

Experimentelle Untersuchungen zu Zubereitungen aus Trauben

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann
Institut für Rechtsmedizin der Universität Freiburg

**Anliegendes Review enthält eine Auswahl vorwiegend neuerer Literatur,
wenn möglich systematische Reviews**

Fachärztin für Allgemeinmedizin
Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie, Institut für Rechtsmedizin der Universität
Freiburg im Breisgau

www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html
sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

1. Zusammenfassung	3
2. Untersuchungen außerhalb des Organismus	3
2.1. Antioxidative Wirkung	3
2.2. Antikanzerogene Wirkung	3
2.3. Antientzündliche Wirkung	5
2.4. Antidiabetische Wirkung	6
2.5. Neuroprotektive Wirkung	6
2.6. Wirkung auf die Zähne	7
2.7. Antivirale Wirkung	7
2.8. Antimikrobielle Wirkung	7
2.9. Immunmodulierende Wirkung	8
2.10. Antifibrotische Wirkung	8
2.11. Gerinnungshemmde Wirkung	8
2.12. Wirkung auf das Fettgewebe	8
2.13. Wirkung auf die Osteoklasten	8
2.14. Vasodilatierende Wirkung	9
2.15. Wirkung auf Darmzellen	9
2.16. Wirkung auf die Lipase	9
3. Experimentelle Untersuchungen	9
3.1. Antioxidative und zell- bzw. organprotektive Wirkung	9
3.2. Antikanzerogene Wirkung	17
3.3. Fettsenkende und gewichtsreduzierende Wirkung	17
3.4. Antientzündliche, präbiotische und immunstärkende Wirkung	19
3.5. Antidiabetogene Wirkung	24
3.6. Antihypertensive Wirkung	25
3.7. Anti-Osteoporose-Wirkung	25
3.8. Wirkung auf den Magen-Darmtrakt	25
3.9. Anti-Aneurysma-Wirkung	25
3.10. Zentrale Wirkungen	26
3.11. Wundheilungsfördernde Wirkung	26
3.12. Wirkung auf die Mundgesundheit	26
3.13. Zur Resorption der Polyphenole	26
4. Literatur	27

1. Zusammenfassung

In Studien außerhalb des Organismus besaßen der OPC enthaltende Traubenkern-Wirkstoff und Resveratrol eine starke antioxidative Wirkung. Die antioxidative Wirkung erklärt die antikanzerogene, entzündliche, antifibrotische, gerinnungshemmende, antidiabetische, immunmodulierende, neuroprotektive, antivirale und antimikrobielle Wirkung. Viele *in-vitro*-Studien unterstützen die Nützlichkeit des Traubenkern-Wirkstoffs in der Zahnheilkunde (Webseite, 2024).

In den tierexperimentellen Untersuchungen wurde die antioxidative und zellprotektive Wirkung bestätigt. Die organprotektive Wirkung wurde an experimentell geschädigten Organen demonstriert. Durch den Zusatz von Traubenkern-Extrakt oder Resveratrol waren die durch verschiedene Giftstoffe oder Unterbrechung des Blutflusses resultierenden Schäden an der Leber, Milz, Niere, Lunge, Prostata, Haut, dem Pankreas, Darm, am Gehirn und Herz, den Nerven, Hoden, Ovarien und den Augen geringer ausgeprägt. Viele Signalwege des Wirkungsmechanismus sind inzwischen bekannt. Die Wirkungen sind somit plausibel, so auch die antikanzerogene Wirkung bei verschiedenen Krebsarten. Zahlreiche experimentelle Studien weisen auf die fett- und gewichtssenkende Wirkung von OPC und Resveratrol hin, sowie auf eine entzündliche, antidiabetogene und antihypertensive Wirkung. Die präbiotische Wirkung von Traubenkern-Extrakt und Resveratrol erklärt die immunmodulierende Wirkung. In experimentellen Studien reduzierte der Traubenkernwirkstoff arteriosklerotische Plaques und schützte vor der altersbedingten Abnahme der Sehkraft. Vielversprechend ist auch die knochenstärkende und wundheilungsfördernde Wirkung.

Der Wirkstoff wurde dosisabhängig ins Blut aufgenommen und auch im Gehirn nachgewiesen. Im Alzheimer-Demenzmodell verringerte OPC die typischen Hirnzellveränderungen, besserte im Parkinson-Modell die motorischen Störungen und senkte im Modell der Multiplen Sklerose die Entzündungsmarker und die Autoantikörper. Die Lebenszeit genetisch veränderter Mause wurde verlängert. Doch lassen sich die Ergebnisse aus den Tierversuchen nicht ungeprüft auf den Menschen übertragen. Sie sind für die Forschung am Menschen lediglich richtungsweisend. Jede Wirkung muss in humanpharmakologischen und klinischen Studien geprüft und die optimale Dosis ermittelt werden.

2. Untersuchungen außerhalb des Organismus

2.1. Antioxidative Wirkung

Histone sind Kernproteine, die bei einer Sepsis von geschädigten Zellen freigesetzt werden. Sie schädigen die Mitochondrien in Lymphozyten und führen zum Zelltod. Traubenkern-Extrakt hemmte die Histon-induzierte Apoptose der Lymphozyten durch Herabsetzen der freien Radikale, der Expression von Bcl-2 und Caspase-3 sowie der Aufrechterhaltung des mitochondrialen Membranpotentials (Chang et al., 2017). Auch ein Pulver aus Trauben schützte vor dem Zelltod durch oxidativen Stress, in dem es den Calcium-Influx, die mitochondriale Dysfunktion und die Freisetzung von Cytochrom c hemmte (Solanki et al., 2017). Eine Suspension aus Trauben war stärker antioxidativ wirksam als Resveratrol (Francis et al., 2015). Resveratrol besaß auch eine prooxidative Wirkung und bildete in Gegenwart von Kupferionen freie Sauerstoff-Radikale (reactive oxygen species (ROS)). Durch Abfangen der Kupferionen konnte das Fungizid Tebuconazol die Produktion der ROS durch Resveratrol verhindern (Jaklová Dyrťová et al., 2018). Traubenkern-Procyanidine reduzierten die durch ionisierende Strahlen verursachten DNA-Strangbrüche und die Apoptose von Lymphozyten AHH-1-Zellen (Huang et al., 2016). Sie verhinderten bei mit Ethanol behandelten Neuronen den dadurch ausgelösten oxidativen Stress durch Reduktion von Malondialdehyd (MDA) und Lactatdehydrogenase (LDH) bzw. den Anstieg der Superoxiddismutase (SOD). Darüber hinaus erhöhte der Wirkstoff die Anzahl der Dentriten für die Reizweiterleitung und die Gesamtlänge der Dentriten pro Zelle (Jin et al., 2020).

2.2. Antikanzerogene Wirkung

In Blasenkrebs-Zellkulturen hemmte Traubenkern-Extrakt die Migration, Invasion und die Expression der Metalloproteinase (MMP)-2 und 9, ohne die Zellen zu schädigen. Der Extrakt hemmte auch die epithelial-mesenchymale Transition (EMT). Bei diesem zellulären Prozess verlieren die Epithelzellen ihre Polarität und Verbindungen und wandeln sich in mesenchymale Stammzellen um. Über den Tumorgrowthfaktor (TGF)- β -Signalweg werden die EMT gehemmt und die durch TGF- β induzierten morphologischen Veränderungen rückgängig gemacht. Mesenchymale Marker wie N-Cadherin, Vimentin und Slug werden hochreguliert und epitheliale Marker wie E-Cadherin und ZO-1 herunterreguliert. Der Extrakt hemmte auch die TGF- β -induzierte Phosphorylierung von Smad2/3, Akt (protein kinase B), Erk (extracellular-signal regulated

kinases) und p38 (mitogenaktivierte Proteinkinase), ohne die Expression von Smad2/3, Akt, Erk, and p38 zu beeinflussen (Yang et al., 2021). Die Resistenz gegen Doxorubicin wird über den HIF-1 α /miR-15a-5p/eIF2A2/EMT-Signalweg getriggert (Yang et al., 2024). Bei auf Cytarabin, Adriamycin, Vincristin, Daunorubicin, Mitoxantron, Pirarubicin, Homoharringtonin und Etoposid resistente menschliche Leukämiezellen besserte Traubenkern-Extrakt die Resistenz durch Hemmung des PI3K/Akt-Signalwegs mit nachfolgender geringerer Expression der mRNA bzw. der von ihr abgelesenen Proteine MRP1, MDR1 und LRP (Lin et al., 2020). Darm-Krebszellen wurden durch den Wirkstoff empfindlicher auf 5-Fluorouracil und Oxaliplatin und das Wachstum der resistenten Zellen wurde gehemmt. Dies wurde im Mausmodell mit einem Xenograft-Tumor bestätigt (Ravindranathan et al., 2019).

Bei isolierten Plattenepithelkarzinomzellen hemmte die OPC-Fraktion aus Traubenkernen dosisabhängig die Proliferation der Zellen und reduzierte deren Motilität und Invasivität durch Hemmung der Expression von MMP-2 bzw. -9. Es kam zum Absterben der Krebszellen (Apoptose) und zur Autophagie. Der Autophagie-Hemmer 3-Methyladenin schwächte diese Wirkung ab (Hah et al., 2017). OPC hemmte die Proliferation der Ösophaguskrebszellen ECA109 zeit- und dosisabhängig. Im Wirkungsmechanismus der Apoptose war der NF- κ B-Signalweg involviert mit abnehmender Expression von IL-6 und Cyclooxygenase-(COX)-2. Die Caspase-3 wurde aktiviert (Guo et al., 2018). OPC hemmte auch den «epidermal growth factor receptor», die den Zellzyklus regulierenden Proteine und andere Signalwege der Proliferation von Kopf- und Halskrebszellen (Katiyar, 2016). Traubenkern-Öl verstärkte die antikanzerogene Wirkung von Cisplatin beim Plattenepithelkarzinom der Zunge (Al-Ashmawy et al., 2023). Am Wirkungsmechanismus war die Hemmung des «protein kinase B (Akt)»-Signalwegs beteiligt (Liu et al., 2022a). Procyanidin B2 verstärkte die Apoptose in Magenkrebszellen durch Stimulation der Caspase-3 und -9-Aktivität. Gleichzeitig wurde die Expression von Beclin1 und Atg5 stimuliert und die Expression der p-Akt- und p-mTOR-Proteine gehemmt (Li et al., 2021). In Colonkrebszellen induzierte Procyanidin-B2 dosisabhängig Apoptose und Autophagie durch Herunterregulieren des PI3K/Akt-Signalkwegs (Zhang et al., 2019). Die Progression des Plattenepithelkarzinoms der Haut wurde über den Signalweg hsa_circ_0070934/miR-136-5p/PRAF2 gehemmt (Xiong et al., 2021).

In prämaligen und malignen Lungenzellen stimulierte Traubenkern-Extrakt die Produktion von Prostacyclin und 15-HETE (15-hydroxyeicosatetraenoic acid) und wirkte apoptotisch und antiproliferativ (Mao et al., 2016). Ein Extrakt aus jungen Weintrieben mit einem OPC-Gehalt von über 30% (mindestens 5% trans-Resveratrol) hemmte die Proliferation von APC10.1-Zellen (Empl et al. 2018). APC10.1 ist eine neue Zelllinie, die aus den Darmzellen von ApcMin/+ Mäusen abgeleitet wurde. Die Hemmung des Wachstums dieser Zellen korrelierte mit der Verzögerung der Entwicklung intestinaler Adenome *in vivo*. Der Extrakt und Resveratrol waren wirksamer als andere Inhaltsstoffe. An isolierten Hautkrebszellen senkte der Traubenkern-Wirkstoff das mitochondriale Membranpotential und induzierte so Apoptose (Grace Nirmala et al., 2018). MicroRNAs (miRNAs) sind kurze, hoch konservierte, nichtcodierende Ribonukleinsäuren, die eine wichtige Rolle im komplexen Netzwerk der Genregulation spielen – hochspezifisch auf der post-transkriptionalen Ebene. OPC hemmte die Proliferation von Pankreas-Krebszellen durch Modulation verschiedener miRNA-Expressionen (Wang et al., 2019b).

Petunidin-3-O-glucosid aus roten Trauben besaß eine starke antiproliferative Wirkung auf Glioblastomzellen durch vermehrte Expression des proapoptotisch wirkenden «Bcl-2-associated X protein» und Reduktion der Aktivität der antiapoptotisch wirkenden Proteine: «B-cell lymphoma 2» und Caspase-3. Durch Kombination von Petunidin-3-O-glucosid mit dem «phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor» LY294002 nahmen die Signal-Proteine Akt und «phospho-Akt», «ERK» und «phospho-ERK» ab. Auch die Expression von Sirtuin-3 und «phosphorylated p53» nahmen ab. Dies weist darauf hin, dass die Behandlung mit der Kombination über die mitochondrialen Kaskaden SIRT3/p53 und PI3K/Akt-ERK zum Zelltod führen (Wang et al., 2019c). Procyanidin B₂ und C₂ erhöhten die totale antioxidative Kapazität (TAC) mehr als andere Procyanidine des Traubenkern-Wirkstoffs (Gao et al., 2017). An isolierten Prostata-Krebszellen wurde der durch Procyanidin B₂ induzierte Zelltod über die Reduktion des oxidativen Stresses und die Hemmung des «mitogen-activated protein kinase phosphatase-kinase-3 (MKP3)»-Signalwegs reguliert. Dadurch wurden die ERK1/2-Kaskade und die «AMP-activated protein kinase alpha» (AMPK α) aktiviert (Kumar et al., 2018). Traubenkern-Procyanidine hemmten das Wachstum der Melanom-Zellen A375 und Hs294t. Dies ging mit einer Abnahme der Expression von β -Catenin (einem Regulator der Krebsstammzellenproduktion) einher (Vaid et al., 2016). Anthocyane werden durch das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) methyliert. Verschiedene Colon- und Brustkrebszellen wurden *in vitro* mit Cyanidin-3-glucosid, Delphinidin-3-glucosid oder Trauben-Extrakt mit und ohne Zusatz des COMT-Inhibitors Entacapon behandelt. Der Zusatz des

COMPT-Inhibitoren verstärkte die wachstumshemmende Wirkung der Anthocyane, wobei Entacapon selbst auch eine antiproliferative Wirkung besitzt. Dieses Ergebnis sollte *in vivo* überprüft werden (Grimes et al., 2018). Extrakt aus den Kernen weißer Trauben wirkte an östrogenrezeptorpositiven MCF-7 Brustkrebszellen durch Hemmung der Proteine Bcl-2, Bcl-xL und Survivin und Induktion der Apoptose dosisabhängig antioxidativ und antiproliferativ (Tsantila et al., 2024). Interleukin-1 (IL-1) förderte die Krebszellproliferation und -ausbreitung. Der patentierte Traubenkern-Extrakt Entelon® hemmte die Expression von IL-1A und damit das Wachstum und die Invasion von triple-negativen Brustkrebszellen. Eine hohe IL-1A-Expression korrelierte mit einer schlechten Prognose. Entelon® reduzierte auch die durch IL-1A induzierten Chemokine wie CCL-2 und IL-8. Die Regulation erfolgte über die Signalwege MEK/ERK und PI3K/AKT (You et al., 2021). *Ex vivo/in vitro* schützte Traubenkern-Extrakt die Lymphozyten im Blut vor Zellschädigung mit 150 cGy am stärksten, wenn das Blut 2 Stunden nach Einnahme des Extrakts entnommen wurde (Ghasemnezhad Targhi et al., 2020).

Piceatannol, ein Stilben aus Trauben, induzierte bei verschiedenen Krebszellen Apoptose. Es wirkte auf die Leukämiezellen THP-1, HL-60, U937 und K562 zytotoxisch. Diese Wirkung ging mit DNS-Schädigung, einer Zunahme der Sub-G1-Zellen im Zellzyklus und einer Hemmung der ROS einher. Durch Zugabe des potenten Antioxidans N-Acetyl-L-Cystein (NAC) wurde die durch Piceatannol induzierte Apoptose gehemmt. Das weist darauf hin, dass die Hemmung der ROS nicht am Wirkungsmechanismus des Stilbens beteiligt ist, dafür aber die Hemmung der «X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)»-Expression (Jin et al., 2018). Traubenkern-Extrakte mit 32% bzw. 44% Catechin und 50% bzw. 43% dimeren Procyanidinen schwächten *in vitro* die Ansprechbarkeit von Darmkrebszellen auf das Zytostatikum Oxaliplatin ab (Porcelli et al., 2017). Histone-Deacetylase hemmende Inhaltsstoffe des Traubenkerns hemmten über die Hoch-Regulierung der mitochondrialen RNS die Proliferation von HeLa-Cervixkarzinomzellen (Mazzio und Soliman, 2017). Verdauter und im Colon fermentierter Pressrückstand hemmte die Viabilität von Colonkrebszellen *in vitro* (Del Pino-García et al., 2017). Zusätzliche Gabe von Resveratrol zum Traubenkern-Extrakt verstärkte die Wirkung auf die Colonkrebszellen. Die Proliferation wurde gehemmt und Apoptose induziert, auch in Gegenwart des mitogenen «growth factor IGF-1» (Radhakrishnan et al., 2011). Die Kombination hemmte die Proliferation, sphärische Formation und die nukleare Translokation von β -Catenin und «downstream» die Bildung der «Wnt/ β -catenin»-Proteine, von «c-Myc» und «cyclin D1». Die mitochondrial vermittelte Apoptose wurde an der Zunahme von «p53», «Bax/Bcl-2 ratio» und PARP-Spaltprodukten ersichtlich (Reddivari et al., 2016). Bei der Krebsentstehung liegt unter anderem auch eine abnormale Expression des Kv10.1-Kanals, eines spannungsgesteuerten Kaliumkanals, vor. Procyanidin B1 ist ein natürlicher Hemmer des Kv10.1-Kanals. Bei der dosisabhängigen Hemmung wurden andere Kaliumkanäle wie Kir2.1, HERG oder KCNQ1 nicht beeinflusst. Procyanidin B1 hemmte den Stromfluss, ohne dass intrazellulär Ca^{2+} anstieg. Nur die Migration und Proliferation der Kv10.1 exprimierenden Leberkrebszellen HepG2 wurde gehemmt. Das Ergebnis wurde an Zellen vom Xenotransplantat-Mausmodell bestätigt (Na et al., 2020).

