

*Jarosław Całka*²⁾, *Arkadiusz Zasadowski*^{1), 2)}, *Judyta Juranek*

NIEKTÓRE ASPEKTY LECZNICZEGO DZIAŁANIA ZIELONEJ HERBATY

Katedra Morfologii Funkcjonalnej
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
Kierownik: prof. dr hab. *M. Łakomy*

¹⁾ Zespół Toksykologii Weterynaryjnej i Środowiskowej
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
Kierownik: prof. dr hab. *A. Zasadowski*

²⁾ Olsztyńska Szkoła Wyższa w Olsztynie
Dyrektor: mgr *H. Rusiecka*

Hasła kluczowe: zielona herbata, nowotwory, neurodegeneracja, miażdżycza naczyń, otyłość.

Key words: green tea, cancer, neurodegeneration, arteriosclerosis, obesity.

Herbata (*Camellia sinensis*) od wieków jest wykorzystywana jako napój leczniczy. Pochodzi z południowych Chin, a uprawiana jest w Azji i Afryce środkowej. Jest jednym z najpopularniejszych napojów na świecie. Starochińskie przekazy mówią, że lecznicze i *pro* zdrowotne właściwości zielonej herbaty zostały odkryte 2700 lat przed naszą erą przez legendarnego cesarza *Shen Nung*. W tradycyjnej medycynie chińskiej zielona herbata używana była jako lek poprawiający przepływ krwi, uśmierczający bóle stawów, wzmacniający odporność na choroby oraz lek odtruwający organizm. *Chen Zang* sławny farmaceuta dynastii *Tang* (618–907) lecznicze właściwości zielonej herbaty określił słowami „Każde lekarstwo jest specyficznym lekiem przeciwko jednej chorobie, ale herbata jest lekiem na wszystkie choroby” (1). Unikalne, wielokierunkowe działanie zielonej herbaty potwierdzają współczesne obserwacje medyczne, wskazujące, iż zielona herbata może między innymi zapobiegać rozwojowi nowotworów, chorób neurodegeneracyjnych, miażdżycy naczyń krwionośnych i otyłości.

Zielona herbata zawiera związki polifenolowe z grupy flawanoli, flawonoidów, proantocyjanidyny oraz kwasy fenolowe. Związki te stanowią do 30% suchej masy liści. Większość polifenoli obecnych w zielonej herbacie stanowią flawanole powszechnie znane jako katechiny. Katechiny są głównym składnikiem zielonej herbaty; obejmują one epikatechinę (EC), galusan epikatechiny (ECG), epigallokatechinę (EGC), oraz galusan epigallokatechiny (EGCG) (2). EGCG występuje w herbacie w największej ilości. Zielona herbata zawiera również nieznaczne ilości flawonoli; kemferol, kwercetynę i mirisetynę w formie glikozydów oraz kofeinę, teobrominę, teofilinę, a także kwasy fenolowe np. kwasy galusowe. Liście herbaty zawierają także oksydazy polifenolowe.

Technologia wytwarzania zielonej herbaty przebiega odmiennie niż czarnej. Aby uzyskać zieloną herbatę, świeżo zerwane liście herbaciane są poddawane działaniu gorącej pary wodnej, aby zapobiec ich fermentacji, a następnie suszone. W procesie produkcji czarnej herbaty, zebrane liście są poddawane suszeniu do uzyskania ok. 55% ich masy wyjściowej. Podsuszone liście są zwijane i rozdrabniane, a następnie poddawane fermentacji, podczas której polifenole pod wpływem oksydaz polifenolowych są utleniane. Proces fermentacji przekształca katechiny w teaflawinę i tearubiginę, prowadząc do zmniejszenia jej zawartości (3). W następstwie powyższych przemian zielona herbata w stosunku do czarnej zawiera stosunkowo znaczną zawartość katechin i niskie stężenie teaflawin i tearubigin. Zawartość flawonoli w procesie fermentacji nie ulega zmianom, dlatego też herbaty zielona i czarna zawierają je w zbliżonych ilościach (4).

Właściwości biochemiczne polifenoli herbaty

Liczne dotychczasowe badania *in vitro* wykazały, że zawarte w herbacie katechiny i polifenole mają właściwości antyoksydacyjne (5). Polifenole herbaty działają jako przeciwutleniacze eliminujące reaktywne rodniki tlenowe i azotowe (nitrozyłowe) jak również jako chelatory aktywnych jonów metali w systemie redoks. Zarówno rodniki, jak i aktywne jony metali są bardzo toksyczne gdyż działają niszcząco na lipidy, białka i kwasy nukleinowe.

