

Resveratrool I

Resveratrool on looduslikult esinev mitmete taimede toodetav aine, mida nad sünteesivad vastusena vigastustele.

Sellel on mitu bioloogilist toimet, sealhulgas põletikuvastane, anti-proliferatiivne ja antioksüdantne.

Eksperimentaalsetes ja prekliinilistes uuringutes on resveratroolile omistatud mitmeid bioaktiivseid tervist edendavaid toimeid. Olu-lisemad neist on põletikuvastane, vasorelaksantne, antimikroobne ja -kantserogeenne, kardio- ja neuroprotektiivne ning fütoöst-rogeenne. Rahvameditsiinis on resveratrooli kasutatud kõhuvalu, hepatiidi, artriidi, kuseteede infektsioonide, seenhaiguste või naha-põletike raviks, kuid resveratrooli peamiseks toimeks arvatakse olevat kaitsev toime südamele.

Eestis on resveratrool saadaval männikoore ja viinamarjalehtede ekstrakte sisaldavates toidulisandites,



Merle Kiloman

õppejõud-assistent

Tallinna Tervishoiu Kõrgkool

mida kasutatakse peamiselt antioksüdantsete omaduste tõttu veenide toetuseks ning kaitseks füüsilise ja vaimse stressi vastu. Resveratrooli kasutamine farmaatsiatööstuses on aga tõsiseks probleemiks tema halva lahustuvuse ja biosaadavuse tõttu. Käesolev üle-