2.3. Antientzündliche Wirkung

Die Applikation von OPC vor einer Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS) hemmte an isolierten Stellatumzellen aus der Leber die mRNA-Expression von IL-1 β , IL-6 und IL-8 sowie von TLR4 (Toll-like receptor 4), NOD2 (ein zytoplasmatisches Protein, das Peptidoglycane gramnegativer und grampositiver Bakterien erkennt), COX-2 und außerdem die Expression von iNOS (induzierbare Stickoxid-Synthase). Die Procyanidine hemmten die LPS-induzierte NF- κ B-Aktivierung und die I κ B α -Phosphorylierung. Sie hemmten in den stimulierten Zellen dosisabhängig die Aktivierung der MAP-Kinasen JNK (c-janus N-terminal kinase), ERK und p38 sowie von Akt. Die Autoren schlossen daraus, dass der NF- κ B-Signalweg durch Hemmung der MAP-Kinasen (mitogen-activated protein kinases) reguliert wird (Lee et al., 2017a). OPC hemmte auch die durch LPS induzierte Aktivierung von TLR4 im Mausmodell der Autoimmunarthritiden (Kim et al., 2018a). In fibroblastähnlichen Synoviozyten aus der Synovia von Patienten mit rheumatoider Arthritis induzierte Traubenkern-Extrakt Apoptose und Autophagie durch Stimulation der Signalwege, die den oxidativen Stress senkten, z.B. durch Hemmung der Expression von «pro-PARP» und «pro-caspase 3» (Heo et al., 2022).

Procyanidin A2 hemmte die LPS-induzierte Nitritkonzentration und die Sekretion von «tumor necrosis factor- α (TNF- α)», «IL-6», «prostaglandin E2 (PGE2)», Stickoxid (NO) und der ROS auf der mRNA-Ebene. Die LPS-induzierten Proteinexpressionen der NF- κ B (p-IK α / β , p-I κ B α und p-p65)- und MAPK (p-p38, p-JNK und p-ERK)-Signalwege in RAW264.7-Zellen wurde ebenfalls durch Procyanidin A2 gehemmt. Mittels Immunofluoreszenz konnte eine beschleunigte Translokation von NF- κ B/p65 vom Zytoplasma in den Nucleus

nachgewiesen werden. Die Expression von Nrf2 und HO-1 wurde hoch- und die von Keap-1 herunterreguliert. Gleichzeitig nahm die durch LPS induzierte Translokation von Nrf2- vom Nucleus ins Zytoplasma ab (Wang et al., 2020a).

Natriumurat-Kristalle aktivieren in Makrophagen «NOD-like»-Rezeptoren, eine Klasse von Pattern-Recognition-Rezeptoren, die PYD 3 (NLRP3)-Inflammasome enthalten. Diese binden an PAMPs (pathogen-assoziierte molekulare Muster), erkennen so Pathogene und lösen eine Immunantwort aus. Nach Aufnahme von Natriumurat wird die IL-1 β -Produktion stimuliert. OPC hemmt die durch Natriumurat-Kristalle ausgelöste Aktivierung der NLRP3-Inflammasome und der IL-1 β -Produktion (Liu et al., 2017a).

Helicobacter pylori triggert durch Entzündung und oxidativen Stress die Schädigung der Magenschleimhaut. Vorbehandlung der Magenepithelzellen mit Traubenkern-Extrakt oder Fraktionen daraus reduzierten die Sekretion von IL-8 im Vergleich zu den unbehandelten Zellen. Die Produktion von ROS hatte signifikant abgenommen (Silvan et al., 2021).

2.4. Antidiabetische Wirkung

Aus Traubenkern-Extrakt (Auszugsmittel Methanol) wurden Phloroglucinol und die Gesamt-Procyanidin-Dimere isoliert. Sie bewirkten allein oder in Kombination eine stärkere Hemmung der α -Glucosidase und der α -Amylase als der Standard Epigallocatechingallat. Die Kombination stimuliert in Konzentrationen von 50 – 100 μ g/mL die Glukoseaufnahme in HepG2-Zellen und L6-Myozyten um bis zu 60%. Die Hemmung des oxidativen Stresses im DPPH- bzw. SOD-Assay entsprach der von Ascorbinsäure (Thupakula et al., 2024). Im Modell der glykolipidgeschädigten MIN6-Insulinom- β -Zellen von Mäusen besserte Traubenkern-Extrakt und Ferrostatin-1 die Pankreas- β -Zelldysfunktion und schützte die β -Zellen vor dem Zelltod. Dies ging mit einem Anstieg von SOD (Superoxiddismutase) und GSH (Glutathion) sowie einer Abnahme der MDA (Malondialdehyd) und der ROS sowie einer Hemmung der Ferroptose einher. Die durch die Glykolipidschädigung erhöhten Ferroptose-Marker wie «cysteine/glutamate transporter (XCT)» und Glutathionperoxidase (GSH-PX) nahmen ab. Traubenkern-Extrakt aktivierte den Nrf2-Signalweg, was bei gleichzeitiger Gabe von «small interfering (si) RNA» unterbunden wurde. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus könnte Traubenkern-Extrakt eine bedeutende Rolle bei der Therapie des Typ 2-Diabetes spielen (Li et al., 2024).

Die endotheliale Funktion der Pulmonalarterien von Ratten *ex vivo/in vitro* wurde 4 Wochen nach Gabe von Streptozotocin zur Provokation eines Diabetes mellitus in ihrer Reaktion auf Acetylcholin, Norepinephrin und Natrium-Nitroprussid beeinflusst, nicht aber auf Histamin und ein Prostazyklin-Analog. Bei gleichzeitiger Gabe von Traubenkern-Extrakt war die Reaktion auf Acetylcholin und Natrium-Nitroprussid weniger gestört, die auf Norepinephrin unbeeinflusst. Wurde der Extrakt 2 Wochen nach Beginn der Diabetes-Induktion verabreicht, war keine Wirkung auf die endotheliale Funktion nachweisbar (Pinna et al., 2017).

2.5. Neuroprotektive Wirkung

Im durch Streptozotocin induzierten Alzheimer-Modell bei Mäusen besserte OPC die Schädigung an den Neuronen *in vitro* (Sun et al., 2019). Im durch Neurotoxin 6-hydroxydopamin induzierten Parkinson-Modell wirkten die OPCs an den geschädigten Dopaminneuronen ebenfalls neuroprotektiv (Ben Youssef et al., 2021). Trigemini-Ganglionneuronen sezernieren das Neuropeptid «calcitonin gene-related peptide» (CGRP), das Entzündung, periphere und zentrale Missempfindungen und Schmerzen triggert. Traubenkern-Extrakt hemmt die basale CGRP-Sekretion, aber nicht die neuronale CGRP-Expression. Die Expression neuronaler GAD 65 bzw. 67 und GABA β -Rezeptoren stieg an. Dies weist ebenfalls auf eine neuroprotektive Wirkung hin (Antonopoulos et al., 2022). An isolierten Phäochromozytom-Zellen besserte der Traubenkern-Wirkstoff die durch A β 25-35 induzierte Zytotoxizität und den LDH-Verlust, hemmt die Apoptose und stimuliert das mitochondriale Membranpotential (Lian et al., 2016). Endothelzellen, Gliazellen und Perizyten (Zellen, die der Außenwand von Blutkapillaren anliegen) wurden gemeinsam in einer Zellkultur gezüchtet in Anlehnung an die Blut-Hirn-Schranke. Die Co-Zellkultur wurde mit proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α und IL-1 β) geschädigt. Epicatechin, Gallussäure, Resveratrol und Traubenkern-Extrakt reduzierten das Ausmaß der Schädigung (Ardid-Ruiz et al., 2020). Resveratrol wird im Körper schnell metabolisiert. Um es therapeutisch nutzen zu können, wurden fettlösliche Nanopartikel mit dem monoklonalen Antikörper Anti-Transferrin-Rezeptor OX26 mAb verknüpft. Menschliche hirnähnliche Endothelzellen nahmen dieses Produkt schneller auf als an unspezifische Antikörper gebundenes Resveratrol. Die Autoren vermuteten, dass diese Nanopartikel bei der Behandlung der Alzheimerdemenz von Vorteil sein könnten (Loureiro et al., 2017).

2.6. Wirkung auf die Zähne

Der Traubenkern-Wirkstoff erhöhte den Widerstand gegen die Biodegradation von demineralisiertem Dentin (Green et al., 2010). Mit dem Wirkstoff beladene Nanopartikel stärkten – wie elektronenmikroskopische Aufnahmen bestätigten – biomechanisch und biochemisch den strukturellen Widerstand der Kollagenfibrillen. Die Nanopartikel gelangten in die Haupt- und Nebenäste im Dentin (Fawzy et al., 2017). Durch Zusatz von Traubenkern-Extrakt zu Phosphorsäure (< 20%) wurde die Stabilität des Kollagens im bakteriellen Kollagenase-Verdauungsassay erhöht (Liu et al., 2014). Der Traubenkern-Wirkstoff reduzierte die Bio-Degradation der Dentin-Matrix und erhöhte die Stabilität der Verbindung zu Methacrylat-Harz (Leme-Kraus et al., 2017). Dadurch wurde die Bildung einer sekundären Karies gehemmt. Der Zahnschmelz blieb unbeeinflusst. Die Autoren schlossen daraus, dass der Zusatz von Traubenkern-Wirkstoff zum Füllmaterial eine sekundäre Karies an den Füllungsändern verhindern könnte (Kim et al., 2017). Im Modell der Zahnwurzelkaries verhinderte ein Extrakt mit 6,5% Traubenkern-Wirkstoff die Demineralisierung und stimulierte die Remineralisierung mehr als die Kombination aus 220 ppm Natriumfluorophosphat und 0,05% bzw. 0,5% Calciumglycerophosphat oder die Kontroll-Lösung (Benjamin et al., 2012). Der Traubenkern-Wirkstoff war aber einer Behandlung mit 1000 ppm Natriumfluorophosphat unterlegen (da Silva et al., 2015). Bezüglich Remineralisierung war Traubenkern-Extrakt wirksamer als Casein-Phosphopeptid-amorphes-Calciumphosphat-Fluorid und Tricalciumphosphat (Desai et al., 2022). Zusammen mit Fluorid schützte Traubenkern-Extrakt den Zahnschmelz nach Speichelkontakt mehr vor Erosionen als jedes für sich (Carvalho et al., 2022). Bei der Dekontamination von mit *E. faecalis* infizierten Zahnkanälen war der Traubenkern-Wirkstoff so wirksam wie 2%iges Chlorhexidin (Albino Souza et al., 2017).

Ein systematisches Review mit 14 Studien, von denen 7 gemeinsam ausgewertet wurden, ließ erkennen, dass Traubenkern-Extrakt oder OPC sich im Vergleich zu anderen Extrakten als besere Vernetzer eigneten, die Haftfähigkeit zwischen Zahnschmelz und Brackets zu erhöhen (Anumula et al., 2022). Traubenkern-Extrakt verfärbte die Zähne weniger stark als Schwarztee (Mailart et al., 2022).

2.7. Antivirale Wirkung

Nach Vorbehandlung von isolierten Zellen aus den Luftwegen mit OPC hatte die durch das «respiratory syncytial virus» induzierte Muzin-Synthese auf der mRNA- und Protein-Ebene signifikant abgenommen. Darüber hinaus hemmten die Procyanidine die durch das Virus induzierten Signalwege über die «extracellular signal-regulated kinase», «c-Jun N-terminal kinase» und «p38» zusätzlich zur Hemmung über die Signalwege NF- κ B und «activating protein-1 family members (c-Jun and c-Fos)». Gleichzeitig wurde die Replikation des Virus gehemmt (Lee et al., 2017b). Resveratrol war an der antiviralen Wirkung beteiligt (Lin et al., 2017). Traubenkern-Extrakt besaß auch eine antivirale Wirkung gegen das Hepatitis C-Virus. Der Extrakt hemmte die Virus-Replikation durch Hemmung der gestörten COX-2-Expression und die Inaktivierung der «IKK-regulated NF- κ B» und «MAPK/ERK/JNK»-Signalwege. Auch die durch das Virus induzierte Induktion proinflammatorischer Zytokine wurde gehemmt. Traubenkern-Extrakt verstärkte die Wirkung von Interferon (IFN) und antiviraler Medikamente (Chen et al., 2016). Der Extrakt interagiert auch mit dem Noro-Virus (Nishitani et al., 2023) und dem Dengue-Virus (Chen et al., 2023c). OPC hemmte das Eindringen des SARS-CoV-2-Virus und seiner Omicronvariante in die Lungenzellen. Auch Serum von Probanden, die Traubenkern-Extrakt eingenommen hatten, besaß *in vitro* eine starke antivirale Wirkung gegen die SARS-CoV-2-Varianten (Chen et al., 2023a). Mit «respiratory syncytial virus (RSV)» infizierte Atemwegs-Epithelzellen A549 wurden über bis zu 72 Stunden mit OPC perfundiert. In der Kontrollgruppe stiegen die proinflammatorischen Zytokine an, in der OPC-Gruppe nahmen die mRNA- und Proteinexpressionen von IL-1 β , IL-6 und IL-8 ab (Kim et al., 2019).

2.8. Antimikrobielle Wirkung

Die LC₅₀ (lethale Konzentration, bei der 50% der Bakterien abgestorben sind) von Traubenkern-Extrakt gegen *Escherichia coli* 0157:H7 betrug <100 μ g/ml (Mazzio et al., 2016). In höheren Konzentrationen hemmte Traubenkern-Extrakt das Wachstum von *Streptococcus mutans*, doch war die Wirkung der von Chlorhexidinguconat unterlegen (Swadas et al., 2016). Geringe Dosen Traubenkern-Extrakt hemmten auch die Adhäsion von *Campylobacter jejuni* an abiotischen und biotischen Oberflächen (Klančnik et al., 2017). Traubenkern-Extrakt reduzierte die LPS-induzierte Permeabilität bei bakterieller Darminfektion. Der Extrakt hemmte die LPS-induzierte Produktion von ROS in isolierten Caco-2-Zellen. Darüber hinaus hemmte er das Wachstum von *E. coli* und *S. Typhimurium* im Biofilm und steigerte die Überlebensrate der Larven von *G. mellonella*. Neben der Hemmung Gram-negativer Bakterien im Biofilm besserte der Extrakt auch die durch bakterielles Endotoxin verursachte Magenschleimhausschädigung (Nicolosi et al., 2023).

Die synergistische Interaktion zwischen Antibiotika (β -Lactam-, Quinolon-, Fluoroquinolon-, Tetracyclin- und Amphenicol-Antibiotika) und Trauben-Pressrückstand auf Isolate von *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* wurde mittels Schachbrett-Titration evaluiert. Der FICI (Fractional Inhibitory Concentration Index) lag zwischen 0,031 und 0,155. Die MIC (minimale Hemmkonzentration = niedrigste Konzentration, bei der die Vermehrung von Mikroorganismen mit bloßem Auge nicht wahrgenommen werden kann) wurde um das 4 bis 75fache reduziert. Am Wirksamsten waren Quercetin (26%), Gallussäure (24%), Protocatechusäure (17%) und Luteolin (11%). Der Zusatz des Extrakts zu den Antibiotika war für die Zellen nicht toxisch. Die Autoren vermuteten, dass aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung der Bakterien die gemeinsame Verabreichung von Antibiotika mit Traubenpressrückstand-Extrakt eine große Bedeutung erlangen könnte (Sanhueza et al., 2017). Von 14 *H. pylori*-Stämmen waren 10 gegen verschiedene und vier gegen alle Antibiotika resistent. Traubenkern-Extrakt besaß je nach Stamm eine MIC zwischen 0,015 mg/mL und 0,125 mg/mL. An der Wirkung waren 7 Procyanidin-Tetramere, 7 Pentamere und 6 alloylierte Dimere, Trimere und Tetramere beteiligt. Der Extrakt enthielt 5,8 mg Catechine und OPC pro 100 g (Silvan et al., 2020).