Jako antyutleniacze, redukujące powstawanie w organizmie wolnych rodników, polifenole mogą oddziaływać także pośrednio wpływając na inhibicję enzymów prooksydacyjnych takich, jak indukcyjna syntetaza tlenu azotu, lipooksygenazy, cyklooksygenazy i oksydaza ksantynowa. Bakteryjne endotoksyny, a także prozapalne cytokiny stymulują w makrofagach ekspresję indukcyjnej izoforny syntetazy tlenu azotu prowadząc w konsekwencji do tworzenia dużych ilości aktywnego tlenu azotu. Tlenek azotu spontanicznie reaguje z nadtlentem tworząc nadtlentozotyn i inne utleniacze działające niszcząco na DNA i białka (6). Zarówno zielona, jak i czarna herbata (7), jak również indywidualne katechiny (8) i teaflawiny (9) posiadają zdolność hamowania zarówno ekspresji, jak i aktywności iNOS w makrofagach. Katechiny zielonej herbaty oraz teaflawiny zawarte w czarnej herbacie hamują iNOS poprzez blokowanie aktywności czynnika jądrowego- κ B (8).

Właściwości peroksydacyjne lipooksygenaz i cyklooksygenaz skutkują uszkodzeniami oksydacyjnymi tkanek. Polifenole zielonej i czarnej herbaty wykazują hamujący wpływ na aktywność cyklooksygenazy-2 oraz lipooksygenaz w komórkach śluzówki i komórkach rakowych okrężnicy człowieka (10).

Polifenole herbaty mogą także ograniczać produkcję wolnych rodników hamując aktywność oksydazy ksantynowej. Enzym ten, prowadzi utlenianie hipoksantyny i ksantyny do kwasu moczowego, jednocześnie redukując tlen do nadtlentu i H_2O_2 . Wykazano, że katechiny, a szczególnie EGCG mogą blokować aktywność oksydazy ksantynowej (11).

Przykładem pośredniego oddziaływania polifenoli na mechanizmy obronne organizmu jest indukcja enzymów II fazy, enzymów antyoksydacyjnych takich, jak S-transferaza glutationowa i dysmutaza nadtlentkowa. Indukcja enzymów II fazy stymuluje szlaki detoksyfikacyjne, które zwiększają tworzenie i wydalanie zneutralizowanych metabolitów karcinogennych. S-transferazy glutationowe są rodziną

enzymów II fazy, które katalizują wiązanie glutationu z elektrofilami, redukując w ten sposób ich zdolność do reagowania z kwasami nukleinowymi i białkami, a w konsekwencji zapobiegając ich uszkodzeniu.

Związki herbaty powodują również inhibicję czynników transkrypcyjnych takich, jak: jądrowy czynnik- κ B oraz czynnik aktywatorowy AP-1. Wyniki badań sugerują, że herbaciane katechiny i fenole hamują powyższe czynniki działając jako inhibitory kinaz (12).

Działanie przeciwnowotworowe

Przekonanie o wyjątkowych prozdrowotnych właściwościach zielonej herbaty sięgające starożytnych Chin potwierdzają współczesne badania epidemiologiczne wykazujące, że wśród mieszkańców Azji powszechnie pijących zieloną herbatę zapadalność na chorobę nowotworową jest mniejsza niż wśród mieszkańców krajów Zachodu (13).

Karcinogeneza jest złożonym procesem, w którym czynnik rakotwórczy dociera do komórki, następnie poprzez genotoksyczne oddziaływanie prowadzi do uszkodzenia jej DNA. Zablockowanie możliwości uszkodzenia genomu stanowi pierwszą linię obronną chroniącą komórkę przed nowotworzeniem. Działanie obronne polega na ograniczeniu tworzenia reaktywnych rodników karcinogennych lub na stymulowaniu ich detoksyfikacji drogą indukcji enzymów II-fazy. Enzymy antyoksydacyjne, jak również detoksyfikujące enzymy drugiej fazy prowadzą do usunięcia związków cytotoksycznych z komórki zanim doprowadzą one do uszkodzenia komórkowego DNA (14).

Komórkowe antyoksydanty nie tylko bezpośrednio eliminują reaktywne rodniki, indukują one także ekspresję genów kodujących syntezę białek obronnych takich, jak między innymi peroksydaza glutationowa, syntetaza gammaglutamylcysteinowa, reduktaza NAD(P)H:chinon, czy oksygenaza hemowa-1. Wykazano (15), że EGCG dominująca ilościowo w zielonej herbacie katechina, hamuje oksydacyjne uszkodzenie DNA i cytotoksyczność powodowaną przez zawartą w tytoniu nitrozaminę powodującą raka płuc. Podobne, prewencyjne, działanie EGCG obserwowano w stosunku do fotokarcinogennego działania promieniowania UV na skórę (16). Antyrakowy wpływ EGCG korelował z ograniczeniem produkcji wolnych rodników, zmniejszoną peroksydacją lipidów i utrzymaniem wewnątrzkomórkowej aktywności glutationu. Ponadto, EGCG wpływa na odtworzenie enzymów detoksyfikacyjnych takich, jak S-transferaza glutationowa, peroksydaza glutationowa, dysmutaza nadmanganowa i katalaza (17). Chociaż przytoczone obserwacje potwierdzają wpływ EGCG na stymulowanie antyoksydacyjnych mechanizmów obronnych komórki, ograniczających możliwość karcinogenezy, odsłaniają one zaledwie jeden z mechanizmów możliwego działania katechin herbaty na organizm.

