

Utjecaj resveratrola u vinu na ljudsko zdravlje

Bistrović, Magdalena

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:004589>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Biotehnologija

Magdalena Bistović
0058217045

Utjecaj resveratrola u vinu na ljudsko zdravlje

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Biotehnološki aspekti proizvodnje vina

Mentor: prof. dr. sc. Vesna Zechner-Krpan

Zagreb, rujan 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Biotehnologija

Zavod za biokemijsko inženjerstvo
Laboratorij za biokemijsko inženjerstvo, industrijsku mikrobiologiju i tehnologiju piva i slada

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Biotehnologija

Utjecaj resveratrola u vinu na ljudsko zdravlje

Magdalena Bistrović, 0058217045

Sažetak:

Terapeutska i antiseptička svojstva vina poznata su još od davnina. Iako tada nisu poznavali kemijski sastav vina, ljudi su uvidjeli prednosti umjerenog uživanja vina i njegov pozitivan učinak na organizam. Louis Pasteur je prije 157 godina vino proglasio najzdravijim i najhigijenskim pićem te ustanovio nakon brojnih istraživanja kemijskog sastava vina, da vino pozitivno utječe na zdravlje i dugovječnost čovjeka. No, danas se za zdravstvene učinke vina najzaslužnijima smatraju polifenoli, a najvažniji među njima je resveratrol, jaki antioksidans, koji hvata slobodne radikale te zaustavlja pojačano razaranje stanica. Njegova koncentracija u crnim vinima iznosi od 0,2 - 14 mg/L, što je 10 puta veća koncentracija u odnosu na bijela vina, a razlozi su različiti tehnološki postupci obrade grožđa i tehnologija proizvodnje. Resveratrol smanjuje rizik od raznovrsnih oboljenja te ima cijeli niz blagotvornih učinaka na zdravlje ljudi: sprječava kljenut srčanog mišića, tvorbu nakupina na mozgu i krvnim žilama, usporava grušanje krvi, djeluje kod upalnih bolesti crijeva i dijabetesa. Međutim, do danas mehanizam djelovanja resveratrola nije do kraja objašnjen.

Ključne riječi: antioksidans, resveratrol, vino, zdravstveni učinci

Rad sadrži: 34 stranice, 8 slika, 2 tablice, 46 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Prof. dr. sc. Vesna Zechner-Krpan

Datum predaje: 11. rujna 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Biotechnology

Department of Biochemical Engineering
Laboratory for Biochemical Engineering, Industrial Microbiology and Malting and Brewing
Technology

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Biotechnology

Influence of resveratrol in wine on human health

Magdalena Bistrović, 0058217045

Abstract:

The therapeutic and antiseptic properties of wine have been known since ancient times. Although they did not know the chemical composition of wine, people saw the benefits of moderate wine consumption and its positive effect on the body. 157 years ago, Louis Pasteur declared wine to be the healthiest and most hygienic drink and established, after numerous researches on the chemical composition of wine, that wine has a positive effect on human health and longevity. However, today polyphenols are considered the most responsible for the health effects of wine, and the most important among them is resveratrol, a strong antioxidant, which captures free radicals and stops the increased destruction of cells. Its concentration in red wines is about 0,2 - 14 mg/L, which is 10 times higher than in white wines and the reasons are different technological procedures of grape processing and production technology. Resveratrol reduces the risk of various diseases and has a whole range of beneficial effects on human health: prevents the hardening of the heart muscle, the formation of accumulations in the brain and blood vessels, slows down blood clotting, works against inflammatory bowel diseases and diabetes. However, to date, the mechanism of action of resveratrol has not been fully explained.

Keywords: antioxidant, health benefits, resveratrol, wine

Thesis contains: 34 pages, 8 figures, 2 tables, 46 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: PhD. Vesna Zechner-Krpan, Full professor

Delivery date: September 11th 2023

Sadržaj

1. UVOD	1
2. VINO	2
2.1. KEMIJSKI SASTAV MOŠTA I VINA	2
2.1.1. ALKOHOL	3
2.1.2. UGLJIKOHIDRATI	3
2.1.3. KISELINE	4
2.1.4. ALDEHIDI	4
2.1.5. SPOJEVI AROME	4
2.1.6. ESTERI	5
2.1.7. VITAMINI	5
2.1.8. MINERALI	5
2.1.9. POLIFENOLI	6
3. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA POLIFENOLNI SASTAV GROŽĐA I VINA	6
3.1. SORTA	6
3.2. UZGOJ VINOVE LOZE	7
3.3. PROCES PROIZVODNJE VINA	8
4. POLIFENOLNI SADRŽAJ GROŽĐA I VINA	11
4.1. FLAVONOIDI	12
4.1.1. ANTOCIJANI	13
4.1.2. FLAVAN-3-OLI	13

4.1.3. FLAVONOLI	13
4.1.4. TANINI	14
4.2. NEFLAVONODI.....	14
4.2.1. DERIVATI HIDROKSIBENZOJEVE KISELINE	14
4.2.2. DERIVATI HIDROKSICIMETNE KISELINE	14
4.2.3. STILBENI.....	15
5. RESVERATROL	15
5.1. BIOSINTEZA	16
5.2. STRUKTURA I SVOJSTVA	17
5.3. DERIVATI.....	18
6. UČINCI RESVERATROLA NA LJUDSKO ZDRAVLJE.....	18
6.1. ANTIOKSIDACIJSKA SVOJSTVA	19
6.2. KARDIOPROTEKTIVNI UČINAK	20
6.3. ANTIDIJABETIČKI UČINAK	21
6.4. ANTIKANCEROGENI UČINAK.....	22
6.5. NEUROPROTEKTIVNI UČINAK	24
6.6. ANTIMIKROBNI UČINAK.....	25
6.7. DODACI PREHRANI S RESVERATROLOM.....	27
7. ZAKLJUČCI.....	29
8. LITERATURA	30

1. Uvod

Vino je prehrambeni proizvod dobiven potpunim ili djelomičnim alkoholnim vrenjem groždanog soka (mošta), dobivenog tehnološkim postupcima prerade zrelog, svježeg i pogodnog grožđa. Fermentaciju tj. vrenje provode kvasci, koji su prirodno prisutni na bobicama grožđa u vinogradu. Pod groždem se podrazumijeva zdrav, zreo, prezreo, prosušen ili prirodno zamrznut plod vinove loze priznatih kultivara namijenjen proizvodnji vina ili drugih proizvoda od grožđa i vina, a čiji sok sadrži minimalnu količinu šećera od 64° Oechsle (133 g/L šećera). Grožđe je nezaobilazan dio prehrambenih navika ljudi i iznimno je okrepjujuća hrana visoke energetske vrijednosti, zahvaljujući skladnom odnosu organskih kiselina, šećera, minerala, vitamina i ostalih spojeva. Kako pojedeno grožđe prilično brzo prođe kroz naš organizam, utjecaj njegovih spojeva na ljudsko zdravlje treba prije svega tražiti u vinu i konzumiranju vina, kao dijelu cjelovitog sustava prehrane i prehrambenih navika.

U zadnje se vrijeme naglasak stavlja na iznimno veliku grupu spojeva poznatih pod imenom polifenoli, a za koje je potvrđeno da mogu značajno pozitivno utjecati na ljudsko zdravlje. Zaštitna uloga polifenola u biološkim sustavima se očituje u njihovoj sposobnosti kelatnog vezanja iona prijelaznih metala (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+}), a naziva se antioksidacijska aktivnost. Grožđe i vino su prirodni izvor polifenola, a njihov kvalitativni i kvantitativni sastav ovisi o sorti vinove loze, okolišnim i klimatološkim čimbenicima te enološkoj praksi. Hrvatska obiluje vinorodnim područjima i kvalitetnim vinima, a crna vina iz Srednje i Južne Dalmacije imaju najveći sadržaj polifenola, što se pripisuje povoljnijim klimatskim uvjetima koji uvelike utječu na formiranje tih tvari u grožđu tijekom zriobe.

Najjači antioksidans, koji po sastavu spada u polifenole, je resveratrol. Njegov najpoznatiji izvor u prirodi je grožđe te određene sorte crnog vina. Također ga se može naći u bobičastom voću (maline, borovnice, kupine, aronija, crni ribizl) i kikirikiju, no u znatno manjim količinama. Tijekom godina istraživanja resveratrola, dokazano je mnogo pozitivnih učinaka na zdravlje našeg tijela, a posebice kod sprječavanja bolesti koje su karakteristične za kasnije stadije života. Stoga, hrana bogata antioksidansima ima značajnu ulogu u prevenciji bolesti raka, upalnih procesa te neurodegenerativnih bolesti i posebno kardiovaskularnih problema.

Tajna zdravog utjecaja spojeva iz vina na ljudski organizam, pri njegovom redovitom umjerenom uživanju, je upravo u njegovom bogatom kemijskom sastavu i kompleksnosti pozitivnih učinaka svih sastojaka.

2. Vino

Prema Zakonu o vinu (NN 32/19) vino jest poljoprivredni prehrambeni proizvod, dobiven potpunim ili djelomičnim alkoholnim vrenjem masulja ili mošta, od svježeg i za preradu u vino pogodnoga grožđa plemenite vinove loze *Vitis vinifera*. Iako arheološki podaci o proizvodnji vina sežu u vrijeme prije 7500 godina, uloga kvasca u alkoholnom vrenju jasno se utvrdila tek sredinom 19. stoljeća. Prvi znanstveni podaci o alkoholnoj fermentaciji potječu od Louisa Pasteura, koji je dokazao da su kvasci uzročnici alkoholne fermentacije mošta u proizvodnji vina. Fermentacija i proizvodnja vina složeni je biokemijski proces u kojem sudjeluje veći broj mikrobnih vrsta, najviše kvasaca, ali i mliječnih i octenih bakterija, a ponekad nekih vrsta bakterija iz rodova *Bacillus*, *Clostridium* i *Streptomyces*. Neke vrste imaju pozitivan, a neke negativan učinak na tijek fermentacije (Grba, 2010). Po svom kemijskom sastavu, vino je vrlo kompleksna otopina, sadrži 85 % vode i 12 % alkohola, dok ostatak čine stotine spojeva različitih struktura i svojstava koji definiraju kakvoću vina. Organske kiseline poput vinske, jabučne, limunske i mliječne utječu na senzorska svojstva i stabilnost vina. Šećer u vinu smanjuje okus kiselosti, gorčine i trpkocje te tako balansira okus vina. Esteri su hlapljivi spojevi koji doprinose razvoju voćne arome vina, dok terpeni vinu daju specifičnu aromu. Većina terpena je prisutna u glikozidnoj formi koja je nehlapljiva, stoga je uobičajeno koristiti enzime u svrhu njihovog oslobađanja (Alpeza, 2008).

2.1. Kemijski sastav mošta i vina

Kemijski sastav mošta koji uglavnom ovisi o kultivaru i kvaliteti samog proizvedenog grožđa, prikazan je u Tablici 1.

