

Available at www.sciencedirect.com**ScienceDirect**journal homepage: www.elsevier.com/locate/alkona

Artykuł przeglądowy/Review article

Wpływ występujących w piwie związków polifenolowych na organizm – przegląd literatury

Influence of beer polyphenolic compounds on the organism – a review

Aleksandra Kołota^{1*}, Michał Oczkowski², Joanna Gromadzka-Ostrowska²¹ SGGW, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Katedra Dietetyki, Zakład Dietetyki, Warszawa, Polska² SGGW, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Katedra Dietetyki, Zakład Fizjologii Żywnienia, Warszawa, Polska

ARTICLE INFO

Historia artykułu / Article history:

Otrzymano / Submitted: 24.02.2014

Przyjęto do druku / Accepted: 04.07.2014

Keywords:

Beer

Flavonoids

Xanthohumol

Isoxanthohumol

8-prenylningenin

ABSTRACT

The long term health consequences of alcoholic beverage drinking are related primarily to the unfavourable influence of ethyl alcohol on the organism, which contributes to an increased risk of the development of various diseases. It is obvious that the excessive drinking of alcoholic beverages, including beer, has a negative impact on health, but it must be emphasised that compounds of hops are characterised by a multidirectional influence, including a health-related properties. Hop is a valuable source of polyphenolic compounds, which were classified into several structural groups characterised by various biological activities. Studies concerning bioactive substances present in beer, indicate that certain flavonoid compounds derived from hop are characterised by antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-angiogenic or estrogenic properties. Due to these properties, it is important to determine the potential applicability of selected polyphenol compounds. Examination of their effects on the human body, as well as understanding the mechanisms of this influence will allow the development of methods for using these compounds in natural adjuvant treatment. The aim of the study was to characterise the main flavonoids found in beer – xanthohumol, isoxanthohumol and 8-prenylningenin and specify their multidirectional impact on the human body based on the literature.

© 2014, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw.
Production and hosting by Elsevier Urban&Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

STRESZCZENIE

Zdrowotne konsekwencje długotrwałego picia napojów alkoholowych są związane przede wszystkim z niekorzystnym wpływem alkoholu etylowego na organizm, co przyczynia się do zwiększonego ryzyka rozwoju różnych schorzeń. Bezsporny jest fakt, że picie nadmiernych ilości napojów alkoholowych, w tym również piwa, wywiera negatywny wpływ na zdrowie, warto natomiast zwrócić uwagę na występujące w chmielu związki o wielokierunkowym działaniu, gdyż niektóre z nich mogą charakteryzować się właściwościami prozdrowotnymi. Chmiel stanowi cenne źródło związków polifenolowych, które zostały sklasyfikowane w kilka grup strukturalnych o odmiennej aktywności biologicznej. Badania ostatnich lat dotyczące substancji bioaktywnych występujących w piwie sugerują, że niektóre związki flawonoidowe pochodzące z chmielu wykazują m.in. działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe czy estrogenne. Ze względu na te właściwości istotne jest określenie potencjalnych możliwości zastosowania wybranych związków polifenolowych. Dokładne zbadanie ich wpływu na organizm, jak również poznanie mechanizmów tego oddziaływania może być pomocne w opracowaniu sposobów wykorzystania tych związków jako naturalnych środków

Słowa kluczowe:

piwo

flawonoidy

ksanthohumol

izokszanthohumol

8-prenylningenina

* Adres do korespondencji: Zakład Dietetyki, Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159c, 02-766 Warszawa, tel. +48 (22) 593 71 26, fax +48 (22) 593 70 18
Adres e-mail: aleksandra_kolota@sggw.pl (A. Kolota)

Peer review under responsibility of Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw.

wspomagających leczenie. Celem pracy była charakterystyka – na podstawie dostępnego piśmiennictwa – najważniejszych flawonoidów występujących w piwie – ksantohumolu, izoksanthumolu i 8-prenylnaringeniny oraz ich wielokierunkowego oddziaływania na organizm.

© 2014, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw.
Production and hosting by Elsevier Urban&Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Spożywanie nadmiernych ilości alkoholu jest obecnie istotnym problemem o charakterze wieloaspektowym. Zdrowotne następstwa długotrwałego picia napojów alkoholowych wiążą się przede wszystkim z niekorzystnym wpływem alkoholu etylowego na organizm, co przyczynia się do zwiększonego ryzyka rozwoju różnych schorzeń, m.in. nowotworów jamy ustnej, gardła [1], trzustki [2], jelita grubego [3], marskości wątroby [4], ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki [5] czy chorób neurodegeneracyjnych [6]. Osoby nadużywające alkoholu, a także alkoholicy są bardziej podatni na infekcje wirusowe i bakteryjne [7]. Alkohol etylowy wykazuje również działanie teratogenne, które objawia się uszkodzeniami i rozwojem alkoholowego zespołu płodowego (FAS; *Fetal Alcohol Syndrome*) u dzieci kobiet, które w czasie ciąży spożywały alkohol [8]. Rozpowszechnienie nadużywania napojów alkoholowych wśród młodych osób budzi coraz większy niepokój, nie tylko ze względu na aspekt zdrowotny tego zjawiska, ale także jego wymiar społeczny [9]. Badania ankietowe wskazują, że piwo jest najchętniej wybieranym przez polską młodzież napojem alkoholowym [10], również przez dorosłą część naszego społeczeństwa ten napój alkoholowy jest najczęściej spożywany [11]. Bezsporny jest fakt, że picie nadmiernych ilości napojów alkoholowych wywiera negatywny wpływ na zdrowie, warto natomiast zwrócić uwagę na występujące w chmielu związki o wielokierunkowym działaniu, gdyż niektóre z nich mogą charakteryzować się właściwościami prozdrowotnymi. Istotnym surowcem w produkcji piwa jest chmiel, który stanowi źródło różnych związków: fenoli (m.in. kwasów fenolowych), polifenoli (m.in. flawonoidów prenylowanych), kwasów goryczkowych, czy terpenów [12]. O ile sam ekstrakt z chmielu jest obecnie wykorzystywany w lecznictwie jako składnik preparatów, które mają działanie uspokajające, o tyle związki polifenolowe występujące w piwie nie są wykorzystywane na szeroką skalę. Ze względu na ich właściwości istotne jest określenie potencjalnych możliwości zastosowania związków pochodzących z chmielu w terapii różnych schorzeń. Dokładne zbadanie ich wpływu na organizm, jak również poznanie mechanizmów tego oddziaływania umożliwi opracowanie sposobów wykorzystania tych związków jako naturalnych środków wspomagających leczenie m.in. pacjentów onkologicznych.

Dane z literatury wskazują, że niektóre związki flawonoidowe pochodzące z chmielu charakteryzują się m.in. działaniem antyoksydacyjnym [13, 14], przeciwzapalnym [15], przeciwnowotworowym [16] oraz estrogenym [17]. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia, które sugerują, że niektóre niealkoholowe komponenty piwa przypuszczalnie wykazują działanie ochronne. Na przykład krzem poprzez znaczne zmniejszenie wchłaniania glinu z przewodu pokarmowego prawdopodobnie ogranicza jego kumulację w mózgu i w ten sposób obniża działanie neurotoksyczne glinu, co być może stanowi czynnik chroniący przed chorobą Alzheimera [18]. Ponadto krzem i lignany należące do fitoestrogenów mogą korzystnie oddziaływać na metabolizm kości [19]. Natomiast niewykluczone, że pochodzące z chmielu kwasy goryczkowe chronią przed otyłością i cukrzycą typu 2 oraz wpływają na poprawę profilu lipidowego [20]. Inni autorzy antyoksydacyjnym właściwościom związków polifenolowych występujących w piwie przypisują hamowanie progresji miażdżycy w zwierzęcym mode-

lu miażdżycy tętnic [21]. Trzeba jednak podkreślić, że większość badań była prowadzona w warunkach *in vitro*, a otrzymane wyniki nie są jednoznaczne. Nie należy zatem traktować wyników badań jako zachęty do spożywania piwa, zwłaszcza że nie została jeszcze ustalona dawka alkoholu, która byłaby bezpieczna dla zdrowia, jak również są trudne do ustalenia i budzące kontrowersje potencjalne korzyści zdrowotne wynikające z picia alkoholu [22]. Co więcej, w przypadku chorób nowotworowych każda ilość wypijanego alkoholu będzie działała niekorzystnie [23]. Ze względu na właściwości prozdrowotne substancji biologicznie czynnych, występujących w chmielu, istotne jest określenie potencjalnych możliwości zastosowania tych związków w opracowaniu nowych sposobów wspomagania leczenia różnych schorzeń.