Apoptoza, nazywana programowaną śmiercią komórek jest podstawowym fizjologicznym mechanizmem usuwania zbędnych (także zmienionych nowotworowo) komórek (18). Nadmierne hamowanie apoptozy uniemożliwia fizjologiczną likwidację rakowaciejących komórek i w konsekwencji sprzyja rozwojowi większości nowotworów (19). Wykazano, że białka należące do rodziny Bcl-2 takie, jak Bcl-2 i Bcl-x_L są inhibitorami apoptozy, a jednocześnie obserwowano ich wzmożoną ekspresję w wielu komórkach nowotworowych (20). Leone i współpr. (21)

stwierdzili, że katechiny zielonej herbaty (EGCG, GCG, ECG, CG) ściśle wiążą się z Bcl-2 i Bcl-x_L prowadząc do zablokowania ich antyapoptotycznego działania. Odkrycie to dostarczyło przekonujących dowodów wskazujących na proapoptotyczne działanie katechin, a tym samym na ich właściwości antyrakowe.

Liczne doniesienia naukowe potwierdzają pozytywną korelację między konsumpcją zielonej herbaty i jej dobroczynnym wpływem na zdrowie. Dotychczas, obserwowano antyrakowe działanie katechin zielonej herbaty między innymi na raka prostaty (22), piersi, przełyku, żołądka, trzustki i okrężnicy (23).

Właściwości przeciwstarzeniowe i antyneurodegeneracyjne

Proces starzenia organizmu odznacza się utratą funkcji tkanek oraz kumulowaniem mutacji mitochondrialnego DNA, szczególnie w mózgu utworzonym z komórek postmitotycznych. Z kolei zmiany patologiczne towarzyszące rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych takich, jak: choroba *Alzheimer'a*, *Parkinsona* czy innych, w których dochodzi do śmierci neuronów, mają charakter wieloczynnikowy i są wywoływane stresem oksydacyjnym, stanami zapalnymi, zmniejszoną ekspresją czynników troficznych, akumulacją złogów białkowych. Jedną z charakterystycznych cech tego procesu jest nadmierne gromadzenie się żelaza w umierających neuronach oraz okolicznym mikrogleju. Obserwacje, iż wolne żelazo indukuje agregację obojętnych peptydów α -synukleiny i β -amyloidu do toksycznych złogów potwierdzają istotną rolę metabolizmu żelaza w patogenezie schorzeń neurodegeneracyjnych powodowanych stresem oksydacyjnym. Jednocześnie sugerują one, że w leczeniu, jak również w zapobieganiu tym procesom mogłyby być wykorzystane chelatujące, antyoksydacyjne, jak również przeciwzapalne właściwości polifenoli zawartych w herbacie. Potencjalnej przydatności tej grupy związków sprzyja fakt, że przenikają one przez barierę krew-mózg docierając bezpośrednio do komórek tkanki nerwowej (24).

Jak wspomniano, rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych towarzyszy akumulacja żelaza w obumierających neuronach. Badania dystrybucji żelaza w mózgu ludzi i zwierząt wykazały jego szczególnie dużą ilość w istocie czarnej, gałce bladej i zakręcie zębatym, obszarach mózgu, w których obserwuje się degenerację komórek nerwowych (24, 25). Wykazanie udziału żelaza w powstawaniu złogów proteinowych w schorzeniach neurologicznych zasugerowało możliwość zastosowania chelatów w terapii tych chorób. Chelatujące właściwości polifenoli zielonej herbaty (26) w połączeniu ze zdolnością przenikania z krwi do mózgu stawiają je w gronie potencjalnych terapeutyków w chorobie *Parkinsona*, *Alzheimer'a* i postępującej sklerozie bocznej (25, 27, 28).