Die MIC gegen *Trichophyton mentagrophytes* und *Malassezia furfur* korrelierte mit der polymeren Fraktion aus Traubenkernen. Monomere Flavan-3-ole sind nicht an der antifungalen-Wirkung beteiligt (Simonetti et al., 2017). Beauvericin ist ein Mykotoxin, das häufig in Getreideprodukten nachgewiesen werden kann. Es wirkt zytotoxisch und prooxidativ. Aufgrund seiner antioxidativen Wirkung konnte trans-Resveratrol die toxische Wirkung des Toxins reduzieren (Mallebrera et al., 2017).

Für 12 Phenole aus Traubenkernen konnte eine das Cholera-Toxin hemmende Wirkung identifiziert werden. Zwei Phenole hemmten die Bindung des Toxins an die Zelloberfläche, zwei hemmten die katalytische Aktivität der Untereinheit A1, vier hemmten die Toxin-Aktivität nicht über die Untereinheit A1 und einige Phenole erhöhten den zellulären Widerstand gegen das Cholera-Toxin (Cherubin et al., 2016).

2.9. Immunmodulierende Wirkung

Bei Autoimmunkrankheiten reguliert der Traubenkern-Wirkstoff das Gleichgewicht zwischen den «T helper 17 (Th17)»-Zellen und den «regulatory T (Treg)»-Zellen (Zhong et al., 2022). PCB2DG (Procyanidin B2 3,3"-di-O-gallat) hemmte die Produktion von IL-17, TNF- α , IL-1 β und IL-6 durch Hemmung der Expression der Transkriptionsfaktoren. PCB2DG modulierte zuerst die TNF- α Produktion der CD4+T-Zellen und in einem weiteren Schritt dann die IL-1 β -Sekretion aus dendritischen, antigenpräsentierenden Zellen. Dadurch nahm IL-17 in den Zellen ab (Endo et al., 2021).

2.10. Antifibrotische Wirkung

Isolierte Stellatum-Zellen aus der Rattenleber wurden eine Stunde vor LPS-Stimulation mit OPC behandelt. Dadurch nahm die Expression von Kollagen I, « α -smooth muscle actin», «tissue inhibitors of metalloproteinases I» sowie die Phosphorylierung der LPS-stimulierten PI3K von Akt, ERK und JNK ab. Die LPS-getriggerte NF- κ B-Translokation vom Zytosol zum Kern wurde gehemmt. Dies weist darauf hin, dass die antifibrotische Wirkung durch Hemmung von NF- κ B über die Aktivierung von JNK/ERK MAPK und der PI3K/Akt Phosphorylierung erfolgt (Jiang et al., 2017).

2.11. Gerinnungshemmende Wirkung

Traubenkern-Extrakt hemmte *in vitro* die Adenosindiphosphat (ADP)-induzierte Thrombozytenaggregation und die Koagulation im Plasma (Bijak et al., 2019). Die Autoren vermuteten, dass Traubenkern-Extrakt zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt werden könnte.

2.12. Wirkung auf das Fettgewebe

Procyanidin B2 hemmte die intrazelluläre Akkumulation von Fett über «miR-483-5p» und «peroxisome proliferator-activated receptor γ ». Dadurch wurde die adipogene Differenzierung der Fettzellen gehemmt (Zhang et al., 2017a).

2.13. Wirkung auf die Osteoklasten

OPC hemmte die Formation und Differenzierung von Knochenmarksmakrophagen zu Osteoklasten und die osteoklastische Knochenresorption, ohne toxisch auf die Zellen zu wirken. In diesem Prozess sind die Signalwege NF- κ B und JNK/MAPK involviert, die auch mit der RANKL-vermittelten Osteoklastengnese in Verbindung stehen (Zhu et al., 2019).

2.14. Vasodilatierende Wirkung

Ein Extrakt aus Traubenkernen und -haut wirkte auf thorakale Aortenringe von Ratten nach Kontraktur mit Phenylephrine oder KCl vasorelaxierend (Carullo et al., 2020).

2.15. Wirkung auf Darmzellen

Flavan-3-ole sind durch eine geringe orale Bioverfügbarkeit charakterisiert. Wiederholte Exposition des Traubenkern-Wirkstoffs erhöhte den kumulativen Transport der wirksamkeitsmitbestimmenden Inhaltsstoffe. Auf molekularer Ebene ging dies mit einer vermehrten Expression von COMT, ABCC2 und ABCB1 einher (Redan et al., 2017).

2.16. Wirkung auf die Lipase

Isolierte OPCs hemmten *in vitro* die Aktivität der Lipase (Nie et al., 2017).

3. Tierexperimentelle Untersuchungen

3.1. Antioxidative und zell- bzw. organprotektive Wirkung

Die oft in Kosmetika, Arzneimitteln, Farben und Nahrungsmitteln enthaltenden Titaniumdioxid-Nanopartikel (TiO₂ NPs) besitzen eine toxische Wirkung. Durch Vorbehandlung mit einem Extrakt aus Traubenkernen konnte bei Mäusen die durch TiO₂ NPs verursachten histopathologischen Veränderungen in der Leber, den Nieren und am Herz verhindert werden. Die DNA-Schäden, die Produktion von ROS und MDA nahmen dosisabhängig ab. Auf molekularer Ebene stimulierte der Extrakt die Signalwege Nrf2, NAD(P)H Dehydrogenase[quinine]-1, Hämoxxygenase-1 (HO-1) und Glutamat-Cystein-Ligase-katalytischen «Subunit» (Niu et al., 2017). Bei Masthähnchen nahm das MDA im Serum (i.S.) unter der Zufuhr des Traubenkern-Wirkstoffs ab (Farahat et al., 2017). Bei Tauben mit durch Cisplatin induziertem Erbrechen korrelierte die Anti-Brechwirkung der Procyanidin-Fraktion mit der antioxidativen Wirkung (Alam et al., 2017).

Gerade ausgebrütete Masthähnchen (N=280), die über 6 Wochen zum Futter 7,5 bzw. 15 mg/kg OPC erhielten, hatten ein größeres Brustmuskelgewicht und eine bessere Dünndarmmorphologie als die Kontrollen. Unter Zufuhr von 7,5 mg/kg hatte das MDA i.S. abgenommen. Unter 15 mg/kg stieg die Aktivität der SOD i.S. an. Unter 30 mg/kg blieb die TAC (gesamte antioxidative Kapazität) unbeeinflusst, aber das Kreatinin, die alkalische Phosphatase und die Alanin-Aminotransferase i.S. waren angestiegen. Die optimale Procyanidinmenge/kg für den Anstieg der TAC lag zwischen 13 und 15 mg/kg, für das Wachstum bei 16 mg/kg und für die Darmmorphologie bei 17 mg/kg (Yang et al., 2017a).

Bei Mäusen erhöhten die Traubenkern-Procyanidine die Überlebensrate nach Bestrahlung mit ionisierten Strahlen (Huang et al., 2016). Darüber hinaus wurde die durch die ionisierten Strahlen induzierte Myelosuppression gebessert, die Expression von Foxo 1 hochreguliert und damit die Gene zur Produktion von SOD1, SOD2 und Catalase (CAT) (Qi et al., 2021). Bei Mäusen mit subchronischer Immunschädigung durch Aflatoxin B1 verhinderte eine 6-wöchige Zufuhr von OPC die Gewichtsabnahme und die Atrophie des Immunorgans. In der Milz nahmen die erhöhten MDA-Konzentrationen ab und die erniedrigten Konzentrationen von CAT, GSH, GSH-P(X) und SOD zu. Die Immunglobuline IgA, IgG und IgM waren angestiegen und die Expression von IL-1 β , IL-6, TNF- α und von IFN- γ hatte abgenommen (Long et al., 2016a).

Bei Kaninchen unter Hitze-Stress besserte der Zusatz von Traubenkern-Extrakt zum Futter den antioxidativen Status und reduzierte die negativen Auswirkungen von Hitze (Hassan et al., 2016). Bei Lämmern waren unter der Zufuhr von Trauben-Pressrückstand die Aktivitäten der CAT und von GSH in der Leber, Milz, im Serum, M. quadriceps, Herz und Gehirn höher als bei den Kontrolltieren. Auch war die stressbedingte Schädigung der Lipide (gemessen an den «thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS)») und an den Proteinen (gemessen an den «protein carbonyls (CARB)») geringer (Kafantaris et al. 2017).

Leber: Bei Ratten mit experimenteller Gelbsucht durch Unterbindung des Gallengangs war die Leberschädigung histologisch und biochemisch nach Gabe eines Traubenkern-Extrakts geringer ausgeprägt (Savdan et al., 2017). Bei Kunming-Mäusen mit durch Zearalenon (ein Mykotoxin) induzierter Leberschädigung senkte Traubenkern-Extrakt den Anstieg der Leber-Enzyme und des MDA i.S. und erhöhte die antioxidativen Enzyme SOD, GSH-P(X) i.S.. Auf molekularer Ebene erhöhte der Extrakt die durch Zearalenon reduzierte mRNA-Expression von Nrf2 sowie die Expression von GSH-Px, γ -Glutamyl-Cystein-Synthetase (γ -GCS), HO-1 und «quinone oxidoreductase 1» (NQO1) (Long et al., 2016b). Bei gesunden Ratten wurde der NAD(+)-Metabolismus in der Leber und die SIRT1-Expression, die die Leberzellen vor einer Triglyzerid (TG)-Akkumulation schützt, durch OPC dosisabhängig gesteigert (Aragonès et al., 2016).

Um den Einfluss von Traubenkern-Extrakt auf die durch Dexamethason induzierte Leberschädigung zu untersuchen, erhielten Ratten über 30 Tage dreimal/Woche 0,1 mg/kg Dexamethason intramuskulär. Extrakt in einer Dosis von 200 und 400 mg/kg reduzierte die induzierte Lipidperoxidation, die erhöhten Leberfunktionsmarker und Blutfette sowie die Veränderungen im roten Blutbild. Die histopathologischen Veränderungen waren unter dem Extrakt geringer ausgeprägt (Hasona und Morsi, 2019). Im Ratten-Modell der durch Cadmium induzierten Leberschädigung war bei gleichzeitiger Gabe von Traubensaft-Konzentrat die Leberschädigung histopathologisch geringer ausgeprägt. Dies ging mit einer höheren Genexpression von Cytochrom c einher. Kein Unterschied zur Kontrollgruppe fand sich bei der Expression von MMP-2 und -9 (de Moura et al., 2016). Im Modell der durch Tetrachlorkohlenstoff induzierten Leberschädigung besserten sich unter dem Traubenkern-Wirkstoff der Leber- und Thymus-Index, die Aktivitäten der SOD, GSH-P(X) und die Hepatozyten-Proliferation nahmen zu, MDA i.S. und die Expression von TNF- α , IL-6 und der HMGB-1-mRNA nahmen ab (Zou et al., 2016). Bei Ratten, die über eine Woche täglich 2 mg/kg des Insektizids Chlorpyrifos (CPF) mit und ohne 20 mg/kg Traubenkern-Extrakt erhielten, verhinderte der Extrakt über die Genexpression von Cytochrom P450 (CYP450) die durch das Insektizid ausgelöste Leberdysfunktion: CPF schädigte den Kohlenhydrat-, Lipid-, Aminosäure-, Ammonium- und Harnstoff-Metabolismus sowie die Funktion der Mitochondrien. Darüber hinaus induzierte CPF eine cholinerge Exzitotoxizität und histopathologische Veränderungen.

«Molecular docking analysis» objektiviert, dass die Polyphenole im Traubenkern-Extrakt durch Hemmung der DANN-(Cytosin-5)-Methyltransferase 1 (DNMT1) als epigenetische Modulatoren fungieren, die über CYP 2C6 die Detoxifizierung einleitet (Ghrir et al., 2024). In einer Studie bei Mäusen mit Glyphosat-induzierter Leberschädigung wirkte Traubenkern-Extrakt durch Hemmung des oxidativen Stresses und der Ferroptose hepatoprotektiv. Im Wirkungsmechanismus waren die Signalwege Nrf2 und «fibroblast growth factor 21 (FGF21)» involviert (Liu et al., 2024) und bei der durch Methotrexat induzierten Leberschädigung die Signalwege TLR4/NF- κ B- und Nrf2/HO-1 (Manna et al., 2023). Bei der durch Aristolochiasäure induzierten Leberschädigung stimulierte OPC die Expression der mRNA von PI3K-AKT und BCL-2, die von BAX und CASPAES-3, die der CASPAES-9 wurde gehemmt (Wang et al., 2023c).

Ratten entwickeln unter hochkalorischer Diät eine Megalohepatopathie, Steatose, Entzündung und Leberzell-Apoptose. Traubenkern-Extrakt besserte diese Veränderungen durch Hochregulieren des Wnt3a/ β -Catenin-Signalwegs, bei dem auch die miRNA-103 beteiligt ist (Sun et al., 2022). Ratten erhielten 15 Tage vor einer Gallengangs-Ligatur mit nachfolgender Cholestase oral Traubenkern-Extrakt. 7 Tage später wurde eine Leberischämie erzeugt mit 60-minütiger Reperfusion. Im Vergleich zur Kontrolle waren in der Extrakt-Gruppe die Lebernekrose bzw. -fibrose geringer ausgeprägt, ebenso die Marker der Entzündung und des oxidativen Stresses (Çakir et al., 2016). Procyanidin B2 hemmte die Proliferation der Leber-Stellatumzellen und induzierte deren Apoptose. Auf molekularer Ebene wurde die Expression von VEGF-A, HIF-1 α , α -SMA, Col-1 und TGF- β 1 in den Stellatumzellen *in vivo* und *in vitro* herunterreguliert. Dies wurde durch Zugabe des Inhibitors Cyclopamin und des Agonisten Smoothed des Hedgehog-Signalwegs bestätigt (Feng et al., 2019).

Traubenkern-Öl besserte bei Ratten unter chronischer Bestrahlung mit 7 Gy Gammastrahlen und durch Tetrachlorkohlenstoff induzierter akuter Leberschädigung alle durch die Noxen ausgelösten Veränderungen (Ismail et al., 2016). Durch Resveratrol nahmen bei Ratten die durch Alkohol ausgelöste Steatose (Fettakkumulation in der Leber) und die Transaminasen i.S. ab. Elektronenmikroskopisch hatte die Anzahl der Autophagosomen zugenommen. Dies weist auf Stimulierung der Autophagie hin. Die Proteine «microtubule-associated protein light chain3- II» und Beclin1 stiegen an, das p62-Protein nahm ab (Tang et al., 2016).

Pankreas: Bei Ratten mit fettinduzierter Pankreassteatose senkte Traubenkern-Pressrückstand die Gewichtszunahme, Adiponektin i.S., ektopische Cholesterin (Chol)- und Triglycerid (TG)-Ablagerungen und den oxidativen Stress gemessen an der Abnahme der Lipoperoxidation und Carbonylierung und der Zunahme von CAT, GSH-P(X), SOD und von Zink. Die mRNA proinflammatorischer Chemokine wie RANTES und MCP1 nahmen ab wie auch die Expressionen von TNF α , IL6 und IL1 β (Aloui et al., 2016).

Im Modell der durch 8% L-Arginin induzierten akuten nekrotisierenden Pankreatitis bei Mäusen verlängerte die intragastrische Applikation von Resveratrol 12-stündlich nach der zweiten L-Arginin-Injektion die Überlebensrate um 71%. Die durch die Pankreatitis erhöhte Apoptose der azinären Zellen, die Aktivität der Pankreas-Myeloperoxidase, von LDH und der Amylase sowie von TNF- α und IL-6 i.S. nahmen ab und die von IL-10, die Expressionen von HSF1 (heat shock factor 1), Sirtuin 1 und p53 zu. Das Verhältnis von acetyliertem HSF1 zu p53 war erhöht. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass Resveratrol auf

molekularer Ebene die durch SIRT1-vermittelte Deacetylierung von p53 und HSF1 erhöht (Wang et al., 2017b). Bei Ratten mit durch Cadmium induzierter Pankreatitis senkte Traubenkern-Extrakt 90 Minuten vor der Intoxikation verabreicht den Anstieg der Glukose i.S., erhöhte das Plasma-Insulin und senkte die Marker des oxidativen Stresses, der proinflammatorischen Zytokine (TNF- α , IL1 β , IFN- γ), des «cellular defense proteins», von Nrf-2 und HO-1 und die Glukose-Transporter GLUT-2 und GLUT-4. Die Signalmoleküle der Apoptose stiegen durch Spaltung von Caspase-12/9/8/3 an (Bashir et al., 2016).

