobę, przyjmowane przez 4 tygodnie, nie powodowały działań niepożądanych. W 2010 r. suplementy kwercetyny zostały w Stanach Zjednoczonych dodane do listy GRAS (ang. Generally Recognized as Safe) Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) do stosowania jako składnik uzupełniający, dodawany do żywności i napojów w ilości do 500 mg na porcję [18].

Obliczenie pobrania QUE z żywnością jest dość proste, ponieważ w licznych źródłach internetowych dostępne są tabele z zawartością flawonoidów (w tym QUE) w kilkudziesięciu produktach żywnościowych [15].

## **Przegląd wyników badań**

Kwercetyna jest flawonoidem o bardzo szerokim działaniu na organizm człowieka i zwierząt. Związek pozostaje przedmiotem badań na całym świecie. Międzynarodowy zespół badaczy [12], po przeprowadzeniu metaanalizy 288 publikacji, stwierdził, że QUE korzystnie wpływa na efekty terapeutyczne w przypadku wielu chorób, takich jak cukrzyca i jej powikłania (cukrzycowe zaburzenia wątroby, nefropatia cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa), choroby sercowo-naczyniowe (w tym nadciśnienie tętnicze), choroby neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera), zapalenie stawów (w tym reumatoidalne) oraz różne choroby wątroby. Ponadto wykazuje działanie przeciwnowotworowe w przypadku nowotworów przewodu pokarmowego, jelita grubego, jamy ustnej, jajnika, piersi, szyjki macicy oraz białaczki i kostniakomięsaka.

QUE wykazuje reakcje autofagiczne, przeciw pasożytnicze, przeciw miażdżycowe i przeciwzapalne, jest doskonałym przeciwutleniaczem oraz prawdopodobnie jednym z najsilniejszych wymiataczy reaktywnych form tlenu i reaktywnych form azotu, co wynika z obecności dwóch farmakoforów przeciwutleniających odpowiedzialnych za wymiatanie wolnych rodników [12]. Inny międzynarodowy zespół autorów [19] w najnowszej publikacji stwierdza również, że QUE wykazuje działanie terapeutyczne w chorobach układu krążenia, zespole metabolicznym, zaburzeniach neurodegeneracyjnych, chorobach układu oddechowego, chorobach układu kostnego, infekcjach bakteryjnych i grzybiczych, nowotworach, cukrzycy, toksyczności wywołanej żelazem, stresie oksydacyjnym i infekcjach wirusowych (w tym COVID-19). Jednak badania z udziałem ludzi (kliniczne) są nadal ograniczone, a optymalne dawkowanie przy użyciu różnych preparatów pozostaje do ustalenia [19].

Trwają prace nad zwiększeniem skuteczności terapeutycznej QUE przez połączenie jej z niektórymi cytostatykami. Przykładem są badania kliniczne, w których zastosowano połączenie dazatynibu z QUE [20]. Dazatynib jest lekiem stosowanym w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Cytostatyk ten sprzyja apoptozie zależnej od aktywacji receptorów takich jak BCR-ABL, SRC i GFR. Dazatynib indukuje śmierć starzejących się ludzkich preadipocytów, jednak jest znacznie mniej skuteczny w przypadku starzejących się ludzkich komórek nabłonka żyły pępowinowej (ang. HUVEC). Z kolei QUE hamuje PI3K, a także inne kinazy oraz serpiny (inhibitory proteaz serynowych). Połączenie leku z QUE indukowało apoptozę obu tych starzejących się typów komórek (preadipocytów i HUVEC), skuteczniej niż leczenie pojedynczymi związkami. Ponadto kombinacja dazatynibu i QUE nie działała na komórki niestarzejące się, co jest korzystne z fizjologicznego punktu widzenia [20].