Tablica 1. Prosječan kemijski sastav mošta (Grba, 2010)

Sastojak	Količina (%)
Voda	75-85
Šećeri	17-25
Organske kiseline	0,4-1,2
Anorganske kiseline	0,15-0,3
Ostale tvari	0,3-1,0

Za razliku od mošta, vino sadrži veliki broj kemijskih spojeva porijeklom iz grožđa, ali i onih nastalih tijekom alkoholne fermentacije. Osim alkohola, vino sadrži od 0,8 – 1,2 g/L spojeve arome

. Među njima su najzastupljeniji alkoholi, hlapljive kiseline, acetaldehid i esteri. Okus vina prvenstveno se veže za nekoliko kemijskih spojeva i to vodu, etanol, organske kiseline, šećere i glicerol. Pored njih važnu ulogu imaju i tanini u crnim vinima, ali i bijelim i narančastim, jer su neko vrijeme bila u kontaktu s drvenim posuđem (Grba, 2010)

2.1.1. Alkohol

Alkohol je pored vode količinski najzastupljeniji sastojak u vinu, a nastao je alkoholnom fermentacijom iz šećera u moštu djelovanjem kvasaca. U vinu su zastupljeni jednovalentni i viševalentni alkoholi. Najčešći jednovalentni alkoholi su etanol i metanol. Etanol je najvažniji alkohol u vinu koji nastaje kao proizvod alkoholne fermentacije uslijed metabolizma kvasaca te utječe na organoleptička svojstva vina. Metanol nije proizvod alkoholne fermentacije nego nastaje zbog hidrolize pektina, koji je po kemijskoj strukturi heteropolisaharid i nalazi se u staničnoj stijenci biljke. Ostali jednovalentni alkoholi su 1-propanol, 1-butanol, 1-heksanol, 2-metil-1-propanol, 3-metil-1-butanol i dr. Najčešći viševalentni alkoholi su glicerol, 2,3-butandiol, D-sorbitol, D-manitol, mezoinozitol. Više faktora utječu na njihovu količinu i vinu, a najčešće su to soj kvasca, temperatura alkoholne fermentacije, količina prisutnog kisika, pH, bistroća mošta i količina aminokiselina (Grba, 2010).

2.1.2. Ugljikohidrati

Najznačajniji ugljikohidrati zastupljeni u moštu i vinu su heksoze. Nastaju putem fotosinteze vinove loze te su kvascima glavni izvor ugljika i energije. Najznačajnije heksoze su glukoza i fruktoza, a na njihovu koncentraciju u grožđu utječe veliki broj čimbenika kao što su sorta, stupanj zrelosti, klima i tlo. Odnos između njih mijenja se tijekom dozrijevanja grožđa. U fazi prezrelosti grožđa više ima fruktoze, a kvasci fermentiraju obje heksoze, ali brže glukozu. Pentoze također se nalaze u moštu i vinu, ali u znatno manjim količinama (Grba, 2010).

2.1.3. Kiseline

Kiselost vina karakteriziraju količina ukupnih kiselina i realna kiselost (pH vrijednost). Količina ukupnih kiselina kreće se između 4 – 12 g/L izraženih kao vinska kiselina, koja je uz jabučnu kiselinu najzastupljenija. Obje kiseline su nehlapljive, što znači da ne hlape prilikom zagrijavanja vina. Realna kiselost (pH) označava koncentraciju slobodnih vodikovih iona u moštu ili vinu, a ovisi o količini ukupnih kiselina i jačini disocijacije pojedinih kiselina. Dakle, pH vrijednost vina najviše ovisi o količini vinske kiseline. Vino redovito sadrži i određenu količinu hlapljivih kiselina, u koje spadaju octena, propionska i mravlja kiselina. Količina hlapljivih kiselina u vinu se kreće od 0,4 – 0,8 g/L izraženo kao octena kiselina a ovisi o više faktora poput koncentracije šećera u moštu, uvjetima vrenja te o vrsti i soju kvasaca koji sudjeluju u alkoholnoj fermentaciji. U pravilu crna vina sadrže nešto više hlapljivih kiselina u odnosu na bijela vina (Grba, 2010).

2.1.4. Aldehidi

Aldehidi su sastojci koji najvećim dijelom nastaju tijekom alkoholne fermentacije. Acetaldehid je najzastupljeniji aldehid u vinu i čini čak 90 % svih prisutnih aldehida. Starenjem vina koncentracija acetaldehida se povećava zbog oksidacije etanola, što negativno utječe na kakvoću vina, a od značajnih aldehida u vinu su još fenolni aldehidi (Zoecklein i sur., 1999).

2.1.5. Spojevi arome

U vinu je pronađeno još više od 800 spojeva koji utječu na miris, okus i aromu vina. Za miris su odgovorni prvenstveno alkoholi, kiseline, aldehidi, ketoni, terpeni, norizoprenoidi, pirazini i merkaptani, a u vinu su prisutni u iznimno niskim koncentracijama (0,2 - 1,2 g/L), izuzev etanola. Spojeve arome u vinu možemo podijeliti na 3 skupine, a to su oni s porijeklom iz grožđa, oni koji su nastali tijekom alkoholne fermentacije te spojevi koji nastaju tijekom dozrijevanja i starenja vina. Naravno da tijekom tih svih faza mogu nastati i neki novi esteri kao što je dietil sukcinat, a mogu biti prisutni i neki oksidi npr. linalol oksid i nerol oksid (Zoecklein i sur., 1999).

2.1.6. Esteri

Na aromatična svojstva vina vrlo veliki utjecaj imaju esteri. U vinu ih je pronađeno više od 160, a nalaze se u vrlo niskim koncentracijama. Fenolnih estera ima malo, dok alifatski esteri nisu toliko hlapljivi. Najzastupljeniji među njima je etil acetat, a njegove koncentracije se kreću od 50 – 100 mg/L, dok veće koncentracije nisu poželjne, jer vinu daju neugodan miris na aceton. Puno parametra utječe na koncentraciju nastalih estera. No niže temperature fermentacije i niže koncentracije sumpornog dioksida pozitivno utječu na sintezu voćnih estera. Tijekom dozrijevanja vina ti esteri se ponovno hidroliziraju u alkohole i octenu kiselinu što ima za posljedicu gubitak tih voćnih mirisa (Grba, 2010).

2.1.7. Vitamini

Vitamini su u malim koncentracijama prisutni u grožđu, a tijekom fermentacije se njihova količina još više smanjuje, jer ih kvasci troše za svoj rast. U vinu se nalaze i vitamini: vitamin A (manje količine), vitamin B1 (velika uloga u metabolizmu ugljikohidrata), B2 (izbacivanje otrovnih tvari iz jetre), B6 (upravlja metabolizmom masti, sudjeluje u razgradnji proteina, potiče stvaranje krvi i antitijela, sprječava ovapnjenje krvnih žila), B12 (sudjeluje u stvaranju crvenih krvnih stanica), vitamin C (stabilizira količinu hormona, pomaže pri stvaranju i zgrušavanju krvi, potiče rad nadbubrežne žlijezde) (Zoecklein i sur. 1999).

2.1.8. Minerali

Najzastupljeniji minerali u vinu su kalcij, kalij, magnezij, fosfati i sulfati. Ako su pristune veće koncentracije bakra i željeza, može doći do pojave lomova vina, što je nepoželjno i spada u mane vina. Minerali su također potrebni za metabolizam kvasaca, jer su sastavni dio enzima i nekih soli. Od minerala i elemenata u tragovima u vinu se nalaze kalij (važan za rad mišića), natrij (regulira količinu vode), kalcij (jača kosti i zube), magnezij (sprječava smetnje neurovegetativnog sustava), bakar (obnavlja pigmente te jača imunološki sustav i djelovanje živčanog sustava), jod (regulira rad štitnjače), mangan, cink, fosfor i klor. Crna vina sadrže željezo (do 10 mg/L) i vitamin B12 koji pomaže vezanju željeza i stvaranju novih crvenih krvnih stanica, pa tako preventivno djeluje na slabokrvnost tj. anemiju (Zoecklein i sur., 1999).

2.1.9. Polifenoli

Grožđe je voće, pa prema tome kao i drugo voće sadrži polifenolne spojeve i oni tijekom vinifikacije prelaze u vino. Količina fenolnih spojeva u grožđu je znatno veća od one količine koja prijede u vino. Ukoliko se provodi klasična fermentacija, maksimalna ekstrakcija polifenolnih spojeva iz grožđa bit će 60 %. No, polifenolni spojevi se tijekom procesa proizvodnje vina modificiraju (Zoecklein i sur., 1999). Iako ih većina potječe iz grožđa, mali dio može nastati kao proizvod kvašćevog metabolizma (Caridi i sur., 2004) ili se ekstrahirati iz hrastove bačve tijekom čuvanja vina (Ribereau-Gayon i sur., 2006).

3. Čimbenici koji utječu na polifenolni sastav grožđa i vina

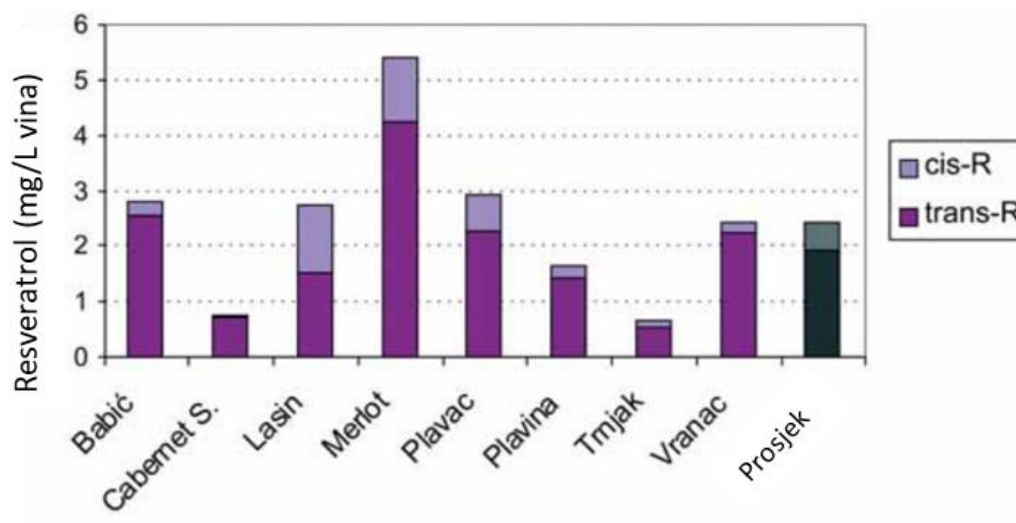
Polifenolni sadržaj ima veliku ulogu u formiranju organoleptičkih i bioaktivnih svojstava vina. Provedena su brojna istraživanja koja prate utjecaj unutarnjih i vanjskih čimbenika na sadržaj fenolnih tvari u grožđu i vinu s ciljem dobivanja vina željenog sadržaja i svojstava. Do modifikacije polifenolnog sadržaja može doći tijekom uzgoja vinove loze, procesa proizvodnje te skladištenja vina (Gutiérrez-Escobar i sur., 2021).

3.1. Sorta

Oređene sorte vinove loze prirodno proizvode veće koncentracije fenolnih spojeva od drugih. Štoviše, fenolni sastav i koncentracija mogu poslužiti kao marker u identifikaciji uzorka nepoznate sorte. Rezultatima više istraživanja potvrđeno je da crno grožđe generalno sadrži veće koncentracije polifenola od bijelog (Gutiérrez-Escobar i sur., 2021).