Milz: Um die Wirksamkeit eines Extrakts aus Traubenkernen und -haut bzw. von Orlistat auf die fettinduzierte Lipotoxizität der Milz zu untersuchen, erhielten übergewichtige Ratten über 3 Monate entweder 4 g/kg Extrakt oder 2 mg/kg Orlistat oder beides. Die Kombination war wirksamer als die Gabe der einzelnen Komponenten. Messparameter waren die fettinduzierten Veränderungen: Gewichtszunahme, Glykogenakkumulation, ektopische Ablagerungen von Chol und TG, der oxidative Stress gemessen am Anstieg der Lipoperoxidation und Carbonylierung, die Hemmung der Aktivitäten von CAT, GSH-P(X) und SOD, die Abnahme von Zink und Kupfer, bei gleichzeitigem Anstieg des Kalziums. Die fettreiche Nahrung erhöhte IL-6, IL-17A, TNF- α und das C-reactive Protein und senkte IL-10 und Adiponectin i.S. (Bedhiafi et al., 2018).

Darm: Nach oraler Gabe von Traubenkern-Extrakt besserten sich bei Mäusen mit Dextran-Natriumsulfat induzierter Colitis ulcerosa dosisabhängig das Gewicht, der Durchfall und die Blutbeimengung zum Stuhl. Traubenkern-Extrakt reduzierte die Expression von IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO und MDA, die SOD-Expression stieg an. Im Einklang damit nahmen die Expressionen von NF- κ B und Keap-1 ab, während die von Nrf2 und HO-1 anstiegen. Catechin, Epicatechin und Procyanidins B1, B2 und B4 waren in der Darmwand angereichert (Wang et al., 2022). Auch bei Ratten mit induzierter Colitis ulcerosa besserten sich der Ulcus- und der Colitis-Index. MDA im Colongewebe hatte abgenommen (Niknami et al., 2020).

Niere: Bei Mäusen mit durch Arsenitoxid induzierter Nierenschädigung hemmte ein Traubenkern-Extrakt die renale Entzündung über den NF- κ B-Signalweg und stimulierte die Expression antientzündlich wirkender Zytokine (Wang et al., 2017a). Bei Ratten mit durch Paracetamol (Abdel-Hafez et al., 2017) oder durch Ischämie (Liang et al., 2017b) geschädigten Nieren besserte Traubenkern-Extrakt biochemisch und histopathologisch das Ausmaß der Schädigung. Amiodarone (AMD), ein effizientes Antiarrhythmikum verursacht bei längerer Anwendung eine Nierenschädigung. Unter Traubenkern-Extrakt waren die durch AMD induzierten Nierengewebsveränderungen histologisch und ultrastrukturell sehr viel geringer und das Kreatinin sowie die Marker des oxidativen Stresses bzw. der Entzündung nur gering erhöht (Eid et al., 2021). Bei mit durch Doxorubicin (Mokni et al., 2016), Blei oder durch Arsen induzierter Nierenschädigung normalisierte Traubenkern-Extrakt den oxidativen Stress, die Gewebeschädigung, die Entzündung, die Apoptose und hemmte die miRNA 153 und die «glycogen synthase kinase 3 β » i.S.. Der Extrakt stimulierte die Induktion der «phase II detoxifying enzymes», d.h. von HO-1 und «NAD(P)H quinone oxidoreductase 1» und die Expression des Signalwegs Nrf2 (Liu et al., 2017d, Xu et al., 2019).

Nach bilateraler Ischämie/Reperfusion bei Mäusen besserte Traubenkern-Extrakt die Nierenfunktion gemessen am Harnstoff und Kreatinin. Nach unilateraler Ischämie/Reperfusion nahmen durch Traubenkern-Extrakt die tubulointerstitielle Fibrose und die Entzündungsreaktion ab. Das «High-Mobility-Group-Protein B1» (HMGB1) wird von abgestorbenen Zellen sezerniert und dient physiologisch als körpereigener Nekrose-Alarmstoff. Traubenkern-Extrakt hemmte die Freisetzung von HMGB1 (Zhan et al., 2016). Auch eine neuere Studie weist auf die nephroprotektive Wirkung im Modell der renalen Ischämie/Reperfusion hin (Wang et al., 2023b).

Im Modell des durch Streptozotocin induzierten Diabetes bei Ratten besserte Traubenkern-Extrakt die Nierenfunktion gemessen an der Eiweißausscheidung und der Apoptoserate im geschädigten Nierengewebe. Die Expressionen von SIRT1, PGC-1 α , NRF1, TFAM und MFN1 waren angestiegen und die von p66Shc- und DRP1 hatten abgenommen. *In vitro* hemmte der Extrakt die Überproduktion von p66Shc in HK-2-Zellen nach toxischer Glukosebelastung und wirkte reversibel auf die durch p66Shc induzierte Mitochondriendysfunktion (Song et al., 2023). Auch im Modell des durch Alloxan induzierten Diabetes besserte Traubenkern-Extrakt die Nierenfunktion. In hohen Dosen (4 g/kg) besserte der Extrakt den oxidativen Stress gemessen an der Lipid- und Proteinoxidation und den antioxidativen Enzymen (CAT, SOD, GSHP(X)), den von den Enzymen benötigten Metallen wie Eisen, Kupfer und Selen und der gesteigerten Aktivität von Calpain und der Acetylcholinesterase (Oueslati et al., 2016). An der nephroprotektiven Wirkung waren die Chelatwirkung, die antioxidative Wirkung und die Aktivierung der p38 MAPK- and Keap1/Nrf2-Signalwege

beteiligt (Gong et al., 2022). Die renale Fibrose wurde über den Signalweg C3/HMGB1/TGF- β 1 gehemmt (Wang et al., 2020d). Im Modell der durch Amikacin induzierten Nierenschädigung wirkte Traubenkern-Extrakt bei Anwendung der Nanotechnologie in sehr viel geringeren Dosen nephroprotektiv (Farid et al., 2023). Bei Mäusen mit diabetischer Nephropathie, die über 10 Wochen Procyanidin B2 erhalten hatten, stieg das Körpergewicht an, die Blutfette und die Eiweiß-Ausscheidung in den Urin nahmen ab. Auch nahmen die Dicke der Basalmembran in den Glomeruli und die mesangiale Expansion ab. Die Expression des Proteins «Mimcan» und die von NF- κ B nahmen ab. Das Ergebnis weist auf eine Abnahme der renalen Fibrose durch Procyanidin B2 hin (Zhou et al., 2016). Der durch die Schädigung vermehrte oxidative Stress wurde durch vermehrte Expression von Nrf-2 und HO-1 und Herunterregulieren der Expression der «cleaved-caspase-3» gehemmt (Wang et al., 2020b).

Bei 21 Monate alten Ratten nahm unter Zufuhr von 1,5% Trauben-Pulver über das Trinkwasser die altersbedingte Proteinurie und die Ausscheidung des «kidney injury molecule-1» (Marker der Nierenschädigung) ab. Die Marker des oxidativen Stresses hatten abgenommen, ebenso die eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate und die Natrium-Ausscheidung und auch die mitochondriale Funktion gemessen am «MtTFA» und den über den Nrf2-Signalweg induzierten Proteinen (Pokkunuri et al., 2016).

Lunge: Bei Ratten mit hyperkalorischer Lungenschädigung senkte Traubenkern-Extrakt die oxidativen Stress-Marker in der Lunge und die Blutfette (El Aayed et al., 2017). Der Extrakt reduzierte bei Ratten und Mäusen im Modell der durch Bleomycin induzierten Lungenschädigung die Kollagenablagerung, Fibrosebildung und entzündlichen Infiltrationen. Die Lungenfunktion hatte sich gebessert (Khazri et al., 2016, 2022). Auf molekularer Ebene nahmen die Expression der Fibrose-Marker Kollagen Typ I-alpha-1 und Fibronectin-1 ab und die der Antifibrose (E-Cadherin) zu. Darüber hinaus wurde die Expression von MMP-9 und TGF- β 1 gehemmt (Liu et al. 2017b). Traubenkern-Extrakt besserte eine durch LPS provozierte akute Lungenschädigung bei Mäusen durch Stimulation des TREM2/PI3K/Akt-Signalwegs (Qiao et al., 2023). Im Modell durch Zigarettenrauchextrakt provozierter chronischer obstruktiver Lungenkrankheit bei Mäusen besserten sich nach Gabe von Traubenkern-Extrakt die Entzündung und das Lungenemphysem. Am Wirkungsmechanismus waren der ROS/TFEB-Signalweg und die durch Autophagie induzierten NLRP3-Inflammasome beteiligt (Sul et al., 2023).

Bei einer kurativen Strahlentherapie kommt es häufig zur Lungenfibrose. Dabei werden Fibroblasten in Myofibroblasten umgewandelt. Der Traubenkern-Wirkstoff hemmte die Differenzierung der Fibroblasten zu Myofibroblasten über die mitochondriale ROS- und ATP-Produktion, die Freisetzung von Laktat, den Glukoseverbrauch und die Hemmung des p38MAPK-Akt-Nox4-Signalwegs (Yang et al., 2017b). Dabei war das Resveratrolglucosid Polydatin wirksamkeitsmitbestimmend (Yan et al., 2017). Die lungenprotektive Wirkung von Resveratrol wurde bei Ratten im Modell der durch Monocrotalin induzierten pulmonalen Hypertonie demonstriert (Wilson et al., 2016). Auf molekularer Ebene wurde die Expression der endothelialen NO-Synthase im Lungengewebe mit Anstieg von NO im Plasma, Abnahme von Ca²⁺ in den glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien, Herunterregulierung der Entzündungsfaktoren Myeloperoxidase, IL-1 β , IL-6 und TNF- α , Hemmung des NF- κ B-Signalwegs durch Herabsetzung der Phosphorylierung von I κ B α und der TNF α -induzierten Proliferation in den glatten Gefäßmuskelzellen durch den Traubenkern-Wirkstoff identifiziert (Chen et al., 2019).

Gehirn/Nerven: Bei Mäusen, bei denen die mittlere Hirnarterie unterbunden und danach über 24 Stunden mit Traubenkern-Extrakt oder Kochsalz reperfundiert wurde, hatten nach 24 Stunden die neurologischen Ausfälle in der Extrakt-Gruppe abgenommen und das Infarktvolume war geringer als unter Kochsalz-Reperfusion. Dies ging mit einer größeren Anzahl reifer immunreaktiver Neurone und mehr CD34-positiven Zellen in der Periinfarktzone einher. In der Extrakt-Gruppe waren im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Bax-Zellen nachweisbar, die mittlere MDA-Konzentration im Gehirn war signifikant geringer und die GSH-P(X)-Aktivität signifikant erhöht. Die Autoren schlossen daraus, dass Traubenkern-Extrakt durch Reduktion des oxidativen Stresses und der Apoptose neuroprotektiv wirkt (Kong et al., 2017). Auf molekularer Ebene wurde der TLR4-p38-NF- κ B-NLRP3-Signalweg gehemmt (Yang et al., 2020) und die über das endoplasmatische Retikulum vermittelte Apoptose via GRP78 und Caspase-12 (Fu et al., 2021). Die neuronale Apoptose wurde über Bax und Caspase-3 reguliert (Tu et al., 2019). Darüber hinaus wurde «brain derived neurotrophic factor (BDNF)» vermehrt exprimiert (Kadri et al., 2020). Unter den Proanthocyanen war der Trimer C1 stärker neuroprotektiv wirksam als monomere oder dimere Proanthocyanidine (Chen et al., 2022). Bei Ratten mit provozierter Durchblutungsstörung der A. carotis waren die Gedächtnisstörungen nach Gabe

von Traubenkern-Extrakt über 4 Wochen im Morris-Wasserlabyrinth-Test gebessert. Bei dieser Versuchsanordnung lernen gesunde Ratten nach dem Einsetzen in verschiedenen Himmelsrichtungen sehr schnell anhand von visuellen Marken die Plattform wiederzufinden. Der Extrakt besserte die cholinerge Dysfunktion und senkte die Stress-Marker im Hippocampus (Chen et al., 2017a). Traubenkern-Extrakt besaß bei Ratten mit Rückenmarkischämie und anschließender Reperfusion eine neuroprotektive Wirkung, erkennbar an der Downregulierung der COX-2 und OPN (osteopontin)-Expression sowie der Stressmarker (Sakr et al., 2016). Unter Traubenkern-Extrakt waren die durch Triton ausgelösten Störungen der neurologischen Funktionen und der hämatologischen Parameter geringer ausgeprägt und ebenfalls die durch Triton erhöhte iNOS- und mRNS-Expression und DNS-Schädigung (Abdou et al., 2016). Der Extrakt besserte nach Rückenmarksverletzung bei Ratten die motorischen Störungen, reduzierte die Nervenzellschädigung und hemmte die Apoptose der PC12- bzw. M1-BV2-Zellen über die Signalwege TLR4-vermittelte «NF-κB» und «Phosphatidylinositol 3-kinase/serine threonine kinase (PI3K/AKT)» (Liu et al., 2022b).

Im Modell der durch Isofluran induzierten kognitiven Dysfunktion besserte Traubenkern-Extrakt die Dysfunktion über den antioxidativen NR2B/CREB-Signalweg (Gong et al., 2020). Bei Ratten mit durch Cadmium induzierter Kleinhirnschädigung war immunohistochemisch die Expression von «Bax» bei gleichzeitiger Gabe von Cadmium und Traubenkern-Extrakt geringer und auch die histopathologische Schädigung. Die Marker des oxidativen Stresses wurden durch den Extrakt gebessert und die Expression von Dopamin und 5-Hydroxytryptamin normalisiert (El-Tarras et al. 2016). Traubenkern-Extrakt vor oder nach der Intoxikation mit einer sublethalen Dosis Schlangengift (*Cerastes cerastes*) verabreicht, reduzierte bei Mäusen die neurotoxische Wirkung des Gifts (Mahmoud, 2013) und besserte bei Ratten die durch Bisphenol-A induzierte Neuroinflammation und -toxizität (Abdou et al., 2022). Ein Extrakt aus roten Traubenkernen erhöhte nach oraler Gabe des Insektizids Malathion die Acetylcholinesterase, die Aktivität der SOD, die BDNF-Konzentration und die TAC. Die Caspase-3-Aktivität nahm ab (Saadh, 2023). Beim Bestrahlen des Gehirns können Anorexie und Knochennekrosen auftreten. Ratten unter Traubensaft nahmen während einer Bestrahlung mit 32 Gy über 2 Wochen mehr Futter und Wasser auf als die Kontrollen und nahmen weniger an Gewicht ab. 40 Tage nach der Bestrahlung war die Osteoklasten-Aktivität und die Entzündung in der Mandibula bei den mit Traubensaft behandelten Ratten geringer als in der Kontrollgruppe, so dass es nicht zu einer mechanisch bedingten Einschränkung der Futteraufnahme kam. Ebenso hatte sich die Depression des Knochenmarks unter dem Traubensaft gebessert (Freitas et al., 2017). Im Stressmodell bei Ratten besserte ein Pulver aus Trauben die kognitiven und Verhaltensdefizite. Im Plasma stiegen die Stressmarker Corticosteron und 8-Isoprostan an, die antioxidativen Enzyme Glyoxalase-1, Glutathionreduktase-1 und SOD nahmen zu. Wirksamkeitsmitbestimmend waren vor allem Quercetin und Resveratrol (Solanki et al., 2017). Bei Ratten unter «high-fructose-high-fat»-Zusatz über 66 Wochen zum Futter besserte eine anschließende 12-wöchige Behandlung mit Traubenpulver das räumliche Lernvermögen und die Gedächtnisleistung. Die Expression von β-Amyloid und β-Secretase hatte abgenommen und die von α-Secretase zugenommen. Die Autoren schlossen daraus, dass die Zufuhr hoher Dosen Fruktose und Fett mit einer Abnahme der kognitiven Funktionen und einem erhöhten Risiko für Neurodegeneration einhergeht und dass eine polyphenolreiche Ernährung das verhindern kann (Chou et al., 2016).

Im Alzheimer-Modell bei Mäusen besserte Traubenkern-Extrakt die Denkfähigkeit und das Raumgedächtnis im Morris Wasserlabyrinth-Test. Dies ging mit einer Besserung der gestörten Metabolisierung des Amyloid-3-Precursor- und des Tau-Proteins einher und einer Abnahme der Expression von «PS-1 mRNA» (Lian et al., 2016). Ein Spezial-Extrakt (Auszugsmittel Ethanol) war trotz hoher antioxidativer Kapazität nicht wirksam im Gegensatz zu 5-Hydroxymethylfurfural und dessen Derivate (Bakhtiyari et al., 2017). Im selben Modell besserte OPC den neuronalen oxidativen Stress und die kognitive Funktion durch Hemmung der durch Streptozotocin induzierten Öffnung des mitochondrialen Permeabilitätskanals über verstärkte Phosphorylierung von «phosphorylated GSK-3β (p-GSK-3β)», das sich an den «adenine nucleotide translocator (ANT)» bindet und so die Bildung des Komplexes «ANT-cyclophilin D (CypD)» reduziert (Sun et al., 2019). Alzheimerähnliche kognitive Störungen können bei Ratten durch intrazerebroventrikuläre Injektion von Streptozotocin ausgelöst werden. Intraoral verabreichter Traubenkern-Extrakt verhinderte die Abnahme der Lern- und Gedächtnisfunktion im Morris-Wasserlabyrinth-Test und der synaptischen Plastizität gemessen an der Langzeitpotenzierung (= langandauernden Verstärkung der synaptischen Übertragung) im Hippocampus. MDA nahm ab und SOD und GSH nahmen zu. Auf molekularer Ebene wurde die Expression von AKT und ERK stimuliert (Gao et al., 2020). Im durch Scopolamin induzierten Alzheimer-Modell bei Ratten besserte Traubenkern-Öl die räumliche Gedächtnisfunktion im Morris-Wasserlabyrinth-Test, erhöhte die AcetylcholinKonzentrationen im Hippocampus und die Lebensfähigkeit der Hirnzellen (Berahmand et al., 2020).