Warto nadmienić, iż w Stanach Zjednoczonych realizowany jest projekt pt. „Otwarte badanie interwencyjne mające na celu zmniejszenie starzenia się i poprawę stanu zdrowia u dorosłych, którzy przeżyli raka w dzieciństwie” (nr NCT04733534). Zakończono II fazę badań klinicznych, a cały projekt zakończy się w grudniu 2027 r. [20]. Uzyskanie pozytywnych wyników mogłoby stanowić podstawę do rejestracji QUE (w połączeniu z dazatynibem) jako leku przeciwstarzeniowego.

Z kolei autorzy indyjscy [21] uważają, że cząsteczka QUE ma charakter lipofilowy i może łatwo przekraczać barierę krew–mózg, a tym samym chronić przed chorobami neurodegeneracyjnymi. Przeprowadzone badania *in vitro* i *in vivo* wykazały rolę QUE jako środka leczniczego w neurodegeneracji, cukrzycy, raku oraz stanach zapalnych. Autorzy twierdzą, że QUE jest silnym przeciwutleniaczem, co wykorzystuje się obecnie w różnych farmaceutykach, także w nanopreparatach i liposomalnych preparatach kwercetyny. Wang i wsp. [22] wskazują, że w świetle zaawansowanych badań, w tym badań klinicznych, można oczekiwać, iż kwercetyna stanie się nowym lekiem. Liczne badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że QUE wykazuje dobre działanie farmakologiczne, m.in. wywiera korzystny wpływ na cukrzycę typu 2, a kwercetyno-3-O-glukuronid (metabolit QUE) odgrywa rolę ochronną w odniesieniu do nerek. Brakuje jednak randomizowanych badań klinicznych, co uniemożliwia uznanie QUE za lek. Takie są wymogi amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności (ang. FDA) oraz Europejskiej Agencji Medycznej (ang. EMA), zwłaszcza że QUE może także wykazywać działania niepożądane.

Dla przykładu włoscy uczeni [23] cytują wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych *in vitro* (z wykorzystaniem modelu gryzoni), które wykazały zdolność QUE do zakłócania metabolizmu hormonów tarczycy. Hamuje ona aktywność dejodynazy typu 1 (D1) – enzymu odpowiedzialnego za konwersję T4 do T3.

W kilku innych eksperymentach *in vitro* autorzy wykazali potencjalną rolę terapeutyczną kwercetyny w raku tarczycy (hamowanie wzrostu, adhezji i migracji komórek nowotworowych tarczycy). Podsumowując, uzyskane dane sugerują, że chociaż działanie kwercetyny może być korzystne w nadczynności tarczycy oraz raku tarczycy, należy zachować ostrożność przy stosowaniu wysokich dawek tego związku ze względu na jego właściwości przeciwtarczycowe.

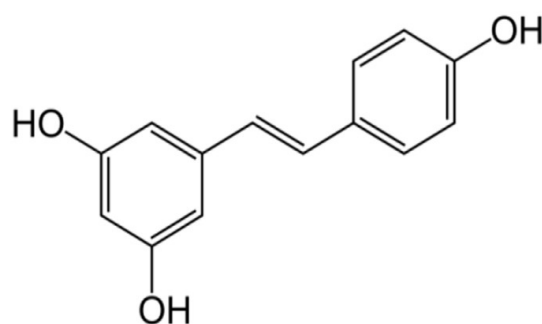
Inni autorzy [24], na podstawie badań na zwierzętach, zidentyfikowali niektóre potencjalnie krytyczne aspekty bezpieczeństwa, takie jak potencjał QUE do wzmacniania działania nefrotoksycznego w uprzednio uszkodzonej nerce lub wspomaganie rozwoju nowotworu, zwłaszcza w przypadku raka zależnego od estrogenów. Ponadto badania na zwierzętach i ludziach wykazały interakcje między QUE a niektórymi lekami, prowadzące do zmienionej biodostępności tych ostatnich. Williamson i Clifford [25] twierdzą, że istnieje rozbieżność między stężeniami stosowanymi *in vitro* a stężeniami w osoczu obserwowanymi po posiłku lub suplementacji u ludzi. Przede wszystkim brakuje czułych metod analitycznych umożliwiających oznaczanie stężenia QUE w osoczu poniżej 100 nmol/l, jak również ukierunkowanych badań mających na celu zidentyfikowanie mechanizmów działania występujących przy niskich stężeniach w dłuższym okresie, co obserwuje się w przypadku stosowania typowej diety (bez suplementów QUE).