Jony żelaza podczas przemian chemicznych biorą udział w tworzeniu cytotoksycznych rodników tlenowych. Najtoksyczniejszym z nich jest rodnik hydroksylowy, który jest szczególnie reaktywny w stosunku do lipidów błonowych. Polifenole zielonej herbaty znane są z neutralizowania rodników peroksydowych i tym samym zapobiegania utleniania lipidów błonowych i lekkiego cholesterolu LDL (24). Potwierdzenia dostarczają wyniki badań na ludziach (29), w których wykazano wzrost potencjału antyoksydacyjnego plazmy krwi po spożyciu zielonej i czarnej herbaty. Blokowanie procesów oksydacyjnych było sześciokrotnie silniej-

sze w przypadku zielonej herbaty niż czarnej, a podanie herbaty razem z mlekiem znosiło ten efekt. Prewencyjne działanie polifenoli na indukowaną jonami żelaza peroksydację lipidów błonowych wykazano także w błonach mitochondrialnych (30) oraz synaptosomach mózgu (31). Tak więc, neuroprotektoryjne działanie zielonej herbaty, wywierane poprzez hamujący wpływ jej polifenoli na utlenianie lipidów, może być efektem bezpośredniej neutralizacji rodników tlenowych, azotowych i lipidowych, jak również usuwania żelaza poprzez jego chelatowanie (24). Proces utleniania lipoprotein może przyspieszać nie tylko starzenie tkanki nerwowej, ale także zmiany miażdżycowe naczyń krwionośnych.

Działanie przeciwmiażdżycowe

Liczne badania wskazują, że picie herbaty zapobiega pojawieniu się i rozwojowi miażdżycy naczyń wieńcowych serca. *Nakachi* i współpracownicy (32) wykazali na grupie 8552 mężczyzn w Japonii 40% redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej u osób pijących zieloną herbatę. Podobnie *Geleijnse* i współpracownicy (33) w Holandii na grupie liczącej 3454 osoby stwierdzili, że picie herbaty zmniejszyło częstotliwość występowania choroby wieńcowej serca oraz liczbę zgonów. Z kolei *Peters* i współpracownicy (34) dowiedli, że ryzyko zawału serca spadało o 11% po zwiększeniu konsumpcji herbaty do trzech filiżanek dziennie. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wydają się potwierdzać obserwacje środowiskowe. Badania na chomikach wykazały, że nie tylko zielona, ale także czarna herbata hamowały rozwój zmian arteriosklerotycznych (35). Z kolei dootrzewnowe iniekcje EGCG efektywnie hamowały rozwój płytki miażdżycowej indukowany przez mankiotowe uszkodzenie naczyń krwionośnych u myszy (36). Badania te, wykazały silne antyoksydacyjne działanie EGCG.

Ochronne właściwości zielonej herbaty w rozwoju chorób naczyniowych serca wynikają ze znacznej zawartości polifenolowych przeciwutleniaczy (5). W związku z większą zawartością katechin, szczególnie EGCG, zielona herbata posiada silne właściwości antyoksydacyjne. Potencjał antyoksydacyjny jednej filiżanki zielonej herbaty odpowiada 436 mg witaminy C i jest znacznie wyższy od czarnej herbaty (37).

Reakcje utleniania LDL leżą u podstaw rozwoju arteriosklerozy odznaczającej się progresywną obstrukcją naczyń tętniczych. Proces ten zapoczątkowuje nagromadzenie na ścianie tętnic lipidów, które wnikają do ściany naczynia, gdzie są utleniane przez komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich i makrofagi. W takim miejscu gromadzą się makrofagi w celu usunięcia utlenionego LDL, po czym zamieniają się w komórki piankowate. Zdarzenia te zapoczątkowują proces zapalny wywołując proliferację i migrację komórek mięśniowych gładkich z błony środkowej do przestrzeni podśródbłonkowej w błonie wewnętrznej tętnicy. Rozwojowi procesu zapalnego towarzyszy gromadzenie się złogów na ścianie naczynia, w konsekwencji dochodzi do ograniczenia jego światła oraz utraty zdolności do rozkurczania się (38). *Yoshida* i współpracownicy (39) wykazali, że polifenole herbaty hamują utlenianie LDL przypuszczalnie redukując produkcję ponadtlenku przez makrofagi i w ten sposób zapobiegają powstawaniu z makrofagów wypełnionych lipidami komórek piankowatych w ogniskach miażdżycowych (40). Ponadto, flawonoidy zielonej herbaty mogą zapobiegać, pośredniczonej przez komórki

śródbłonna, peroksydacji LDL prowadząc do inhibicji oksygenazy hemowej, która uczestniczy w transformacji monocytów w rezydujące makrofagi, hamując tym samym rozwój zmian miażdżycowych (41). Ostatnie badania sugerują także, iż wyciąg z zielonej herbaty, jak również katechiny, hamują migrację komórek mięśniowych gładkich (42), a katechiny ich proliferację ograniczając powstawanie restenozy (43).