Ursache der Parkinson-Krankheit ist die Akkumulation fehlgefalteten α -Synucleins in dopaminergen Neuronen. Bei mit 1-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyridin induziertem Parkinson bei Mäusen aktivierte Resveratrol SIRT1 mit folgender autophagie-vermittelter Degradation von α -Synuclein. (Guo et al., 2016). Im durch Neurotoxin-6-hydroxydopamin induziertem Parkinson-Modell reduzierte ein Extrakt aus Traubenkernen und -haut die Apoptose, ROS und die Entzündung. Der Extrakt schützte vor dem Neuronenverlust und besserte die motorischen Funktionen (Ben Youssef et al., 2021).

Autismus-Spektrum-Störungen sind neurologische Entwicklungsstörungen. Charakteristisch sind eine gestörte soziale Interaktion und Kommunikation, wiederholte und stereotype Verhaltensmuster und ungleichmäßige geistige Entwicklung, oft mit geistiger Behinderung verbunden. Die Symptome beginnen in der frühen Kindheit. Im pränatal durch Valproinsäure induziertem Autismus bei jungen Hunden waren die histopathologischen Veränderungen in der Kleinhirnrinde signifikant geringer ausgeprägt, wenn Valproinsäure zusammen mit Traubenkern-Extrakt injiziert wurde (Arafat et al., 2019).

Traubenkern-Extrakt reduzierte bei Mäusen mit autoimmuner Enzephalitis (Modell der Multiplen Sklerose) die Sekretion von TNF- α , IL-1 β und IL-6 in mit LPS stimulierten Makrophagen aus dem Knochenmark, die Sekretion von IFN- γ in Milzzellen und die Differenzierung von Th1 und Th17 via CD3 und CD28. Die klinischen Symptome und die Demyelinisierung bzw. entzündlichen Infiltrate im Rückenmark besserten sich unter dem Extrakt. Peripher wurde die Expression des «toll-like-receptor 4» und der «Rho-associated kinase» herunterreguliert, die Sekretion des Entzündungsmarker gehemmt und die Aktivierung der Mikroglia verhindert. Im Gehirn hemmte der Extrakt die Infiltrationen der CD45+CD11b+- und CD45+CD4+-Zellen und hemmte die Differenzierung von Th1 und Th17 (Wang et al., 2023a). Traubenkern-Extrakt besserte die toxisch induzierten Veränderungen. Der Extrakt stimulierte im Gehirn und Rückenmark SOD, CAT und GSH-P(X), die zur Normalisierung der Myelinprotein-Expression und der Überexpression der Mikroglia- und Astroglia-Proteine beitragen und Sirtuin herunterregulieren (Mabrouk et al., 2022). OPC besserte die durch Cuprizone induzierte Demyelinisierung im Gehirn durch Hemmung der Immunzellinfiltration (B- und T-Zellen), der aktivierten Mikroglia und der Expression proinflammatorischer Zytokine. Die Produktion des spezifischen Antikörpers «myelin oligodendrocyte glycoprotein35-55» nahm ab (Wang et al., 2019a).

Werden weibliche Rattenföten pränatalem Stress ausgesetzt, entwickeln sie eine Depression gemessen an der längeren Immobilisation im erzwungenen Schwimmtest und der geringeren Aufnahme von Sucrose. Bei den pränatal gestressten Tieren hatte die Anzahl der Neuronen im Hippocampus abgenommen, die ROS hatten zugenommen. Auch die Expression des «PYD domains-containing protein-3 (NLRP-3)» und die durch sie stimulierten Zytokine, Caspase-1 und IL-1 β hatten zugenommen. Traubenkern-Extrakt hemmte alle diese Veränderungen (Sun et al., 2021). Bei 18 Monate alten Ratten ging die orale Gabe von Traubenkern-Wirkstoff während eines 2-wöchigen Schwimm-Trainings mit einer Besserung der Denkleistung und einer Abnahme der Acetylcholinesterase-Aktivität präfrontal in der Hirnrinde und im Hippocampus einher (Abhijit et al., 2017) und reduzierte die altersbedingte Abnahme der CA1-pyramidalen Neuronen im Hippocampus (Abhijit et al., 2018). Bei alten genetisch veränderten C57BL/6J-Mäusen korrelierte die mitochondriale Dysfunktion mit geringeren ATP-Konzentrationen und eingeschränkter Funktion der mitochondrialen Atmungskette. Die Zufuhr von Traubenkern-Extrakt über 6 Monate besserte die Funktion der mitochondrialen Atmungskette, ohne die ATP-Konzentration im Gehirn oder die Gedächtnisfunktion zu beeinflussen. Durch lebenslange Zufuhr des Extrakts konnte die Lebenszeit der Tiere verlängert werden. Auf molekularer Ebene war eine erhöhte SIRT1-mRNA-Expression beteiligt. Die SIRT3-mRNA-Expression blieb unbeeinflusst (Asseburg et al., 2016, siehe auch Grau-Bové et al., 2021, Jebari et al., 2022). Die lebensverlängernde Wirkung bei Mäusen ist vermutlich dem Procyanidin C3 zuzuordnen (Xu et al., 2021b).

Herz: Telozyten unterstützen die Stammzellen im Herz bei der Regeneration nach einem Herzinfarkt. Bei Ratten mit durch Isoproterenol induziertem Myokardinfarkt besserte Traubenkern-Extrakt die histologischen Veränderungen und erhöhte die Zahl der Telozyten, wodurch die Angiogenese stimuliert wurde (Nour et al., 2017). Resveratrol besaß in diesem Modell eine bessere Wirkung als Atorvastatin gemessen an der Kreatinkinase, der LDH, der Aspartattransaminase, den Markern der Lipidperoxidation und der histopathologischen Infarktgröße (Chakraborty et al. 2015). Im Ratten-Modell der durch Angiotensin II induzierten Hypertonie verhinderte oral verabreichter Traubenkern-Extrakt den Anstieg des systolischen Blutdrucks, des linksventrikulären Füllungsdrucks und der diastolischen Herzdysfunktion. Der durch Angiotensin II induzierte Anstieg der Stress-Parameter blieb aus und SOD i.S. stieg an. Das Ergebnis reflektiert die kardioprotektive Wirkung von Traubenkern-Extrakt (Patil et al., 2022). Diese wurde auch bei Mäusen nach Induktion eines Myokardinfarkts demonstriert. Unter Zufuhr von Traubenkern-Extrakt waren die kardiale Dysfunktion und

die pathologischen laborchemischen Veränderungen geringer ausgeprägt. Dies ging mit der Aktivierung des p-PI3K/p-AKT-Signalwegs einher. Der selektive PI3K/AKT-Signalweg-Hemmer LY294002 antagonisierte die Wirkung des Traubenkern-Extrakts (Ruan et al., 2020).

Das Zytostatikum Doxorubicin schädigt das Herz, so dass der systolische und diastolische Druck im linken Ventrikel, die Ejektionsfraktion und der Kontraktilitätsindex abnehmen. Traubenkern-Extrakt schützte das Herz vor den toxischen Wirkungen, ohne die Antitumorwirkung von Doxorubicin zu beeinflussen (Razmarai et al., 2016). Der Traubenkern-Wirkstoff führte zum Anstieg von SOD, CAT und GSH-P(X) i.S. (Sergazy et al., 2020). Auch die durch 2 und 5 mg/kg Lithium induzierte Herzschiädigung wurde durch Traubenkern-Extrakt gehemmt (Mezni et al., 2017). Das Anthocyan Malvidin war an der kardioprotektiven Wirkung beteiligt (Wei et al., 2017b).

Das neue Resveratrol-derivat «trans-3, 5, 4'-Trimethoxystilbene (TMS)» hemmte die Bildung von Schaumzellen im Endothel der GefäÙe. Unter einer Dosis von 10 mg/kg/Tag nahm die Bildung arteriosklerotischer Plaques in der Aorta und arteriellen Intima-Wandschicht bei «apolipoprotein E deficient mice (ApoE)-mice» ab. Auf molekularer Ebene wurde die Expression der «scavenger receptors» und die Aktivität des «activator protein-1 (AP-1)» gehemmt. Dabei aktivierte TMS den ERK/Nrf2/HO-1-Signalweg und erhöhte so die Expression von Membranproteinen, die als gemeinsames Strukturelement eine ATP-bindende Kasette besitzen (Hong et al., 2020). Im Arteriosklerose-Maus-Modell senkte Resveratrol das Gesamt- und LDL-Chol und die TG. Der atherogene Index, die Aktivität der «3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coa (HMG-CoA)»-Reduktase, die erhöhten Blutwerte von LDH, CPK, der Transaminasen und alkalischen Phosphatase und die Entzündungsmarker im Blut nahmen ab. Die arteriosklerotischen Plaques hatten an Größe abgenommen und auch die Expression von MMP-9 und «CD40 ligand (CD40L)» in den arteriellen Läsionen. Im Wirkungsmechanismus war der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg involviert (Ji et al., 2022).

Prostata: Bei Ratten, die über 20 Wochen Trinkwasser mit Cadmiumchlorid erhielten, besserte der Zusatz von Traubenkern-Extrakt die durch den oxidativen Stress induzierte Fibrose in der Prostata. Auf molekularer Ebene wurde die Expression von Smad7, Nrf-2, HO-1, γ -GCLC (γ -glutamate cysteine ligase catalytic subunit) und miRNA-133a/b gehemmt (Lei et al., 2017).

Hoden: Bei Mäusen mit einer durch partielle Ligatur der linken Nierenarterie erzeugten Varikozele erhöhte die 4-wöchige Gabe von Traubenkern-Extrakt die Zahl und Motilität der Spermien. SOD und GSH-P(X) stiegen an und die Apoptose in den Testes nahm ab. Diese wurde durch Darstellung der Zellkerne apoptotischer Zellen mit der TUNEL-Methode visualisiert. Auch nahm die Expression von mit der Apoptose in Beziehung stehenden Proteinen wie «B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)», «Bcl-2-like protein 4» und Caspase-3-Spaltprodukte ab. Die Signalwege Nrf2 und HO-1 wurden aktiviert (Wang et al., 2018). Bei Ratten mit durch Methotrexat induzierter Schädigung der Spermatogenese besserte der Zusatz von Traubenkern-Extrakt 7 Tage vor der Methotrexatgabe das Ausmaß der Schädigung und die Lebensfähigkeit der Spermien durch Senkung der Marker des oxidativen Stresses und der Zytokine TNF- α und IL-1 β . (Makary et al., 2017). Der MAPK-Signalweg wurde durch den Traubenkern-Wirkstoff gehemmt (Shen et al., 2022). Eine Behandlung mit Traubenkern-Extrakt erhöhte den Testosteronspiegel und besserte die durch Methotrexat und Azathioprin ausgelösten histopathologischen und ultrastrukturellen Veränderungen, senkte das erhöhte MDA i.S. und erhöhte GSH-, CAT- und SOD i.S.. Die Autoren vermuteten, dass Traubenkern-Extrakt die durch Chemotherapeutika verursachten unerwünschten Ereignisse minimieren könnte (Abdul-Hamid et al., 2023). Traubenkern-Extrakt besserte die durch Cisplatin induzierte Apoptose in Hodenzellen und hemmte die Produktion der Proteine Bad, Cyt c, Caspase-9, caspase-3, Caspase-12, GRP78, CHOP, IRE1 α , p-IRE1 α , XBP-1S, PERK, p-PERK, eIF2 α und p-eIF2 α . Der Extrakt hemmte auch das Herunterregulieren der Expression der Proteine PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt, mTOR und p-mTOR durch Cisplatin. Die Apoptose wird daher durch Aktivierung des Signalweges PI3K/Akt/mTOR und durch Hemmung des Signalwegs «Bad/Cyt c/caspase-9/caspase-3 reguliertcaspase-9/caspase-3» reguliert. Im endoplasmatischen Retikulum wurde die Apoptose über den Signalweg PERK/eIF2 α und IRE1 α /XBP-1S/Caspase-12 gehemmt (Chang et al., 2021).

Bei gestressten männlichen Lämmern nahmen unter Zufüttern von 10% Trauben-Pressrückstand über 74 Tage die ROS und der MDA-Gehalt im Hoden ab. Das Hodengewicht, die Spermienmenge und ihre Motilität sowie die Integrität der akrosomalen Membranen nahmen zu und die Spermien-Deformität ab. Im Serum sank die erhöhte TAC-Konzentration. Die Autoren schlossen daraus, dass der Pressrückstand den oxidativen Stress senkt und die epididymale Spermienqualität verbessert (Zhao et al., 2017). Im Modell der

Hodenschädigung durch Diethylhexylphthalat erhöhte Traubenkern-Extrakt die reduzierte mitochondriale Viabilität in den Hoden, die mRNA-Expression des Androgen-Rezeptors und die Testosteron-Konzentration. Die erhöhte mRNA-Expression von iNOS wurde gesenkt. Die Konzentrationen von GSH, der GSH-Reduktase, der SOD und die Aktivität der CAT nahmen zu und die Lipidperoxidation und die prozentuale DANN-Fragmentation ab. Das Gewicht der Hoden und Nebenhoden stieg an. Das Ergebnis wurde durch histopathologische und immunhistochemische Untersuchungen bestätigt (Abdel-Kawi et al., 2016). Bei Ratten mit durch Cadmiumchlorid induzierter Hoden-Dysfunktion normalisierte Traubenkern-Extrakt die erniedrigte Testosteronkonzentration, senkte das erhöhte MDA und erhöhte die Konzentrationen der antioxidativ wirksamen Enzyme. Die toxischen histopathologischen Veränderungen (u.a. Ödem, irreguläre Anordnung der Epithelzellen in den Samenkanälchen und Degeneration der Spermien) wurden gebessert. Immunhistochemisch wurde die vermehrte Expression des «Bcl-2-associated X protein» durch den Extrakt gehemmt. Die erniedrigte mRNA-Expression des Cytochrom P450 «cholesterol side-chain cleavage»-Enzyms, von Cytochrom P450 17A1, der 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (3 β -HSD), der 17 β -HSD, des Androgenrezeptors, des «steroidogenic acute regulatory protein» und des FSH-Rezeptors stiegen an. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass die mit der Steroidgenese assoziierten Enzyme durch Hoch-Regulieren der mRNA-Expression stimuliert wurden (Alkhedaide et al., 2016).

Ovarien: Laktierende Ratten erhielten über 21 Tage mit dem Trinkwasser das Industriegift hexavalentes Chrom (50ppm Kalium-Dichromat/Tag). Das Gift führte bei den weiblichen Nachkommen durch Anstieg von Cytochrom c, Spaltung der Caspase-3 und Abnahme der antiapoptotischen Proteine zur Atresie der Follikel. Die Östradiol-Biosynthese nahm ab und der Abbau von Östradiol zu. Im Ovar stieg der oxidative Stress, die antioxidativen Enzyme hatten abgenommen. Resveratrol verhinderte die toxisch verursachten Veränderungen und stimulierte die Überlebens-Proteine und TAC. Durch Hemmung der Hydroxylierung, Glukuronidierung und Sulphatierung stieg der Östrogenspiegel an (Banu et al., 2016).