Celem niniejszej pracy była charakterystyka, na podstawie dostępnego piśmiennictwa, najważniejszych flawonoidów występujących w piwie – ksantohumolu, izoksanthumolu oraz 8-prenylnaringeniny, a także ich wielokierunkowego oddziaływania na organizm.

Przegląd literatury

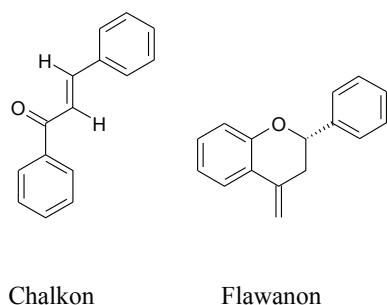
Wartość odżywcza piwa

Wartość odżywcza piwa zależy od takich czynników, jak sposób warzenia czy odmiana zastosowanego chmielu i jęczmienia, co decyduje o jego jakości i klasyfikacji [24]. Skład tego napoju alkoholowego jest bardzo zróżnicowany, przy czym większość rodzajów piwa zawiera około 90–95% wody, pozostałe składniki to: alkohol etylowy (średnio 3–6%), wyższe alkohole, estry, kwasy organiczne, aldehydy, związki zawierające siarkę, diketony wycinalne, węglowodany, polisacharydy, białko, aminokwasy, witaminy, składniki mineralne i związki fenolowe [25].

Istotnym surowcem wykorzystywanym do produkcji piwa – oprócz wody, jęczmienia i drożdży – jest chmiel (*Humulus lupulus L.*), który nadaje mu charakterystyczny smak i orzeźwiający gorycz. Ponadto chmiel stanowi cenne źródło związków polifenolowych [24], podzielonych na kilka grup strukturalnych o odmiennej aktywności biologicznej [26]. Związki polifenolowe obecne w piwie w około 70–80% pochodzą z jęczmienia, a około 20–30% z chmielu, przy czym ich ostateczna zawartość w tym napoju alkoholowym jest zależna od sposobu produkcji oraz użytych surowców [27]. Związki te warunkują m.in. zapach i barwę piwa, a reakcje zachodzące w czasie jego przechowywania powodują zmętnienie, co niekorzystnie wpływa na jego walory sensoryczne i jakość [28]. Ogólna zawartość polifenoli w piwie jest niższa niż w białym lub czerwonym winie [26].

Charakterystyka flawonoidów obecnych w chmielu

Szyszki chmielowe zawierają szereg różnych substancji m.in. flawonoidy zaliczane do związków polifenolowych, kwasy goryczkowe, terpeny [12]. Najliczniejszą grupę stanowią związki polifenolowe, które zostały sklasyfikowane w kilka grup strukturalnych o odmiennej aktywności biologicznej. Wśród związków polifenolowych najważniejszą grupę stanowią flawonoidy prenylowane, mające szkielet poliketydowy z przyłączonymi grupami prenylowymi (jedną lub więcej). Flawonoidy prenylowane obejmują dwie grupy związków: chalkony oraz flawanony [29]. Głównym poli-



Ryc. 1. Wzór strukturalny chalkonu i flawanonu
Fig. 1. The chemical structure of chalcone and flavanone

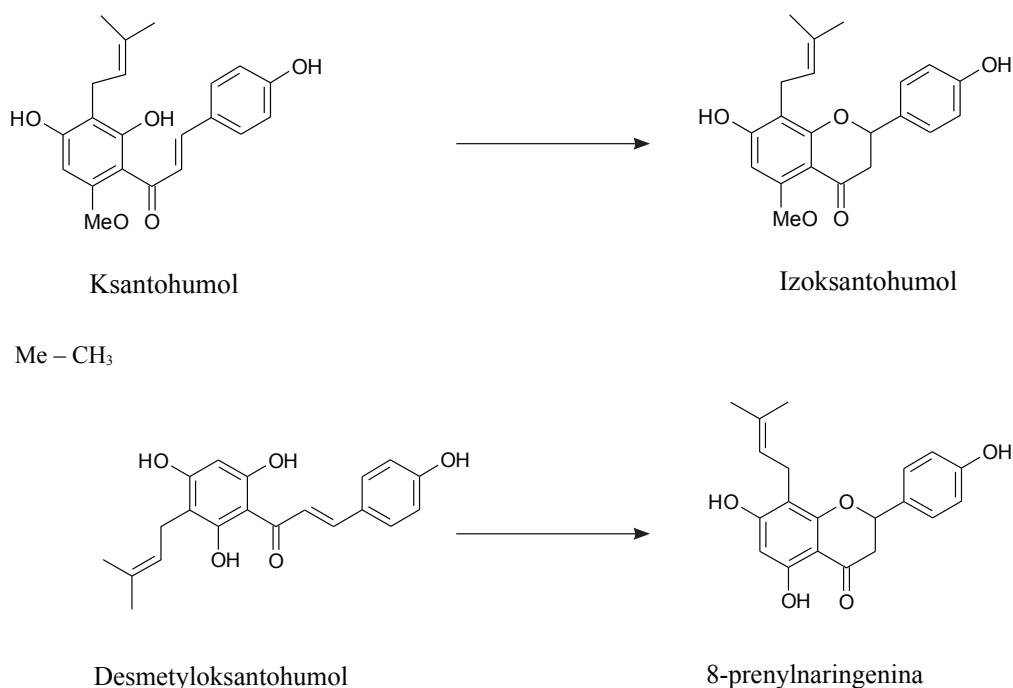
fenolem występującym w chmielu jest ksantohumol, przy czym jego zawartość kształtuje się na poziomie około 0,5% suchej masy [30]. W piwie oprócz ksantohumolu występuje jego pochodna – izoksantohumol oraz 8-prenylnaringenina [31]. Pod względem strukturalnym ksantohumol należy do grupy chalkonów, będących produktami pośrednimi w biosyntezie flawonoidów. Cechą charakterystyczną budowy cząsteczki chalkonu jest otwarty pierścień heterocykliczny, a jego zamknięcie przekształca strukturę chalkonu w strukturę flawanonu (Ryc. 1) [32].

Ksantohumol jest wydzielany przez zlokalizowane w szyszkach chmielu gruczolę włosków wydzielniczych. Oprócz ksantohumolu w chmielu występuje co najmniej 13 innych chalkonów (m.in. desmetyloksantohumol i ksantogalenol), jednakże każdy z nich w stężeniu 10–100-krotnie niższym niż ksantohumol [17]. Według Stevensa i wsp. [33], związek ten stanowi blisko 90% całkowitej ilości flawonoidów prenylowanych obecnych w różnych europejskich odmianach chmielu.

Większość chalkonów ma wolną grupę hydroksylową, dzięki czemu w procesie izomerizacji powstają ich izomeryczne odpowiedniki – flawonony. Ksantohumol oraz desmetyloksantohumol są prekursorami odpowiednio: izoksantohumolu oraz 8-prenylnaringeniny (Ryc. 2) [17]. W trakcie warzenia brzezki ksantohumol jest w dużej mierze przekształcany na drodze termicznej izome-

ryzacji do izoksantohumolu, co powoduje, że ten związek występuje w piwie w znacznych ilościach [34]. W zależności od rodzaju piwa, zawartość izoksantohumolu waha się 40–3440 µg/litr [17], natomiast zawartość 8-prenylnaringeniny i desmetyloksantohumolu w różnych typach piwa kształtuje się odpowiednio: 1–240 µg/litr oraz 43–4000 µg/litr [34].