Droga do uznania QUE za lek stosowany w chorobach cywilizacyjnych jest nadal długa. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie tego związku jako suplementu diety nie stwarza zagrożeń, o ile odbywa się w odpowiednich dawkach oraz jest poprzedzone konsultacją z lekarzem i dietetykiem.

## Resweratrol

Resweratrol (RSV) należy do polifenoli, jednak nie jest flawonoidem, lecz stilbenem. RSV może występować w postaci dwóch izomerów geometrycznych: cis i trans. Naturalnie występuje izomer trans i tylko on wykazuje aktywność biologiczną. Terminy „resweratrol” i „trans-resweratrol” są stosowane zamiennie. Wzór chemiczny (sumaryczny) tego związku to  $C_{14}H_{12}O_3$ , nr CAS – 501-36-0, a numer wzorca referencyjnego w Farmakopei Europejskiej (EP) – Y0001194. Strukturę chemiczną RSV przedstawiono na rysunku 3. RSV jest wrażliwy na promieniowanie UV, tlen, zasadowe pH oraz podwyższone temperatury.

RSV nie wywołuje skutków toksykologicznych (toksyczność ostra, LD50 po podaniu doustnym, 200 mg/kg u myszy), nie wykazuje właściwości zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego, nie przejawia działania uczulającego na drogi oddechowe ani skórę, nie wykazuje działania mutagennego na komórki rozrodcze ani działania rakotwórczego. Stwierdzono jedynie jego działanie drażniące na oczy [26].



**Rysunek 3.** Struktura chemiczna resweratrolu

**Figure 3.** Chemical structure of resveratrol

Źródło: opracowanie własne na podstawie [1]

### Występowanie i zalecane dawki

Resweratrol został po raz pierwszy wyizolowany w Japonii w 1939 r. przez M. Takaokę [27] z rośliny ciemiężycy (*Veratrum grandiflorum*). RSV występuje w ponad 70 gatunkach roślin, jednak jego wysokie stężenia obserwuje się głównie w skórce czerwonych winogron, herbacie japońskiej (Itadori) oraz w korzeniu rdestowca japońskiego (*Polygonum cuspidatum*). W tabeli 2 zestawiono najważniejsze źródła resweratrolu. Najwięcej RSV można uzyskać z rdestowca (korzenia) – nawet 9,7–13,7 mg/g, jednak proces jego ekstrakcji jest stosunkowo złożony [32]. Skiełkowane orzeszki ziemne, poddane procesom wysokociśnieniowym oraz obróbce ultradźwiękowej, wykazują zwiększone stężenie RSV, sięgające 46,5 µg/g s.m. [30]. Herbata Itadori stanowi dobre źródło RSV i od dawna jest stosowana w Japonii oraz Chinach jako tradycyjny preparat ziołowy w leczeniu chorób serca oraz udarów [28].

RSV jest suplementem diety, a jego dawkowanie wynosi zazwyczaj 150–400 mg dziennie (1–2 kapsułki), w zależności od zaleceń producenta. Najczęściej suplementy RSV zawierają od 125 do 1200 mg tego związku w jednej dawce. Należy dodać, iż resweratrol (forma trans) pochodzenia mikrobiologicznego został uznany przez UE za tzw. nową żywność (ang. *novel food*) [35]. W Stanach Zjednoczonych trwają obecnie badania kliniczne nad wykorzystaniem RSV do produkcji leków. Na razie związek ten pozostaje suplementem diety i jest zaliczany do żywieniowych senoterapeutyków [14], a także do kosmeceutyków, czyli substancji poprawiających zdrowie skóry [36].