Wpływ na funkcję śródbłonna naczyniowego

Komórki śródbłonna będąc głównym regulatorem homeostazy naczyniowej produkują substancje regulacyjne, rozkurczające naczynia krwionośne, hamujące proliferację i migrację komórek mięśni gładkich oraz blokujące reakcje zapalne. W większości tych procesów uczestniczy tlenek azotu (NO). Zmniejszona produkcja NO w komórkach śródbłonna może być przyczyną zaburzenia homeostazy naczyniowej prowadzącej do dysfunkcji naczyń krwionośnych. Istnieje wiele dowodów potwierdzających, iż u podstaw rozwoju zmian miażdżycowych naczyń wieńcowych serca leżą zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego. Związki chemiczne będące w stanie zapobiegać lub przywracać jego właściwą funkcję mogą znaleźć zastosowanie terapeutyczne w leczeniu układu naczyniowego (44). Badania eksperymentalne dostarczają danych wskazujących na możliwy mechanizm dobroczynnego wpływu flawanoli na układ naczyniowy. Wykazano między innymi, że katechiny wyizolowane z zielonej herbaty powodowały, zależną od uwolnienia przez komórki śródbłonna NO, reakcję rozkurczową naczyń krwionośnych (45, 46). *Stangl* i współpr. (44) stwierdzili, iż wywoływany przez EGCG śródbłonko-zależny rozkurcz naczyniowy jest skutkiem aktywacji śródbłonkowej odmiany syntetazy tlenu azotu (eNOS), zawartego w śródbłonku enzymu produkującego NO. Indukowany przez EGCG śródbłonko-zależny rozkurcz naczyniowy był efektem fosforylacji eNOS prowadzącej do uaktywnienia enzymu (46). Inna grupa badaczy wykazała, że polifenole czarnej herbaty także posiadają zdolność aktywacji eNOS w komórkach śródbłonna (47). Można więc stwierdzić, że zarówno EGCG, ale także polifenole czarnej herbaty, poprzez reakcję fosforylacji, działają w komórkach śródbłonna naczyniowego jako naturalne aktywatory eNOS.

Działanie przeciwzapalne i przeciwproliferacyjne

Komórki śródbłonna naczyniowego regulują przenikanie krążących we krwi komórek do tkanek. W celu zachowania kontroli nad tym procesem śródbłonek wykształcił możliwość ekspresji adhezyjnych cząsteczek powierzchniowych. Substancje te, ukierunkowując leukocyty mogą przyspieszać migrację białych krwinek do ogniska zapalnego. Pobudzone komórki śródbłonna wykazały zdolność ekspresji glikoprotein z grupy selektyn (selektyny-*E*, selektyny-*L*, selektyny-*P*) pośredniczących w rekrutacji leukocytów (48). Z kolei inne cząsteczki adhezyjne takie, jak ICAM-1, VCAM-1 i PECAM, wytwarzane na komórkach śródbłonna, współdziałają z cząsteczkami powierzchniowymi zwanymi integrynami, wytwarzanymi na powierzchni leukocytów ułatwiając im przenikanie w głąb ściany naczyń krwionośnych. Śródbłonek naczyniowy może ponadto wytwarzać cytokiny chemo-wabiące czyli chemokiny, jak np. IL-8, które wabiają białe krwinki do ogniska zapalnego (49).

Stan zapalny ściany naczyń krwionośnych, aktywacja śródbłonna naczyń i jego przyleganie komórek jednojądrzastych do uszkodzonego śródbłonna, i ich naciekanie ściany naczyniowej stanowią sekwencję wydarzeń zapoczątkowujących miażdżycę naczyń krwionośnych (44). *Takano* i współpr. (50) wykazali, że katechiny hamują wnikanie do ściany naczyniowej neutrofilów, a działając bezpośrednio na neutrofile ograniczają wytwarzanie chemokin w ognisku zapalnym. Ponadto, EGCG zapobiega indukowanej przez cytokiny ekspresji VCAM-1 oraz ogranicza przyleganie monocytów do śródbłonna naczyń (51). Powyższe obserwacje wspierają wyniki badań na ludziach, w których picie czterech filiżanek zielonej herbaty dziennie przez cztery tygodnie spowodowało obniżenie zawartości rozpuszczalnej selektyny-P w plazmie krwi (52).

Zielona herbata w zapobieganiu otyłości

Uważa się, że picie zielonej herbaty sprzyja stabilizacji masy ciała i zapobiega odkładaniu się tkanki tłuszczowej. Badania na ochotnikach, którzy konsumowali przez 12 tygodni bogaty w katechiny ekstrakt zielonej herbaty wykazały u nich po tym okresie, w stosunku do grupy kontrolnej, istotnie niższą masę ciała i ilość tkanki tłuszczowej (53). Z kolei, dieta bogata w katechiny hamowała przyrost masy ciała, odkładanie się tłuszczu w trzewiach i wątrobie u myszy na diecie wysokotłuszczowej (54). Dootrzewnowe podanie szczurom przez siedem dni EGCG skutkowało znacznym obniżeniem zawartości węglowodanów w tkankach oraz 65% redukcją tłuszczu (55). W innych badaniach, podanie szczurom EGCG powodowało redukcję tłuszczu podskórnego od 40 do 70%, tłuszczu w jamie brzusznej o 20–35%, przy zachowaniu tkanki tłuszczowej w najądrzu bez zmian. Powyższe wyniki wyraźnie wskazują, że EGCG może zredukować już istniejącą i hamować tworzenie się nowej tkanki tłuszczowej.