Przemiany metaboliczne flawonoidów mają miejsce w wątrobie i okrężnicy [35], ale wciąż niewiele jest badań dotyczących absorpcji i biodostępności flawonoidów prenylowanych, zwłaszcza ich wchłaniania i metabolizmu u ludzi [36]. Yilmazer i wsp. [37] badali wchłanianie, przemiany metaboliczne oraz wydalanie ksantohumolu u szczurów. W tym doświadczeniu po podaniu zwierzętom *per os* ksantohumolu (dawka 50 mg/kg masy ciała) w osoczu oraz moczu wykryto głównie mono-glukuronidy, przy czym ich maksymalne stężenie w osoczu odnotowano po 4 godzinach, natomiast w moczu najwyższe stężenie wykazano po 12 godzinach. Zarówno w osoczu, jak i moczu zwierząt wykryto także inne metabolity ksantohumolu utworzone przy udziale cytochromu P450, ale ich stężenie było znacząco niższe niż glukuronidów. W moczu szczurów wykryto także znikome ilości ksantohumolu w niezmienionej postaci (0,2% dawki podanej zwierzętom *per os*) [37]. Powyższe wyniki wskazują na bardzo niską biodostępność ksantohumolu, jest to niewielki odsetek podanej dawki, która w formie niezmienionej ulega wchłonięciu w przewodzie pokarmowym, co według Stevensa i Page'a [17] sugeruje intensywną przemianę mikrobiologiczną tego związku w jelitach. Choć w doświadczeniu Nookandeh i wsp. [38] po podaniu szczurom wyizolowanego z chmielu ksantohumolu w dawce 1000 mg/kg masy ciała, w kale wykryto 22 metabolity tego związku, m.in. izoksantohumol i jego analogi, to jednak prawie 90% wszystkich wykrytych w kale flawonoidów stanowił ksantohumol w niezmienionej formie. Należy podkreślić, że w literaturze jest bardzo mało danych dotyczących przemian mikrobiologicznych ksantohumolu, zatem trudno w sposób jednoznaczny określić dokładny szlak tych przemian. W doświadczeniu Avuli i wsp. [39] choć po podaniu szczurom *per os* ekstraktu z chmielu nie odnotowano w osoczu zwierząt niezwiązanego ksantohumolu, to najnowsze badania wskazują, że związek ten



Ryc. 2. Przemiany ksantohumolu do izoksantohumolu i desmetyloksantohumolu do 8-prenylnaringeniny
Fig. 2. The conversion of xanthohumol to isoxanthohumol and desmethylxanthohumol to 8-prenylnaringenin

może akumulować się w wątrobie oraz gruczołe sutkowemu [40]. Na bardzo małą biodostępność polifenoli zwracają uwagę także Scalbert i wsp. [41]. Według nich jest to związane z różnorodną strukturą chemiczną tych związków, jednakże szlak przemian metabolicznych jest wspólny. Przed absorpcją, polifenole są hydrolizowane przez enzymy przewodu pokarmowego, następnie w błonie śluzowej jelita i w tkankach podlegają reakcjom sprzężania – metylacji, glukuronidacji i sulfatacji, co powoduje, że w osoczu w postaci niesprężonej praktycznie nie występują. Jednocześnie dzięki tym reakcjom ułatwione jest ich wydalanie, jak również ograniczone potencjalne działanie toksyczne.

W doświadczeniu *in vitro* przeprowadzonym przez Nicolicia i wsp. [42] wykryto, że w mikrosomach ludzkiej wątroby 8-prenylnaringenina ulega oksydacyjnej biotransformacji, w wyniku której powstają metabolity, m.in. o strukturze flawanonów. Jak już wspomniano, prekursorem 8-prenylnaringeniny jest izoksantohumol, który w wątrobie ulega przekształceniu za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P450 [43]. Wykazano, że 8-prenylnaringenina jest inhibitorem cytochromu P450, zwłaszcza izoformy CYP1A2, odgrywającej istotną rolę w powstawaniu tego flawonoidu [44]. Poziom 8-prenylnaringeniny w piwie jest niewielki, dlatego dotychczas sądzono, że nie ma ona istotnego wpływu na organizm człowieka. Jednak badania Possemiersa i wsp. [45] wykazały, że izoksantohumol obecny w piwie może być przekształcany do 8-prenylnaringeniny przy udziale bakterii jelitowych, a większość tych przemian (do 80%) zachodzi w dystalnej części okrężnicy. Wyniki sugerują zatem, że przemiany metaboliczne związków polifenolowych piwa są ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność i działanie tych związków w organizmie, natomiast spożywanie umiarkowanych ilości piwa może powodować wzrost poziomu tego związku we krwi do wartości wywołujących aktywność biologiczną. Jednak nie należy traktować wyników tego doświadczenia jako zachęty do spożywania nawet umiarkowanych ilości piwa, natomiast warto zwrócić uwagę na potencjalne możliwości zastosowania aktywnych biologicznie metabolitów związków polifenolowych pochodzących z chmielu w profilaktyce bądź terapii różnych schorzeń.

Działanie antyoksydacyjne

W wyniku naturalnych procesów metabolicznych zachodzących w organizmie oraz w efekcie narażenia na czynniki egzogenne, m.in. dym tytoniowy, pestycydy, leki, alkohol, powstają reaktywne formy tlenu (RFT) [46], które uszkadzają rozmaite struktury komórkowe, np. białka, lipidy, co prowadzi do zaburzeń w ich funkcjonowaniu [47]. W stanie równowagi ustrojowej proporcje między produkcją a degradacją wolnych rodników są zachowane, natomiast produkcja nadmiernych ilości RFT w toku przemian metabolicznych alkoholu etylowego może prowadzić do zachwiania tej równowagi, a tym samym do powstania zjawiska stresu oksydacyjnego [48]. W obronie przed wolnymi rodnikami biorą udział substancje o charakterze przeciwutleniającym, zarówno enzymy komórkowe, np. katalaza, dyzmutaza ponadtlenkowa, jak i związki nieenzymatyczne, np. witamina C, witamina E [47]. Ich działanie polega na neutralizowaniu reaktywnych form tlenu i wolnych rodników, chelatowaniu metali przejściowych (miedzi i żelaza), co zapobiega powstawaniu w komórkach rodnika hydroksylowego, ochronie drobnocząsteczkowych antyoksydantów przed utlenianiem, a także na hamowaniu oksydacji lipoprotein [49, 28]. W piwie występują enzymy antyoksydacyjne (np. katalaza, dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza glutationowa) [50] oraz szereg związków nieenzymatycznych o działaniu przeciwutleniającym, głównie związki fenolowe, a mianowicie kwasy fenolowe, glikozydy flawonowe i pochodne flawan-3-olu [51]. W zależności od odmiany, sposobu uprawy oraz warunków suszenia i magazynowania chmielu, zawiera on ogółem około 2–8% polifenoli [52]. Tym samym, zawartość związków polifenolowych

w piwie jest zależna od jego rodzaju. Potwierdzają to badania Śledzińskiego i wsp. [51], w których wykazano, że zawartość flawonoidów oraz właściwości przeciwrodnikowe roztworów piwa w głównej mierze zależą od ich pochodzenia. Ponadto, zawartość związków fenolowych w wodnych roztworach różnych rodzajów piwa, dostępnych na polskim rynku, korelowała z ich aktywnością przeciwrodnikową. Vinson i wsp. [53] przeciwutleniającym właściwościom polifenoli piwa przypisali ich działanie chroniące przed progresją miażdżycy. Badacze wykazali na zwierzęcym modelu miażdżycy, że spożywanie zarówno jasnego, jak i ciemnego piwa (rozcieńczonego dwukrotnie) znacząco zmniejszyło stężenie cholesterolu i triglicerydów, a mechanizm tego działania *in vivo* polegał na hamowaniu utleniania lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Natomiast przy większym rozcieńczeniu (10-krotnym) tylko piwo ciemne hamowało rozwój miażdżycy.

Spśród flawonoidów prenylowanych, występujących w piwie, właściwościami antyoksydacyjnymi charakteryzuje się ksantohumol, który wykazuje sześciokrotnie silniejsze oddziaływanie antyoksydacyjne niż związki przeciwutleniające, znajdujące się w owocach cytrusowych (Tab. I) [44]. Negrão i wsp. [54] zaobserwowali w swoim doświadczeniu, że ksantohumol zmniejsza stres oksydacyjny poprzez zwiększanie stosunku zredukowanej formy glutationu do jego postaci utlenionej. Stosunek stężeń obu tych form stanowi wskaźnik równowagi oksydoredukcyjnej środowiska komórkowego [55]. Zasadniczą funkcją glutationu jest utrzymywanie grup tiolowych białek w stanie zredukowanym, zapewniającym im aktywność funkcjonalną [56]. Należy podkreślić, że choć ksantohumol charakteryzuje się działaniem antyutleniającym to długotrwałe narażenie na etanol, niezależnie od rodzaju spożywanego napoju alkoholowego, powoduje obniżenie zdolności komórek do redukcji jego utlenionej formy. Przyczynia się to do nagromadzenia w cytozolu formy utlenionej, która jest usuwana z komórki lub reaguje z grupami tiolowymi białek, prowadząc do obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia glutationu. Konsekwencją są oksydacyjne uszkodzenia zarówno hepatocytów, jak i całej wątroby [57].