Resweratrol jest intensywnie badany od trzydziestu lat, odkąd w 1992 r. wprowadzono termin „francuski paradoks”, opisujący stosunkowo niską częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych w populacji francuskiej, pomimo stosunkowo wysokiego spożycia tłuszczów nasyconych w diecie i wysokiej konsumpcji czerwonego wina. Przeprowadzono kilka badań medycznych, w których wykazano pozytywne związki biologiczne i kliniczne między spożyciem czerwonego wina a chorobami układu krążenia oraz śmiertelnością. Autorzy włoscy [37] twierdzą, że umiarkowane spożycie czerwonego wina wywołuje „kalejdoskop” potencjalnie

korzystnych efektów, ukierunkowanych na wszystkie fazy procesu miażdżycowego – od wczesnego rozwoju i wzrostu płytki miażdżycowej po zakrzepicę. Składniki czerwonego wina, zwłaszcza alkohol, resweratrol i inne związki polifenolowe, mogą zmniejszać stres oksydacyjny, zwiększać odpływ cholesterolu ze ścian naczyń krwionośnych (głównie poprzez zwiększenie poziomu cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości), hamować utlenianie lipoprotein i zapobiegać tworzeniu się komórek piankowatych. W konkluzji autorzy wskazują, że istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających korzystny wpływ umiarkowanego spożycia czerwonego wina (jedna lub dwie lampki dziennie, 10–30 g alkoholu) na układ sercowo-naczyniowy w większości populacji [37]. Z opinią tą nie w pełni zgadzają się autorzy niemieccy [38]. Cytują oni badania kliniczne wskazujące, że ten polifenol nie ma znaczącego wpływu na stan zdrowia ani na ryzyko śmiertelności, między innymi ze względu na jego słabą bioprzyswajalność oraz zbyt niskie spożycie w codziennej diecie (nawet przy konsumpcji wina). Autorzy sugerują natomiast podjęcie działań zwiększających dostęp do tego stilbenu. RSV może być izolowany i oczyszczany ze źródeł biologicznych lub syntetyzowany z wysoką wydajnością.

**Tabela 2.** Zawartość resweratrolu w wybranych surowcach produktach żywnościowych ( $\mu\text{g/g}$  św. m.)  
**Table 2.** Content of resveratrol in selected raw materials and foods product ( $\mu\text{g/g}$  f. w.)

Nazwa produktu	Forma	Zawartość
Winogrona	odmiana Merlot	5,5-7,80
	odmiana Cabernet S.	1,65-2,70
Orzeszki ziemne	trzy różne odmiany	0,03-0,14
	skielkowane (s.m.)	śr. 4,03
	prażone	0-0,13
Masło orzechowe	handlowa	0,27-0,70
Herbata Itadori Japonia	korzeń	śr. 2170
	młode liście	śr. 876
Rdestowiec japoński	korzeń (mg/g)	9,72-13,69
<b>Wina czerwone mg/L</b>		
Merlot	francuskie szcypy winorośli	2,00
Cabernet, S.		0,98-13,8
Pinot Noir		18,0
<b>Inne</b>		
Herbata Itadori	parzona (napój)	9,74 mg/l
Ryż (ziarna)	transgeniczny	2,6 $\mu\text{g/g}$ s.m.
Pomidor	skórka	18,4 $\mu\text{g/g}$ s.m.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [28–34].