Provođenjem detaljnije analize, Katalinić i sur. (2008) utvrdili su sadržaj polifenola odnosno resveratrola u crnim i bijelim dalmatinskim vinima različitih sorti. U crnim vinima dobiven je raspon koncentracija ukupnih fenola 825- 3068 mg/L GAE (ekvivalent galne kiseline), a u bijelim 161- 431 mg/L GAE. Detaljnije, raspon koncentracija slobodnih monomera resveratrola u crnim vinima iznosio je 0,5 - 8,57 mg/L, dok je u bijelim vinima bio 0,11 - 1,04 mg/L. U istraživanju navednih autora crno vino s najvećom koncentracijom resveratrola je Merlot, a slijede Plavac mali, Babić i Lasin (Slika 1), dok se kod bijelih vina po koncentraciji resveratrola ističe sorta Zlatica. Rezultati ukazuju da se crna vina mogu smatrati bogatim izvorom polifenola odnosno resveratrola. Također, iz rezultata je vidljiva promjenjiva

koncentracija fenola u vinima Plavac mali, s obzirom na različitu lokaciju uzgoja vinove loze. Ovo saznanje ukazuje da fenolni sastav ne ovisi samo o sorti, nego i u drugim čimbenicima poput klime i procesa proizvodnje vina.



Slika 1. Koncentracija cis- i trans- resveratrola u crnim vinima (Katalinić i sur., 2008)

3.2. Uzgoj vinove loze

Klima, tlo, izloženost bolestima te različite vinogradarske prakse neki su od čimbenika koji utječu na koncentraciju fenolnog sastava grožđa tijekom uzgoja. Stresni uvjeti posebno utječu na povećanu koncentraciju resveratrola. Bitno je napomenuti da određeni čimbenici različito utječu na fenolni sadržaj s obzirom na sortu vinove loze.

Vinova loza može preživjeti različite klimatske uvjete, no to utječe na kvalitetu i kvantitetu dobivenog grožđa, a kasnije i vina. Provedena su mnoga istraživanja koja proučavaju utjecaj klime na fenolni sastav grožđa, no potrebno je naglasiti da rezultati variraju o sorti, tlu i različitim vinogradarskim praksama. Više autora potvrdilo je da visoke temperature i smanjena dostupnost vode rezultiraju povišenom koncentracijom fenola u grožđu (Gutiérrez-Escobar i sur., 2021).

Za vrijeme uzgoja grožđa može doći do infekcije patogenim mikroorganizmima, što rezultira povećanom sintezom resveratrola u svrhu obrane. Jedan od mehanizama koji omogućuje povećanje ekspresije resveratrola u ovim uvjetima je pojačanje ekspresije gena za stilben

sintazu. Najistraživaniji patogen je *Botrytis cinerea* (siva plijesan), a osim toga povećane koncentracije resveratrola uzrokuju gljivice poput *Plasmopara viticola* (peronospora) i *Uncinula necator* (pepelnica) (Hasan i Bae, 2017).

Sljedeći promatran abiotički agens koji povećava koncentraciju fenola u grožđu je UV zračenje. Guerrero i sur. (2010) dokazali su da grožđe tretirano UVC svjetlom nakon berbe postiže povećanu koncentraciju stilbena. Od 12 analiziranih sorata, sorta Syrah pokazuje najveći potencijal za proizvodnju vina bogatog stilbenima. Osim tretmana UV svjetlom, Hasan i Bae (2017) naglašavaju utjecaj primjene LED svjetla te tretmana ultrazvukom na povećanje koncentracije resveratrola u grožđu.

U proteklim godinama povećana je zabrinutost potrošača vezana uz štetan utjecaj kemikalija na zdravlje ljudi, a koje se koriste tijekom proizvodnje hrane. Iz tog razloga sve više vinara počelo je prakticirati organsku kultivaciju ne koristeći herbicide, pesticide te ostala kemijska sredstva za vrijeme uzgoja vinove loze. Biljka je u ovakvim uvjetima podložnija zarazi bolestima pa je pretpostavka da će proizvoditi veću koncentraciju sekundarnih metabolita u svrhu obrane. Opsežnijim istraživanjima uočeno je da ova pretpostavka značajno ovisi o sorti i drugim uvjetima (Gutiérrez-Escobar i sur., 2021). Štoviše, Hasan i Bae (2017) navode da tretman fungicidima i pesticidima dovodi do povećane koncentracije resveratrola u nekim sortama.

3.3. Proces proizvodnje vina

Crne sorte grožđa općenito sadrže veće koncentracije fenola od bijelih sorata, a na konačni sadržaj fenola u crnom vinu utječe niz čimbenika u procesu proizvodnje vina.

Proizvodnja crnih vina sastoji se od tri glavna procesa, a to su maceracija masulja, alkoholna fermentacija i malolaktička fermentacija. Maceracijom masulja dolazi do ekstrakcije fenolnih tvari iz kožice, a proizvodnja se može odvijati na tri načina. Kada se alkoholna fermentacija i maceracija odvijaju istodobno, govorimo o klasičnom procesu fermentacije i maceracije. S druge strane, u procesima termovinifikacije i karbonske maceracije, alkoholna fermentacija i maceracija odvijaju se zasebno (Zechner-Krpan, 2017). Nadalje, na fenolni sastav utječe soj kvasca, prisutnost bakterija, dodatak aditiva i bistrila te filtracija. Konačan fenolni sastav ovisi o sorti i kvaliteti dobivenog grožđa, stoga proces proizvodnje mora biti tome prilagođen (Gutiérrez-Escobar i sur., 2021).

Produljeno vrijeme maceracije povećava koncentraciju ekstrahiranih fenolnih tvari. Kostadinović i sur. (2012) istražili su utjecaj trajanja maceracije na koncentraciju *trans*-piceida i *trans*-resveratrola u vinima Vranac i Merlot. Analizirana je koncentracija nakon 3, 6 i 10 dana maceracije te se promatrao utjecaj vrste kvasca i koncentracije sumporovog dioksida (30 i 70 mg/L). Dokazana je prisutnost *trans*-piceida i *trans*-resveratrola u vinu Merlot, dok je u vinu Vranac detektiran samo *trans*-piceid. Od promatranih čimbenika, dokazano je da trajanje maceracije najviše utječe na povećanje koncentracije *trans*-resveratrola i *trans*-piceida. Zbog nedovoljnog kontakta kožice i sjemenaka te niže koncentracije etanola na početku vinifikacije, koncentracije analiziranih spojeva su najniže nakon trećeg dana maceracije. Korištenjem francuskog kvasca i koncentracije sumporovog dioksida od 70 mg/L koncentracija *trans*-piceida je $2,75 \pm 1,00$ mg/L, a *trans*-reveratrola $0,3 \pm 0,1$ mg/L za vino Merlot. Nakon desetog dana maceracije koncentracija *trans*-piceida iznosi $4,48 \pm 0,18$ mg/L, a *trans*-resverarola $1,75 \pm 0,21$ mg/L.

Ekstrakcija fenolnih tvari iz kožice ograničena je slabom propusnošću stanične stijenke i membrane. Procesom termovinifikacije grožđe se podliježe visokim temperaturama (oko 70 °C) što oslabljuje staničnu barijeru i omogućava ekstrakciju fenolnih tvari u kratkom vremenu. Nakon termovinifikacije slijedi hlađenje i cijedenje masulja te fermentacija dobivenog mošta. Usporedbom različitih tehnika proizvodnje vina Atanacković i sur. (2012) utvrdili su da metoda termovinifikacije povećava ukupni sadržaj fenola u sva četiri analizirana vina (Merlot, Prokupac, Cabernet Sauvignon i Pinot noir).

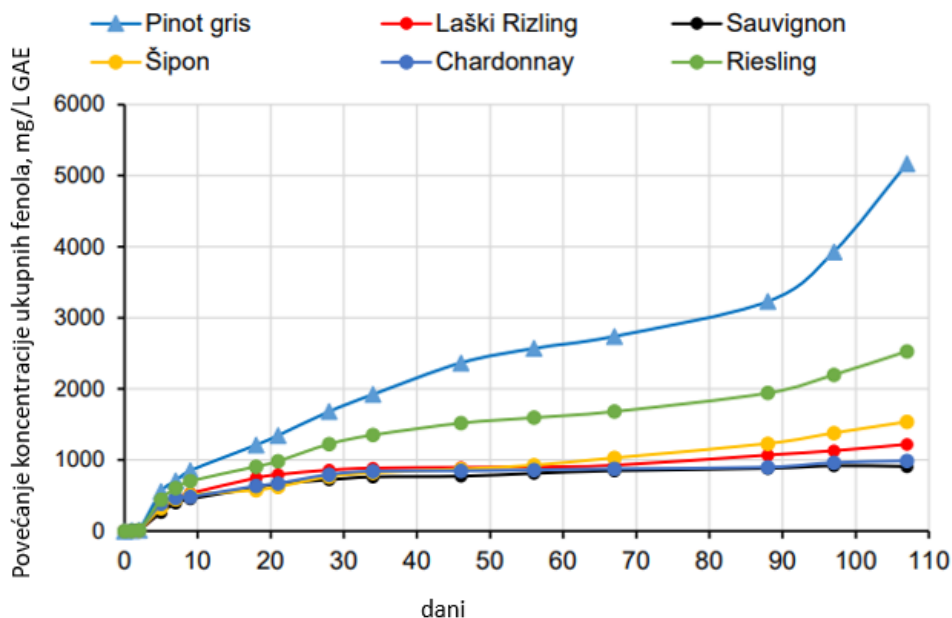
U procesu karbonske maceracije cijeli grozdovi izloženi su atmosferi ugljikovog dioksida. U ovim uvjetima dolazi do intracelularne maceracije i fermentacije kojom nastaje oko 1,5 % alkohola. Proces se odvija oko 12 dana na temperaturi 32 °C, zatim slijedi proces runjenja, muljanja i cijedenja te fermentacija dobivenog mošta (Zechner-Krpan, 2017). Više autora tvrdilo je da ovom metodom nastaje više fenola nego termovinifikacijom, no kasnije se ispostavilo da to ovisi o sorti (Cvejić i Atanacković, 2015).

Koliko je važan utjecaj maceracije na dobivanje vina bogatog fenolima vidljivo je u proizvodnji narančastih ili oranž vina (Slika 2).



Slika 2. Prikaz boje i ambalaže oranž vina (Anonimus 1, 2022)

Proces proizvodnje vina narančaste boje uključuje maceraciju bijelih sorata grožđa. Obična bijela vina u prosjeku sadrže 200 mg/L GAE ukupnih fenola, dok u crnim vinima raspon može biti 2000 - 4500 mg/L GAE. Slika 3 prikazuje promjenu koncentracije ukupnih fenola tijekom maceracije bijelog grožđa u trajanju od 107 dana. Vidljivo je da narančasta vina mogu postići koncentraciju ukupnih fenola veću od 1000 mg/L GAE, dok se sorta Pinot gris ističe s koncentracijom od 5051 mg/L GAE. Za razliku od crnih sorti grožđa, bijele sorte ne sadrže antocijane, stoga maceracijom dolazi do povećane ekstrakcije tanina. Visok sadržaj tanina zaslužan je za trpki okus i specifičnu boju narančastih vina (Schneider i sur., 2021).



Slika 3. Promjena koncentracije ukupnih fenola tijekom maceracije bijelog grožđa u trajanju od 107 dana (Schneider i sur., 2021).