Catri Valner

küalisõppejõud-lektor

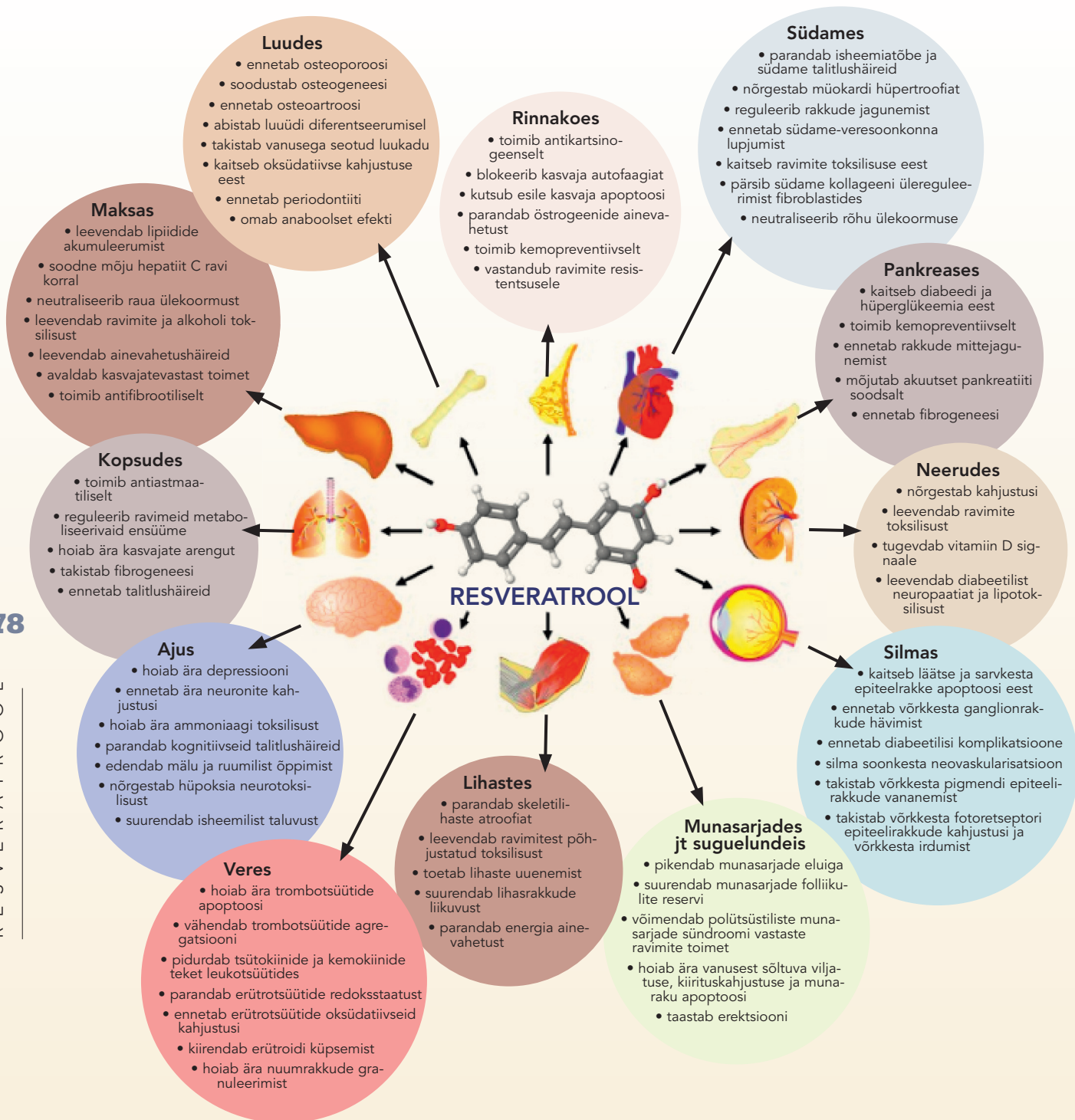
Tallinna Tervishoiu Kõrgkool

vaade võtab kokku resveratrooli eelmainitud kasulikud tervisemõjud, sealhulgas vananemisvastase ja arvatavalt kvaliteetset elu pikendava toime.

Leidumine taimedes

Resveratrooli on eraldatud mit-





Pilt 1. Mõningad resveratrooli kasulikud mõjud elundite talitlusele.⁽³⁾

metest taimedest, puuviljadest ja nendest saadud toodetest. Resveratrooli peamiseks allikateks toidus on viinamarjad, sh viinamarjaveinid, õunad, maapähklid ja soja, samuti vaarikad, mustikad, pistaatsiapähklid, ploomid ning paljud teised söödavad ja ravimtaimed. Jaapanis ja Hiinas on üheks rikkalikuks resveratrooli allikaks

Itadori tee, mida valmistatakse Jaapani kirburohust ning kasutatakse traditsioonilise ravimtaimena südamehaiguste ja insuldi korral.

Resveratrool isoleeriti esmakordselt 1939. aastal upsujuure (*Veratrum grandiflorum*) juurtest ning sai oma nime arvatavasti sellest, et on isoleeritud *Veratrum* liikidest. Seda mitmeaastast mür-

gist ravimtaime leidub peamiselt Hiinas ja Jaapanis ning inimeste raviks tänapäeval ei kasutata. Resveratrooli leidub ka teistes taimedes ja puuviljades, sealhulgas viinapuu (*Vitis vinifera*) vartes ja viljades ehk viinamarjades, vaarikates, mustikates, ploomides ja maapähklites. Trans-resveratrooli ja selle derivaate on rohkelt leitud rabarberi



Pilt 2. Viinapuu.⁽⁴⁾

(*Rheum spp*) liikides. Resveratrooli kõrgeimad kontsentratsioonid on Jaapani kirburohus (*Polygonum japonicum*, endise nimega *Polygonum cruspdatum*), mida kasutatakse teetoodetes. Algselt oli see rohhtaim endeemiline Ida-Aasias, Jaapanis, Hiinas ja Koreas. Tänapäeval leidub Jaapani kirburohtu ka paljudes Euroopa riikides invasiivse taime-liigina. Taimedes sünteesitakse resveratrooli vastusena mehaanilistele vigastustele, UV-kiirgusele ja seenhaigustele. Tööstuslikel eesmärkidel saadakse resveratrooli üldjuhul *Saccharomyces cerevisiae* pärmidest keemilise või biotehnoloogilise sünteesi teel.