Aby dodatkowo skomplikować problem „francuskiego paradoksu”, należy przytoczyć wyniki dziewięcioletniego badania kohortowego przeprowadzonego w „winiarskim” regionie Toskanii (Włochy). U starszych osób dorosłych badano wpływ RSV, pobieranego wraz z codzienną dietą, na wskaźniki fizjologiczne. Całkowite stężenie metabolitu resweratrolu w moczu nie było związane z markerami stanu zapalnego, chorobami sercowo-naczyniowymi ani nowotworami, a także nie stanowiło predyktora śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. W konkluzji autorzy tego badania kohortowego stwierdzili, że poziomy RSV osiągnane w „diecie zachodniej” nie mają znaczącego wpływu na stan zdrowia i ryzyko śmiertelności. Wyniki te potwierdzają, że stężenie polifenoli w winie jest zbyt niskie, by mogły one istotnie wpłynąć na stan zdrowia osób żyjących w kulturze kulinarnej regionu Morza Śródziemnego [39].

Opinia ta pozostaje kontrowersyjna. Fernández i wsp. [40] stwierdzili, że oprócz RSV w czerwonym winie obecne są również dwa inne antyoksydanty: hydroksytyrozol i melatonina. Związki te mogą działać synergicznie, zapewniając silniejsze działanie cytoprotekcyjne przeciwko stresowi oksydacyjnemu, co dodatkowo potwierdza hipotezę o prozdrowotnych właściwościach czerwonego wina. Norata i wsp. [41] również wykazali, że w czerwonym winie występują dwa inne polifenole: kwas kawowy i katechiny, które „współpracują” z RSV. Pomimo stosunkowo niskich stężeń w osoczu przy umiarkowanym spożyciu wina synergia pięciu polifenoli zapewnia im istotną aktywność biologiczną, taką jak hamowanie stresu oksydacyjnego. Interakcja między tymi polifenolami może również wpływać na ich kinetykę i metabolizm.

W opinii badaczy chińsko-singapurskich [42] większość badań nad RSV koncentrowała się na jego działaniu przeciwnowotworowym, mechanizmach komórkowych i szlakach transdukcji sygnału *in vitro* oraz *in vivo*. Mimo pewnych nadziei istnieją przyczyny, które uniemożliwiają stosowanie RSV w leczeniu raka. Wśród różnych ograniczeń wymienia się słabą farmakokinetykę, szybki metabolizm oraz niską skuteczność tego stilbenu. Ponadto nefrotoksyczność wywołana RSV u pacjentów ze szpiczakiem mnogim utrudnia jego dalszy rozwój jako leku przeciwnowotworowego. Autorzy uważają, że należy zwiększyć biodostępność RSV za pomocą nowych preparatów.

Walle [43] wskazuje, że doustne wchłanianie RSV u ludzi wynosi ok. 75%, natomiast intensywny metabolizm w jelitach i wątrobie skutkuje biodostępnością poniżej 1%. Dlatego też niezbędne są syntetyczne analogi, które poprawią przyswajalność RSV. Badacze z Indii proponują inne rozwiązanie. W najnowszej publikacji [44] przedstawili nowe możliwości rozwoju technologii i produkcji ekstraktów RSV do celów nutraceutycznych i medycznych. Zwracają uwagę na ograniczone źródła naturalne (winogrona, orzeszki ziemne, rdestowce) oraz znaczne koszty pozyskiwania tego roślinnego związku polifenolowego.

Sugerują wykorzystanie w tym celu grzybów endofitycznych (mikroorganizmów roślinnych), które wykazują wysoką wydajność i podatność na modyfikacje genetyczne. Nie opracowano jeszcze przemysłowej technologii pozyskiwania RSV z tych źródeł, mimo zaawansowanych badań.

W kompleksowym przeglądzie obejmującym 143 prace naukowe, dokonany przez autorów kanadyjskich [45], wykazano, że zarówno aktualne dowody z badań przedklinicznych (modele zwierzęce), jak i nieliczne dowody kliniczne wspierają rolę RSV jako bardzo obiecującej substancji bioaktywnej o szerokim zakresie działania kardioprotekcyjnego w kontekście choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca. W badaniach klinicznych RSV umiarkowanie obniżał skurczowe ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem, a także stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Autorzy twierdzą, że potrzebne są dalsze badania kliniczne, aby ocenić potencjał translacyjny RSV w tych i innych chorobach, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Niezbędne są również badania nad interakcją RSV z innymi lekami, szersze poznanie mechanizmów działania oraz działań niepożądanych, a przede wszystkim opracowanie nowych sposobów dostarczania, co mogłoby poprawić niską bioprzyswajalność RSV [43].

