

Resveratrolün Antioksidan Etkisi, Farmakolojik Özellikleri ve Bazı Sağlık Faydaları

Rumeysa GÖLDAĞ, Muhammet DOĞAN^{1*}

¹ Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Karaman, Türkiye.

*(mtdogan1@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3138-5903)

Özet –Resveratrol hem cis-izomerik hem de trans-izomerik formlarda bulunur ve trans-izomeri; sağlığa yararlı etkileri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Resveratrolün sağlığa faydaları ilk olarak 1990'ların başında, yüksek yağlı diyet ve fazla sigara tüketimine rağmen Fransızların koroner kalp hastalıkları insidansının düşük olduğu fark edildiğinde vurgulanmıştır. Bu etki “Fransız Paradoksu” olarak ifade edilmiştir. Gıda endüstrisi ve kozmetik alanda resveratrol üretiminin kullanılmaktadır. Bitkiler tarafından resveratrol üretimi, fiziksel-kimyasal stresten sonra veya gen rekombinasyonundan sonra artış gösterir. İlaç endüstrisinde ise bunun tersine organik sentez tercih edilmektedir. Resveratrol, insan vücudu üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle şu anda tüm dünyada ilgi odağıdır. Resveratrolün *in vitro* ve *in vivo* biyolojik aktivitesi, çok çeşitli test sistemleri tarafından incelenmiştir. Resveratrolün; antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik, antiagregatör, antihiperlipidemik, immün modülatör, kardiyoprotektif, vazorelaksan ve nöroprotektif etkiler dahil olmak üzere çok sayıda terapötik fayda sağladığı bilinmektedir. Resveratrole atfedilen bu biyolojik aktivitelerin en başında antioksidan potansiyeli gelmektedir. Resveratrol, çevresel strese yanıt olarak bitkiler tarafından üretilen doğal bir polifenol olması sebebiyle hastalıkların oluşumunda ve hastalık halinde iyileşmede önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada resveratrolün antioksidan içeriği ve genel sağlık faydaları derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler – Antioksidan, Beslenme, Doğal Ürünler, Fonksiyonel Besin, Sağlık

I. GİRİŞ

Resveratrol ilk olarak 1939 yılında *Veratrum grandiflorum* O. Loes köklerinden izole edilmiş ve tanımlanmış bir polifenolik fitoaleksindir [1-3]. Birçok bitkide doğal olarak oluşan resveratrol bir C-C çift bağının varlığı nedeniyle belirli koşullar altında birbirine dönüştürülebilen cis ve trans konfigürasyonlarına sahiptir [4]. Resveratrol hem cis- hem de trans-izomerik formlarda bulunur ve trans-izomeri; sağlığa yararlı etkileri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Doğada Trans-formun biyoyararlanımı, cis form ile karşılaştırıldığında nispeten daha yüksektir [1,5].

Resveratrolün sağlığa faydaları ise ilk olarak 1990'ların başında, yüksek yağlı diyet ve fazla sigara tüketimine rağmen Fransızların koroner kalp

hastalıkları insidansının düşük olduğu fark edildiğinde vurgulanmıştır. Bu etki “Fransız paradoksu” olarak ifade edilmiş ve Fransa'da koroner kalp hastalıklarının görülme sıklığının düşük olması, kırmızı şarap tüketimine bağlanmıştır. Kırmızı şarabın bir bileşeni olan Resveratrol, daha sonra bu faydalı etkiler için değer kazanmıştır [1,2,5,6]. O zamandan beri, resveratrol; üzüm, yaban mersini, ahududu, dut, çilek, üzüm, yer fıstığı, antep fıstığı ve erik gibi bitkilerin birçok farklı yenilebilir kısmında bulunmuştur [1,7,8]. Resveratrol, ekstraksiyon yöntemleri veya kimyasal sentez yoluyla elde edilebilir. Gıda, gıda tamamlayıcı endüstrisi ve ayrıca kozmetik alanında resveratrol üretiminin ve/veya ekstraksiyon yöntemlerinin klasik optimizasyonu kullanılır ve organik senteze tercih edilir. Bitkiler tarafından

resveratrol üretimi, fiziksel kimyasal stresten sonra veya gen rekombinasyonundan sonra artar. İlaç endüstrisinde ise bunun tersine organik sentez tercih edilmektedir. Sentetik prosesin optimizasyonu ve daha güçlü biyolojik aktivite gösteren yeni yapıların oluşturulması iddia edilmektedir [9].