Augen: Paraquat ist eine quartäre Ammoniumverbindung aus der Familie der Bipyridin-Herbizide. Durch subretinale Injektion von Paraquat kann bei Mäusen eine Retinadegeneration ausgelöst werden. Bei Mäusen, die 5 Wochen vor der Paraquat-Injektion bis 2 Wochen danach ein gefrieretrocknetes Pulver aus Trauben mit Kernen erhielten, blieb die Retinadicke und die Anzahl der Photorezeptoren aufgrund der antioxidativen Wirkung unbeeinflusst. Die Retinafunktion blieb im Gegensatz zu den Kontrollen erhalten (Patel et al., 2016). Traubenkern-Extrakt schützte aufgrund seiner antioxidativen Wirkung auch Ratten vor einer durch Diabetes provozierten Retinopathie (Sun et al., 2016). Der Extrakt besserte die Seneszenz des retinalen Pigmentepithels über den Signalweg NAMPT/SIRT1/NLRP3. Dies erklärt die Wirkung bei degenerativen Retinopathien (Wan et al., 2021). Im Maus-Modell der durch Amyloid- β induzierten Retinopathie senkte Traubenkern-Extrakt die Expression der mRNA von IL-12, IL-6, IL-1 β und IL-18 im retinalen Pigmentepithel. Dieses Ergebnis wurde an isolierten ARPE-19-Zellen bestätigt. Vermutlich hemmt Traubenkern-Extrakt die Expression der proinflammatorischen Zytokine durch vermehrte Expression von Bip (Chu et al., 2020). Zahlreiche experimentelle Untersuchungen *in vivo*, aber auch *in vitro*, weisen darauf hin, dass Resveratrol bei verschiedenen Augenkrankheiten wie Glaukom, grauer Star, diabetische Retinopathie und Maculadegeneration das Fortschreiten der Erkrankungen verhindern kann (Bryl et al., 2022). So konnten Singh und Bodakhe (2020) zeigen, dass bei mit Nphthalen induzierter Kataraktbildung bei Ratten Resveratrol in Dosen von 20 und 40 mg/kg/Tag die Trübung der Augenlinsen verzögerte. Dies ging mit einem Anstieg von CAT, SOD, GSH-P(X), GSH, der Ca²⁺ ATPase-Funktion und dem löslichen Proteingehalt in den Linsen einher und einer Abnahme der Lipidperoxidation. Um die Wirkung von Resveratrol auf die Kataraktbildung bei Ratten mit durch Streptozotocin induziertem Diabetes zu untersuchen, wurde bei den 7 Wochen alten Ratten mit 5%iger Glukoselösung zum Trinkwasser eine Kataraktbildung provoziert, die nach 9 Wochen ein schweres Ausmaß erreicht hatte. Der Zusatz von Resveratrol 10 bis 30 mg/kg/Tag zum Trinkwasser verhinderte die Kataraktbildung nicht, verlangsamte aber die Progression (Higashi et al., 2018).

Haut: Ein Extrakt aus Trauben-Stängeln besserte die durch UV-Strahlen gesetzten Hautschäden gemessen an der Epidermishyperplasie, der Pigmentierung, dem Erythem, der Infiltration von Mastzellen und Neutrophilen, der Kollagendegradation und der Expression von COX-2, Nrf2 und HO-1 (Che et al., 2017).

3.2. Antikarzinogene Wirkung

Bei Apc^{Min} -Mäusen entsteht unter fettreicher Nahrungszufuhr eine adenomatöse Polyposis. Ein Extrakt aus jungen Trieben der Weinrebe (Gesamt-OPC-Gehalt >30%, mindestens 5% trans-Resveratrol) reduzierte die Anzahl der Adenome (Empl et al., 2018). Die Gabe von Resveratrol zu Traubenkern-Extrakt hemmte die durch Azoxyethan induzierte Colonkarzinogenese bei Mäusen ebenso stark wie das nichtsteroidale Antirheumatikum Sulindac, aber ohne dessen gastrointestinale Toxizität. Die Anzahl der Krypten mit «nuclear β -catenin»-bildenden Zellen (Indikator für Colonkrebs-Stammzellen) nahm durch Induktion der Apoptose ab (Reddivari et al., 2016). Auch Procyanidin B1 besaß beim induzierten Colonkrebs bei Mäusen eine starke antikarzinogene Wirkung (Lei et al., 2023).

«Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen» (PCNA) ist ein Protein, das während der DNS-Replikation die DNS als Ring umgibt (sogenanntes Ringklemmprotein). Das PCNA ermöglicht, dass während der S-Phase des Zellzyklus die gesamte DNS mit hoher Geschwindigkeit und ohne größere Unterbrechungen vervielfältigt werden kann. Traubenkern-Extrakt hemmte bei Ratten den durch Diethylnitrosamin induzierten Leberkrebs. Dies wurde immunhistochemisch durch Abnahme des PCNA-Färbungsindex nachgewiesen. Im Lebergewebe nahmen gleichzeitig die durch Diethylnitrosamin stimulierten oxidativen Stress-Marker wie MDA ab und SOD, CAT, GSH, GSH-P(X), die Glutathion-S-Transferase und die -Reduktase stiegen an. Die antiproliferative Wirkung korrelierte mit der antioxidativen Wirkung (Sherif et al., 2017). Bei Ratten mit durch 4-Nitro-Chinolin-1-Oxid induziertem Mundkrebs besserte Traubenkern-Extrakt die Dysplasie und senkte die Expression der Marker der Carcinogenese Ki67, Cyclin D1, p63, Bcl2 und p53 (Scrobota et al., 2016). Bei Ratten mit durch Diethylnitrosamin induziertem Leberkrebs besserte Traubenkern-Extrakt die Leberenzymfunktion, die Tumormarker, α -Fucosidase, α -Fetoprotein und das CEA (carcinoembryonic antigen) und regulierte die «apoptosis enhancing nuclease», «Bcl2-associated X protein», «B-cell translocation gene 2», «Cyclin G1» und den «Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A» herunter (Hamza et al., 2015). Bei Ratten mit induziertem Lungenkrebs reduzierte Traubenkern-Extrakt den Bestrahlungsschaden über den MAPK-Signalweg und über die Expression von IL-6, IFN- γ , p53 und Ki67 (Xu et al., 2021a). Durch Zusatz von OPC zum Futter konnte bei Mäusen das Wachstum von transplantierten Melanomen gehemmt werden, wenn diese auf β -Catenin sensitiv waren (Mel928), nicht aber bei Melanomen mit inaktivem β -Catenin (Mel1011) (Vaid et al., 2016). Bei Fadenwürmern (*Caenorhabditis elegans*) mit Gonadenkrebs verlängerte ein Methanol-Extrakt aus Haut und Kernen der Erzinca Cimin-Trauben die Lebensdauer der Würmer. Dabei war das schwefelhaltige Benzothiazol wirksamkeitsmitbestimmend (Ozpinar et al., 2017). In einem Review ist die antikarzinogene Wirkung von OPC bei der Entstehung von durch UV-Strahlen induziertem Nicht-Melanom-Hautkrebs zusammengefasst. Der Wirkstoff förderte die Reparatur der strahlengeschädigten DNS. Am Wirkungsmechanismus ist die Stimulation des Immunsystems durch Aktivierung der dendritischen Zellen und der T-Zellen beteiligt (Katiyar et al. 2017, siehe auch Vaid et al., 2017). Resveratrol verstärkte die antiproliferative Wirkung von Temozolomid auf Gliome (Xu et al., 2016). Auch Ellagsäure wirkte antikarzinogen (Ceci et al., 2016).

3.3. Fettsenkende und gewichtsreduzierende Wirkung

Bei Mäusen unter hoher Fettzufuhr senkte Traubenkern-Extrakt in einer Dosis von 10 mg/kg nach 12 Wochen die Fettzunahme und besserte die Glukosetoleranz um mehr als die 10fache Dosis (100 mg/kg). Im Einklang damit hatte die Insulinempfindlichkeit zugenommen. Das Mikrobiom im Dünndarm wurde gemessen an der Reduktion der *Firmicutes*-Bakterien am stärksten verändert (Griffin et al., 2017). Zusammen mit hochkalorischem Futter verabreicht, reduzierte Traubenkern-Extrakt den Blutdruck, das Gewicht, den Bauchumfang und die Blutfette. Während Dosen von 25 und 100 mg/kg/Tag zur Blutdruck- und Fettsenkung genügten, waren Dosen von 200 mg/kg/Tag zur Senkung des Gewichts und zur Abnahme des Bauchumfangs erforderlich (Pons et al., 2017). Shi et al. (2019) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Traubenkern-Extrakt senkte unter hochkalorischem Futter das Gewicht, die TG, das Gesamt- und LDL-Chol i.S., das HDL-Chol i.S. stieg an. Der elektronenmikroskopisch ermittelte Autophagie-Flux nahm unter der Extraktgabe ab, wodurch die Lipidakkumulation abnahm und miR-96 hochreguliert wurde. Die Expression der miR-96 Downstream-Moleküle wie FOXO1, mTOR, p-mTOR und LC3A/B nahm ab (Shi et al., 2019). Bei C57BL/6J-Mäusen senkte Traubenkern-Extrakt unter hochkalorischem Futter über 8 Wochen das Gewicht der Fettmasse und die Entzündung im Fettgewebe, ohne dass es zu einer Abnahme der Futtermenge kam. Dies ging mit einer verminderten Steatose der Leber und einer Abnahme der nicht-veresterten Fettsäuren im Plasma einher (Ohyama et al., 2011). Bei Ratten mit induzierter Hypertriglyceridämie durch Zusatz von 65% Fruktose zum Futter über 8 Wochen senkte Traubenkern-Extrakt nach 7 Tagen die TG i.S. um 41%. Die Lipogenese in der Leber wurde durch Down-Regulierung des «sterol regulatory element binding protein 1c» und der

«stearoyl-CoA desaturase 1» reguliert. Der Extrakt stimulierte die Ausscheidung der Gallensäuren und der Gesamtlipide in den Darm und erhöhte die Expression der Gene, die bei der Cholesterinsynthese (nicht der Gallensäuren-Synthese) beteiligt sind. Das Chol i.S. blieb konstant, während das Chol in der Leber abnahm. Die Autoren vermuteten, dass durch den Extrakt mehr freies Chol ins Plasma gelangt und über den proximalen Dünndarm ausgeschieden wird (Downing et al., 2017b). Bei übergewichtigen Mäusen reduzierte Traubenkern-Extrakt das Gewicht, die tägliche Gewichtszunahme und das abdominale Fettgewicht. Im Serum nahmen der erhöhte Blutzucker, das Gesamt-Chol, die TG und das LDL-Chol ab und im Fettgewebe COX-2 und IL-6. In isolierten Fettzellen sank die mRNA-Expression von COX-2, Leptin und TNF- α . Die Autoren schlossen daraus, dass Traubenkern-Extrakt bei der Behandlung von Übergewicht eingesetzt werden könnte (Gao et al., 2023, siehe auch Terra et al., 2011).

Durch die Gewichtsabnahme kam es zu Veränderungen im enteroendokrinen System. Unter Traubenkern-Extrakt 100 mg/kg akkumulierte Ghrelin im Magen, die Sekretion von CCK (Cholecystokinin) im Duodenum nahm ab und die Expression von Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)- und PYY-mRNA im Colon stieg an. Der Extrakt verstärkte die Coecumhypertrophie und reduzierte die Butyratkonzentration. Unter 500 mg/kg nahm die Futterraufnahme ab (Ginés et al., 2019). Alimentär bedingtes Übergewicht beruht auf einer Resistenz gegen Leptin im Hypothalamus, was zur Eskalation des Gewichts und des Appetits führt. Unter OPC nahm bei Ratten die Futterraufnahme ab, ohne dass die Hyperleptinaemie oder die Gewichtszunahme beeinflusst wurden. Dennoch fanden sich Hinweise, dass im Hypothalamus und im Muskel die Leptin-Resistenz gebessert war (Ibars et al., 2017). Weitere Untersuchungen sind hierzu erforderlich. Die «anti-obesity»-Wirkung von Orlistat hält im Allgemeinen nur 2 Monate an. Dieser reversible Inhibitor gastrointestinaler Lipasen wird zur Gewichtsabnahme von Erwachsenen mit Übergewicht genutzt. Seine Wirkung beruht auf einer Verringerung der Resorption von Fett aus der Nahrung. Durch Kombination mit Traubenkern-Extrakt konnte das Gewicht längerfristig reduziert werden und auch die Fetteinlagerung im Gehirn (Mahmoudi et al., 2018). Bei übergewichtigen Mäusen senkte der Traubenkern-Wirkstoff die Gen-Expression von Markern des oxidativen Stresses, der Entzündung, der Ceramid-Synthese und des TG- und Chol-Metabolismus (Seo et al., 2016). Der Wirkstoff erhöhte die Acetylierung der Histone und senkte die Aktivität der Klasse 1 Histon-Deacetylase. *In vitro* ging dies mit einer dosisabhängigen Hemmung der Aktivitäten der Klasse 2 und 3 Histon-Deacetylasen einher. Die Expression der Ppar α -Gene und phosphorylierter Proteine wurde stimuliert und Enzyme des Fettsäure-Katabolismus als Korrelat der gesteigerten Ppar α -Aktivität gehemmt. Im Serum stieg der «fibroblast growth factor 21» an, TG und Leptin i.S. nahmen ab (Downing et al., 2017a). Der Fett- und Glukoseabbau in der Leber wurde durch Inaktivierung von ChREBP und GSK-3 β vermittelt. Am Wirkungsmechanismus des Traubenkern-Extrakts waren Ppar β/δ , Pgc-1 α und Acox-1 beteiligt sowie die Aktivierung des AMPK-Signalwegs (Guisantes-Batan et al., 2022). Der detaillierte Wirkungsmechanismus wie Traubenkern-Extrakt über das Mikrobiom das weiße Fettgewebe beeinflusst, ist im Review von Ferreira et al. (2023) beschrieben. Bei Ratten mit induziertem Diabetes mellitus senkte Procyanidin B2 das Körpergewicht, die TG, das Gesamt-Chol und die freien Fettsäuren i.S.. Die Fett-Akkumulation im Lebergewebe wurde gehemmt und auch der Gehalt an TG und der freien Fettsäuren in der Leber. Die bei Diabetes erniedrigte Phosphorylierung der AMPK und Acetyl-CoA-Carboxylase wurde normalisiert. Die Expression der Carnitin-Palmitoyltransferase-1 stieg an. Procyanidin B2 senkte die oxidative Gewebeschädigung gemessen an den 4-HNE (4-Hydroxynonenal)-Konzentrationen. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass Procyanidin B2 den gestörten Fett-Metabolismus durch eine Abnahme der Fettsynthese und Zunahme der Beta-Oxidierung der freien Fettsäuren über den AMPK-ACC Signalweg reguliert (Yin et al., 2017).

Weißes Fettgewebe nimmt durch Hypertrophie und durch Hyperplasie zu. Die Fett-Hypertrophie wird mit Insulinresistenz und Dyslipidämie in Verbindung gebracht ohne Bezug zur Fettverteilung. Die Hyperplasie schützt dagegen vor Stoffwechselveränderungen. OPC besaß bei Ratten mit Adipositas eine antihypertrophe, aber hyperplastische Wirkung, vor allem auf das viszerale Fett (Pascual-Serrano et al., 2017). Durch 0,5 g Traubenkern-Extrakt/kg konnte bei Ratten die Nahrungsaufnahme reduziert und die Lipidoxidation im subkutanen Fettgewebe stimuliert werden. Nach Zufuhr von 1 g/kg kam es aber zu einem «Rebound Effect» (Serrano et al., 2017). Für die hemmende Wirkung auf die Nahrungsaufnahme ist die Zufuhr von mindestens 350 mg Extrakt/kg erforderlich. Am Wirkungsmechanismus ist die im Darm vermehrte Produktion des GLP-1 involviert, die im Hypothalamus-Zentrum die Nahrungsaufnahme steuert (Serrano et al., 2016). Bei Ratten mit durch Fruktosezusatz zum Futter induziertem metabolischen Syndrom reduzierten Traubenpressrückstand und ein Extrakt daraus die Gewichtszunahme, senkten den erhöhten systolischen Blutdruck, die TG, die Insulinresistenz (HOMA/IR) und das CRP. Extrakt war stärker wirksam als der Press-

rückstand. Der Traubenkernwirkstoff besserte die durch die Fruktose hervorgerufenen Veränderungen wie Zunahme des epididymalen Fettgewebes und Adipozytengröße, hemmte den JNK-Signalweg und senkte die proinflammatorischen Zytokine (z.B. Resistin) und die Adiponectin-Expression als Ausdruck der Beeinflussung der durch Insulin vermittelten Kaskade im Fettgewebe, der Leber und im Muskel (IRS1, Akt und «extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2)») (Rodriguez Lanzi et al., 2016).

Bei Masthähnchen, denen Traubenkerne zum Futter zugesetzt wurden, waren die Glukose, Gesamt-Lipide, TG und das Chol i.S. niedriger als bei den Kontrollen. Die Aktivitäten von GSH, CAT, SOD, GSH-P(X) und der GSH-Transferase waren angestiegen und die Konzentrationen der mit Thiobarbitursäure reagierenden Substanzen (TBARS) hatten abgenommen (Abu et al., 2018). Bei Milchkühen erhöhte die Beimengung von 1% Traubenkern-Wirkstoff zum Futter ab Woche 3 vor der Geburt bis 9 Wochen nach der Geburt der Kälber die Milchproduktion (Gessner et al., 2015). Männliche Nachkommen von Ratten, die während der Laktation Resveratrol bekamen, hatten ab Woche 4 der Laktation bis zum Erwachsenenalter ein geringeres Körpergewicht. Im Plasma waren im Vergleich zu den Kontrolltieren die Triacylglycerol-Konzentrationen geringer und histopathologisch auch die Fettakkumulation in den Hepatozyten. Auf molekularer Ebene kam es in der Leber zur Aktivierung von AMPK über eine Hochregulierung von Sirt-1. Außerdem wurde das «precursor of sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) hochreguliert und das Verhältnis von «active-SREBP-1c/precursor-SREBP-1c» nahm ab. Die Autoren schlossen daraus, dass die proteolytische Wirkung von SREBP-1c durch AMPK in der Leber gehemmt wurde. SREBP-1c reguliert die Lipogenese durch Aktivierung der Gene, die die TG- und Fettsäuresynthese stimulieren. Bei den mit Resveratrol behandelten Ratten nahmen die Fettsäure-Synthase und die Acetyl-CoA-Carboxylase in der Leber ab (Tanaka et al., 2017). Futter mit 21% Trauben-Pressrückstand hatte keinen Einfluss auf das Wachstum junger Ratten. Durch einen Pressrückstands-Anteil von 30% wurden die TG und das VLDL-Chol i.S. gesenkt und das HDL- und das LDL-Chol i.S. stiegen gering an (Smith et al., 2017). Im Ratten-Modell des polyzystischen Ovars senkte Traubenkern-Extrakt die TG und das LDL-Chol (Salmabadi et al., 2017).