Warto podkreślić, że w 2022 r. w Stanach Zjednoczonych rozpoczęto badanie pilotażowe mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności metforminy, dazatynibu, rapamycyny i suplementów diety (bio-kwercetyny, bio-fisetynu, glukozaminy, rybozydu nikotynamidu oraz trans-resweratrolu) w zmniejszaniu klinicznych wskaźników starzenia się u osób starszych (badanie kliniczne nr NCT04994561). Za projekt odpowiedzialny był interdyscyplinarny zespół naukowy, jednak po pierwszym etapie projekt został wstrzymany.

Natomiast z pozytywnymi wynikami zakończono badanie kliniczne nr NCT02523274 pt. „Resweratrol i ćwiczenia w leczeniu ograniczeń funkcjonalnych w późnym okresie życia”.

Było to pilotażowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. RCT) z udziałem 60 osób (średni wiek 71,8 lat), w którym dawki RSV wynosiły 500 oraz 1000 mg/dobę przez 12 tygodni. Stwierdzono, że zastosowane dawki RSV połączone z ćwiczeniami fizycznymi mogą istotnie poprawiać funkcję mitochondriów mięśni szkieletowych oraz wskaźniki sprawności fizycznej związane z mobilnością. Autorzy sugerują przeprowadzenie większego badania, które byłoby niezbędne do formalnego przetestowania tych hipotez, co mogłoby otworzyć drogę do rejestracji RSV jako leku przeciwstarzeniowego.

W zakończeniu należy dodać, że QUE i RSV zostały zakwalifikowane przez członków prestiżowej nowojorskiej AHLR (Akademia Zdrowia i Długowieczności): L. Guarent'a (Massachusetts Institute for Technology, Cambridge), D. A. Sinclair'a (Harvard Medical School, Boston) oraz G. Kroemera (Sorbonne Université, Paris)

do jednej z ośmiu grup substancji przeciwstarzeniowych, które są lub będą objęte randomizowanymi badaniami klinicznymi (RCT). Wyniki tych badań zdecydują o ewentualnej rejestracji QUE i RSV jako skutecznych środków przeciwstarzeniowych.

## Podsumowanie

Właściwości chemiczne i biologiczne tych dwóch substancji (QUE i RSV) są na tyle dobrze poznane, że stanowią one na światowym rynku atrakcyjne produkty nutraceutyczne (suplementy diety). Zwiększenie ich spożycia wraz z codzienną dietą jest trudne, gdyż występują w żywności w niskich stężeniach, a ponadto ich biodostępność jest niewielka. Wydaje się, że przyszłość tych polifenoli zależy od wyników prowadzonych badań klinicznych oraz rejestracji leków na bazie tych fitozwiązków, co jest procesem długotrwałym, prowadzonym od wielu lat, głównie w Stanach Zjednoczonych. Stwierdzony potencjał farmakologiczny QUE i RSV stwarza nadzieję na ich wprowadzenie do profilaktyki oraz leczenia chorób cywilizacyjnych, a także do terapii przeciwstarzeniowych. Należy podkreślić, że proces biologicznego starzenia się został uznany przez Międzynarodową Klasyfikację Chorób (WHO) za chorobę (kod XT9T), co będzie wiązało się z potrzebą medykalizacji coraz większej populacji osób w podeszłym wieku.