Resveratrool (3,5,4'-trihüdroksü-trans-stilbeen) on fenoolne ühend stilbenoid ehk stilbeen, mille struktuuris on kaks fenooltsüklit, mis on teineteisega seotud süsinuquahela vahendusel. Seda looduslikku polüfenooli on leitud enam kui 70 taimeliigist, eriti vii-

namarjade nahast ja seemnetest ning seda leidub väikestes kogustes ka punastes veinides ja mitmetes toiduainetes. Resveratrool eksisteerib kahe isomeerina, milles 2 fenooltsüklit on kas *trans*- või *cis*-konfiguratsioonis. Kuigi looduses esinevad nii resveratrooli *cis*- kui ka *trans*-isomeerid, eeldatakse üldiselt, et transvorm on bioloogiliselt aktiivsem. Kuid on ka trans-stilbeeni derivaate, mille *cis*-vorm avaldab suuremat aktiivsust.

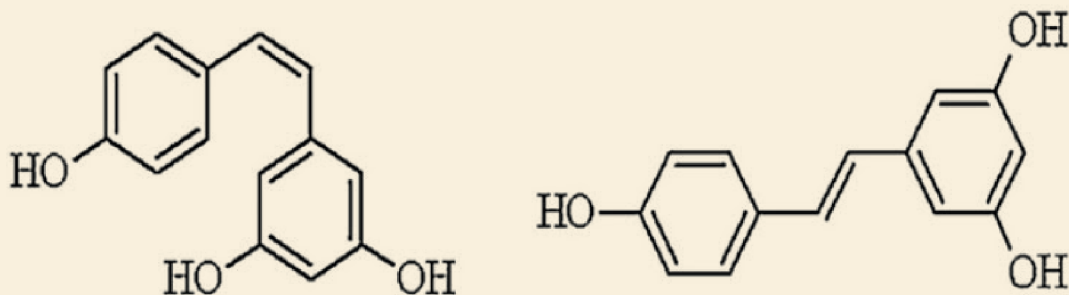
Prantsuse paradoks

Resveratrooliga seotud lootused said alguse avastusest, et fenoolsed ühendid, nagu näiteks stilbeenid, on antioksidantsete omadustega. Selle põhjuseks võib olla osaliselt nn prantsuse paradoks, mille sõnastasid 1981. aastal algselt Prantsuse epidemioloogid, kes täheldasid väiksemat suremust südame isheemiatõvesse Prantsusmaal vaatamata küllastunud rasvade tarbimise ja sigarettide suitsetamise kõrgele tasemele. Paradoksaalse leiu põhjuseks võib olla just punase veini pikaajaline mõõdukas tarbimine, mis võib kaitsta südamehaiguste eest. Resveratrooli sisaldus veinides, mis on pärit erinevatest viinamarjasortidest, on väga erinev. Tavaliselt sisaldavad valged veinid, näiteks sortidest *White Burgunder*, *Riesling*, *Ortega* ja *Gewürztraminer*, umbes kümme korda väiksemat resveratrooli kogust kui punastest

viinamarjasortidest valmistatud veinid, nagu *Cabernet Mitos*, *Cabernet Cubin*, *Syrah*, *Pinot noir*, *Cabernet Sauvignon* ja *Merlot*.

Resveratrooli terapeutiliselt efektiivsed kontsentratsioonid pole aga teaduslikku kinnitust saanud. Praegused soovitusused igapäevaseks tarbimiseks põhinevad annuse lihtsal aritmeetilisel teisendamisel. Sõltumatud uuringud on näidanud, et resveratrooli tarbimine ööpäevas vahemikus 700–1000 mg/kg kehakaalu kohta on hästi talutav ilma toksikoloogiliste mõjudeta ning et kontsentratsioonid kuni 2 g ööpäevas on lühikese aja jooksul kahjutud. Neile ja muudele järeldustele tuginedes väidavad allikad, et erinevate häirete korral annab piisava efektiivsuse annus 1 g ööpäevas. Lisaks on teaduspõhiselt puudulike artiklite pidev üllitamine viinud inimesed arusaamani, et resveratrooliga rikastatud toidulisandite tarbimine on tervist edendav või sobilik mitmesuguste meditsiiniliste seisundite leevendamiseks. Südamehaiguste madalamat esinemissagedust seostatakse resveratrooli sisaldavate toiduainete, sh punase veini väikeste annuste kroonilise tarbimisega.