Bei Würmern (*Caenorhabditis elegans*) hemmte OPC die Speicherung der TG. Am wirksamsten war die trimere Proanthocyanidin-Gallussäure. Auf molekularer Ebene wurde die Transkription des nhr-49 (eines orthologen Proteins des «human peroxisome proliferator-activated receptor- α » und Schlüsselregulator beim Fett-Metabolismus) herunterreguliert und ebenso die Gene «fat-5» und «acs-2». Die Kombination mit einem oder zwei anderen Proanthocyanidinen erhöhte die Wirkung der trimeren Proanthocyanidin-Gallussäure nicht (Nie et al., 2017).

3.4. Antientzündliche, präbiotische und immunstärkende Wirkung

Um die antientzündliche Wirkung von Traubenkern-Extrakt zu untersuchen, erhielten Ratten 10 Tage vor der Induktion eines Ödems mit Carrageenan 40 mg Traubenkern-Extrakt/kg allein oder in Kombination mit Indomethacin 5 mg/kg. Die Kombination reduzierte die proinflammatorischen Zytokine mehr als der Extrakt allein und minimierte die durch Indomethacin verursachten Organschäden (Abd-Allah et al., 2018). Bei Mäusen mit durch Kollagen induzierter Arthritis (Modell der Autoimmun-Arthritis) besserte Traubenkern-Extrakt die Arthritisbeschwerden und das Ausmaß der histologischen Schädigung. Der Extrakt reduzierte die Anzahl der «TLR4»-Zellen in der Synovia. Die Expression von TLR4, des «myeloid differentiation factor 88» und des «phosphorylated I κ B α synovial protein» wurde herunterreguliert und die nukleare Translokation von NF- κ B-Untereinheiten (p65 and p50) gehemmt (Kim et al., 2018b). Der Extrakt besserte auch die durch Natriumurat-Kristalle induzierten Gichtbeschwerden und verhinderten bei den Mäusen die Schwellung der Gelenke (Liu et al., 2017a).

Bei Ratten mit durch eine Ligatur induzierter Periodontitis besserte die Gabe von Traubenkern-Extrakt das Ausmaß der Entzündung (Özden et al., 2017). Außerdem hatten die Parameter des oxidativen Stresses und die Arteriosklerose in der Aorta abgenommen (Dimitriu et al., 2020). In Tiermodellen zum Klappenersatz besserte der patentierte Traubenkern-Extrakt Entelon® 150 die Periimplantatentzündung und schützte die Klappen vor einer degenerativen Verkalkung (Choi et al., 2021, Kim et al., 2024). Im Ratten-Modell der Trigeminusneuralgie senkte Resveratrol die Expression proinflammatorischer Zytokine, von CGRP und c-Fos. Durch Aktivierung der AMPK nahm die Phosphorylierung der MAP-Kinasen ab (Yang et al., 2016). Vermutlich ist im Wirkungsmechanismus eine Stimulation der Endocannabinoid-Rezeptoren involviert (Woodman et al., 2022). Traubenkern-Extrakt hemmte durch Aktivierung der 5-HT_{3/7}-Rezeptoren und von GABA_B die Schmerz-Weiterleitung aus den Trigeminusganglien (Cornelison et al., 2022). Im Ratten-Modell des polyzystischen Ovars senkte Traubenkern-Extrakt den Entzündungsmarker IL-6 (Salmabadi et al., 2017).

Bei lactierenden Ratten erhöhte Traubensaft die TAC i.S. und senkte die Expression von IL-6 (Faria et al., 2016).

Bei Ratten mit durch Dextransulfat-Natrium induzierter Colitis war nach Gabe von Extrakt aus Trauben-Pressrückstand 0,1% 2 Wochen vor der Induktion der Colitis klinisch und histologisch die Darmentzündung geringer ausgeprägt. Höhere Konzentrationen (0,5, 1%) waren nicht wirksam (Boussenna et al., 2016). Bei Ratten mit durch Essigsäure induzierter Colitis beeinflussten Einläufe mit Traubenkernöl über 7 Tage das Ausmaß der Entzündung nicht gemessen am MDA, CRP und IL-6 i.S. sowie der TAC i.S. (Hosseinzadeh et al., 2017). Epicatechin war dagegen wirksamkeitsmitbestimmend (Zhang et al., 2016). Resveratrol senkte im Colitis-Mausmodell den Krankheits-Aktivitätsindex, führte zur Gewichtszunahme, normalisierte das Darm- und Milzgewebe, regulierte die Produktion von IL-10 und der Zellverbindungsproteine Occludin und Claudin-1 nach oben und senkte die Expression von IL-1 β , IL-6 und TNF- α . Resveratrol drosselte die Produktion dysregulierender Metabolite. Die «sog. guten» Bakterien im Mikrobiom wie *Bacteroides*-, *Proteo*- und *Firmicutes*-Bakterien nahmen zu und die pathogenen Bakterien wie *Lachnospira*-, *Acinobacter*- und *Serratia*-Bakterien ab. In der Colonmucosa und in RAW264.7-Macrophagen, erhöhte Resveratrol Arginin-1 und Slc6a8 und senkte iNOS und wirkte so protektiv auf die Darmzellen (Abb 1). Im Modell der durch Dextran-Natriumsulfat induzierten Colitis besserte die Gabe von 40 mg Resveratrol/kg die Schwere der Erkrankung und senkte im Vergleich zur Kontrolle COX-2 und TNF- α in den Colonzellen (Chu et al., 2024, Yu et al., 2024). Im Mikrobiom der mit Resveratrol behandelten Mäuse fanden sich weniger *Beerella*-, *Bacteroides*-, *Helicobacter*-, *Oscillator*- und *Cecum pylori*-Bakterien und mehr *Lachnospira* NK4A136- bzw. weniger *Alloprevotella*-Bakterien. Auch dies spricht für eine darmprotektive Wirkung von Resveratrol (Yu et al., 2024).

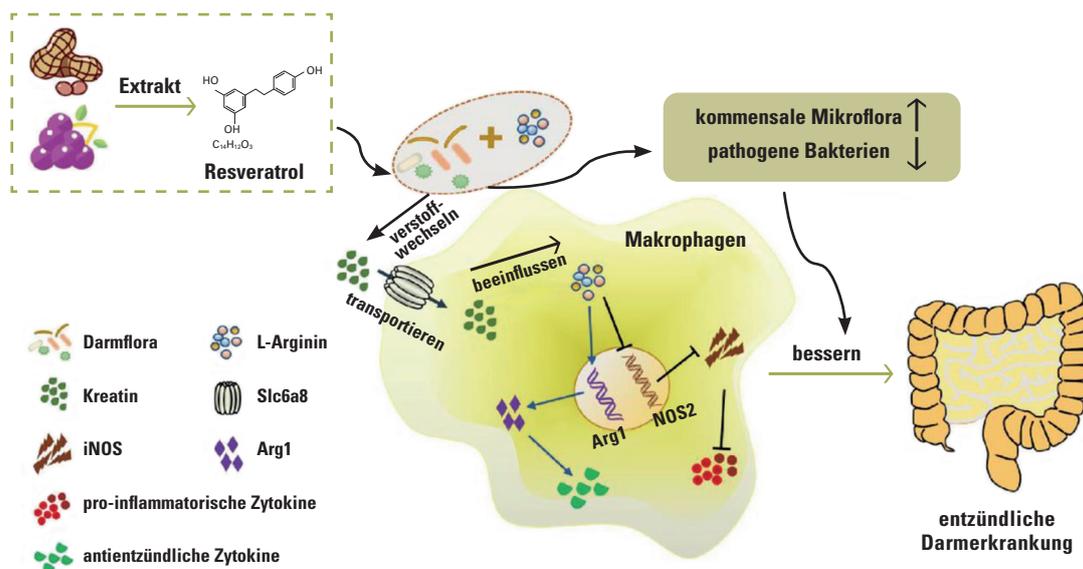


Abb. 1

Zusammenfassung der Wirkung von Resveratrol auf entzündete Darmzellen bei Colitis (modifiziert nach Xu et al., 2023).

Die Dysfunktion der Darmschleimhaut und der Wirkungsmechanismus von OPC sind in den Abb. 2 und 3 zusammengefasst.

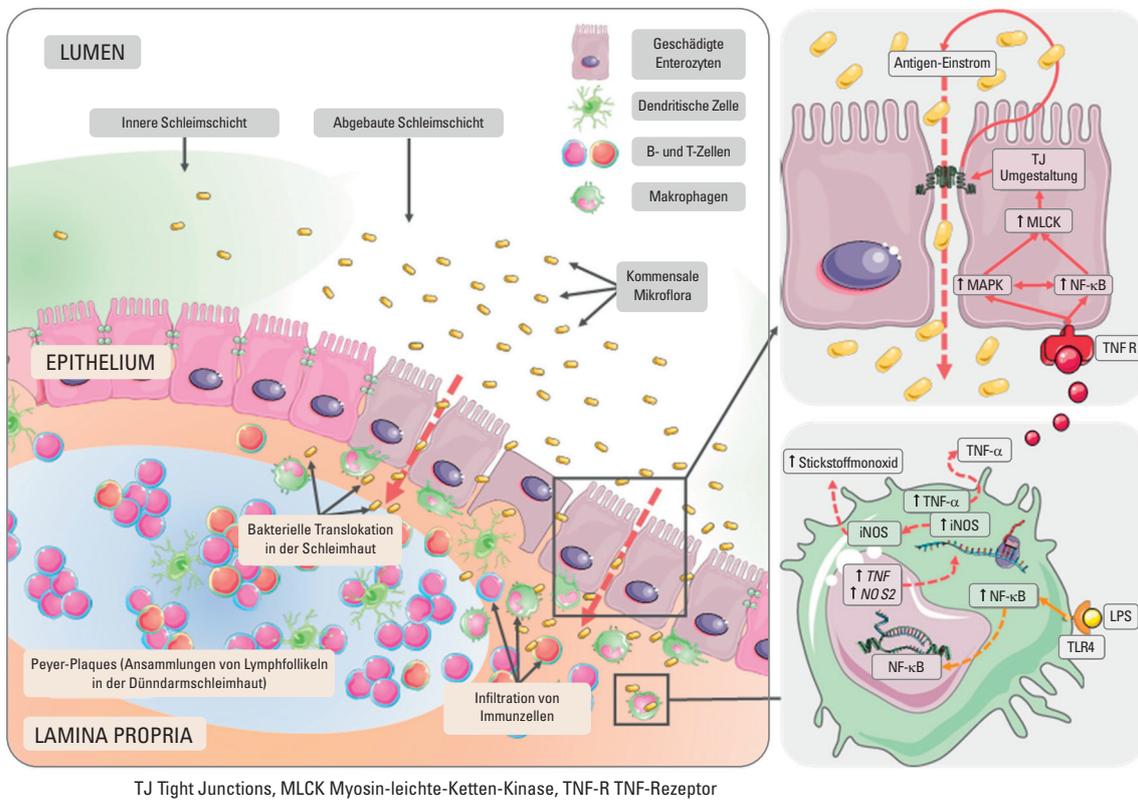
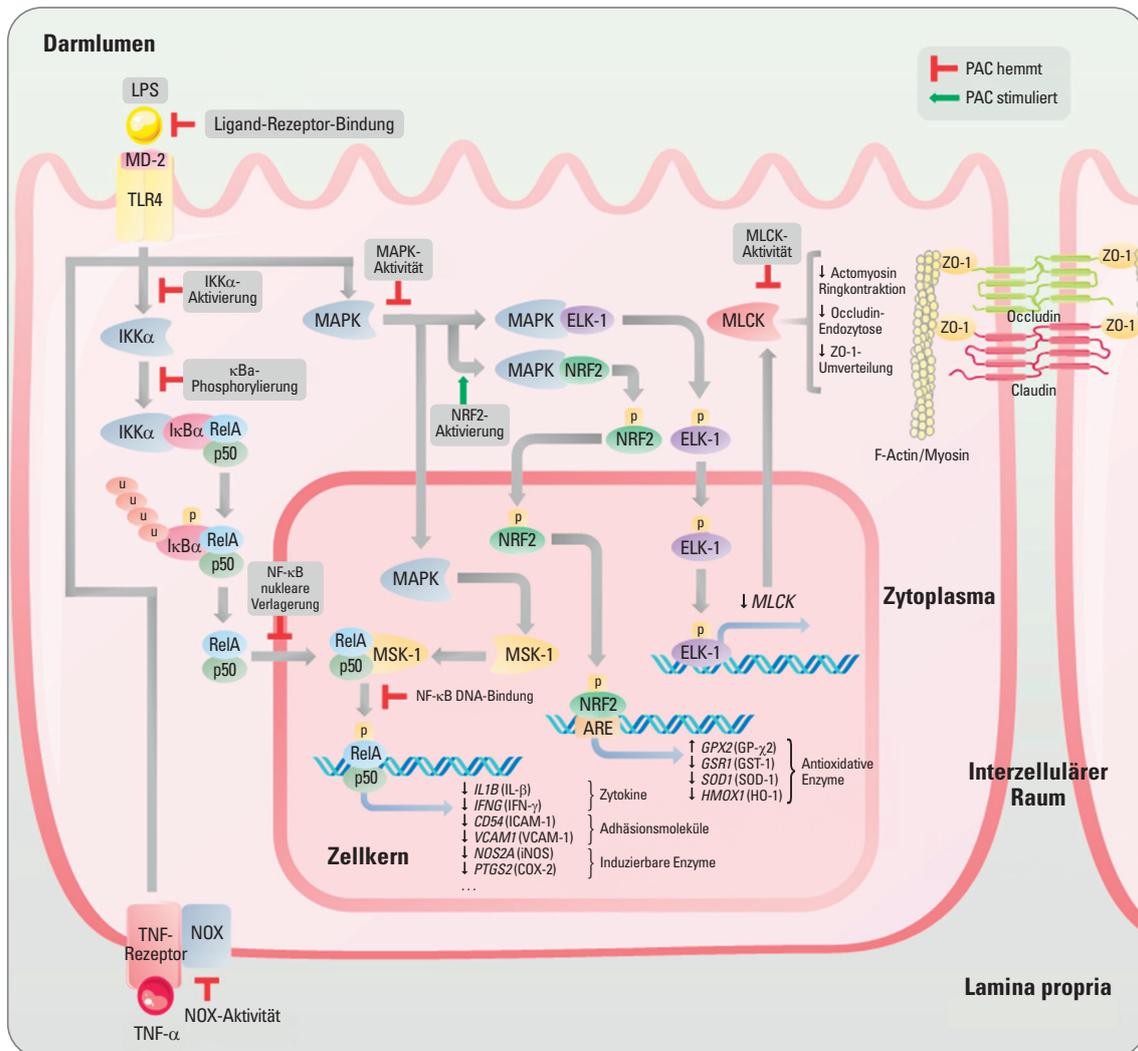


Abb. 2

Geschädigte Darmschleimhaut: Schädigung durch Nahrungsbestandteile führt zum Anstieg der ROS (Sauerstoffradikale) und von Stickoxid. Es kommt zur Dysbiose, Verlust der Schleimschicht und Epithelbarriere. Bakterielle Endotoxine (LPS) stimulieren den NF-κB-Signalweg und damit die Produktion proinflammatorischer Zytokine. Dies zerstört die Epithelbarriere und trägt zur Immzellinfiltration bei (modifiziert nach González-Quilen et al., 2020).



PAC Proanthocyanidine, NOX «NADPH-Oxydase», MSK-1 «mitogen- and stress-activated protein kinase-1», ELK (ein Transkriptionsaktivator), ZO-1 Tight Junction Protein, ARE «antioxidant responsive element»

Abb. 3

Molekulare Mechanismen der OPC-Wirkung auf die Darmschleimhaut: OPC hemmt die durch Endotoxin induzierte Entzündung und die Signalwege der Entzündung über NF-κB und MAP-(mitogenaktivierte Protein)-Kinasen. OPC stimuliert die Produktion antioxidativer Enzyme, die den durch ROS direkt und über NRF2 (factor-erythroid-2-related factor 2) indirekt induzierten oxidativen Stress senken (modifiziert nach González-Quilen et al., 2020).