Resveratrol, vücut depo dokularındaki adipositler ve kemik iliği üzerinde istenen birçok obezite karşıtı etkiye sahiptir [10,11]. Sadece adiposit spesifik transkripsiyon faktörlerini ve enzimlerini aşağı regüle ederek değil, aynı zamanda mitokondriyal fonksiyonu modüle eden genler tarafından da aracılık ederek, olgunlaşan preadipositlerde adipogenezi ve canlılığı azaltmaktadır [10]. Resveratrol, insan vücudu üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle şu anda tüm dünyada ilgi odağıdır. Resveratrolün *in vitro* ve *in vivo* biyolojik aktivitesi, çok çeşitli test sistemleri tarafından incelenmiştir [12]. Resveratrolün; antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik [1,13], antiagregatör, antihiperlipidemik, immün modülatör, antikanserojen, kardiyoprotektif, vazorelaksan ve nöroprotektif etkiler dahil olmak üzere çok sayıda terapötik fayda sağladığı bilinmektedir [2,7,8,14]. Diyetle alınan resveratrolün bir antioksidan görevi görebileceği [15], nitrik oksit üretimini destekleyebileceği, trombosit agregasyonunu engelleyebileceğini ve yüksek yoğunluklu lipo protein kolestrolü artırabileceği ve böylece kalp damar sağlığı için koruyucu bir ajan olarak hizmet edebileceği bilinmektedir [12,16]. Ayrıca yapılan çok sayıda deneysel çalışmada Resveratrol'un kanser önleyici bir ajan olarak işlev gördüğü ortaya çıkmıştır [12,17].

II. ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ

Resveratrole atfedilen biyolojik aktivitelerden biri de antioksidan potansiyelidir [18]. Resveratrol, serbest radikalleri etkili bir şekilde temizler. Bununla birlikte, resveratrol, güçlü bir antioksidan olarak işlev görmektedir. Resveratrolün antioksidatif etkilerine, nitrik oksit oluşumunu uyarma yeteneği aracılık eder [16,19]. Resveratrol, sağlıklı insanlardan izole edilen stresli periferik kan mononükleer hücrelerinde bulunan glutatyon oksidasyonu gibi biyolojik sistemlerde bulunan hücre içi antioksidanların konsantrasyonlarını koruyabilmektedir. Resveratrolün, doku plazminojen aktivatörü (TPA) aracılı oksidatif

strese maruz kalan hücrelerde glutatyon redüktazı düzenlediği bildirilmiştir [19]. Ek olarak Resveratrol Lipoksin A4, proinflamatuvar prostaglandin E2 sentezinin güçlü bir baskılayıcısıdır. Resveratrolün lipoksin A4 üretimini artırarak ve prostaglandin E2'nin üretimini bloke ederek ve böylece otizm, obezite, diabetes mellitus, metabolik sendrom, depresyon, şizofreni ve kanser dahil olmak üzere birçok hastalıkta yararlı etkilerini ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir. Resveratrol, inflamatuvar yanıtı pleiotropik bir şekilde modüle eder, süperoksit gibi serbest radikalleri temizleyerek çok sayıda hücre savunma yolunu değiştirir ve bu enfeksiyonlara müdahale edebilmektedir [20]. Resveratrol'un bunun dışında etki gösterdiği diğer potansiyel mekanizmalar ise çeşitli hastalıklarda rolü olan bağırsak mikrobiyotasını değiştirmek ve kök hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını engellemektir [21].

III. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Gelişmiş ülkelerde başlıca hastalık ve ölüm nedeni olan koroner kalp hastalığının (KKH), yaşam tarzı ve diyetteki değişikliklerle önlenebileceği kabul edilmektedir [22]. Resveratrol; ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi/reperfüzyon ve kalp yetmezliğinden diyabet, obezite ve yaşlanmaya kadar çoğu dejeneratif ve kardiyovasküler hastalığa karşı yararlı etkiler göstermiştir [23,24]. Resveratrolün, her ikisi de endotelial Nitrik Oksit(NO) sentaz enziminin aktivasyonunun bir sonucu gibi görünen vazodilatasyon iskemik ön koşullandırmayı iyileştirdiği ve hem trombosit agregasyonunu hem de vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu inhibe ettiği sebebiyle, kardiyovasküler sistem üzerinde yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir [15]. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'nin oksidasyonu, aterosklerozun başlamasında önemli bir birincil olay olarak kabul edilir. Resveratrol antioksidan özelliklere sahip olduğu için, LDL oksidasyonunu etkileyip etkilemediği araştırılmış ve LDL oksidasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği ortaya çıkmıştır [26].