Dotychczas uważano, że antyoksydacyjne oddziaływanie polifenoli jest związane ze zmniejszeniem produkcji RFT, których nadmierne ilości prowadzą do powstawania stresu oksydacyjnego [58]. Należy jednak podkreślić, że mechanizm tego działania *in vivo* jest dużo bardziej złożony, gdyż według Tosetti i wsp. [59] związki polifenolowe przy niskim stężeniu mogą działać prooksydacyjnie i w ten sposób przygotowywać komórki do odpowiedniego reagowania w warunkach silnego stresu oksydacyjnego.

Działanie przeciwnowotworowe

W warunkach *in vitro* ksantohumol, izoksantohumol i 8-prenylnaringenina wykazują aktywność hamującą kancerogenezę (Tab. I). Stwierdzono bowiem, że hamują one prokancerogenną aktywność amin heterocyklicznych, a mechanizm tego działania związany jest z inhibicją cytochromu P450, a szczególnie izoformy CYP1A2. Jednakże w badaniach *in vivo* podobnego efektu nie odnotowano [60]. Ze względu na to, że dowody na chemoprotekcyjne właściwości ksantohumolu są ograniczone do wyników uzyskanych w doświadczeniach *in vitro*, Ferk i wsp. [61] postanowili zbadać wpływ ksantohumolu na powstawanie 2-amino-3-metylo-3H-imidazo[4,5-f]chinoliny [IQ] indukującej rozwój przednowotworowych ognisk w wątrobie i okrężnicy szczurów. Dodatkowo badano jego wpływ na uszkodzenia DNA wywołane IQ w kolonocytych i hepatocytach. Aminy heterocykliczne, do których należy 2-amino-3-metylo-3H-imidazo(4,5-f)chinolina, przyczyniają się do powstawania różnych nowotworów, w szczególności zaś nowotworu okrężnicy [62]. Wyniki doświadczenia Ferk i wsp. [63] wskazują, że ksantohumol chroni przed nowotworami oraz uszkodzeniami DNA związanymi z aktywnością amin heterocyklicznych.

W doświadczeniu przeprowadzonym na mysich komórkach

Tabela I
Aktywność biologiczna wybranych związków występujących w piwie
Table I
The biological activity of the selected beer compounds

Grupa związków/Group of compounds	Przykład/Example	Aktywność biologiczna/Biological activity
KWASY GORYCZKOWE/ HOP BITTER ACIDS	Humulon	Antyoksydacyjne/Antioxidative Przeciwzapalne/Anti-inflammatory
	Lupulon	Antyoksydacyjne/Antioxidative Antybakteryjne/Antibacterial Przeciwzapalne/Anti-inflammatory
ZWIĄZKI FENOLOWE/ PHENOLIC COMPOUNDS	Kwasy fenolowe/Phenolic acids	
	Kwas chlorogenowy	Antyoksydacyjne/Antioxidative
	Pochodne flawan-3-olu/Flavan-3-ol derivatives	
	Katechina	Antyoksydacyjne/Antioxidative
ZWIĄZKI POLIFENOLOWE/ POLYPHENOLIC COMPOUNDS	Glikozydy flawonowe/Flavanone glycosides	
	Kwercetyna	Antyoksydacyjne/Antioxidative
	Flawonoidy prenylowane/Prenylflavonoids	
	Chalkony/Chalcones	
Ksantohumul	Antyoksydacyjne/Antioxidative Przeciwzapalne/Anti-inflammatory Przeciwnowotworowe/Anticancer Antyangiogeniczne/Antiangiogenic Antybakteryjne/Antibacterial	
	Izoksantohumul	Przeciwzapalne/Anti-inflammatory Przeciwnowotworowe/Anticancer Antyangiogeniczne/Antiangiogenic
8-prenylnaringenina	Flawanony/Flavanones	
	Przeciwnowotworowe/Anticancer Przeciwzapalne/Anti-inflammatory Estrogenne/Estrogenic	

Na podstawie [12, 14, 44, 51, 53, 86, 89, 91]

rakowych ksantohumul oraz izoksantohumul indukowały aktywność reduktazy chininowej – enzymu związanego z detoksykacją m.in. związków kancerogennych [64]. Wykazano również silne antyproliferacyjne działanie ksantohumolu i izoksantohumolu w doświadczeniu na ludzkich liniach komórek rakowych gruczołu sutkowego, okrężnicy oraz jajnika [65]. W doświadczeniu Monteiro i wsp. [66] zaobserwowano w warunkach *in vitro* zahamowanie proliferacji komórek raka piersi w zależności od dawki zastosowanego ksantohumolu. Według Gerhäuser i wsp. [67] działanie przeciwnowotworowe ksantohumolu dotyczy zarówno fazy inicjacji, promocji, jak i progresji karcynogenezy. Ksantohumul silnie moduluje aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie kancerogenów i detoksykacji. Działanie przeciwnowotworowe ksantohumolu jest związane również z jego właściwościami antyoksydacyjnymi – z neutralizacją reaktywnych form tlenu, w tym grup hydroksylowych, rodników nadtlenkowych, anionorodnika ponadtlenkowego oraz produkcji tlenu azotu [67]. Należy jednak podkreślić, że dokładne mechanizmy tego działania nie zostały jeszcze poznane.

Najnowsze wyniki badań, prowadzonych z wykorzystaniem linii komórkowych jako modelu powstawania nowotworu jelita grubego wskazują, że również izoksantohumul i jego metabolit – 8-prenylnaringenina działają przeciwnowotworowo w kluczowych etapach powstawania tego nowotworu [68]. Co ciekawe, w przypadku 8-prenylnaringeniny efekt antygenotoksyczny odnotowano przy zastosowaniu zarówno niskich, jak i wysokich stężeń (5–40 μM). Izoksantohumul w niskich dawkach ($\leq 25 \mu\text{M}$) wykazywał natomiast aktywność antygenotoksyczną, jednakże wyższe jego dawki wywierały działanie genotoksyczne [68]. Inni autorzy zwracają uwagę, że ksantohumul oraz jego utleniona pochodna – ksantourenol, mogą być przydatne jako środki chemoprewencyjne łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz nowotworu [69]. W tym doświadczeniu, w obu zastosowanych liniach komórek: przerostu prostaty oraz nowotworu prostaty, w wyniku działania ksanto-

humolu i produktu jego utleniania zaobserwowano zmniejszenie żywotności tych komórek w zależności od dawki (2,5–20 μM), jak również od zmiany cyklu komórkowego.

Ksantohumul, poprzez znaczne zmniejszenie proliferacji oraz aktywację kaskady kaspaz w ludzkich komórkach raka okrężnicy, wykazuje nie tylko działanie antyproliferacyjne, ale i apoptotyczne [70].

Warto zwrócić uwagę, że cytowane powyżej badania odnoszące się do właściwości przeciwnowotworowych związków polifenolowych, pochodzących z chmielu, prowadzone były głównie w warunkach *in vitro* lub na modelach zwierzęcych. Należy podkreślić, że wykazanie przeciwnowotworowego działania związków aktywnie biologicznych pochodzących z chmielu nie oznacza, że takie działanie będzie dotyczyło również piwa. Uzyskane przez badaczy wyniki stwarzają jednak szansę na zastosowanie wybranych polifenoli jako elementu w terapii pacjentów onkologicznych.