Ističe se utjecaj soja kvasca na fenolni sastav vina. Osim dodavanja *Saccharomyces* kvasca, potiče se korištenje ne-*Saccharomyces* kvasaca i malolaktičkih bakterija u svrhu modifikacije fenolnog sastava i poboljšanja kvalitete vina. Također, odabir aditiva, sredstva za bistrenje, filtera, čepova i uvjeta skladištenja utječe na fenolni sastav vina. Predlaže se korištenje što je manje moguće kemikalija za dobivanje prirodnijih vina (Gutiérrez-Escobar i sur., 2021).

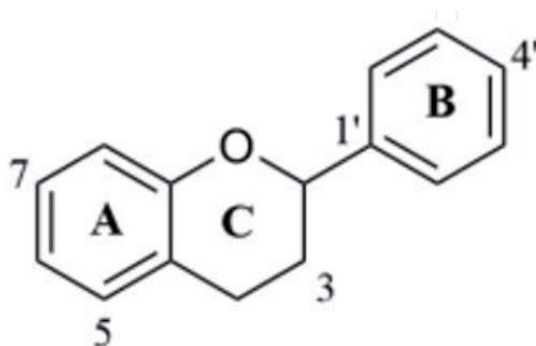
4. Polifenolni sadržaj grožđa i vina

Polifenoli su velika grupa prirodnih organskih spojeva čiju osnovnu strukturu čini hidroksibenzenski prsten na koji mogu biti vezane hidroksilne ili druge funkcionalne skupine. U prirodni su prisutni u raznom voću, povrću i žitaricama pa tako i u grožđu, gdje je njihova koncentracija veća u bobici, nego u trsu biljke. Najveći udio polimera polifenola nastaje u kožici i sjemenkama bobice grožđa, dok je u mesu i soku njihov sadržaj manji. Ukupna koncentracija fenolnih spojeva iznosi oko 2178,8, 374,6 i 23,8 mg/g GAE (ekvivalent galne kiseline) u sjemenu, kožici, odnosno mesu bobice grožđa (Xia i sur., 2010). Najvažniji polifenoli grožđa su antocijanini, flavan-3-oli i flavonoli (obitelj flavonoida) te fenolne kiseline i stilbeni (obitelj neflavonoida). Polifenoli mogu biti prisutni u slobodnim ili konjugiranim

oblicima, a razlikuju se po razini hidroksilacije i supstituciji hidroksi skupine (metilacija, glikozilacija, acilacija). S obzirom na navedeno, njihova kemijska raznolikost u grožđu je velika (Hornedo-Ortega i sur., 2021). Zbog procesa maceracije tijekom proizvodnje, ukupna koncentracija fenola viša je u crnim, nego u bijelim vinima. Prema tome, raspon koncentracija ukupnih fenola u crnim vinima iznosi 1531 - 3192 mg/L GAE, a u bijelim 210 - 402 mg/L GAE (Visioli i sur., 2020).

4.1. Flavonoidi

Osnovna struktura flavonoida sastoji se od 15 atoma ugljika (C₆-C₃-C₆) raspoređenih u dva aromatska prstena (A i B) povezana heterocikličkim prstenom C koji sadrži kisik (Slika 4). Ovisno o oksidacijskom stanju C prstena, flavonoidi se mogu dalje podijeliti na antocijane, flavan-3-ole ili flavonole (Hornedo-Ortega i sur., 2021). Pretežno se nalaze u sjemenkama, kožici i peteljci te mogu biti u slobodnom ili vezanom obliku s drugim flavonoidima, šećerima ili neflavonoidima. Crna vina od ukupnih polifenola sadrže 85 % flavonoida, dok je u bijelim vinima njihov udio manji. U tu grupu flavonoida spadaju katehin, koji sprječava nastajanje krvnih ugrušaka te kvercetin i epikatehin, koji zaustavljaju rast stanica raka i štite LDL kolesterol od oksidacije. Oni također usporavaju protok hrane kroz crijeva poslije obroka te sprječavaju oscilacije u razini šećera u krvi nakon apsorpcije hrane u krvotoku, pomažući pri liječenju dijabetesa razgradnjom glukoze u stanicama isto kao i sintetski lijekovi (Xia i sur., 2010).



Slika 4. Osnovna struktura flavonoida (Hornedo-Ortega i sur., 2021)

4.1.1. Antocijani

Antocijani su spojevi prisutni u kožici bobice grožđa i do njihove ekstrakcije dolazi u prvih šest dana maceracije. Hidrolizom antocijana nastaje antocijanidin (aglikon) i šećerna komponenta. Antocijanidini su prirodni pigmenti topljivi u vodi odgovorni za boju crnog vina (Gutiérrez-Escobar i sur., 2021). Postoji više vrsta antocijanidina, koji daju različita obojenja, ovisno o broju i poziciji hidroksilnih odnosno metoksilnih skupina na flavilium kationu, a neki od njih su pelargonidin, cijanidin, peonidin, delfinidin, petunidin i malvidin. Također, promjena boje antocijana ovisi o vrijednosti pH, koncentraciji sumporovog dioksida te prisutnosti kopigmenata u vinu (Flamini i sur., 2013).

4.1.2. Flavan-3-oli

Flavan-3-oli prisutni su u čvrstim dijelovima grozdova (kožica, sjemenke i peteljke). Bezbojni su spojevi, no utječu na stabilizaciju boje i svojstva okusa dajući vinu gorčinu i trpkost. U grožđu je prisutno pet monomernih oblika: katehin, epikatehin, galokatehin, epigalokatehin i katehin-3-O-galat. Polimeri flavan-3-ola nazivaju se kondenzirani tanini. Ako ih tvore katehin i epikatehin te njihovi galni esteri, zovu se procijanidini, a kada ih tvore galokatehin i epigalokatehin te njihovi galoilirani derivati, korišteni izraz je prodelfinidini (Hornedo-Ortega i sur., 2021). Kao bioaktivna komponenta, katehin posjeduje antibakterijska, antikancerogena, antioksidacijska i protuupalna svojstva (Xia i sur., 2010).

4.1.3. Flavonoli

Flavonoli su svijetlo žuti pigmenti prisutni u kožici bobice grožđa koji daju boju bijelim vinima. Imaju važnu ulogu u stabilizaciji boje mladih crnih vina, putem kopigmentacijske interakcije s antocijaninima, te sudjeluju u formiranju trpkosti i gorčine (Hornedo-Ortega i sur., 2021). Neki od najčešćih flavonola su kempferol, kvercetin, izoramnetin, miricetin, laricitrin i siringetin, koji se obično pojavljuju u grožđu kao glukozidi, galaktozidi, ramnozidi, rutinozidi i glukuronidi. Kvercetin je glavni flavonol bijelih sorata kao što su Chardonnay, Riesling i Sauvignon Blanc, u kojima predstavlja preko 70% ukupnih flavonola. S druge strane, u crnim sortama poput Cabernet Sauvignona, glavni flavonol je miricetin (Flamini i sur., 2013).

4.1.4. Tanini

Tanini su polimerni oblici polifenola te razlikujemo kondenzirane i hidrolizabilne tanine. Kondenzirani tanini rezultat su kondenzacije flavan-3-ola. Epikatehin je najzastupljeniji kondenzirani tanin u grožđu i vinu, a slijedi ga katehin. Proantocijanidini tipa B, uglavnom se nalaze u ljusci i sjemenkama grožđa. Koncentracija ovih tanina povećava se tijekom starenja vina i mogu formirati netopljive polimere, povećavajući trpkost. Hidrolizabilni tanini su molekule velike molekulske mase, sastavljene uglavnom od estera galne kiseline (galotanini) i elaginske kiseline (elagitanini) vezanih za glukozu ili druge šećere. Za razliku od kondenziranih tanina, podložniji su hidrolizi izazvanoj promjenama pH vrijednosti, enzimskim ili neenzimskim procesima (Gutiérrez-Escobar i sur., 2021).

4.2. Neflavonodi

Struktura neflavonoida jednostavnija je od strukture flavonoida, a grupa se sastoji od derivata hidroksicimetne kiseline, derivata hidroksibenzojeve kiseline i stilbena. U crnom vinu, raspon koncentracije neflavonoida je od 60 do 566 mg/L (Visioli i sur., 2020).

4.2.1. Derivati hidroksibenzojeve kiseline

Hidroksibenzojeve kiseline nalaze se u kožici i sjemenci bobice. Najčešće hidroksibenzojeve kiseline u grožđu su galna, vanilinska i siringinska kiselina, dok su u manjim količinama prisutne *p*-hidroksibenzojeva i protokatehuinska kiselina. Najvažnijom se smatra galna kiselina koja se ističe kao prekursor svih hidrolizabilnih tanina. Koncentracija galne kiseline u crnim vinima iznosi oko 70 mg/L, dok u bijelim vinima može doseći 10 mg/L (Gutiérrez-Escobar i sur., 2021).

4.2.2. Derivati hidroksicimetne kiseline

Hidroksicimetne kiseline jedne su od vodećih skupina fenolnih spojeva u grožđu i vinu. Neke od najvažnijih kiselina ove skupine su kafeinska, kumarinska i ferulinska kiselina, koje su uglavnom konjugirane s esterima ili diesterima vinske kiseline. Kaftarna kiselina sastoji se od kafeinske kiseline esterificirane vinskiom kiselinom, nalazi se u pulpi te predstavlja do 50%

ukupnih hidroksicimetnih kiselina. Prosječna količina hidroksicimetnih kiselina u crnim vinima je oko 100 mg/L, odnosno 30 mg/L u bijelim (Visioli i sur., 2020).

4.2.3. Stilbeni

Stilbeni se sastoje od dva fenilna prstena povezana etilenskim mostom, tvoreći C6-C2-C6 strukturu. Aromatski prstenovi su obično supstituirani različitim funkcijskim skupinama poput hidroksilne, metilne ili metoksilne skupine. Stilbeni su uglavnom koncentrirani u kožici bobice grožđa, no u manjoj količini detektirani su i u sjemenkama. Sintetiziraju se u biljci kao odgovor na stresne uvjete, stoga njihov sadržaj i sastav ovisi o nizu abiotičkih i biotičkih čimbenika. Monomerni oblici stilbena su piceid, astringin, pterostilben, izorhapontigenin te najpoznatiji resveratrol. Može doći do oligomerizacije monomernih oblika što rezultira nastankom kompleksnijih stilbena. Tako nastaju dimeri kao što su palidol, ϵ -viniferin i δ -viniferin, trimeri kao što su mijabinol C i α -viniferin te tetrameri poput hopeafenola i izohoeafenola (Hornedo-Ortega i sur., 2021).

5. Resveratrol

U posljednjih 20 godina objavljeno je više od 20.000 znanstvenih radova na temu resveratrola i njegovog utjecaja na zdravlje (Pezzuto, 2019). Prvi puta je izoliran 1940. godine iz otrovnog korijena bijele čemerike (*Veratrum grandiflorum*). U vinovoj lozi (*Vitis vinifera*) otkriven je 1976., a u vinu 1992. godine, kad dolazi do većeg interesa za njegovo istraživanje otkrićem tzv. „francuskog paradoksa“. Francuski paradoks je fenomen koji objašnjava povezanost između umjerene konzumacije crnog vina i smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti. To proizlazi iz činjenice da Francuzi imaju 40 % manje incidencije od srčanog infarkta u odnosu na ostatak Europe, a njihova prehrana bilježi visok sadržaj masnoća (Guerrero i sur., 2009).