Normal endotel yaralanmasında, trombositler hasarlı bir damarın subendotelial matrisine yapışır, yüzeye yayılır ve bir trombüs oluşturmak için ek trombositler toplar. Bu onarım sisteminin yanlış düzenlenmesi veya aşırı tepkimesi patolojik

tromboza yol açabilir. Çalışmalar, birkaç agonist tarafından trombosit agregasyonunun hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak resveratrol tarafından baskılandığını göstermektedir [22].

Bir başka çalışmada Resveratrol'un kalbi korumak için antiapoptik bir sinyali indükleyebildiği bildirilmiştir. Kısa süreli resveratrol kullanımı, mitojenle aktive olan protein kinaz aktivitelerini ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazların fosforilasyonundaki azalmayı önemli ölçüde inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Resveratrol'un antiapoptotik işlevi, resveratrol ile önceden tedavi edilmiş iskemik reperfüze kalpte apoptotik kardiyomiyositlerde bir azalma olduğunu gösteren birkaç başka çalışma tarafından daha da desteklenmektedir [19].

IV. NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ

Resveratrol'un; insan serebrovasküler fonksiyonunu koruyabildiği veya geliştirebildiği, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonu ve yeni vasküler ağların oluşumu yoluyla *in vitro* anjiyogenezi modüle edebildiği, insan bağışıklık hücre fonksiyonlarını uyarabildiği gözlemlenmiştir [26]. Stilbenoid, resveratroldeki olumlu etkilerden sorumlu ana bileşen olarak düşünülmektedir. Resveratrol de dahil olmak üzere birçok yenilebilir bitkilerden elde edilen polifenolün, çeşitli deneysel ortamlarda nöroprotektif özelliklere sahip olduğu ve toksik AB agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Üzüm, üzüm çekirdeği ve şaraptan elde edilen flavonoidler ve ilgili polifenollerin; serbest radikal süpürücü, antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle üzümler, yaşlanma ile ilişkili nöronal eksikliklerin gelişimini yavaşlatmada faydalı olabilir [7]. Özellikle, resveratrolün hipokampal hücre ölümünü azalttığı, hücre içi reaktif oksijen türlerini azalttığı ve eksitotoksik beyin hasarına karşı koruduğu ve bunların hepsinin bilişsel işlevde hızlanan düşüşleri yavaşlatmaya katkıda bulunduğu bulunmuştur [27].

Resveratrol, antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler dahil olmak üzere pleiotropik aktivitelerin yanı sıra inhibe edici bir etki göstererek, Alzheimer hastalığının terapilerinin geliştirilmesi için en umut verici bileşiklerden biri olduğunu desteklemektedir. Resveratrolün çeşitli hücre içi hedefleri de tanımlanmıştır [28] Böylece nöronları Alzheimer

hastalığının nöropatolojisinde kritik bir rol oynadığı görülen nörotoksik bir peptid olan amiloid bpeptidin (Ab) birikmesine karşı koruduğu da gösterilmiştir [27].

V. ANTİVİRAL VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ

Resveratrol, genellikle enfeksiyonun neden olduğu stresli uyarılara yanıt olarak bitkiler tarafından sentezlenen bir stilben bileşiği ve bir fitoaleksindir [29,30]. Oldukça geniş bir yelpazede bakteri, virüs ve mantar türlerine karşı antimikrobiyal aktivite gösterir. İnhibitör altı konsantrasyonlarda resveratrol, toksin üretiminin azalmasına, biyofilm oluşumunun inhibisyonuna, motilitenin azalmasına ve çekirdek algılama ile etkileşime yol açan virülans özelliklerinin bakteriyel ifadesini değiştirebilir. Konvansiyonel antibiyotiklerle kombinasyon halinde resveratrol, aminoglikozitlerin *Staphylococcus aureus*'a karşı aktivitesini artırırken, florokinolonların *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı öldürücü aktivitesini antagonize eder [31]. Resveratrol'un iyi bilinen biyolojik özelliklerine ek olarak, antileishmanial aktivitesi de bulunmuştur. Bunu biyolojik zarları geçebilme kabiliyeti nedeniyle artan biyoyararlanımı sayesinde sergilemiştir. Bu, olumlu gastrointestinal emilimiyle birleştiğinde, Resveratrol'un gelecek vadeden bir ilaç olabileceği düşünülmektedir [32]. Resveratrolün, influenza virüsü, herpes simpleks virüsü (HSV) ve enterovirüs dahil olmak üzere çok çeşitli virüsleri *in vitro* ve *in vivo* olarak etkilediği gözlemlenmiştir [33]. İlginç bir şekilde, Resveratrol'un SARS-CoV ve MERS-CoV koronavirüslerine karşı güçlü bir antiviral aktivitesi olduğu düşünülmektedir. Resveratrol'un olası antiviral mekanizması, partikül inaktivasyonunda değil, geç viral proteinlerin translasyonunun azalmasında bağlı görünmektedir. Resveratrolün, nF-κB yolunu inhibe ederek ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenleyerek MERS-CoV enfeksiyonunun neden olduğu enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir [34]. Resveratrol'un sitokinlerin ekspresyon seviyesini azaltabileceğini ve bu yolların aktivasyonunu inhibe ederek Covid 19'daki yüksek enflamasyonu hafifletebileceği tahmin edilmektedir. Çalışmalar, Resveratrol'un akciğer hasarını azaltmak için çeşitli yollardan antiinflamatuvar etkiler gösterdiğini göstermiştir [35]. Ayrıca Resveratrolün prooksidan