Działanie przeciwzapalne

Przeciwzapalnymi i antyangiogenicznymi właściwościami charakteryzują się ksantohumul i izoksantohumul (Tab. I) [14]. U podstaw tego działania leżą mechanizmy molekularne, obejmujące przede wszystkim hamowanie aktywności cyklooksigenazy (COX) i lipooksigenazy (LOX) [71]. Cyklooksigenaza jest kluczowym enzymem uczestniczącym w syntezie prostanoidów, np. prostaglandyn, które powstają w toku przemian kwasu arachidonowego [72]. Synteza tego enzymu zwiększa się m.in. w stanach zapalnych oraz chorobach nowotworowych i zwyrodnieniowych [73]. Według Gerhäuser i wsp. [67] hamujące działanie na COX wykazuje głównie ksantohumul oraz, w mniejszym zakresie, izoksantohumul. Oprócz hamowania aktywności COX i LOX istotnym mechanizmem jest również hamowanie czynnika jądrowego NF- κB [74] i syntazy tlenu azotu (iNOS) [75]. Ekspresja indukowalnej syntazy tlenu azotu następuje w wyniku działania produktów bakteryj-

nych, np. lipopolisacharydu (LPS) oraz cytokin prozapalnych, np. TNF- α [76]. LPS stanowi jeden z głównych składników zewnętrznej błony komórkowej osłonki bakterii Gram-ujemnych, który aktywuje makrofagi. Prowadzi to do wytwarzania zarówno bioaktywnych lipidów, pełniących funkcje wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych przekaźników [77], jak i reaktywnych form tlenu, a także wytwarzania i uwalniania mediatorów komórkowych, m.in. prostaglandyn, cytokin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) [78, 12]. Należy podkreślić, że niewielkie nagromadzenie LPS wpływa korzystnie, bowiem indukuje odporność na zakażenie [79] i działa nekrotycznie na tkanekę nowotworową [80]. Jednakże nadmierne i niekontrolowane wytwarzanie mediatorów stanu zapalnego wywołane przez LPS jest szkodliwe i może prowadzić do stanów zagrażających życiu, takich jak wstrząs septyczny [13]. W doświadczeniu Cho i wsp. [13] badano wpływ ksantohumolu na wytwarzanie mediatorów stanu zapalnego, jak również na wzajemne oddziaływanie dwóch ważnych szlaków sygnałowych aktywacji makrofagów przez LPS lub interferon- γ (IFN- γ). Ten ostatni odgrywa kluczową rolę jako mediator odpowiedzi immunologicznej [81]. Cho i wsp. [13] wykazali, że ksantohumol zmniejsza produkcję mediatorów stanu zapalnego (m.in. TNF- α) poprzez hamowanie aktywności czynników transkrypcyjnych: NF- κ B przy aktywacji lipopolisacharydem oraz STAT-1 α i IRF-1 przy aktywacji IFN- γ . Badacze podkreślają, że w przypadku aktywacji makrofagów przez IFN- γ , ksantohumol może wykazywać nieznaną dotychczas aktywność biologiczną, która prowadzi do zmiany odpowiedzi immunologicznej. Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że makrofagi odgrywają istotną rolę w patogenezie wielu chorób o podłożu zapalnym, a eksperyment wykazał, że ksantohumol hamuje aktywację makrofagów, autorzy sugerują możliwość potencjalnego terapeutycznego zastosowania tego związku w chorobach przebiegających ze stanem zapalnym i/lub chorobach autoimmunizacyjnych [13].

Inne doświadczenie wskazuje na ochronne działanie ksantohumolu w modelu toksycznego uszkodzenia wątroby, co ma związek z jego zdolnością do blokowania zarówno procesów zapalnych w wątrobie, jak i aktywacji komórek gwiaździstych oraz częściowo ze zmniejszeniem aktywności NF- κ B [82]. Aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF- κ B jest związana m.in. z kontrolą procesów apoptozy oraz różnicowaniem i migracją komórek. Aktywacja NF- κ B w komórkach nowotworowych przez chemioterapię może osłabić skuteczność indukowania śmierci komórkowej [83]. Wyniki badania Dorna i wsp. [82] sugerują ponadto możliwość potencjalnego zastosowania ksantohumolu w zapobieganiu lub łagodzeniu zwłóknienia wątroby.

Ze względu na właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne polifenoli piwa, zbadanie jego potencjalnych właściwości immunomodulacyjnych stało się w ostatnich latach przedmiotem badań naukowców. W badaniu Romeo i wsp. [84] przeprowadzonym u zdrowych osób, które przez 30 dni spożywały piwo (kobiety 330 ml/dzień, mężczyźni 660 ml/dzień), odnotowano obniżenie stosunku IFN- γ do IL-10 w obu grupach, co według autorów sugeruje immunomodulujące działanie piwa w populacji zdrowych, dorosłych osób. W odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego aktywowane limfocyty T uwalniają IFN- γ , który stymuluje makrofagi i komórki dendrytyczne do syntezy neopteryny, TNF- α oraz wolnych rodników ponadtlenkowych. Wzrost stężenia neopteryny jest obserwowany w infekcjach wirusowych, zakażeniach bakteriami i pasożytami, ponadto neopteryna może stanowić istotny parametr immunodiagnostyczny w chorobach autoimmunizacyjnych, nowotworach, po transplantacji narządów oraz przy monitorowaniu terapii immunomodulującej [85]. Badanie *in vitro* wykonane przez Winkler i wsp. [86], w którym zaobserwowano, że zarówno piwo jasne pszeniczne (zawartość etanolu 2–5,5%), jak i piwo bezalkoholowe znacząco zmniejszyły produkcję neopteryny w ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej, wskazuje na korzystne działanie niealkoholowych komponentów

piwa. Autorzy tego doświadczenia przypuszczają, że przeciwzapalne działanie polega na zakłóceniu kaskady cytokin o charakterze prozapalnym, a za uzyskany w doświadczeniu efekt prawdopodobnie odpowiadają kwasy goryczkowe pochodzące z chmielu (np. humulony) [86]. Z kolei badanie Scherra i wsp. [87] sugeruje, że pszeniczne piwo bezalkoholowe, bogate w polifenole, korzystnie działa na układ odpornościowy osób podejmujących duży wysiłek fizyczny. W doświadczeniu tym wzięli udział biegacze, którzy zazwyczaj po ukończeniu maratonu często zapadali na choroby górnych dróg oddechowych. Badanie wykazało, że sportowcy pijący pszeniczne piwo bezalkoholowe byli trzykrotnie mniej podatni na infekcje po ukończeniu forsownego biegu, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Doświadczenie to pokazuje, że związki polifenolowe występujące w chmielu mają korzystne oddziaływanie i, co bardzo istotne, nie jest konieczne stosowanie ich wraz z alkoholem. Tym samym możliwe jest także praktyczne wykorzystanie wyizolowanych z chmielu ekstraktów, zawierających substancje biologicznie aktywne.

Właściwościami przeciwzapalnymi charakteryzuje się również 8-prenylnaringenina (Tab. I). Jak wykazało doświadczenie przeprowadzone przez Paoletti i wsp. [88], w aktywowanych lipopolisacharydem mysich makrofagach związek ten (przez mechanizmy obejmujące m.in. hamowanie NF- κ B) skutecznie zahamował ekspresję genów TNF- α , iNOS i cyklooksygenazy (COX-2) oraz uwalnianie mediatorów stanu zapalnego (TNF- α , tlenku azotu i prostaglandyn). Natomiast Negrão i wsp. [14] wykazali, że 8-prenylnaringenina działa antagonistycznie do ksantohumolu i izoksantohumolu, gdyż stymuluje proces angiogenezy. Powstawanie naczyń krwionośnych jest podstawowym procesem niezbędnym do rozwoju organizmu, a jednocześnie odgrywa istotną rolę w patogenezie różnych chorób, w tym choroby nowotworowej [89]. Zatem stymulowanie procesu angiogenezy może także stwarzać ryzyko przyspieszenia wzrostu nowotworów. Negrão i wsp. [14] zaobserwowali w swoim doświadczeniu, że w warunkach *in vitro* 8-prenylnaringenina pobudza komórki śródbłonna i mięśni gładkich naczyń krwionośnych do wzrostu i migracji oraz stymuluje tworzenie nowych naczyń, podczas gdy ksantohumol i izoksantohumol hamowały ten proces oraz działały przeciwzapalnie. Autorzy podkreślają, że modulacja proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich ma szczególne znaczenie ze względu na udział tych komórek w wielu procesach patologicznych. Według badaczy ksantohumol i izoksantohumol, które ograniczały tworzenie naczyń krwionośnych oraz hamowały aktywność enzymatyczną makrofagów w surowicy, mogą znaleźć zastosowanie w terapii stanów zapalnych oraz procesach patologicznych związanych z angiogenezą [14].