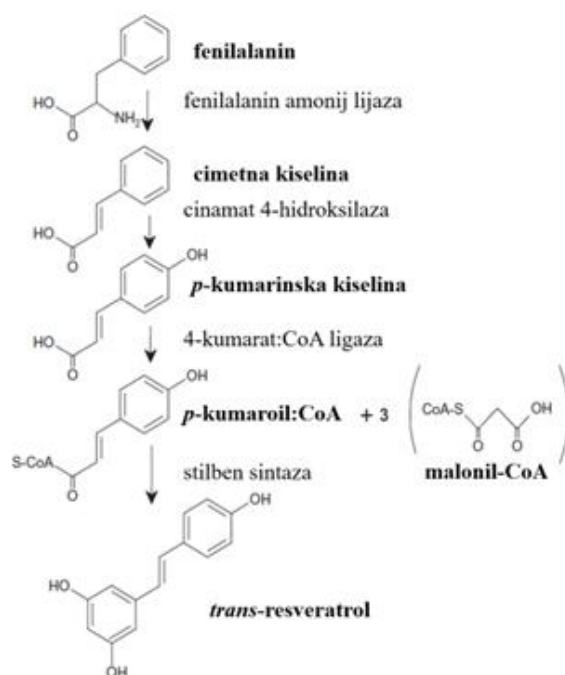
Pokožica i koštice groždane bobice sadrže najveću koncentraciju resveratrola (50 – 100 $\mu\text{g/g}$). Tijekom procesa fermentacije, koncentracija resveratrola se povećava, a tehnološki postupci tijekom prerade grožđa imaju na to veliki učinak. Kod crnih vina najveći dio polifenolnih spojeva iz pokožice i koštica prelazi u vino u procesu maceracije masulja, dok kod proizvodnje bijelih vina samo sok, nakon procesa odvajanja krutih dijelova bobice, ide na fermentaciju.

Posljedično, koncentracija resveratrola u crnim vinima iznosi 0,2 – 14 mg/L, dok u bijelim iznosi 0,1 – 2,1 mg/L (Mukherjee i sur., 2010; Xia i sur., 2010).

5.1. Biosinteza

Resveratrol je prirodni fitoaleksin koji se sintetizira u biljci kao odgovor na stresne uvjete. Neki od istraživanih uvjeta su mikrobna infekcija, tretman ultrazvukom, UV zračenje, eliktori ili signalne molekule, makronutrijenti, fungicidi (Hasan i Bae, 2017), a osim toga bitan je utjecaj drugih čimbenika kao što su sorta, klimatski uvjeti, kultivacija, enološka praksa, proces vinifikacije i skladištenje vina (Gutiérrez-Escobar i sur, 2021). Sintetizira se u više od 70 biljnih vrsta, a neke od njih su kikiriki (*Arachis hypogea*), borovnice (*Vaccinum spp.*), kakaovac (*Theobroma cacao*), ljiljani (*Veratrum spp.*), smreka (*Picea spp.*), bor (*Pinus spp.*) i trava (*Poaceae spp.*), a najvažnijim izvorom resveratrola smatra se vinova loza (*Vitis spp.*) (Guerrero i sur., 2009)

Biosinteza resveratrola odvija se fenilpropanoidnim putem, djelovanjem četiri ključna enzima: fenilalanin amonij lijaza, cinamat 4-hidroksilaza, 4-kumarat:CoA ligaza i stilben sintaza (Slika 5). Djelovanjem enzima fenilalanin amonij lijaze dolazi do deaminacije početne molekule fenilalanina i nastajanja cimetine kiseline. Zatim djelovanjem cinamat 4-hidroksilaze dolazi do vezanja hidroksilne skupine na *para* položaj fenolnog prstena cimetine kiseline čime nastaje *p*-kumarinska kiselina. Slijedi vezanje CoA tioesterskom vezom na karboksilnu skupinu *p*-kumarinske kiseline, katalizirano *p*-kumarat:CoA ligazom, što rezultira nastajanjem *p*-kumaroil:CoA. *p*-kumaroil-CoA je supstrat za koji se natječu enzim kalkan sintaza (CTS) u flavonoidnom biosintetskom putu te stilben sintaza (STS) u stilbenskom biosintetskom putu. Djelovanjem stilben sintaze resveratrol nastaje kondenzacijom *p*-kumaroil-CoA i 3 malonil-CoA uz gubitak terminalne karboksilne skupine i zatvaranja prstena A (Flamini i sur., 2013).



Slika 5. Biosinteza resveratrola (Fernández-Mar i sur., 2012)

5.2. Struktura i svojstva

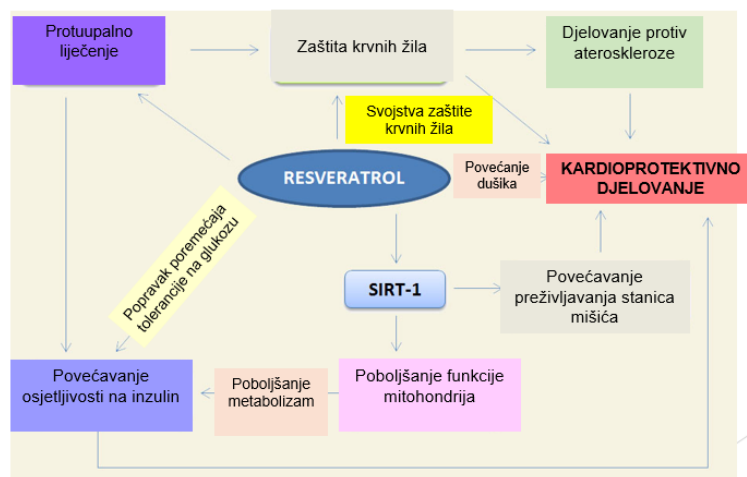
Resveratrol (3,4',5-trihidroksi-*trans*-stilben) je stilbenoidni polifenol koji sadrži dva fenolna prstena povezana etilenskim mostom. Postoji u *cis*- i *trans*- izomerizaciji, no *trans*-resveratrol je učestaliji zbog bolje stabilnosti i bioaktivnosti. Međutim, s obzirom na njegovu osjetljivost *trans*-resveratrol prelazi u *cis*- izomerizaciju pod utjecajem UV svjetla (Salehi i sur., 2018). Iako resveratrol pokazuje širok raspon djelovanja, njegova je primjena ograničena zbog niske topljivosti u vodi i bioraspoloživosti. Oralna apsorpcija resveratrola relativno je visoka, no njegova bioraspoloživost u krvi manja je od 1 %. Do toga dolazi zbog metabolizma u crijevima i jetri gdje resveratrol prelazi u resveratrol-3-O-glukuronid i *trans*-resveratrol-3-sulfat. Iz ovih razloga korištene su visoke doze resveratrola u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima što često dovodi do loših rezultata u kliničkim istraživanjima (Barber i sur., 2022).

5.3. Derivati

Osim resveratrola, u grožđu i vinu prisutni su njegovi derivati. Glikozilacijom resveratrola nastaje piceid koji je prirodno prisutan kao *cis*- i *trans*- izomer. Piceid je antioksidans čiji je antioksidacijski kapacitet veći od resveratrolovog. Piceatanol nastaje hidroksilacijom resveratrola koji posjeduje visoku bioaktivnost uključujući imunosupresivna i antioksidacijska svojstva. Sljedeći bitan derivat resveratrola je pterostilben koji nastaje metilacijom te posjeduje antikancerogena, antidijabetička i kardioprotektivna svojstva. Zbog veće lipofilnosti od resveratrola, bioraspoloživost pterostilbena je viša što rezultira pojačanom bioaktivnošću (Guerrero i sur., 2009; Salehi i sur., 2018). Oksidacijom resveratrola pod utjecajem 4-hidroksistilben peroksidaza nastaju viniferi, a najvažniji su α -, β -, γ -, δ - i ϵ - viniferi sastavljeni od cikličkih oligomera resveratrola. Iako je manje istražen od resveratrola, ϵ -vinifer je pokazao hepatoprotektivno, antileukemijsko te antioksidacijsko djelovanje (Guerrero i sur., 2009).

6. Učinci resveratrola na ljudsko zdravlje

Iako se u počecima najviše istraživao učinak resveratrola na kardiovaskularno zdravlje, zbog njegovog širokog spektra djelovanja do danas su istraženi i učinci ostalih polifenola vina na zdravlje, npr. antidijabetički, antikancerogeni, neuroprotektivni, antimikrobni i drugi učinci, što je prikazano na Slici 6 (Salehi i sur., 2018). Crno vino sadrži i flavonoide (oko 100 mg/L), pa opskrbljuje organizam osoba koje piju vino s do 40 % više antioksidansa.



Slika 6. Djelovanje resveratrola na ljudsko zdravlje (Salehi i sur., 2018)

6.1. Antioksidacijska svojstva

Povećane koncentracije reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) uzrokuju oksidativni stres u stanicama koji je važan patomehanizam u nastajanju bolesti. NADPH oksidaza, ksantin oksidaza (XO), nefunkcionalna endotelna NO sintaza (eNOS) te enzimi mitohondrijskog respiratornog lanca neki su od sustava koji proizvode ROS (Xia i sur., 2016). ROS dijelimo na slobodne radikale ($O_2^{\bullet-}$, superoksidni radikal; $OH^{\bullet-}$, hidroksilni radikal) i one u molekularnom obliku poput vodikovog peroksida (H_2O_2) (Gu i sur., 2021). Antioksidacijsko djelovanje resveratrola promatrano je u sklopu zaštite od više bolesti, a moguće je direktnim uklanjanjem slobodnih radikala ili regulacijom gena za antioksidacijske sustave tj. reguliranjem ekspresije nekoliko signalnih puteva i aktivacijom antioksidativnih enzima u tim putevima (Xia i sur., 2016; Gu i sur., 2021).

U normalnim uvjetima, kada dođe do prekomjerne koncentracije ROS, za njihovo uklanjanje odgovorni su antioksidacijski enzimi (katalaza, superoksid dismutaza i glutation transferaza). Međutim, njihovo djelovanje može biti oslabljeno simulacijom štetnih faktora, kao što su UV zračenje i kemijski reagensi i tada dolazi do stvaranja oksidativnog stresa (Gu i sur., 2021). Na antioksidacijska svojstva resveratrola utječu konfiguracija, supstitucija i ukupni broj hidroksilnih grupa (Salehi i sur., 2018). Resveratrol posjeduje sposobnost direktnog uklanjanja slobodnih radikala, no njegov antioksidacijski kapacitet je nizak u usporedbi s poznatim antioksidansima poput askorbata (Xia i sur., 2016)

Nadalje, antioksidacijska svojstva moguća su djelovanjem resveratrola na ciljane molekule. Neke od ciljanih molekula su nikotinamid adenin dinukleotid ovisna deacetilaza (SIRT1) te nuklearni transkripcijski faktor 2 (Nrf2). SIRT1 je molekula s mnogo ciljanih molekula djelovanja što ukazuje da regulira širok raspon bioloških procesa. Jedan od mehanizama djelovanja resveratrola na aktivaciju SIRT1 je povećanje koncentracije NAD^+ . SIRT1 pojačava ekspresiju superoksid dismutaze te djelovanjem na transkripcijski faktor FOXO povećava ekspresiju katalaze (Xia i sur., 2016). Nrf2 je transkripcijski faktor koji aktivira ekspresiju gena za antioksidacijske enzime. Pretpostavka je da resveratrol posredno utječe na Nrf2 aktiviranjem enzima AMPK (AMP-aktivirana protein kinaza) (Gu i sur., 2021).