özelliği sebebiyle oksijene bağımlı mikrobiyal mekanizmalar hakkında antimikrobiyal potansiyelinin olduğu düşünülmektedir [36]. Artan antimikrobiyal direnç sorununa çözüm ararken resveratrol gibi nutrasötikler güzel bir aday olabilir [31].

VI. CİLT SAĞLIĞI VE YAŞLANMA ÜZERİNE ETKİLERİ

Deri vücudun en büyük organıdır ve hastalığa karşı en önde gelen savunma hattıdır. Bu öneminden dolayı, derinin bütünlüğünü bozan her şey kişinin genel sağlığına zarar verebilir [37]. Resveratrol, yaşlanma karşıtı özelliğinden dolayı artık kozmetoloji ve dermatolojide giderek daha fazla kullanılmaktadır. Melanin, cildi ultraviyole (UV) ışıktan korumada önemli bir rol oynar. Ayrıca ten rengini belirler ve fenotipik görünümü etkiler. Bununla birlikte, artan melanin seviyeleri estetik sorunlara yol açabilir. Resveratrol çok çeşitli mekanizmalarla melanin sentezini inhibe etmesiyle diğer hipo-pigmente edici ajanlardan farklıdır. Resveratrol'ün antioksidan aktivitesi melanin oluşumunu inhibe edebilmekte ve melazmanın etkili tedavisi için sistemik etkiler gösterebilmektedir [38]. Ayrıca bir cilt beyazlatıcı olarak potansiyel kullanıma sahiptir [39].

Resveratrol, çevresel strese yanıt olarak bitkiler tarafından üretilen doğal bir polifenol olması sebebiyle oksidatif strese karşı savaşarak yaşlanmayı yavaşlatır. Sonraki çalışmalarda ise, resveratrolün alt düzeydeki ökaryotların yaşam sürelerini uzattığını göstermiştir [40]. Resveratrol'ü popüler yapan şey, farelerin resveratrol takviyesi verildiğinde daha uzun yaşadığını bildiren Kasım 2006 tarihli bir çalışmadır. Bazı çalışmalar, resveratrolün SIRT1 ve PGC-1a'yı aktive ettiğini ve mitokondri fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermektedir. Düşük ila orta derecede resveratrol tüketimi ve antioksidan bakımından zengin diyetlerin, yaşlılar arasında görme kaybının önde gelen nedeni olan yaşa bağlı makula dejenerasyonuna karşı koruyabileceği bildirilmiştir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve proliferatif vitreoretinopati gibi diğer retinal hastalıkların gelişimi, yapısal ve beslenme desteği sağlayarak retinanın sağlığını korumaktan sorumlu bir hücre tabakası olan retinal pigment epitelindeki (RPE) oksidatif stres ile ilişkilidir [19]. Resveratrol,

yaşlanmanın klinik belirtilerini hem önleyebildiği hem de iyileştirebildiği için cildi tedavi etmek için topikal bir bileşen olarak büyük umut vaat etmektedir [40].