Działanie estrogenne

Niektóre związki polifenolowe pochodzenia roślinnego, obecne w soi, czerwonej koniczynie, siemieniu lnianym i chmielu, określane są jako fitoestrogeny, ponieważ działają analogicznie jak główny estrogen większości gatunków ssaków, w tym człowieka – 17 β -estradiol [90]. Silną aktywność estrogenną wykazuje obecna w chmielu 8-prenylnaringenina, która działa jak agonista receptora estrogenowego (Tab. I) [91]. Dwa izomery optyczne 8-prenylnaringeniny: prawoskrętny (o konfiguracji R) i lewoskrętny (o konfiguracji S) mają zdolność wiązania receptora estrogenowego typu α i β , przy czym zmiana pozycji grupy prenylowanej powoduje utratę tej aktywności [92]. Dzięki właściwościom estrogenowym 8-prenylnaringenina znajduje zastosowanie w leczeniu m.in. dolegliwości związanych z menopauzą [93]. Wykazano również, że działa ona silniej niż występujące w soi genisteina i daidzeina [94]. Według Milligana i wsp. [94], 8-prenylnaringenina w warunkach *in vivo* indukuje typowy dla działania estrogennego mitotyczny podział komórek nabłonka pochwy u owariotomi-

zowanych myszy, którym podawano ekstrakt z chmielu zawierający ten fitoestrogen. Należy jednocześnie podkreślić, że wyniki uzyskane w modelu zwierzęcym trudno ekstrapolować na ludzi, bowiem zastosowana w cytowanym doświadczeniu dawka 8-prenylaringeniny przekraczała około 500 razy ilość potencjalnie występującą w piwie. Niemniej powyższe badanie potwierdza, że 8-prenylaringenina wykazuje najsilniejsze działanie estrogenne spośród wszystkich znanych obecnie fitoestrogenów.

Syntetyczne estrogeny znalazły zastosowanie w zapobieganiu i łagodzeniu symptomów menopauzy, a także w leczeniu osteoporozy, jednakże niekorzystnym efektem ubocznym takiej terapii jest powstawanie zmian nowotworowych, m.in. rozwój nowotworu piersi [90]. Badania Russo i wsp. [95], przeprowadzone w warunkach *in vitro*, wskazują na rakotwórcze działanie 17 β -estradiolu, potwierdzając tezę, że hormon ten może inicjować powstawanie raka piersi u kobiet, aczkolwiek nadal mechanizm tego działania nie jest w pełni wyjaśniony. Wyniki badań uzyskane przez Monteiro i wsp. [96] sugerują, że w warunkach *in vitro* ksantohumol, izoksantohumol oraz 8-prenylaringenina zmniejszają proliferację i indukują apoptozę linii komórkowych raka sutka. Ponadto, związki te mogą hamować aktywność aromatazy, a tym samym ograniczać syntezę estrogenów. Podobnie, w badaniach *in vitro* przeprowadzonych przez Monteiro i wsp. [97], na linii komórek rakowych pochodzących z nabłonika kosmówkowego zaobserwowano zmniejszenie aktywności aromatazy pod wpływem ksantohumolu. Aromataza jest kluczowym enzymem uczestniczącym w biosyntezie estrogenów [98], zatem hamowanie aktywności tego enzymu przez fitoestrogeny występujące w piwie może mieć wymierne korzyści zdrowotne, m.in. poprzez ograniczenie ryzyka rozwoju nowotworów hormonozależnych, np. gruczołu sutkowego [99] czy ochronne działanie na układ krążenia poprzez wpływ na śródbłonek naczyń [88].

Podsumowanie

Liczne badania wskazują na korzystne oddziaływanie obecnych w piwie, a pochodzących z chmielu, związków polifenolowych, które charakteryzują się m.in. właściwościami antyoksydacyjnymi, przeciwzapalnymi czy przeciwnowotworowymi. Należy podkreślić, że większość danych z literatury pochodzi z badań prowadzonych na modelach zwierzęcych lub w warunkach *in vitro*, a uzyskane przez badaczy wyniki nie są jednoznaczne. Szerokie spektrum działania biologicznego związków pochodzących z chmielu uzasadnia zainteresowanie naukowców określeniem potencjalnych możliwości ich wykorzystania jako naturalnych składników stosowanych pomocniczo w terapii różnych schorzeń. Jednocześnie nie należy pozytywnych wyników badań dotyczących związków polifenolowych odnosić do piwa, korzystne działanie tych związków może być bowiem niwelowane przez wpływ alkoholu etylowego. Ponadto, nie istnieje dawka alkoholu, która byłaby bezpieczna dla zdrowia, gdyż spożywanie nawet niewielkich ilości alkoholu może mieć poważne konsekwencje zdrowotne, a regularne jego spożywanie prowadzi do uzależnienia. Niemniej dokładne zbadanie wpływu związków obecnych w chmielu na organizm, jak również poznanie mechanizmów tego oddziaływania, stwarza szansę na opracowanie nowych sposobów skutecznego wykorzystania tych związków jako naturalnych środków korzystnie wpływających na organizm.

Wkład pracy autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to order

Nie występują zjawiska *ghostwriting* i *guest authorship*/No *ghostwriting* and *guest authorship* declared.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Nie występuje/None declared

Finansowanie/Financial support

Nie występuje/None declared

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej odnoszącymi się do badań z udziałem ludzi, dyrektywami EU dotyczącymi ochrony zwierząt używanych do celów naukowych, ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych oraz z zasadami etycznymi określonymi w Porozumieniu z Farmington w 1997 roku.

The work described in this article has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects; EU Directive (210/63/EU) on protection of animals use of scientific purposes; Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals; the ethical principles defined in the Farmington Consensus of 1997.

Piśmiennictwo/References

- [1] Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al (2010) A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncology*, 46, 7, 497-503.
- [2] Gupta S, Wang F, Holly EA, Bracci PM (2010) Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes and Control*, 21, 7, 1047-1059.
- [3] Bongaerts BW, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AF, Weijenberg MP (2008) Alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer at specific subsites. *International Journal of Cancer*, 123, 10, 2411-2417.
- [4] Frazier TH (2011) Treatment of alcoholic liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 4, 1, 63-81.
- [5] Apte MV, Wilson JS, Korsten MA (1997) Alcohol-related pancreatic damage: mechanisms and treatment. *Alcohol Health & Research World*, 21, 1, 13-20.
- [6] Eriksson AK, Löfving S, Callaghan RC, Allebeck P (2013) Alcohol use disorders and risk of Parkinson's disease: findings from a Swedish national cohort study 1972-2008. *BMC Neurology*, 13, 190. doi: 10.1186/1471-2377-13-190.
- [7] Jankowski MM, Ignatowska-Jankowska B, Kumański K, Witek B, Świergiel AH (2013) Wpływ alkoholu na układ odpornościowy – przegląd badań. *Alkoholizm i Narkomania*, 26, 1, 37-53.
- [8] Czech E, Hartleb M (2004) Poalkoholowe uszkodzenia płodu jako niedoceniana przyczyna wad rozwojowych i zaburzeń neurobehavioralnych u dzieci. *Alkoholizm i Narkomania*, 17, 1-2, 9-20.
- [9] Sadowska-Mazuryk J, Tomczuk-Ismer A, Jakubczyk A, Wojnar M (2013) Picie alkoholu przez młodzież w kontekście okresu dojrzewania. *Alkoholizm i Narkomania*, 26, 2, 167-185.
- [10] European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD) (2012) *The 2011 ESPAD Report Substance Use Among Students in 36 European Countries*. Stockholm.
- [11] Centrum Badań Opinii Społecznej (CBOS) (2010) *Komunikat z badań. Postawy wobec alkoholu*. Fundacja Centrum Badań Opinii Społecznej, Warszawa 2010.
- [12] Mielczarek M, Kołodziejczyk J, Olas B (2010) Właściwości lecznicze chmielu zwyczajnego (*Humulus lupulus* L.). *Postępy Fitoterapii*, 4, 205-210.
- [13] Cho YC, Kim HJ, Kim YJ, Lee KY, Choi HJ, Lee IS, Kang BY (2008) Differential anti-inflammatory pathway by xanthohumol in IFN-gamma and LPS-activated macrophages. *International Immunopharmacology*, 8, 4, 567-573.
- [14] Negrão R, Costa R, Duarte D, Gomes TT, Mendanha M, Moura L, et al (2010) Angiogenesis and inflammation signaling are targets of beer polyphenols on vascular cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 111, 1270-1279.
- [15] Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, et al (2004) Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *European Heart Journal*, 25, 2092-2100.
- [16] Goto K, Asai T, Hara S, Namatame I, Tomoda H, Ikemoto M, Oku N (2005) Enhanced antitumor activity of xanthohumol, a diacylglycerol acyltransferase inhibitor, under hypoxia. *Cancer Letters*, 219, 2, 215-222.
- [17] Stevens JF, Page JE (2004) Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: To your good health. *Phytochemistry*, 65, 1317-1330.
- [18] Gonzalez-Muñoz MJ, Peña A, Meseguer I (2008) Role of beer as a possible protective factor in preventing Alzheimer's disease. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 49-56.
- [19] Curiel DM, Eslava TA (2012) Action of beer on the bone. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 4, 2, 83-87.