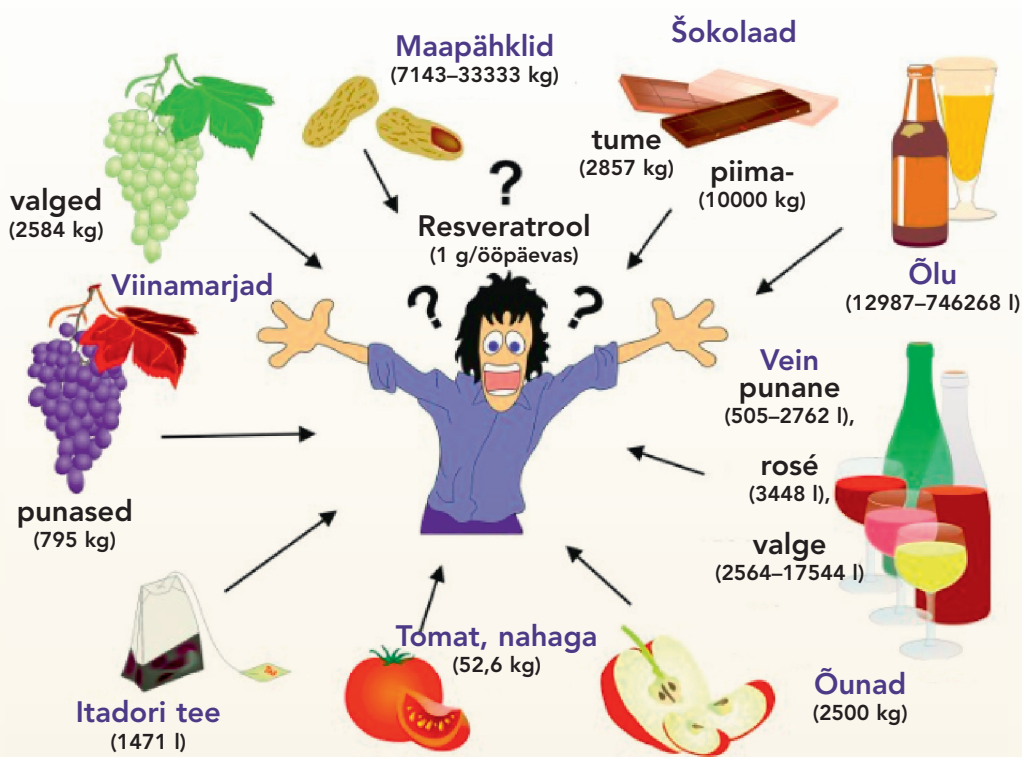
Prantsuse paradoks näitab südame-veresoonkonnahaiguste väikest esinemissagedust isegi kõrge küllastunud rasvasisaldusega dieedi puhul. Seda paradoksi võib selgi-



cis-Resveratrol

trans-Resveratrol

Pilt 3. Resveratrooli keemiline struktuur (*cis*- ja *trans*-vorm).⁽²⁾



Pilt 4. Toidu- ja joogikogused, mida tuleb terapeutiliste annuste saavutamiseks tarbida. Loomkatsete põhjal on terapeutiliseks sekkumiseks välja pakutud resveratrooli päevased annused vahemikus sadadest milligrammidest kuni mitme grammini. Kui kavatsete manustada iga päev 1 g resveratrooli, eeldab see, et tarbite näidatud koguses toite või jooke.⁽³⁾

tada loodusliku resveratrooli terapeutilisi doose sisaldava punase veini ohtra tarbimisega Prantsusmaal. Prantsuse paradoksi tõlgendus ja kriitikata aktsepteerimine on üldsuse viinud arvamusele, et punane vein, viinamarjad, šokolaad või muud toidud ja joogid on olemoodi „igapäevane terviseteraapia“.