VII. SONUÇ

Yapılan çalışmalarda; doğal ve güçlü bir antioksidan olan resveratrol'ün, insan vücudu üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle tüm dünyada ilgi odağıdır. Resveratrol'ün *in vitro* ve *in vivo* biyolojik aktivitesine bakıldığında birçok araştırmaya konu olmuş ve olmaya devam etmektedir. Resveratrolün; antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik, antiagregatör, antihiperlipidemik, antibakteriyel, antikanserojen, kardiyoprotektif, nöroprotektif ve yaşlanma karşıtı etkileri dahil olmak üzere çok sayıda terapötik fayda sağladığı bilinmektedir. Tüm bu etkilerini antioksidan olması ve oksidatif strese karşı etkinliği ile sağlamaktadır. Günümüz şartlarında artan hastalıkları göz önünde bulundurduğumuzda Resveratrolün birçok hastalık ve durum için iyi bir ajan olabileceği düşünülmektedir. Bu derleme çalışma kapsamında Resveratrolün etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve daha etkin kullanılabilmesi için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Singh, A. P., Singh, R., Verma, S. S., Rai, V., Kaschula, C. H., Maiti, P., & Gupta, S. C. (2019). Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Medicinal Research Reviews*, 39(5), 1851-1891.
- [2] Pannu, N., & Bhatnagar, A. (2019). Resveratrol: From enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 2237-2251.
- [3] Galiniak, S., Aebisher, D., & Bartusik-Aebisher, D. (2019). Health benefits of resveratrol administration. *Acta biochimica polonica*, 66(1), 13-21.
- [4] Tian, B., & Liu, J. (2020). Resveratrol: A review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(4), 1392-1404.
- [5] Catalgol, B., Batirel, S., Taga, Y., & Ozer, N. K. (2012). Resveratrol: French paradox revisited. *Frontiers in pharmacology*, 3, 141.
- [6] Novelle, M. G., Wahl, D., Diéguez, C., Bernier, M., & De Cabo, R. (2015). Resveratrol supplementation: where are we now and where should we go?. *Ageing research reviews*, 21, 1-15.