Efekt tycia jest wypadkową dwóch procesów: zwiększania się wielkości komórek tłuszczowych adipocytów oraz wzrostu liczby adipocytów (56). Liczne badania wykazały, że katechiny, a w szczególności EGCG, hamują zarówno wzrost komórek tłuszczowych, jak również ich proliferację (1).

Hamowanie odkładania tkanki tłuszczowej może także wynikać z wpływu polifenoli zielonej herbaty na wchłanianie składników pokarmowych w przewodzie pokarmowym. Wykazano, że katechiny zielonej herbaty hamowały aktywność enzymów rozkładających wielocukry takich, jak α -amylaza (57). Stwierdzono także, iż ECG oraz EGCG w jelitach szczura hamowały wychwyt glukozy. Wyciąg z zielonej herbaty hamuje aktywność enzymów trawiących tłuszcze: lipazy żółdkowej oraz trzustkowej (58). Autorzy sugerują, że redukcja aktywności tych enzymów zmniejsza przyswajanie tłuszczów w jelitach. Hamujący wpływ na jelitowe wchłanianie lipidów jest także wynikiem hamowania przez EGCG emulsyfikacji tłuszczów przez żółć (59). W rezultacie EGCG zmniejsza rozpuszczalność cholesterolu w kwasach żółciowych, przez co hamuje jego wchłanianie, ogranicza ogólne wchłanianie tłuszczów prowadząc w konsekwencji do obniżenia poziomu triglicerydów i cholesterolu we krwi. Dowodem wspierającym ten pogląd jest powodowany podaniem EGCG i katechin zielonej herbaty wzrost zawartości tłuszczów kałowych (60).

PODSUMOWANIE

Wyniki badań eksperymentalnych, epidemiologicznych, jak również klinicznych dostarczają wiele dowodów na prozdrowotne właściwości polifenoli zielonej herbaty. Wskazują one między innymi na ich działanie antyrakowe, antymiażdżycowe, antyneurodegeneracyjne, a także zapobieganie nadwadze i spowalnianie procesu starzenia organizmu. Niezależnie od faktu, że w dostępnym piśmiennictwie pojawiają się także sprzeczne informacje, konsumpcja zielonej herbaty, napoju znanego i stosowanego od ponad czterech tysięcy lat może stanowić ogólnie dostępny sposób na ograniczenie rozwoju chorób cywilizacyjnych.

J. Całka, A. Zasadowski, J. Juranek

SOME ASPECTS OF CURATIVE EFFECTS OF GREEN TEA

PIŚMIENNICTWO

1. *Wolfram S., Wang Y., Thielecke F.*: Anti-obesity effects of green tea: From bedside to bench. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006; 50: 176-187. – 2. *Graham H.N.*: Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev. Med.* 1992; 21: 334-350. – 3. *Crespy V., Williamson G.*: A review of the health effects of green tea catechins in *in vivo* animal models. *J. Nutr.* 2004; 134: 3431S-3440S. – 4. *Balentine D.A., Wiseman S.A., Bouwens L.C.*: The chemistry of tea flavonoids. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1997; 37: 693-704. – 5. *Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G.*: Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.* 1996; 20: 933-956. – 6. *Surh Y.J., Chun K.S., Cha H.H., Han S.S., Keum Y.S., Park K.K., Lee S.S.*: Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. *Mutat. Res.* 2001; 480-481: 243-268. – 7. *Paquay J.B., Haenen G.R., Stender G., Wiseman S.A., Tijburg L.B., Bast A.*: Protection against nitric oxide toxicity by tea. *J. Agric. Food Chem.* 2000; 48: 5768-5772. – 8. *Lin Y.L., Lin J.K.*: (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks the induction of nitric oxide synthase by down-regulating lipopolysaccharide-induced activity of transcription factor nuclear factor-kappaB. *Mol. Pharmacol.* 1997; 52: 465-472. – 9. *Lin Y.L., Tshai S.H., Lin-Shiua S.Y., Ho C.T., Lin J.K.*: Theaflavin-3, 3'-digallate from black tea blocks the nitric oxide synthase by down-regulating the activation of NF-kappaB in macrophages. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 367: 379-388. – 10. *Hong J., Smith T.J., Ho C.T., August D.A., Yang C.S.*: Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 62: 1175-1183.
11. *Aucamp J., Gaspar A., Hara Y., Apostolides Z.*: Inhibition of xanthine oxidase by catechins from tea (*Camellia sinensis*). *Anticancer Res.* 1997; 17: 4381-4385. – 12. *Frei B., Higdon J.V.*: Antioxidant activity of tea polyphenols *in vivo*: evidence from animal studies. *J. Nutr.* 2003; 133: 3275S-3284S. – 13. *Pu Y.S., Chiang H.S., Lin C.C., Huang C.Y.*: Changing trends of prostate cancer in Asia. *Aging Male* 2004; 7: 120-132. – 14. *Na H.K., Surh Y.J.*: Intracellular signaling network as a prime chemopreventive target of (-)-epigallocatechin gallate. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006; 50: 152-159. – 15. *Chung F.L.*: The prevention of lung cancer induced by a tobacco-specific carcinogen in rodents by green and black tea. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999; 220: 244-248. – 16. *Jimenez-Lopez J.M., Cederbaum A.I.*: Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate protects HepG2 cells against CYP2E1-dependent toxicity. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 36: 359-370. – 17. *Saha P., Das S.*: Elimination of deleterious effects of free radicals in murine skin carcinogenesis by black tea infusion, theaflavins and epigallocatechin gallate. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2002; 3: 225-230. – 18. *Vaux D.L., Korsmeyer S.J.*: Cell death in development. *Cell* 1999; 96: 245-254. – 19. *Johnstone R.W., Ruefli A.A., Lowe S.W.*: Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell* 2002; 108: 153-164. – 20. *Reed J.C.*: Regulation of