6.2. Kardioprotektivni učinak

Kardiovaskularne bolesti su klasa bolesti koje utječu na srce i/ ili krvne žile. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) svrstava kardiovaskularne bolesti kao vodeći uzrok smrti u svijetu,

s procijenjenih 17,3 milijuna smrtnih slučajeva. Očekuje se da će učestalost kardiovaskularnih bolesti nastaviti rasti i predviđa se da će se broj smrtnih slučajeva diljem svijeta popeti na 23,3 milijuna do 2030.-te godine. Ako se ne tretiraju, najčešće bolesti poput povišenog krvnog tlaka i ateroskleroze mogu dovesti do težih stanja, primjerice aritmije, ishemijske bolesti srca, srčanog infarkta te u konačnici zatajenja srca. U sklopu pretkliničkih i kliničkih istraživanja opisan je širok spektar mehanizama djelovanja resveratrola na kardiovaskularno zdravlje.

Karakteristika ateroskleroze je zadebljanje i smanjenje elastičnosti arterijske stijenke. U procesu nastanka ateroskleroze dolazi do taloženja lipoproteina niske gustoće (LDL), modifikacije lipida putem oksidacije i upalnih procesa, pretvorbe makrofaga u tzv. „pjenaste“ stanice te proliferacije i migracije lokalnih glatkih mišićnih stanica (Zordoky, 2015).

Praćen je utjecaj resveratrola na lipidni profil s ciljem usporavanja ateroskleroze. Velik broj *in vitro* i *in vivo* istraživanja na životinjama uočava djelovanje resveratrola na smanjenje koncentracije LDL-kolesterola i triglicerida te povećanje HDL-kolesterola u plazmi (Bonfont-Rousselot, 2016). HMG-CoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA) reduktaza reduktaza najvažniji je enzim u biosintezi kolesterola i njegovom inhibicijom dolazi do snižavanja koncentracije kolesterola. Cho i sur. (2008) dokazali su da resveratrol smanjuje koncentraciju kolesterola snižavanjem ekspresije HMGR mRNA u jetri hrčaka s prehranom bogatom mastima. Sljedeći korak u procesu nastanka ateroskleroze je oksidacija LDL-a kojom se potiče migracija makrofaga na stijenkku te njihova pretvorba u pjenaste stanice koje iniciraju aterosklerotsku leziju (Zordoky i sur., 2015). Resveratrol može zaštititi LDL od oksidacije svojim antioksidacijskim svojstvima. Iako pretklinička istraživanja ukazuju na pozitivan učinak resveratrola na lipidni profil, metanalizama kliničkih istraživanja nije dokazan učinak resveratrola na smanjenje koncentracije LDL-a, stoga su potrebne daljnje analize (Breuss i sur., 2019).

Učinci resveratrola na upalu mogu uključivati modifikaciju ekspresije miRNA koje mogu biti protuupalne (npr. miR-663) ili prouupalne (npr. miR-155). Što se tiče protuupalnog djelovanja RES-a, također se pokazalo da aktivira Nrf2 i potiskuje proizvodnju prouupalnih citokina u kardiomiocitima, čime se ublažava ozljeda miokarda izazvana endotoksinom u miševima, što

bi moglo predstavljati potencijalni način prevencije kardiomiopatije izazvane sepsom. Također, resveratrol djeluje na usporavanje aterosklerotskog procesa inhibicijom migracije i proliferacije vaskularnih glatkih mišićnih stanica (Bonfont-Rousselot, 2016).

Jedan od kardioprotektivnih mehanizama resveratrola je povećanje koncentracije dušikovog oksida (NO) djelovanjem na endotelnu NO sintazu. NO poboljšava vazodilataciju, smanjuje agregaciju trombocita, regrutiranje leukocita i proliferaciju glatkih mišićnih stanica (Bonfont-Rousselot, 2016).

6.3. Antidijabetički učinak

Dijabetes je klinički sindrom koji karakterizira kronična hiperglikemija s promjenama u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina, zbog nedostataka u lučenju i/ili djelovanju inzulina. Ova bolest je naziva se heterogenim sindromom jer uključuje različite kliničke oblike, a najčešći su dijabetes tipa 1 (ovisan o inzulinu) i dijabetes tipa 2 (neovisan o inzulinu) Dijabetes tipa 1 određuje autoimuno uništenje beta stanica Langerhansovih otočića, što rezultira potpunim nedostatkom inzulina. Ovaj tip predstavlja oko 10 % slučajeva dijabetesa te se općenito javlja u prvih 30 godina života. Dijabetes tipa 2 uglavnom se javlja između 35. i 45. godine života te predstavlja približno 90 % slučajeva bolesti. Uzrokovan je smanjenim izlučivanjem inzulina te otpornošću stanica na djelovanje inzulina. Iako je uzrok ove bolesti i dalje nepoznat, pozornost je usmjerena na čimbenike poput pretilosti, sjedilačkog načina života, starija života dob i genetike.

Objavljeni su višestruki mehanizmi djelovanja resveratrola na kontrolu homeostaze glukoze. Resveratrol djeluje zaštitno na Langerhansove otočiće gušterače povećavanjem sinteze antioksidativnih enzima poput superoksid dismutaze i glutation peroksidaze što rezultira smanjenjem oksidativnog stresa. Također, djelovanjem na optimizaciju metabolizma masnih kiselina i smanjenje proupalnih citokina, inducira djelomičnu regeneraciju β -stanica i uzrokuje povećanje koncentracija inzulina u plazmi. Osim toga, resveratrol modulira glikemijsku homeostazu na razini jetre, smanjujući aktivnost enzima glukoneogeneze i povećavajući aktivnost glikogen sintaze. Kod pretilih štakora, resveratrol djeluje na adipogenezu što rezultira smanjenjem nastajanja adiponektina, koji sudjeluje u razvoju inzulinske rezistencije (Carizzo i sur., 2019). Osim adipogeneze, u razvoju inzulinske rezistencije ključna je mitohondrijska disfunkcija. U štakorima s dijabetesom tipa 2, resveratrol djeluje na mitohondrijsku disfunkciju

regulacijom mitohondrijskog oksidacijskog stresa (Bonnefont-Rousselot, 2016).

Provedeno je kliničko istraživanje s 66 dijabetičara tipa 2 u kojem se promatralo djelovanje resveratrola doze 1 g/dan kroz 45 dana. Rezultati su pokazali djelovanje resveratrola na smanjenje sistoličkog krvnog tlaka, glukoze u krvi natašte, hemoglobina A1c, inzulina i inzulinske rezistencije. U drugom istraživanju s dijabetičarima tipa 2, korištena je doza resveratrola od 10 mg/ dan tijekom četiri tjedna. Rezultati pokazuju smanjenje inzulinske rezistencije kao posljedicu djelovanja resveratrola na smanjenje oksidacijskog stresa i poboljšanja inzulinske signalizacije.

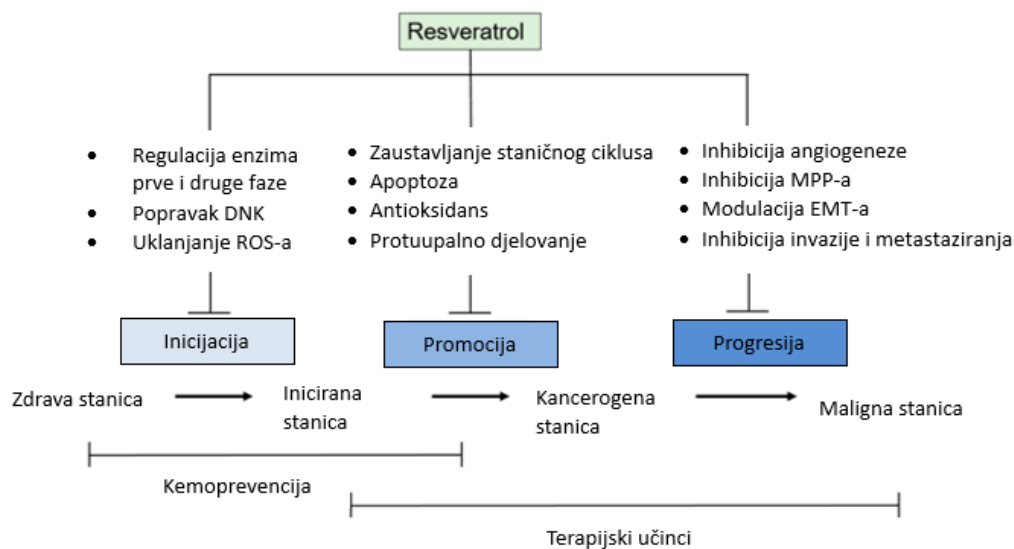
Ove studije u cjelini pokazuju da RSV ima mnogo važnih antidijabetičkih učinaka jer poboljšava inzulinsku osjetljivost, kontrolu glikemije, a također djeluje na povezane čimbenike rizika kao što su upala i lipidni profil (Carizzo i sur., 2019).

6.4. Antikancerogeni učinak

Prvo istraživanje antikancerogenih svojstava resveratrola proveli su Jang i sur. (1997) na modelu miša s rakom kože, a do danas se broj publikacija i dalje povećava (Huminićki i Horbańczuk, 2018). Svojim antioksidacijskim, protuupalnim te direktnim antikancerogenim svojstvima, resveratrol je pokazao kemopreventivni učinak u svim fazama karcinogeneze (Ren i sur., 2021).

Dijagram na Slici 7 prikazuje potencijalno djelovanje resveratrola u fazama inicijacije, promocije i progresije karcinogeneze. U fazi inicijacije tumora resveratrol antioksidacijskim svojstvima štiti DNA od oštećenja uzrokovanim ROS. Nadalje, inhibicijom enzima faze 1, uključujući citokrom P40 enzime, smanjuje se mogućnost inicijacije raka. S druge strane, detoksicirajući enzimi faze 1 pretvaraju karcinogene spojeve u manje toksične i topive proizvode, stoga resveratrol djelovanjem na povećanje njihove ekspresije usporava inicijaciju karcinogeneze. U fazi promocije dolazi do povećanja iniciranih stanica i njihove proliferacije te smanjenja smrtnosti. Resveratrol djeluje anti-proliferativno inducirajući apoptozu. Inhibicijom ciklina i ciklin ovisnih kinaza dolazi do inhibicije G0/G1 faze staničnog ciklusa. Inhibicijom anti-apoptotskih enzima Bcl-2 obitelji te aktivacijom pro-apoptotskih enzima, resveratrol inducira apoptozu. Inaktivacijom I κ B- α kinaze inhibira NF- κ B što rezultira smanjenom ekspresijom nekih anti-apoptotskih, pro-proliferacijskih te pro-upalnih gena. Uništavanje izvanstaničnog matriksa i bazalne membrane, kao i angiogeneza tipični su procesi

koji dovode do metastaze tumora u fazi progresije. Pretpostavlja se da resveratrol inhibira matrične metaloproteinaze, koje su odgovorne za degradaciju izvanstaničnog matriksa. Također, inhibira neke markere angiogeneze kao što su vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) i bazični faktor rasta fibroblasta (FGF-2) (Ko i sur., 2017).