- [20] Kondo K (2004) Beer and health: preventive effects of beer components on lifestyle-related diseases. *Biofactors*, 22, 1-4, 303-310.
- [21] Vinson JA, Mandarano M, Hirst M, Trevithick JR, Bose P (2003) Phenol antioxidant quantity and quality in foods: Beers and the effect of two types on beer on animal model of atherosclerosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 18, 5528-5533.
- [22] Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, Boeving H, Schütze M, Drogan D, et al (2013) The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *International Journal of Epidemiology*, 42, 6, 1772-1790.
- [23] Rehm J, Shield K (2014) Alcohol consumption. W: Stewart BW, Wild CB (red.) *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- [24] Gerhäuser C (2005) Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *European Journal of Cancer*, 41, 1941-1954.
- [25] Bamforth CW (2004) *Beer: health and nutrition*. Blackwell: Oxford.
- [26] Gorinstein S, Caspi A, Zemser M, Trakhtenberg S (2000) Comparative contents of some phenolics in beer, red and white wines. *Nutrition Research*, 20, 131-139.
- [27] Vanderhaegen B, Neven H, Verachtert H, Derdelinckx G (2006) The chemistry of beer aging – a critical review. *Food Chemistry*, 95, 357-381.
- [28] Aron PM, Shellhammer TH (2010) A discussion of polyphenols in beer physical and flavour stability. *Journal of the Institute of Brewing*, 116, 4, 369-380.
- [29] Gołąbczak J, Gendaszewska-Darmach E (2010) Ksantohumoli i inne prenyloflawonoidy szyszek chmielu – aspekty biologiczne i technologiczne. *Biotechnologia*, 88, 82-96.
- [30] Stevens JF, Taylor AW, Deinzer ML (1999) Quantitative analysis of xanthohumol and related prenylflavonoids in hops and beer by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 832, 97-107.
- [31] Stevens JF, Miranda CL, Buhler DR, Deinzer ML (1998) Chemistry and biology of hop flavonoids. *Journal of the American Society of Brewing Chemists*, 56, 136-145.
- [32] Poblócka-Olech L, Krauze-Baranowska M (2007) Aktywność farmakologiczna chłonnów. *Postępy Fitoterapii*, 4, 194-201.
- [33] Stevens JF, Iwancic M, Hsu VL, Deinzer ML (1997) Prenylflavonoids from *Humulus lupulus*. *Phytochemistry*, 44, 1575-1585.
- [34] Stevens JF, Taylor AW, Clawson JE, Deinzer ML (1999) Fate of xanthohumol and related prenylflavonoids from hops to beer. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47, 6, 2421-2428.
- [35] Hollman PC, Katan MB (1998) Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man. *Archives of Toxicology Supplement*, 20, 237-248.
- [36] Karakaya S (2004) Bioavailability of phenolic compounds. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44, 6, 453-464.
- [37] Yilmazer M, Stevens JF, Deinzer ML, Buhler DR (2001) In vitro biotransformation of xanthohumol, a flavonoid from hops (*Humulus lupulus*), by rat liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 29, 223-231.
- [38] Nookandeh A, Frank N, Steiner F, Ellinger R, Schneider B, Gerhäuser C, Becker H (2004) Xanthohumol metabolites in faeces of rats. *Phytochemistry*, 65, 561-570.
- [39] Avula B, Ganzera M, Warnick JE, Feltenstein MW, Sufka KJ, Khan IA (2004) High-performance liquid chromatographic determination of xanthohumol in rat plasma, urine, and fecal samples. *Journal of Chromatographic Science*, 42, 378-382.
- [40] Dietz BM, Hagos GK, Eskra JN, Wijewickrama GT, Anderson JR, Nikolić D, et al (2013) Differential regulation of detoxification enzymes in hepatic and mammary tissue by hops (*Humulus lupulus*) in vitro and in vivo. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57, 6, 1055-1066.
- [41] Scalbert A, Morand C, Manach C, Rémésy C (2002) Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56, 6, 276-282.
- [42] Nikolić D, Li Y, Chadwick LR, Grubjesic S, Schwab P, Metz P, van Breemen RB (2004) Metabolism of 8-prenylaringenin, a potent phytoestrogen from hops (*Humulus lupulus*), by human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 32, 2, 272-279.
- [43] Guo J, Nikolić D, Chadwick LR, Pauli GF, van Breemen RB (2006) Identification of human hepatic cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of 8-prenylaringenin and isoxanthohumol from hops (*Humulus lupulus* L.). *Drug Metabolism and Disposition*, 34, 7, 1152-1159.
- [44] Miranda CL, Stevens JF, Ivanov V, McCall M, Frei B, Deinzer ML, Buhler DR (2000) Antioxidant and prooxidant actions of prenylated and nonprenylated chalcones and flavanones in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 9, 3876-3884.
- [45] Possemiers S, Bolca S, Grootaert C, Heyerick A, Decroos K, Dhooze W, et al (2006) The prenylflavonoid isoxanthohumol from hops (*Humulus lupulus* L.) is activated into the potent phytoestrogen 8-prenylaringenin in vitro and in the human intestine. *Journal of Nutrition*, 136, 7, 1862-1867.
- [46] Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park AM, Kira Y, Imada I, Utsumi K (2003) Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Current Medicinal Chemistry*, 10, 2495-2505.
- [47] Wu D, Cederbaum A (2003) Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Research and Health*, 27, 4, 277-284.
- [48] Valko M., Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39, 1, 44-84.
- [49] Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G (1996) Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 7, 933-956.
- [50] Bamforth CW, Muller RE, Walker MD (1993) Oxygen and oxygen radicals in malting and rewing: a review. *Journal of the American Society of Brewing Chemists*, 51, 3, 79-87.
- [51] Śledziński T, Kwaśniewska D, Zieliński R (2013) Aktywność przeciwrodnikowa piwa. *Problemy Higieny i Epidemiologii*, 94, 3, 648-652.
- [52] Kammhuber K (2005) Differentiating between the world range of hop varieties according to bitter compounds and polyphenols. *Hopfenrundschau International*, 05/06, 42-46.
- [53] Vinson JA, Mandarano M, Hirst M, Trevithick JR, Bose P (2003) Phenol antioxidant quantity and quality in foods: beers and the effect of two types of beer on an animal model of atherosclerosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 18, 5528-5533.
- [54] Negrão R, Costa R, Duarte D, Gomes TT, Coelho P, Guimarães JT, et al (2012) Xanthohumol-Supplemented beer modulates angiogenesis and inflammation in a skin wound healing model. Involvement of local adipocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*, 113, 100-109.
- [55] Dröge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Review*, 82, 1, 47-95.
- [56] Jones DP, Mody VC Jr, Carlson JL, Lynn MJ, Sternberg P Jr (2002) Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Radical Biology and Medicine*, 33, 1290-1300.
- [57] Cederbaum AI (2010) Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology*, 16, 11, 1366-1376.
- [58] Holst B, Williamson G (2008) Nutrients and phytochemicals: From bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Current Opinion in Biotechnology*, 19, 73-82.
- [59] Tosetti F, Noonan DM, Albini A (2009) Metabolic regulation and redox activity as mechanisms for angioprevention by dietary phytochemicals. *International Journal of Cancer*, 125, 1997-2003.
- [60] Miranda CL, Yang YH, Henderson MC, Stevens JF, Santana-Rios G, Deinzer ML, Buhler DR (2000) Prenylated flavonoids from hops inhibit the metabolic activation of the carcinogenic heterocyclic amine 2-amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline, mediated by cDNA expressed human CYP1A2. *Drug Metabolism and Disposition*, 28, 1297-1302.
- [61] Ferk F, Huber WW, Filipić B, Bichler J, Haslinger E, Mišić M, et al (2010) Xanthohumol, a prenylated flavonoid contained in beer, prevents the induction of preneoplastic lesions and DNA damage in liver and colon induced by the heterocyclic aromatic amine amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline (IQ). *Mutation Research*, 691, 17-22.
- [62] Knasmüller S, Hoelzl C, Bichler J, Neresyan A, Ehrlich VA (2006) Dietary compounds which protect against heterocyclic amines. W: Alexander J, Skog K (red.) *Acrylamide and Other Hazardous Compounds in Heat-Treated Foods*. Cambridge: Woodhead Publishing/CRC Press, 425-445.
- [63] Wunderlich S, Zurcher A, Back W (2005) Enrichment of xanthohumol in the brewing process. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49, 874-881.
- [64] Miranda CL, Aponso GL, Stevens JF, Deinzer ML, Buhler DR (2000) Prenylated chalcones and flavanones as inducers of quinone reductase in mouse Hepa 1c1c7 cells. *Cancer Letters*, 149, 21-29.
- [65] Miranda CL, Stevens JF, Helmrich A, Henderson MC, Rodriguez RJ, Yang YH, et al (1999) Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food and Chemical Toxicology*, 37, 271-285.
- [66] Monteiro R, Calhau C, Silva AO, Pinheiro-Silva S, Guerreiro S, Gärtner F, et al (2008) Xanthohumol inhibits inflammatory factor production and angiogenesis in breast cancer xenografts. *Journal of Cellular Biochemistry*, 104, 5, 1699-1707.
- [67] Gerhäuser C, Alt A, Heiss E, Gamal-Eldeen A, Klimo K, Knauft J, et al (2002) Cancer chemopreventive activity of xanthohumol, a natural product derived from hop. *Molecular Cancer Therapeutics*, 1, 959-969.
- [68] Allsopp P, Possemiers S, Campbell D, Gill C, Rowland I (2013) A comparison of the anticancer properties of isoxanthohumol and 8-prenylaringenin using in vitro models of colon cancer. *Biofactors*, doi: 10.1002/biof.1084.
- [69] Colgate EC, Miranda CL, Stevens JF, Bray TM, Ho E (2007) Xanthohumol, a prenylflavonoid derived from hops induces apoptosis and inhibits NF- κ B activation in prostate epithelial cells. *Cancer Letters*, 246, 1-2, 201-209.
- [70] Pan L, Becker H, Gerhäuser C (2005) Xanthohumol induces apoptosis in cultured 40-16 human colon cancer cells by activation of the death receptor- and mitochondrial pathway. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49, 837-843.
- [71] Bai HW, Zhu BT (2008) Strong activation of cyclooxygenase I and II catalytic activity by dietary bioflavonoids. *Journal of Lipid Research*, 49, 2557-2570.
- [72] Burdan F, Chalás A, Szumilo J (2006) Cyklooksygenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 60, 129-141.
- [73] Dannhardt G, Kiefer W (2001) Cyclooxygenase inhibitors-current status and future prospects. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 109-126.
- [74] Hämmäläinen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E (2007) Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF- κ B activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF- κ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators of Inflammation*, doi:10.1155/2007/45673.
- [75] Liang YC, Huang YT, Tsai SH, Lin-Shiau SY, Chen CF, Lin JK (1999) Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis*, 20, 10, 1945-1952.
- [76] Taylor BS, Geller DA (2001) Regulation of the inducible nitric oxide synthase gene. W: Salvemini D, Billiard TR, Vodovotz Y (red.) *Nitric oxide and inflammation*. Birkhauser, Basel, 1-26.
- [77] Liscovitch M, Czarny M, Fiucci G, Lavie Y, Tang X (1999) Localization and possible functions of phospholipase D isozymes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1439, 245-263.
- [78] Łodowska L, Zięba A, Wolny D, Węglarz L, Dzierżewicz Z (2006) Metody derywacji komponentów lipopolisacharydów w ocenie ich struktury chemicznej technikami chromatograficznymi. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 60, 113-128.
- [79] Heumann D, Roger T (2002) Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clinica Chimica Acta*, 323, 1-2, 59-72.
- [80] Engelhardt R, Mackensen A, Galanos C, Andreesen R (1990) Biological response to intravenously administered endotoxin in patients with advanced cancer. *Journal of Biological Response Modifiers*, 9, 480-491.