Tõhus, kuid ohutu tarbimine

Kuna resveratrooli kontsentratsioon toiduainetes on varieeruv, osutub keskmise ööpäevase koguse hindamine keeruliseks. Uuringu kohaselt, mis hõlmas 40 685 isikut (vanuses 35–64 a) Hispaania põhja- ja lõunapiirkondadest, tarbiti resveratrooli ja tema glükosiidi keskmiselt vastavalt 100 ja 933 µg ööpäevas, kusjuures peamiseks allikateks olid veinid (98,4%) ning viinamarjad või viinamarjamahlad (1,6%).

Tavaliste toiduainete puhul on

teatatud järgmistest resveratrooli kontsentratsioonidest: seemnekateta maapähklid 0,03–0,14 µg/g; punased veinid 0,361–1,972 mg/l; valged veinid 0–1,089 mg/l; roosa vein 0,29 mg/l; õlu 1,34–77,0 µg/l; punased viinamarjad 92–1604 µg/kg; valged viinamarjad 59–1759 µg/kg; tume šokolaad 350 µg/kg; piimašokolaad 100 µg/g; tomatite koor ~19 µg/g kuivmassi kohta. Antud kontsentratsioonide põhjal ei ole resveratrooli soovitatud annust võimalik siduda ühegi nimetatud toiduaine või nende kombinatsiooniga. See tõstatab paratamatult küsimuse: kuidas saavad teadlased põhjendada prantsuse paradoksi punase veini joomise või muude toitade või jookide tarbimisega?

Globaalse põllumajanduse teabevõrgustiku avaldatud 2014. aasta veinitootmise aruandest selgub, et Prantsusmaa on maailma suurim veinitootja (4,6 miljardit liitrit) ja

tarbimine iga elaniku kohta samal ajal 43,4 liitrit aastas. Umbkaudu 73% neist veinidest on punased või *rosé* ja 27% valged veinid. Seejuures sisaldavad punased ja *rosé* veinid ~2 mg/l ning valged veinid ~0,5 mg resveratrooli liitri kohta. Seega võrdub 31,7 liitri punase või *rosé* veini ja 11,7 liitrit valge veini aastane tarbimine resveratrooli tarbimisega umbes 70 mg aastas (või 0,2 mg päevas) ehk 5000 korda väiksem kavandatud terapeutilisest annusest 1 g ööpäevas. Isegi kui arvestada täiendavaid igapäevaseid resveratrooli allikaid (viinamarjad, maapähklid jm), näitavad need umbkaudsed arvutused selgelt, et punase veini tarbimine ei ole prantsuse paradoksile omistatavate mehhanismide heaks selgituseks.

Resveratrooli toimet mõjutavad tegurid

Eksogeensed bioloogilised ja füüsilised (stressi)faktorid mõjutavad

resveratrooli sisaldust konkreetse toidus või joogis. Lisaks sellele esineb endogeenseid tegureid, mis resveratrooli biosünteesi pärsvad. Maapähkli tuumade uurimine näitas, et idanemine tõi kaasa resveratrooli biosünteesi tõusu, mis aga viis resveratrooli kontsentratsiooni languseni taime idulehtedes, juurtes ja vartes. Veini tootmisprotsessis muudavad resveratrooli sisaldust samuti mitmesugused tegurid, sealhulgas näiteks temperatuur, pH ja SO_2 sisaldus.

Eelnevad arvutused arvestavad jookides ja toitudes ainult seondumata resveratrooli kogust. Paljud eelmainitud toiduained sisaldavad kõrgemaid molekulaarseid koostisosi (resveratrooli oligomeere ja resveratrooli glükosiide), mis esinevad sageli suurtes kontsentratsioonides ja millel võib rakkultuurides ja loomkatsetes olla isegi suurem efektiivsus. Kahjuks on meie teadmised nendest oligomeersetest ainetest, sh farmakoloogilistest omadustest, puudulikud. Resveratrooli ja tema derivaatide igapäevase tarbimise hindamiseks arendatakse pidevalt andmebaase (nt Phenol-Explorer, <http://phenol-explorer.eu/>), mis annavad teavet toidus sisalduvate polüfenoolide sisalduse kohta. Lisaks tunnetatakse hädavajalikkust uurida resveratrooli pikaajalise tarbimise ohutust, hindamaks resveratrooli terapeutilise potentsiaali kliinilist tähtsust patsientide igapäevases hoolduses.