## Literatura

- [1] Singla R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., Haddad, M. A., Al-Hiary, M., Natural polyphenols, chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures, *Journal of AOAC International*, 2019, 102(5), s. 1397–1400.
- [2] Mense S. M., Hei T. K., Ganju R. K., Bhat H. K., Phytoestrogens and breast cancer prevention possible mechanisms of action, *Environmental Health Perspectives Journal*, 2008, 116(4), s. 426–433.
- [3] Pecyna P., Wargula J., Murias M., Kucinska M., More than resveratrol: New insights into stilbene-based compound, *Biomolecule*, 2020, 10(8), s. 1111.
- [4] Sharma A., Shahzad B., Rehman A., Bhardwaj R., Landi M., Response of phenylpropanoid pathway and the role of polyphenols in plants under abiotic stress, *Molecules*, 2019, 24(13), s. 2452.
- [5] Joseph M., The top 100 foods high in polyphenol, 2024, [https:// michael joseph, msc, anutr.](https://michaeljoseph.msc.anutr.com) (stan na dzień 30 stycznia 2025).
- [6] Wieloch A., Michocka K., Cieszyńska A., Polifenole w żywności, lekach oraz suplementach diety, *Zeszyty Naukowe UE w Poznaniu*, 2010, 244, s. 83–101.

- [7] Sun W., Shahrajabian M. H., Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants-natural health products for human health, *Molecule*, 2023,28(4), s.1845.
- [8] Leri M., Scuto M., Ontario M. L., Calabrese V., Healthy effects of plant polyphenols: molecular mechanism, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(4), s.1250.
- [9] Fila M., Chojnacki C., Chojnacki J., Blasiak J., Is an “epigenetic diet” for migraines justified? the case of folate and DNA methylation, *Nutrients*, 2019,11(11), s. 2763.
- [10] Chun S., Kim M. J., Shin P. K., Park S. J., Yang H. J., Kim J. H., Lee K. H., Hong M., Kwon D. Y., Friso S., Lee H. J., Kim M. S., Choi S.W., Traditional Korean diet high in one-carbon nutrients increases global DNA methylation, implication for epigenetic diet, *European Journal Nutrition*, 2024, 63(7), s. 2511–2519.
- [11] Karta charakterystyki, QUERCETIN, Sigma-Aldrich, Merck Life Science, sp. z o.o. Poznań 2023, s. 1–12.
- [12] Saleh B., Machin L., Monzote L., Sharifi-Rad J., Ezzat S. M., Salem M. A., Merghany R. M., El Mahdy N. M., Kılıç C. S., Sytar O., Sharifi-Rad M., Sharopov F., Martins N., Martorell M., Cho W. C., Therapeutic potential of quercetin, new insights and perspectives for human health, *ACS Omega*, 2020, 20, s. 11849–11872.
- [13] Mahmud A. R., Ema T. I., Siddiquee M. F., Shahriar A., Ahmed H., Mosfeq-Ul-Hasan M., Rahman N., Islam R., Uddin M. R., Mizan M. F. R., Natural flavonols, actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for various disease, *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 2023, 12(1), s. 47.
- [14] Calabrò A., Accardi G., Aiello A., Caruso C., Galimberti D., Candore G., Senotherapeutics to counteract senescent cells are prominent topics in the context of anti-ageing strategies, *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(3), s.179.
- [15] Haytowitz D. B., Wu X., Bhagwat S., USDA database for the flavonoid content of selected foods, Release 3.3. US. Department of Agriculture, ARS, Nutrient Data Laboratory Home Page, Beltsville 2018.
- [16] Nishimuro H., Ohnishi H., Sato M., Ohnishi-Kameyama M., Matsunaga I., Naito S., Ippoushi K., Oike H., Nagata T., Akasaka H., Saitoh S., Shimamoto K., Kobori M., Daily intake and seasonal food sources of quercetin in Japan, *Nutrients*, 2015, 7, s. 2345–2358.
- [17] Dabeek W. M., Marra M. V., Dietary quercetin and kaempferol, bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans, *Nutrients*, 2019,11(10), s. 2288.
- [18] Notice Inventory-Agency Response, 2010, <https://wayback.archive-it.org/7993/20171031012354> (stan na dzień 30 stycznia 2025).
- [19] Kerna N. A., Ngwu D. C., Akuma O. M., Holets H. M., Chawla S., Flores J. V., Pruitt K. D., Carsrud N. D. V., McKee D., Okpo N. C., Jomsky B. M., Azi C. I., Quercetin: Exploring its unique flavonol properties, bioavailability, safety profile, and therapeutic potential in high-impact medical conditions, *European Journal of Medical Research*, 2024, 2, s. 178–198.
- [20] Sanchez-Diaz L., Espinosa-Sanchez A., Blanco J. R., Carnero A., Senotherapeutics in cancer and HIV, *Cells*, 2022, 11(7), s.1222.