apoptosis by Bcl-2 family proteins and its role in cancer and chemoresistance. *Curr. Opin. Oncol.* 1995; 7: 541-546.

21. Leone M., Zhai D., Sareth S., Kitada S., Reed J.C., Pellecchia M.: Cancer prevention by tea polyphenols is linked to their direct inhibition of antiapoptotic Bcl-2-family proteins. *Cancer Res.* 2003; 63: 8118-8121. – 22. Siddiqui I.A., Adhami V.M., Saleem M., Mukhtar H.: Beneficial effects of tea and its polyphenols against prostate cancer. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006; 50: 130-143. – 23. Brown M.D.: Green tea (*Camellia Sinensis*) extract and its possible role in the prevention of cancer. *Altern. Med. Rev.* 1999; 4: 360-370. – 24. Mandel S., Amit T., Reznichenko L., Weinreb O., Youdim M.B.H.: Green tea catechins as brain-permeable, natural iron chelators-antioxydants for the treatment of neurodegenerative disorders. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006; 50: 229-234. – 25. Sofic E., Paulus W., Jellinger K., Riederer P., Youdim M.B.: Selective increase of iron in substantia nigra zona compacta of parkinsonian brains. *J. Neurochem.* 1991; 56: 978-982. – 26. Kumamoto M., Sonda T., Nagayama K., Tabata M.: Effect of pH and metal ions on antioxidative activities of catechins. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2001; 65: 126-132. – 27. Mandel S., Maor G., Youdim M.B.H.: Iron and alpha-synuclein in the substantia nigra of MPTP-treated mice: effect of neuroprotective drugs R-apomorphine and green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate. *J. Mol. Neurosci.* 2004; 24: 401-416. – 28. Jellinger K., Paulus W., Grundke-Iqbal J., Riederer P.: Brain iron and ferritin in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* 1990; 2: 327-340. – 29. Serafini M., Ghiselli A., Ferro-Luzzi A.: *In vivo* antioxidant effect of green tea and black tea in man. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996; 50: 28-32. – 30. Levites Y., Youdim M.B.H., Maor G., Mandel S.: Attenuation of 6-hydroxydopamine (6-OH)-induced nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) activation and cell death by tea extracts in neuronal cultures. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 63: 21-29.

31. Guo Q., Zhao B., Li M., Shen S.: Studies on protective mechanism of four components of green tea polyphenols against lipid peroxidation in synaptosomes. *Biochem. Biophys. Acta*; 1304: 210-222. – 32. Nakachi K., Matsuyama S., Miyake S., Suganuma M., Imai K.: Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *Biofactors* 2000; 13: 49-54. – 33. Geleijnse J.M., Launer L.J., Hofman A., Pols H.A., Witteman J.C.: Tea flavonoids may protect against atherosclerosis: the Rotterdam study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2170-2174. – 34. Peters U., Poole C., Arab L.: Does the tea affect cardiovascular disease? *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154: 495-503. – 35. Vinson J.A., Teufel K., Wu N.: Green and black teas inhibit atherosclerosis by lipid, antioxidant, and fibrinolytic mechanisms. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52: 3661-3665. – 36. Chyu K.Y., Babbidge S.M., Zhao X., Dandillaya R.: Differential effects of green tea-derived catechin on developing versus established atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Circulation* 2004; 109: 2448-2453. – 37. Lee K.W., Lee H.J., Lee C.Y.: Antioxidant activity of black tea vs. green tea. *J. Nutr.* 2001; 131: 2248-2251. – 38. Fuhrman B., Aviram M.: Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2001; 12: 41-48. – 39. Yoshida H., Ishikawa T., Hosoi H., Suzukawa M., Ayaori M., Hisada T., Sawada S., Yonemura A., Higashi K., Ito T., Nakajima K., Yamashita T., Tomijashu K., Nishiwaki M., Ohsuzu F., Nakamura H.: Inhibitory effect of tea flavonoids on the ability of cells to oxidize low density lipoprotein. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 58: 1695-1703. – 40. Yang T.T., Koo M.W.: Inhibitory effect of Chinese green tea on endothelial cell-induced LDL oxidation. *Atherosclerosis* 2000; 148: 67-73.