Teine oluline teema on resveratrooli kasutamise suunamine konkreetsele organile. Enamikus prekliinilistes uuringutes (loomadel) manustati resveratrooli suukaudselt või intraperitoneaalselt, mille tulemuseks oli süsteemne

Käimas on uurimistööd, mille eesmärgiks on välja töötada nanotehnoloogial põhinevad preparaadid, parandamaks resveratrooli farmakokineetilisi omadusi, suurendada tema biosaadavust ja toime sihitavust.

jaotus. Käimas on uurimistööd, mille eesmärgiks on välja töötada nanotehnoloogial põhinevad preparaadid, parandamaks resveratrooli farmakokineetilisi omadusi, suurendada tema biosaadavust ja toime sihitavust.

Kõik need eelnevad tegurid muudavad raskeks nii resveratrooli sisalduse hindamise toiduainetes kui ka ööpäevase täpse tarbimisannuse. Seetõttu müüb enamik tootjaid resveratrooli täpselt määratlemata sisaldusega toidulisandeid. Kõige sagedamini pakutakse neid „ülitugevaid“ ravimeid koos „rohkem on parem“ soovitusetega ning nii mõnedki neist „tervisepommidest“ on ebatäpsete juhiste, soovitudes manustada 1 g resveratrooli parima tervisemõju saamiseks. Näites toodud kogus on võrdne annusega 12,5 mg/kg kohta umbes 80 kg kaaluvale täiskasvanule. Soovitud kontsentratsioonid tulenevad aga loomkatsetest, kus bioloogilise efekti saavutamiseks on enamasti tarvis ööpäevaseid annuseid 5–100 mg resveratrooli/kg kehakaalu kohta.

Kokkuvõtteks

Resveratrool võib olla kasulik tervise kaitsmiseks mitmete patoloogiate ja

vananemisprobleemide puhul. Loomade ja inimestega tehtud uuringute võrdlev hindamine näitab siiski, et resveratrool ei suuda kaitsta ainevahetushaiguste ja nende oluliste komplikatsioonide eest. Sellegipoolest on oluline rõhutada, et kliinilisi leide mõjuvad paljud tegurid, nagu näiteks uuringu eesmärgid ja valimi suurus. Siiani kasutati enamiku kliiniliste uuringute läbiviimiseks väikese valimi ja suurte annuste taset, hindamaks resveratrooli tähtsust krooniliste haiguste korral. Konkreetsete populatsioonide resveratrooli annuste täpset ohutusvahemikku ja terapeutilist efektiivsust pole aga lihtne kindlaks määrata. Ka on mitmete pakutavate preparaatide hulgas toidulisandeid täpselt määratlemata resveratrooli sisaldusega. Seepärast tuleb patsiente enne resveratrooli kasutamist korralikult juhendada, saamaks efektiivset ravi minimaalsete kõrvaltoimetega.

Samas võib aga väita, et tavaliste toiduainete tarbimisel ei ole võimalik saada resveratrooli annuseid, mis tervist kahjustaksid. Enne resveratrooli kuulutamist inimeste tervisele kasulikuks ühendiks on vaja täiendavaid hinnanguid. Loodame juba lähitulevikus näha, kuidas rakendatakse resveratrooli uuringute uusi eksperimentaalseid tulemusi kliiniliselt. 🍷

Kasutatud kirjandus

1. Raal, A. Farmakognoosia. Õpik kõrgkoolidele. 2016. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus.
2. Salehi, B., Mishra, A.P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., Fokou, P.V.T., Martins, N., Sharifi-Rad, J. Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicine*. 2018 Sep; 6 (3): 91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164842/>
3. Weiskirchen, S., Weiskirchen, R. Resveratrol: How much wine do you have to drink to stay healthy?. *Adv Nutr*. 2016 Jul; 7 (4): 706–718. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4942868/>
4. Viinapuu. https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcQzYnjzw9zq_g_SpDndT4LuueJ1yVtwi-31Q&usqp=CAU