Slika 7. Prikaz potencijalnih mehanizama antikancerogenog djelovanja resveratrola (Ko i sur., 2017)

Spomenuta djelovanja resveratrola promatrana su u velikom broju istraživanja na staničnim linijama i životinjskim modelima čiji pozitivni rezultati ukazuju na potencijalnu primjenu u liječenju čovjeka.

Rak gušterače je bolest s petogodišnjim preživljenjem manjim od 9 % koja brzo napreduje i nema značajnih simptoma, stoga su Qian i sur. (2020) istražili učinak resveratrola u fazi inicijacije. Za eksperiment su korišteni transgenični miševi koji spontano razvijaju rak gušterače. Rezultati sugeriraju da resveratrol djeluje supresivno u inicijaciji karcinogeneze inhibicijom aktivacije NF-Kb.

U istraživanju Schlachterman i sur. (2008) promatrali su sinergistički učinak polifenola iz grožđa, u koncentracijama prisutnim u konzumiranoj hrani, na tumor dojke. Korišteni polifenoli bili su resveratrol, katehin i kvercetin. *In vitro* rezultati ukazuju sinergistički učinak na zaustavljanje staničnog ciklusa i smanjenje proliferacije stanica raka dojke. Nakon toga,

promatran je *in vivo* učinak na miševima te je mjerenjem intenziteta fluorescencije tumora opaženo smanjenje rasta tumora u usporedbi s netretiranim miševima (Ko i sur., 2017).

Unatoč obećavajućim rezultatima o njegovoj učinkovitosti u pretkliničkim modelima, njegova bioraspoloživost kao posljedica brzog metabolizma sprječava postizanje bioaktivnih koncentracija u plazmi kod ljudi. Međutim, dobra distribucija resveratrola u debelom crijevu sugerira na djelovanje u liječenju kolorektalnog raka. Također, njegova lipofilna priroda može biti povoljna za karcinome povezane s pretilošću (Ren i sur., 2021).

6.5. Neuroprotektivni učinak

Povećan je broj dijagnoza neurodegenerativnih bolesti kod starijih ljudi, a najčešće su Alzheimerova i Parkinsonova bolest. Patologija ovih bolesti je slična te uključuje oksidativni stres, upalu i nakupine proteina što dovodi do oštećenja neurona. Sve se češće istražuje utjecaj zdrave prehrane na odgodu ovih bolesti. U tu svrhu promatran je i utjecaj konzumacije crnog vina, točnije istraživani su neuroprotektivni mehanizmi djelovanja resveratrola kao sastojka vina (Bastianetto i sur., 2015).

Alzheimerova bolest karakterizirana je kognitivnom disfunkcijom koja dovodi do demencije. Nastanak ovih simptoma uzrokuje intraneuronska akumulacija hiperfosforiliranog Tau proteina i izvanstanično taloženje β -amiloidnog plaka uz oksidativni stres i upalna stanja (Rao i sur., 2020). β -amiloid nastaje proteolizom proteina prekursora amiloida (APP) nakon čega se podliježe oligomerizaciji i stvaranju fibrila te se u konačnici taloži (Tellone i sur., 2015). Povećanjem aktivnosti SIRT-1 i AMPK resveratrol potiče degradaciju i uklanjanje β -amiloida. Pojačanjem sinteze antioksidacijskih enzima te uklanjanjem reaktivnih kisikovih spojeva i smanjenjem lipidne peroksidacije resveratrol snižava oksidativni stres. Inhibicijom NF- κ B signalnog puta djeluje protuupalno. Također, regulira acetilaciju i fosforilaciju Tau proteina (Chinraj i Raman, 2022).

Simptomi Parkinsonove bolesti uključuju ukočenost mišića, tremor te usporenost pokreta. Do nastanka navedenih simptoma dolazi degeneracijom dopaminergičkih neurona što rezultira gubitkom dopamina i akumulacijom Lewyjevih tjelešaca. Također, u patologiju Parkinsonove bolesti uključeni su mitohondrijska oštećenost, neuroinflamacija te oksidativni stres (Tellone i sur., 2015). Jedan od glavnih mehanizama djelovanja resveratrola je posredna aktivacija PGC-1 α gena, putem aktivacije SIRT-1 i AMPK, koji regulira oksidativni stres te omogućuje

biogenezu mitohondrija. AMPK i SIRT1 također reguliraju uklanjanje oštećenih mitohondrija i pogrešno smotanih proteina. Regulacijom apoptotičkih i proapoptotičkih proteina poput Bax i Bcl-2, resveratrol promiče preživljavanje neuronskih stanica. Kao i kod drugih bolesti preko djelovanja više mehanizama štiti od oksidativnog stresa i upale (Chinraj i Raman, 2022).

6.6. Antimikrobni učinak

Liječenje infektivnih bolesti postaje sve problematičnije zbog sve većeg broja patogenih mikroorganizama i njihove rezistencije na postojeće lijekove. Prirodni antibiotici sve su više proučavani kao moguće rješenje, štoviše pokazalo se da njihova primjena izaziva manje nuspojave od komercijalnih antibiotika. U nizu *in vitro* i *in vivo* istraživanja resveratrol je pokazao antibakterijska, antiviralna, antifungalna te antiparazitska svojstva.

Prema Bostanghadiri i sur. (2017) adhezija i stvaranje biofilma, svojstva su bakterija povezana s otpornošću na antibiotike i obrambene mehanizme domaćina. Prema tome, smanjenje bakterijske patogeneze može se postići inhibicijom stvaranja biofilma, stoga je istraživana utjecaj resveratrola upravo na ovo svojstvo. Regulacija i ekspresija quorum sensing gena i gena za pokretljivost bitno utječu na svojstva stvaranja biofilma, stoga resveratrol smanjenjem aktivnosti navedenih gena djeluje inhibitorno na stvaranje biofilma. Valja naglasiti da spomenuto djelovanje resveratrola ovisi o korištenoj dozi te soju bakterije. Pa tako u meticilin rezistentnom *Staphylococcus aureus* soju resveratrol inhibira stvaranje biofilma djelovanjem na quorum sensing gene, dok kod *Staphylococcus epidermidis* ne pokazuje inhibitorno djelovanje na stvaranje biofilma.

Paulo i sur. (2010) proveli su istraživanje o antibakterijskom djelovanju resveratrola na odabrane sojeve Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija (Tablica 2). Prvi stupac sadrži vrijednosti dijametara zone inhibicije dobivene disk difuzijskom metodom kojom se odredila osjetljivost sojeva na resveratrol, dok se metodom razrjeđenja u bujonu odredila minimalna koncentracija inhibicije (MIC „minimum inhibitory concentration“) prikazana u drugom stupcu. Resveratrol je pokazao antibakterijski učinak za sve Gram-pozitivne bakterije, a kao najosjetljiviji soj pokazao se *Bacillus cereus* s MIC od 50 µg/mL. Antibakterijska aktivnost za Gram-negativne bakterije uočena je kod pet od sedam sojeva, što je objašnjeno kompleksnijom strukturom Gram-negativnih bakterija. Također, za Gram-negativne bakterije nije bilo moguće odrediti MIC, budući da je veća od 400 µg/mL, a zbog slabe topljivosti resveratrola veću koncentraciju nije bilo moguće postići.

Tablica 2. Prikaz antimikrobnog djelovanja resveratrola pomoću disk difuzijske metode i metode mikrodilucije u bujonu (Paulo i sur., 2010)

Mikroorganizam	Dijametar zone inhibicije (mm)	Metoda dilucije u bujonu
	Resveratrol (10 µL/disk)*	MIC resveratrol (µg/mL)
Gram-pozitivne bakterije		
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	9.8 ±1.5 (+)	50
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	9.6 ±0.6 (+)	100
MSSA <i>Staphylococcus aureus</i>	11 ±1.0 (+)	100
MRSA <i>Staphylococcus aureus</i> (soj 1)	9 ±1.4 (+)	200
MRSA <i>Staphylococcus aureus</i> (soj 2)	9 ±0.7 (+)	200
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	7.0 ± 0 (+)	100
Gram-negativne bakterije		
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	8.2 ±1.5 (+)	>400
Clinical <i>Escherichia coli</i>	7.7 ±0.6 (+)	>400
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	7.0 ±0 (+)	>400
Clinical <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.7 ±0.6 (+)	>400
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 133	8.0 ±1.4 (+)	>400
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	(-)	>400
Clinical <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(-)	>400

*(-): nema aktivnosti ; (+): prisutna aktivnost (promjer zone inhibicije veći od 6 mm)

Prema Chen i sur. (2022) anivirusno djelovanje resveratrola moguće je regulacijom više signalnih puteva što dovodi do pojačanja imunološke obrane te inhibicijom virusnih enzima i

gena što ometa ciklus replikacije. Navodi se da inhibitorno djelovanje resveratrola na NF-kB signalni put igra ključnu ulogu, budući da tako dolazi do smanjenja upalnih procesa te se omogućuje razvijanje staničnog imunološkog odgovora. Nadalje, resveratrol djeluje na virusni replikacijski ciklus inhibicijom sinteze nukleinskih kiselina, proteina te inhibicijom ekspresije gena. Neki od virusa na kojima je *in vitro* ili *in vivo* istraživanjem potvrđeno djelovanje resveratrola su virus gripe, herpes simplex virus, hepatitis C virus, respiratorni sincicijski virus, zika virus te koronavirus. Kod herpes simplex virusa resveratrol smanjuje produkciju ranog viralnog proteina ICP4 što rezultira inhibicijom transkripcije i sinteze DNA.

6.7. Dodaci prehrani s resveratrolom

S obzirom na veliku popularnost resveratrola i njegovog blagotvornog djelovanja na ljudsko zdravlje, sve je češća konzumacija dodataka prehrani koji sadrže resveratrol (Slika 8). Kod odabira takvih dodataka s resveratrolom važno je obratiti pažnju na dozu i čistoću. Iako je grožđe najpoznatiji izvor resveratrola, otkriveno je da i biljka japanski dvornik (*Polygonum cuspidatum*) sadrži veću koncentraciju. Prema tome, osim dodataka prehrani koji sadrže ekstrakt grožđa, česta je pojava onih s ekstraktom japanskog dvornika. Kada govorimo i dodatcima prehrani s ekstraktom resveratrola, njegova točna doza nije poznata, a uz njega se nalazi još i mnoštvo drugih spojeva. Kada je doza poznata, obično iznosi između 300 i 500 mg, dok količina u jednoj litri crnog vina iznosi između 0,2 i 14 mg (Mukherjee i sur., 2010).



Slika 8. Dodaci prehrani s resveratrolom (Anonimus 2, 2023)

U nedavnom istraživanju Bensa i sur. (2023) analizirali su 20 različitih dodataka resveratrola prisutnih na slovenskom tržištu. Utvrđeno je da samo jedan od 20 analiziranih dodataka prehrani ima isti sadržaj kao što je deklarirano. Sedam proizvoda ima manji udio resveratrola, a dvanaest veći, dok 40 % proizvoda premašuje maksimalnu razinu (150 mg/dan) za *trans-resveratrol* u dodacima prehrani utvrđen EU regulativom. Uočeni su propusti na oznakama proizvoda poput slika grožđa na pakiranju, a ustvari se radi o ekstraktu japanskog dvornika ili davanje netočnih informacija o djelovanju suplementa. S obzirom na navedeno, potrebna je stroža regulativa kako bi na proizvodima bile eksponirane točne informacije što uveliko pomaže potrošačima da izaberu pravi proizvod.