- [21] Deepika D., Maurya P. K., Health benefits of quercetin in age-related diseases, *Molecules*, 2022, 27(8), s. 2498.
- [22] Wang G., Wang, Y., Yao, L., Gu, W., Zhao, S., Shen, Z., Lin, Z., Liu, W., Yan, T., Pharmacological activity of quercetin: An updated review, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, s. 3997190.
- [23] Giuliani C., Di Dalmazi G., Bucci I., Napolitano G., Quercetin and thyroid, *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(10), s. 1202.
- [24] Andres S., Pevny S., Ziegenhagen R., Bakhiya N., Schäfer B., Hirsch-Ernst K.I., Lampen A., Safety aspects of the use of quercetin as a dietary supplement, *Molecular Nutrition & Food Research*, 2018, 62, s. 17000447.
- [25] Williamson G., Clifford M. N., A critical examination of human data for the biological activity of quercetin and its phase-2 conjugates, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2024, 8, s. 1–37.
- [26] Karta charakterystyki, Resweratrol, Sigma-Aldrich, Merck Life Science sp. z o.o. Poznań 2024, s. 1–13.
- [27] Takaoka M., Resveratrol: A new phenolic compound, from *Veratrum grandiflorum*, *Journal of Japan Society of Chemistry*, 1939, 60, s. 1090–1100.
- [28] Burns J., McMichael R. W., Hendrix K. W., Plant foods and herbal sources of resveratrol, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2002, 50(11), s. 3337–3340.
- [29] Sanders T. H., McMichael R. W., Hendrix K. W., Occurrence of resveratrol in edible peanuts, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48 (4), s. 1243–1246.
- [30] Hung C-H., Chen S-D., Study of inducing factors on resveratrol and antioxidant content in germinated peanuts, *Molecules*, 2022, 27, s. 5700.
- [31] Lee S., Kim M., Chun J., Cheong Y. K., Lee J., Analysis of trans-resveratrol in peanuts and peanut butters consumed in Korea, *Food Research International*, 2004, 37, s. 247–251.
- [32] Wang C., Liu X., Zhang M., Shao H., Zhang M., Wang X., Wang Q., Bao Z., Fan X., Li H., Efficient enzyme-assisted extraction and conversion of polydatin to resveratrol from *Polygonum cuspidatum* using thermostable cellulase and immobilized  $\beta$ -glucosidase, *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10, s. 445.
- [33] Monmai C., Kim J. S., Baek S. H., Use of germination to enhance resveratrol content and its anti-inflammatory activity in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7, *Cells, Molecules*, 2023, 28, s. 4898.
- [34] Ragab A. S., Van Fleet J., Jankowski B., Park J. H., Bobzin S. C., Detection and quantitation of resveratrol in tomato fruit (*Lycopersicon esculentum* Mill.), *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006, 54(19), s. 7175.
- [35] Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) 2022/672 z dn. 22 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie wykonawcze (UE) 2017/2470 w odniesieniu do specyfikacji nowej żywności trans-resweratrol (ze źródła mikrobiologicznego).
- [36] Lephart E. D., Resveratrol, 4' acetoxy resveratrol, R-equol, racemic equol or S-equol as cosmeceuticals to improve skin health, *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18, s. 119.