41. Wang L.J., Lee T.S., Lee F. Y., Pai R.C., Chau L.Y.: Expression of heme oxygenase-1 in atherosclerotic lesions. *Am. J. Pathol.* 1998; 152: 711-720. – 42. El Bedoui J., Oak M.H., Anglard P., Schini-Kerth V.B.: Catechins prevent vascular smooth muscle cell invasion by inhibiting MT1-MMP activity and MMP-2 expression. *Cardiovasc. Res.* 2005; 67: 317-325. – 43. Kim D.W., Park Y.S., Kim Y.G., Piao H., Kwon J.S., Hwang K.K., Youn T.J., Park J.B., Yun Y.P., Sachinidis A., Kim C.H., Cho M.C., Ahn H.Y.: Local delivery of green tea catechins inhibits neointimal formation in the rat carotid artery injury model. *Heart Vessels* 2004; 19: 242-247. – 44. Stangl V., Lorenz M., Stangl K.: The role of tea and tea flavonoids in cardiovascular health. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006; 50: 218-228. – 45. Tang W.J., Hu C.P., Chen M.F., Deng P.Y., Li Y.J.: Epigallocatechin gallate preserves endothelial function by reducing the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level. *Ca. J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 84: 163-171. – 46. Lorenz M., Wessler S., Follman E., Michaelis W., Dusterhoft T., Baumann G., Stangl K., Stangl V.: A constituent of green tea, epigallocatechin-3-gallate, activates endothelial nitric oxide synthase by a phosphatidylinositol-3-OH-kinase-, cAMP-dependent protein kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 6190-6195. – 47. Anter E., Chen K., Shapira O.M., Karas R.H., Keaney J.F.Jr.: p38 mitogen-activated protein kinase

activates eNOS in endothelial cells by an estrogen receptor alpha-dependent pathway in response to black tea polyphenols. *Circ. Res.* 2005; 96: 1072-1078. – 48. *Patel K.D., Cuvelier S.L., Wiechler S.*: Selectins: critical mediators of leukocyte recruitment. *Semin. Immunol.* 2002; 14: 73-81. – 49. *Toborek M., Kaiser S.*: Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic Res. Cardiol.* 1999; 94: 295-314. – 50. *Takano K., Nakaima K., Nitta M., Shibata F., Nakagawa:* Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin 3-gallate, a polyphenol of green tea, on neutrophil chemotaxis in vitro and in vivo. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52: 4571-4576.

51. *Ludwig A., Lorenz M., Grimbo N., Steinle F., Meiners S., Bartsch C., Stangl K., Baumann G., Stangl V.*: The tea flavonoid epigallocatechin-3-gallate reduces cytokine-induced VCAM-1 expression and monocyte adhesion to endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 316: 659-665. – 52. *Lee W., Min W.K., Chun S., Lee Y.W., Park H., Lee D.H., Lee Y.K., Son J.E.*: Long-term effects of green tea ingestion on atherosclerotic biological markers in smokers. *Clin. Biochem.* 2005; 38: 84-87. – 53. *Nagao T., Komine Y., Soga S., Meguro S., Hase T., Tanaka Y., Tokimitsu I.*: Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81: 122-129. – 54. *Murase T., Nagasawa A., Suzuki J., Hase T., Tokimitsu I.*: Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: stimulation of lipid catabolism in the liver. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 1459-64. – 55. *Kao Y.H., Hiipakka R.A., Liao S.*: Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology* 2000; 141: 980-987. – 56. *Couillard C., Mauriege P., Imbeault P., Prud'homme D., Nadeau A., Trembley A., Bouchard C., Despres J.P.*: Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: 782-788. – 57. *Hara Y.*: Influence of tea catechins on the digestive tract. *J. Cell Biochem. Suppl.* 1997; 27: 52-58. – 58. *Juhel C., Armand M., Pafumi Y., Rosier C., Vandermander J., Lairon D.*: Green tea extract (AR25) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium in vitro. *J. Nutr. Biochem.* 2000; 11: 45-51. – 59. *Raederstorff D.G., Schlachter M.F., Elste V., Weber P.*: Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels. *J. Nutr. Biochem.* 2003; 14: 326-332. – 60. *Muramatsu K., Fukuyo M., Hara:* Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol-fed rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1986; 32: 613-622.

Adres: 10-719 Olsztyn, ul. M. Oczapowskiego 13.