7. Zaključci

1. Polifenoli iz vina pokazuju obećavajuće rezultate u liječenju nekoliko bolesti.
2. Resveratrol, najzastupljeniji od svih polifenola u vinu, najjači je antioksidans, pruža različite zdravstvene prednosti i utječe na različite bolesti te je u ovisnosti o primjenjenoj dozi.
3. Crno vino, pored resveratrola, sadrži i druge spojeve poput flavonoida, pa opskrbljuje organizam osoba koje piju vino s do 40 % više antioksidansa.
4. Za prevenciju bolesti, konzumacija vina u umjerenim količinama je dobar pristup, zbog sinergističkih interakcija između više sastojaka, što dovodi do njihove povećane bioaktivnosti, bioapsorpcije i biodostupnosti.
5. Pozitivni učinci konzumacije vina vrlo lako postaju negativni, ako se pretjera s količinom.
6. Iako resveratrol ima cijeli niz blagotvornih učinaka na zdravlje, mehanizam njegovog djelovanja nije do kraja objašnjen.

8. Literatura

Alpeza I (2008) Temelji kemijskog sastava vina, *Glasnik Zaštite Bilja*, **31**(6), 143-150.

Anonimus 1, (2022) *What is Orange Wine?* <https://sonomawinegarden.com/what-is-orange-wine>. Pristupljeno 23. 7. 2023.

Anonimus 2, (2023) *Best Resveratrol Supplements To Buy In 2023, Top 5 Resveratrol Brands.* <https://www.outlookindia.com/outlook-spotlight/best-resveratrol-supplements-news-261297>
Pristupljeno 10. 8. 2023.

Barber TM, Kabisch S, Randeve HS, Pfeiffer, AFH, Weickert, MO (2022) Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: A State-of-the-Art Review. *Nutrients*, **14**(14), 2870. doi:<https://doi.org/10.3390/nu14142870>.

Bastianetto S, Ménard C, Quirion R (2015) Neuroprotective action of resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, **1852**(6), 1195–1201. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.09.011>.

Bensa M, Vovk I, Glavnik V (2023) Resveratrol Food Supplement Products and the Challenges of Accurate Label Information to Ensure Food Safety for Consumers. *Nutrients*, **15**(2), 474-496. doi:<https://doi.org/10.3390/nu15020474>.

Bonnefont-Rousselot D (2016) Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*, **8**(5), 1–24. doi:<https://doi.org/10.3390/nu8050250>.

Bostanghadiri N, Pormohammad A, Chirani AS, Pouriran R, Erfanimanesh S, Hashemi A (2017) Comprehensive review on the antimicrobial potency of the plant polyphenol Resveratrol. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **95**, 1588–1595. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.084>.

Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P (2019) Resveratrol and its effects on the vascular system. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**(7), 1–18. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms20071523>.

Carrizzo A, Izzo C i Vecchione C (2019) Protective activity of resveratrol in cardio- and cerebrovascular diseases. *IntechOpen eBooks* (ured. Badria FA). doi:<https://doi.org/10.5772/intechopen.78965>, str. 47-77.

Chen X, Song X, Zhao X, Zhang Y, Wang Y, Jia R, i sur. (2022). Insights into the anti-inflammatory and antiviral mechanisms of resveratrol. *Mediators of Inflammation*, **2022**, 1–11. doi:<https://doi.org/10.1155/2022/7138756>.

Chinraj V, Raman S (2022) Neuroprotection by resveratrol: A review on brain delivery strategies for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **12**(7), 1-17. doi:<https://doi.org/10.7324/japs.2022.120701>.

Cho IJ, Ahn JY, Kim S, Myung SC, Tae YH (2008) Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **367**(1), 190–194. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.12.140>.

Cvejić J, Atanacković M (2015) Effect of wine production techniques on wine resveratrol and total phenolics. *Elsevier eBooks*, 501–508. doi:<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-404699-3.00060-3>.

Fernández-Mar MI, Mateos R, García-Parrilla MC, Puertas B, Cantos-Villar E (2012) Bioactive compounds in wine: Resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin: A review. *Food Chemistry*, **130**(4), 797–813.

Flamini R, Mattivi F, De Ross M, Arapitsas P, Bavaresco L (2013) Advanced knowledge of three important classes of grape phenolics: anthocyanins, stilbenes and flavonols. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**(10), 19651–19669. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms141019651>.

Grba S (2010) Kvasci u biotehnološkoj proizvodnji. Plejada Zagreb, str. 150-194.

Gu T, Wang N, Wu T, Ge Q, Chen L (2021) Antioxidative stress mechanisms behind resveratrol: a multidimensional analysis. *Journal of Food Quality*, **2021**, 1–12. doi:<https://doi.org/10.1155/2021/5571733>.

Guerrero RF, García-Parrilla MC, Puertas B i Cantos-Villar E (2009) Wine, resveratrol and health: a review. *Natural Product Communications*, **4**(5), 635–658. doi:<https://doi.org/10.1177/1934578x0900400503>.

Guerrero RF, Puertas B, Fernández-Marin MI, Palma M, Cantos-Villar E (2010) Induction of stilbenes in grapes by UV-C: Comparison of different subspecies of *Vitis*. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, **11**(1), 231–238. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ifset.2009.10.005>.

Gutiérrez-Escobar R, Aliaño-González MJ, Cantos-Villar E (2021) Wine polyphenol content and its influence on wine quality and properties: A Review. *Molecules*, **26**(3), 1–54. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules26030718>.

Hasan, M., Bae, H. (2017) An overview of stress-induced resveratrol synthesis in grapes: perspectives for resveratrol-enriched grape products. *Molecules*, **22**(2), 294–314. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules22020294>.

Hornedo-Ortega R, González-Centeno MR., Chira K, Jourdes M, Teissedre PL (2021) Phenolic Compounds of Grapes and Wines: Key Compounds and Implications in Sensory Perception. U: *Chemistry and Biochemistry of Winemaking, Wine Stabilization and Aging* (ured. Cosme F, Nunes FM. i Filipe-Riberio L.). doi:<https://doi.org/10.5772/intechopen.93127>. str. 1–26.

Huminiński L, Horbańczuk J (2018) The functional genomic studies of resveratrol in respect to its anti-cancer effects. *Biotechnology Advances*, **36**(6), 1699–1708. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.02.011>.

Katalinić V, Ljubenković I, Pezo I, Generalić I, Stričević O, Miloš M, i sur. (2008) Free resveratrol monomers in varietal red and white wines from Dalmatia Croatia. *Periodicum Biologorum*, **110**(1), 77–83.

Ko JH, Sethi G, Um JY, Shanmugam MK, Arfuso F, Kumar AP, i sur. (2017) The role of resveratrol in cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**(12), 1–36. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms18122589>.

Kostadinović S, Wilkens A, Stefova M, Ivanova V, Vojnoski B, Mirhosseini H, i sur. (2012) Stilbene levels and antioxidant activity of Vranec and Merlot wines from Macedonia: Effect of

variety and enological practices. *Food Chemistry*, **135**(4), 3003–3009. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.118>.

Mukherjee S, Dudley IJ, Das KD (2010) Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. *Dose Response*, **8**(4), 478–500.

Paulo L, Ferreira S, Gallardo E, Queiroz JA, Domingues F (2010) Antimicrobial activity and effects of resveratrol on human pathogenic bacteria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, **26**(8), 1533–1538. doi:<https://doi.org/10.1007/s11274-010-0325-7>.

Pezzuto JM (2019) Resveratrol: Twenty years of growth, development and controversy. *Biomolecules & Therapeutics*, **27**(1), 1–14. doi:<https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.176>.

Qian W, Xiao Q, Wang L, Qin T, Xiao Y, Li J, i sur. (2020) Resveratrol slows the tumorigenesis of pancreatic cancer by inhibiting NFκB activation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **127**, 110116. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110116>.

Rao Y, Ganaraja B, Joy T, Pai M, Ullal S, Murlimanju B (2020) Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer's disease. *Frontiers in Bioscience*, **12**, 139–149.

Ren B, Kwah MXY, Liu C, Ma Z, Shanmugam M., Ding L, i sur. (2021) Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives. *Cancer Letters*, **515**, 63–72. doi:<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.05.001>.

Ribereau-Gayon P, Dubourdieu D, Donceh B, Lonvaoud A (2006) Handbook of enology. Vol. 1., The microbiology of wine and vinification. John Wiley / Sons. Chichester, Engleska, str. 68-93.

Salehi B, Mishra A, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, i sur. (2018) Resveratrol: a double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*, **6**(3), 1-20. doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091>.

Schlachterman A, Valle F, Wall KM, Azios NG, Castillo L, Morell L, Washington AV, Cubano LA, Dharmawardhane SF (2008) Combined resveratrol, quercetin, and catechin treatment reduces breast tumor growth in a nude mouse model. *Translational Oncology*, **1**(1), 19–27. doi:<https://doi.org/10.1593/tlo.07100>.

Schneider V, Chichua D (2021) Orange wines: tannin extraction kinetics during maceration of white grapes. *Internet journal of viticulture and enology*, **7**(3), 1-9.

Tellone E, Galtieri A, Russo A, Giardina B, Ficarra S (2015) Resveratrol: A focus on several neurodegenerative diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2015**, 1–14. doi:<https://doi.org/10.1155/2015/392169>.

Visioli F, Panait SA, Tomé-Carneiro J (2020) Wine's Phenolic Compounds and Health: A Pythagorean View. *Molecules*, **25**(18), 4105. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules25184105>.

Xia EQ, Deng GF, Guo YJ, Li HB (2010) Biological activities of polyphenols from grapes. *International Journal of Molecular Sciences*, **11**(2), 622–646. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms11020622>.

Xia N, Strand S, Schlüter F, Siuda D, Reifenberg G, Kleinert H, et al. (2013) Role of SIRT1 and FOXO factors in eNOS transcriptional activation by resveratrol. *Nitric Oxide*, **32**, 29–35. doi:<https://doi.org/10.1016/j.niox.2013.04.001>.

Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H (2016) Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *British Journal of Pharmacology*, **174**(12), 1633–1646. doi:<https://doi.org/10.1111/bph.13492>.

Zakon o vinu (2019) Narodne novine Republike Hrvatske, (NN 32/2019) https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzebni/2019_03_32_641.html%20%20Pristupljeno%20 Pristupljeno: 25. kolovoza 2023.

Zechner-Krpan V (2017) Tehnologija vina – Proizvodnja mirnih vina. http://www.pbf.unizg.hr/zavodi/zavod_za_biokemijsko_inzenjerstvo/laboratorij_za_bi_im_i_tsp/biotehnoski_aspekti_proizvodnje_vina

Zoecklein BW, Fugelsang KC, Gump BH, Nury FS (1999) Production wine analysis, AVI Van Nostrand Reinhold, New York, SAD, str. 56-78.

Zordoky BNM (2015) Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, **1852**(6), 1155–1177. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.10.016>.

Izjava o izvornosti

Ja Magdalena Bistović izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni

M. Bistović

Vlastoručni potpis