- [7] Lange, K. W. (2018). Red wine, resveratrol, and Alzheimer's disease. *Movement and Nutrition in Health and Disease*, 2.
- [8] Nawaz, W., Zhou, Z., Deng, S., Ma, X., Ma, X., Li, C., & Shu, X. (2017). Therapeutic versatility of resveratrol derivatives. *Nutrients*, 9(11), 1188.
- [9] Delmas, D., Aires, V., Limagne, E., Dutartre, P., Mazué, F., Ghiringhelli, F., & Latruffe, N. (2011). Transport, stability, and biological activity of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 48-59.
- [10] Baile, C. A., Yang, J. Y., Rayalam, S., Hartzell, D. L., Lai, C. Y., Andersen, C., & Della-Fera, M. A. (2011). Effect of resveratrol on fat mobilization. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 40-47.
- [11] Szkudelska, K., & Szkudelski, T. (2010). Resveratrol, obesity and diabetes. *European Journal Of Pharmacology*, 635(1-3), 1-8.
- [12] Gülçin, İ. (2010). Antioxidant properties of resveratrol: A structure–activity insight. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 11(1), 210-218.
- [13] Öztürk, E., Arslan, A. K. K., Yerer, M. B., & Bishayee, A. (2017). Resveratrol and diabetes: A critical review of clinical studies. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 95, 230-234.
- [14] Rauf, A., Imran, M., Suleria, H. A. R., Ahmad, B., Peters, D. G., & Mubarak, M. S. (2017). A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol. *Food & function*, 8(12), 4284-4305.
- [15] Brasnyó, P., Molnár, G. A., Mohás, M., Markó, L., Laczy, B., Cseh, J., ... & Wittmann, I. (2011). Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *British journal of nutrition*, 106(3), 383-389.
- [16] Li, H., Xia, N., Hasselwander, S., & Daiber, A. (2019). Resveratrol and vascular function. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2155.
- [17] Geng, T., Zhao, X., Ma, M., Zhu, G., & Yin, L. (2017). Resveratrol-loaded albumin nanoparticles with prolonged blood circulation and improved biocompatibility for highly effective targeted pancreatic tumor therapy. *Nanoscale Research Letters*, 12(1), 1-10.
- [18] Meng, Q., Guo, T., Li, G., Sun, S., He, S., Cheng, B., ... & Shan, A. (2018). Dietary resveratrol improves antioxidant status of sows and piglets and regulates antioxidant gene expression in placenta by Keap1-Nrf2 pathway and Sirt1. *Journal of animal science and biotechnology*, 9, 113.
- [19] Kalantari, H., & Das, D. K. (2010). Physiological effects of resveratrol. *Biofactors*, 36(5), 401-406.
- [20] Liao, M. T., Wu, C. C., Wu, S. F. V., Lee, M. C., Hu, W. C., Tsai, K. W., ... & Lu, K. C. (2021). Resveratrol as an adjunctive therapy for excessive oxidative stress in aging COVID-19 patients. *Antioxidants*, 10(9), 1440.
- [21] Diaz-Gerevini, G. T., Repossi, G., Dain, A., Tarres, M. C., Das, U. N., & Eynard, A. R. (2016). Beneficial action of resveratrol: How and why?. *Nutrition*, 32(2), 174-178.
- [22] Wu, J. M., & Hsieh, T. C. (2011). Resveratrol: a cardioprotective substance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 16-21.
- [23] Petrovski, G., Gurusamy, N., & Das, D. K. (2011). Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 22-33.
- [24] Xia, N., Daiber, A., Förstermann, U., & Li, H. (2017). Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *British journal of pharmacology*, 174(12), 1633-1646.
- [25] Carrizzo, A., Forte, M., Damato, A., Trimarco, V., Salzano, F., Bartolo, M., ... & Vecchione, C. (2013). Antioxidant effects of resveratrol in cardiovascular, cerebral and metabolic diseases. *Food and chemical toxicology*, 61, 215-226.
- [26] Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., ... & Pintus, G. (2020). Potential adverse effects of resveratrol: A literature review. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2084.
- [27] Anton, S. D., Ebner, N., Dzierzewski, J. M., Zlatar, Z., Gurka, M. J., Dotson, V. M., ... Manini, T. M. (2018). Effects of 90 days of resveratrol supplementation on cognitive function in elders: a pilot study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24(7), 725-732.
- [28] Bastianetto, S., Ménard, C., & Quirion, R. (2015). Neuroprotective action of resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1852(6), 1195-1201.
- [29] Vallianou, N. G., Evangelopoulos, A., & Kazakis, C. (2013). Resveratrol and diabetes. *The review of Diabetic Studies: RDS*, 10(4), 236.
- [30] Bellaver, B., Souza, D. G., Souza, D. O., & Quincozes-Santos, A. (2014). Resveratrol increases antioxidant defenses and decreases proinflammatory cytokines in hippocampal astrocyte cultures from newborn, adult and aged Wistar rats. *Toxicology in Vitro*, 28(4), 479-484.
- [31] Vestergaard, M., & Ingmer, H. (2019). Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(6), 716-723.
- [32] Paula Rezende, J., Hudson, E. A., De Paula, H. M. C., Meinel, R. S., Da Silva, D., Da Silva, L. H. M., & dos Santos Pires, A. C. (2020). Human serum albumin-resveratrol complex formation: Effect of the phenolic chemical structure on the kinetic and thermodynamic parameters of the interactions. *Food chemistry*, 307, 125514.
- [33] Xiao, Z., Ye, Q., Duan, X., & Xiang, T. (2021). Network pharmacology reveals that resveratrol can alleviate COVID-19-related hyperinflammation. *Disease markers*, 2021.
- [34] Ramdani, L. H., & Bachari, K. (2020). Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2. *Acta virologica*, 64(3), 276-280.
- [35] Detampel, P., Beck, M., Krähenbühl, S., & Huwyler, J. (2012). Drug interaction potential of resveratrol. *Drug metabolism reviews*, 44(3), 253-265.

- [36] Lee, W., & Lee, D. G. (2017). Resveratrol induces membrane and DNA disruption via pro-oxidant activity against *Salmonella typhimurium*. *Biochemical and biophysical research communications*, 489(2), 228-234.
- [37] Ndiaye, M., Philippe, C., Mukhtar, H., & Ahmad, N. (2011). The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: promise, prospects, and challenges. *Archives of biochemistry and biophysics*, 508(2), 164-170.
- [38] Na, J. I., Shin, J. W., Choi, H. R., Kwon, S. H., & Park, K. C. (2019). Resveratrol as multifunctional topical hypopigmenting agent. *International journal of molecular sciences*, 20(4), 956.
- [39] Patricia Farris, M., Jean Krutmann, M., Yuan-Hong Li, M., David McDaniel, M., & Krolj, Y. (2013). Resveratrol: A unique antioxidant offering a multi-mechanistic approach for treating aging skin. *J. Drugs Dermatol*, 12, 1389-1394.
- [40] Park, S. J., Ahmad, F., Philp, A., Baar, K., Williams, T., Luo, H., ... & Chung, J. H. (2012). Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell*, 148(3), 421-433.