- [81] Billiau A, Matthys P (2009) Interferon-gamma: a historical perspective. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 20, 2, 97-113.
- [82] Dorn C, Heilmann J, Hellerbrand C (2012) Protective effect of xanthohumol on toxin-induced liver inflammation and fibrosis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 5, 1, 29-36.
- [83] Baldwin AS (2001) Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF-kappaB. *Journal of Clinical Investigation*, 107, 241-246.
- [84] Romeo J, Wärnberg J, Nova E, Díaz LE, González-Gross M, Marcos A (2007) Changes in the immune system after moderate beer consumption. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 51, 4, 359-366.
- [85] Wietlicka I, Korzeniowska K, Jablecka A (2008) Neopteryna. *Farmacja Współczesna*, 1, 241-247.
- [86] Winkler C, Wirleitner B, Schroecksnadel K, Schennach H, Fuchs D (2006) Beer down-regulates activated peripheral blood mononuclear cells in vitro. *International Immunopharmacology*, 6, 390-395.
- [87] Scherr J, Nieman DC, Schuster T, Habermann J, Rank M, Braun S, et al (2012) Nonalcoholic beer reduces inflammation and incidence of respiratory tract illness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 44, 1, 18-26.
- [88] Paoletti T, Fallarini S, Gugliesi F, Minassi A, Appendino G, Lombardi G (2009) Anti-inflammatory and vascularprotective properties of 8-prenylapigenin. *European Journal of Pharmacology*, 620, 1-3, 120-130.
- [89] Banyś A, Bulaś L, Długosz E, Szulc-Musiał B, Jankowski A (2009) Angiogeneza w chorobie nowotworowej. *Patofizjologia*, 65, 4, 247-250.
- [90] Cos P, DeBruyne T, Apers S, Berghe DV, Pieters L, Vlietinck AJ (2003) Phytoestrogens: recent developments. *Planta Medica*, 69, 589-599.
- [91] Zierau O, Gester S, Schwab P, Metz P, Kolba S, Wulf M, Vollmer G (2002) Estrogenic activity of the phytoestrogens naringenin, 6-(1,1-dimethylallyl) naringenin and 8-prenylnaringenin. *Planta Medica*, 68, 449-451.
- [92] Milligan SR, Kalita JC, Pocock V, van de Kauter V, Stevens JF, Deinzer ML, et al (2000) The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 12, 4912-4915.
- [93] Milligan SR, Kalita J, Pocock V, Heyerick A, De Cooman L, Rong H, De Keukeleire D (2002) Oestrogenic activity of the hop phyto-oestrogen, 8-prenylnaringenin. *Reproduction*, 123, 235-242.
- [94] Milligan SR, Kalita JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D (1999) Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 2249-2252.
- [95] Russo J, Fernandez SV, Russo PA, Fernbaugh R, Sheriff FS, Lareef HM, et al (2006) 17-Beta-estradiol induces transformation and tumorigenesis in human breast epithelial cells. *FASEB Journal*, 20, 10, 1622-1634.
- [96] Monteiro R, Faria A, Azevedo I, Calhau C (2007) Modulation of breast cancer cell survival by aromatase inhibiting hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 105, 124-130.
- [97] Monteiro R, Becker H, Azevedo I, Calhau C (2006) Effect of hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids on aromatase (estrogen synthase) activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 2938-2943.
- [98] Simpson ER (2000) Role of aromatase in sex steroid action. *Journal of Molecular Endocrinology*, 25, 149-156.
- [99] Vanhoecke B, Derycke L, Van Marck V, Depypere H, De Keukeleire D, Bracke M (2005) Antiinvasive effect of xanthohumol, a prenylated chalcone present in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *International Journal of Cancer*, 117, 6, 889-895.