Die anti-entzündliche Wirkung von Traubenkern-Extrakt ist eng mit der Beeinflussung der bakteriellen Besiedlung des Darms verbunden (Collins et al., 2016). Bei Mäusen mit durch hochkalorischem Futter induzierter Adipositas reduzierte das Zufüttern von Traubenkern-Extrakt über 7 Wochen TNF-α, IL-6 und MCP-1 (Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1). Die Entzündungen im epididymalen Fett und in der Leber nahmen ab. Der Fettgehalt nahm ab und die Insulinempfindlichkeit zu. Durch 16S rDNS-Analysen wurde objektiviert, dass Traubenkern-Extrakt hauptsächlich auf *Clostridium XIVA*, *Roseburia* und *Prevotella* eine Wirkung hatte. Nach antibiotischer Behandlung und Ausschaltung der Mikroflora des Darms hatte der Extrakt keine Wirkung mehr auf die Entzündung und den Fettgehalt (Liu et al., 2017c). Traubenkern-Extrakt senkte in diesem Modell die Entzündung gemessen an den ROS, der Myeloperoxidase und der Expression proinflammatorischer Zytokine. Die Expression von Zonulin-1 stieg an (Gil-Cardoso et al., 2017). Zonulin triggert im Darm wahrscheinlich durch Lockerung der «Tight junctions» den parazellulären Stofftransport durch die Epithelbarriere. Verschiedene Erkrankungen wie z.B. das metabolische Syndrom gehen mit einer erhöhten Permeabilität der Darmschleimhaut einher. Bei diesen Erkrankungen wird das «Leaky

Gut Syndrom» mit dem Ausmaß der Beschwerden in Zusammenhang gebracht (Abb. 4, Fändriks, 2017). In einem systematischen Review wurden 6 experimentelle Studien mit Resveratrol zusammengeführt, die zeigen, dass der Wirkstoff die Integrität der Darmwand und die Darmbarriere besserte. Diese physiologische Schutzschicht schützt den Darm vor dem Eindringen schädlicher Substanzen und Mikroorganismen: 1) durch Reduktion der proinflammatorischen Botenstoffe, 2) durch vermehrte Expression der «tight-junction Proteine» und 3) durch Stimulation der antioxidativen Wirkung (Sandoval-Ramírez et al., 2021).

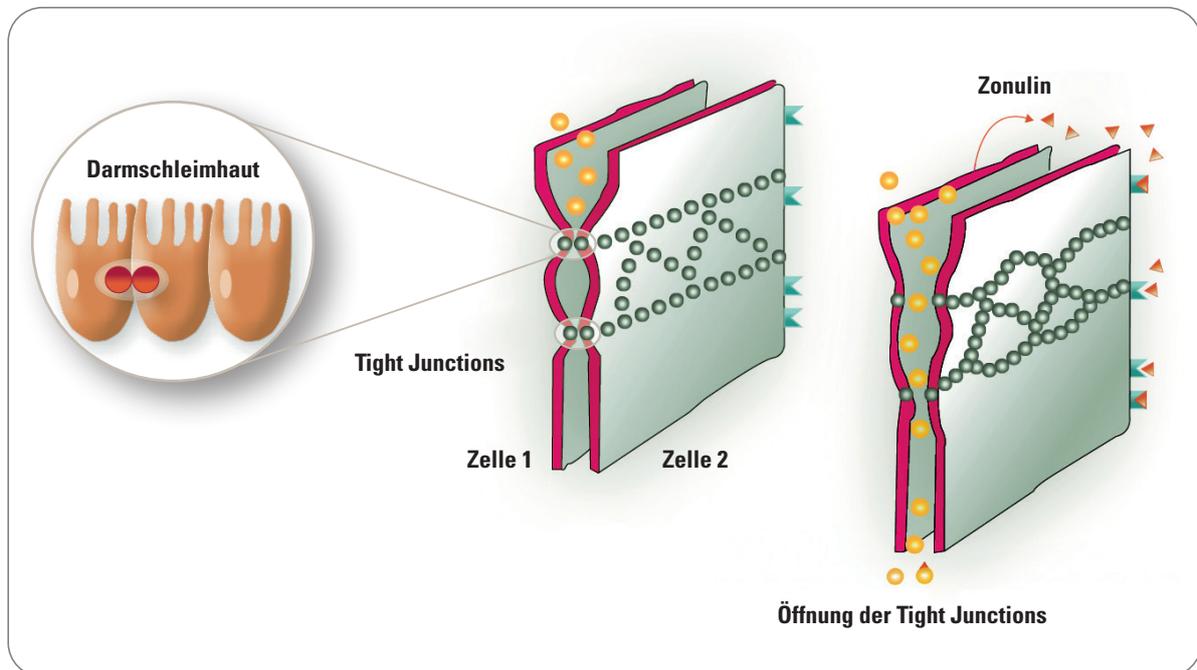


Abb. 4

Die «Tight Junctions» verschließen die Zwischenräume zwischen den Darmwand-Zellen. Der Verschluss wird durch Zonulin reguliert. Das von der Darmschleimhaut sezernierte Zonulin bindet an spezifische Rezeptoren, die die «Tight Junctions» öffnen. Dadurch wird die Permeabilität für größere Proteine erhöht.

Auch für Traubenkern-Extrakt wurde diese multifaktorielle Wirkung (Hemmung der Entzündung, des oxidativen Stresses, Wiederherstellung der Darmwandbarriere und der normalen Darmflora) bestätigt (Gil-Cardoso et al., 2019, Sheng et al., 2020). Im Modell an menschlichen Caco-2-Colonzellen verhinderte der Extrakt eine Schädigung der Mitochondrien. Die Expression der «Tight Junction»-Proteine wurde stimuliert und die Genexpression der proinflammatorischen Zytokine nahm ab (Nallathambi et al., 2020). Auch bei mit Antibiotika behandelten Tauben wurde die Darmflora durch Zufuhr von Traubenkern-Extrakt gebessert und der oxidative Stress gesenkt (Han et al., 2016). Unter Traubenkern-Extrakt nahmen bei C57BL/6J-Mäusen unter hochkalorischem Futter über 8 Wochen die *Desulfovibrio*- und *Lactococcus*-Bakterien ab, während die *Allobaculum*- und *Roseburia*-Bakterien zunahmen. Die Expression verschiedener antimikrobieller Peptide und «Tight Junction»-Proteine hatte zugenommen (Van Hul et al., 2018). Bei Masthähnchen hatten die *Streptococcus*-Spezies und die *Escherichia coli*-Bakterien in der Mikroflora durch Traubenkern-Extrakt abgenommen, während die *Lactobacillus*-Bakterien zugenommen hatten (Abu et al., 2018). Auch bei Lämmern nahm unter Zufüttern mit Trauben-Pressrückstand das Wachstum der probiotischen Bakterien im Mikrobiom zu und das Wachstum pathogener Bakterien wie Enterobacteriaceae und *E. coli* ab (Kafantaris et al., 2017). Bei Hunden mit geringer entzündlicher Darmentzündung wirkte der Traubenkern-Wirkstoff über die präbiotische Wirkung antientzündlich. Es vermehrten sich vor allem Ruminococcaceae-, Faecali-, *Ruminococcus torques*- und Lachnospiraceae NK4A136-Bakterien. Metabolomische Analysen identifizierten eine vermehrte Produktion von Chenodesoxycholsäure und seines mikrobiellen Transformationsprodukt Lithocholsäure aus den Gallensäuren durch das Mikrobiom (Zhang et al., 2023).

Durch Gamma-Bestrahlung können bei Ratten hämatologische, immunologische und biochemische Veränderungen provoziert werden. Eine Behandlung mit dem Traubenkern-Wirkstoff erhöhte die Immunzellen inklusive CD4 und CD8. Die proinflammatorischen Zytokine nahmen ab, ebenso das CRP und die erhöhten Blutfette (El-Desouky et al., 2017). Bei Mäusen nahmen unter Traubenkern-Extrakt die gammastrahlenbedingten poly- und normochromatischen mikrokernhaltigen Erythrozyten ab und das Verhältnis von polychromatischen zu polychromatischen plus normochromatischen Zellen nahm zu (Targhi et al., 2019). Unter Zugabe des Traubenkern-Wirkstoffs nahm der Antikörper-Titer gegen das «Newcastle disease virus» zu (Farahat et al., 2017).

Trotz anthelmintischer Wirkung von Traubenkern-Extrakt *in vitro* hatte Pressrückstand aus Trauben keine Wirkung auf die Anzahl der Larven von *Ascaris suum*. Bei mit Pressrückstand behandelten Schweinen mit Fadenwürmern war die Anzahl der Eosinophilen und Mastzellen im Duodenum, Jejunum und Ileum angestiegen. Die laborchemischen und bakteriellen Untersuchungen bestätigten die immunstärkende Wirkung des Pressrückstands (Williams et al., 2017).

Um die Hypothese zu testen, ob Traubenkern-Extrakt eine prophylaktische Wirkung auf die Darmalterung inklusive des neuroendokrinen Systems besitzt, erhielten 21 Monate alte weibliche Ratten über 10 Tage Extrakt. 11 Wochen nach Beendigung der Therapie wurde die Darmfunktion dieser Tiere mit der von jungen Tieren verglichen. Bei den behandelten Tieren hatte die Genexpression der Darm-Hormone CCK, GLP-1, Peptid YY und Chromogranin A nicht wie beim Altern üblich abgenommen (Miguéns-Gómez et al., 2023).

3.5. Antidiabetogene Wirkung

Bei Ratten mit durch Streptozotocin/Nicotinamid induziertem Diabetes, die über 28 Tage Traubenkern-Extrakt erhalten hatten, nahmen das Körper- und das Lebergewicht ab und auch der Glykogengehalt der Leber. Der erhöhte Nüchtern-Blutzucker und die im Serum erhöhten Leberenzym- und Insulinkonzentrationen nahmen ab. Histologisch war das Ausmaß der Leberentzündung geringer. Dies reflektierte sich in der Abnahme der Marker der Entzündung TNF- α , NF- κ B, IKK- β , IL-6, IL-1 β sowie der Marker der Apoptose wie Caspase-3, Caspase-9 und Bax. Der in der Leber erhöhte Nachweis von PCNA und Ki-67 wies auf eine Regeneration der Leber hin (Giribabu et al., 2018). Traubenkern-Extrakt besserte bei C57BL/6J-Mäusen unter hochkalorischem Futter über 8 Wochen die Glukose-Toleranz und Insulinresistenz (Van Hul et al., 2017). 28 Tage nach Zufuhr eines wässrigen Traubenkern-Extrakts waren bei Ratten mit induziertem Diabetes der Nüchtern-Blutzucker, das HbA1c, das Lipidprofil und das Insulin i.S. nahezu im Normbereich und die Pankreaschädigung histologisch geringer ausgeprägt. Im Pankreas fanden sich höhere Insulin-, GLUT-2-, SOD-, CAT- und GSH-P(X)-Konzentrationen. Die erhöhten Konzentrationen von TNF- α , Ikk β und Caspase-3 hatten abgenommen (Adam et al., 2016). Bei übergewichtigen alten Ratten reduzierte der Traubenkern-Extrakt das Gewicht, das Gesamtfett und die Lebersteatose. Wurde der Extrakt präventiv verabreicht, hatte nur das mesenteriale Fett abgenommen (Sierra-Cruz et al., 2021).

Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4)-Inhibitoren sind eine neue Klasse von Antidiabetika. Sie hemmen den Abbau von GLP-1, aber auch von «gastrointestinal polypeptide» (GIP). Traubenkern-Extrakt ist ein natürlicher DPP4-Hemmer (González-Abuín et al., 2014). Darüber hinaus stimulierte Traubenkern-Extrakt in Gegenwart von Glukose die Sekretion von GLP-1 im Ileum, während nicht absorbierte und metabolisierte Extraktkomponenten die GLP-1-Sekretion im Colon stimulierten. Traubenkern-Extrakt stimulierte auch die Sekretion von GIP und senkte die CCK-Sekretion (Casanova-Martí et al., 2017). Resveratrol hemmte die intestinale α -Glucosidase und trug so zur antidiabetogenen Wirkung bei (Zhang et al., 2017b). Nach Kohlenhydratzufuhr stimuliert die Ausschüttung von GLP-1 die Sekretion von Insulin, so dass der erhöhte Blutzucker sinkt. Traubenpulver antagonisierte die durch den GLP-1-Rezeptorantagonisten Exendin-3 ausgelöste Hyperglykämie. Ein Zusatz von 5% Traubenpulver zum Futter hatte aber bei C57BL/6J-Mäusen mit normaler und prädiabetischer Stoffwechsellage keinen Einfluss auf den Blutzucker. Der Wirkungsmechanismus bei gleichzeitiger Gabe eines GLP-1-Rezeptorantagonisten und des Trauben-Wirkstoffs bedarf weiterer Abklärung (Haufe et al., 2016).

In einem systematischen Review wurden der Wirkungsmechanismus sowie die möglichen Vor-, aber auch Nachteile einer Behandlung mit Resveratrol bei Diabetes mellitus zusammengefasst. Die Daten reichen noch nicht aus, um Resveratrol als Therapieoption bei Diabetes zu empfehlen (Ma et al., 2023). Bei Ratten mit experimentell induziertem Diabetes besserte Resveratrol die kognitiven Defizite und senkte die durch den Diabetes erhöhten Marker des oxidativen Stresses und der Entzündung (Tian et al., 2016).

3.6. Antihypertensive Wirkung

Traubenkern-Extrakt schützte die kleinen Gefäße bei Ratten mit hohem Blutdruck vor einer Gefäßwandhypertrophie unabhängig vom Ausmaß der Hypertonie. Der die Hypertonie begleitende oxidative Stress wurde gesenkt, auch die Expression von TGF- β 1 und damit die Fibrosierung der Gefäße (Liang et al. 2017a). Traubenkern-Wirkstoff senkte den Blutdruck nur bei Ratten mit Hypertonie. Bei diesen konnte eine erhöhte Konzentration von Flavanol-Metaboliten in der Aortenwand nachgewiesen werden (Margalef et al., 2017a). Bei Ratten mit induziertem Bluthochdruck reduzierte Traubenkern-Extrakt (250 mg/kg/Tag) den hochdruckbedingten Gefäßumbau, ohne den Blutdruck zu senken. Endothelin-1 und MDA i.S. nahmen ab und NO, SOD und CAT i.S. zu. Dies verbesserte die endotheliale Funktion. (Liang et al., 2016). Die endotheliale NO-Synthase wurde über den PI3K/Akt-Signalweg aktiviert (Sato et al., 2020). Bei hypoxisch bedingtem pulmonalem Bluthochdruck kommt es durch den oxidativen Stress zu einer exzessiven Proliferation der glatten Muskelzellen in den Lungenarterien. Im entsprechenden Modell bei Ratten verbesserte Traubenkern-Extrakt den systolischen Druck im rechten Ventrikel, das Gewichtsverhältnis zwischen rechtem und linkem Ventrikel plus Septum und die mediane Weite der Pulmonalarterien. Auf molekularer Ebene ging die antioxidative Wirkung mit einer Hemmung der Nox4 mRNA-Konzentration, der ROS-Produktion und der Proliferation glatter Muskelzellen in der Lungenarterienwand einher und einer Down-Regulierung von «phospho-STAT3, cyclin D1, cyclin D3 und Ki67» in den glatten Muskelzellen der Arterienwand (Jin et al., 2016). Ratten mit durch hochkalorischer Ernährung über 12 Wochen induziertem Bluthochdruck erhielten in den letzten 3 Wochen Captopril mit oder ohne einer geringen Menge Traubenkern-Extrakt (25 mg/kg). In der Traubenkern-Gruppe waren der systolische und diastolische Blutdruck signifikant niedriger. In der Leber dieser Tiere wurde die Genexpression von Sirt-1 hochreguliert und die des Vasokonstriktors ET-1 herunterreguliert, was auf die vasoprotektive Wirkung des Traubenkern-Extrakts weist. Die Aktivität von GSH war angestiegen (antioxidative Wirkung) (Mas-Capdevila et al., 2020).

3.7. Anti-Osteoporose-Wirkung

In einem systematischen Review wurde die Wirkung von Traubenkern-Extrakt auf den Knochen zusammengefasst. Der Extrakt förderte im Alveolar- und Kieferknochen sowie im Skelett die Knochenformation und hemmte die Knochenresorption durch Hemmung der Entzündung, Apoptose und der Osteoklastenproduktion. So trug der Extrakt durch einen Anstieg der Knochendichte und Mineraleinlagerungen in den inneren Knochen (Knochen trabekel) und die Rinde (Corticalis) zur Stärkung der Knochen bei und verbesserte die Osteonekrose, Osteoporose und die arthritischen Knochenveränderungen (Wahyuningtyas et al., 2023). Histopathologische Untersuchungen von Knochen nach experimentellen Frakturen und Drahtfixierung zeigten, dass Traubenkern-Extrakt die Knochenheilung beschleunigte mit besseren Kallus-Scores verglichen zur Kontrolle. Die Knochenstärke hatte auch bei Ratten ohne Fraktur unter Traubenkern-Extrakt zugenommen (Gurger et al., 2019). In einer experimentellen Studie wurde gezeigt, dass Traubenkern-Extrakt die LPS-induzierte Osteoporose reduzierte. Auf molekularer Ebene wurde die Proliferation, Differenzierung und Apoptose der Osteoklasten über NF- κ B, die Phosphorylierung und Degradation des «NF- κ B inhibitor (I κ B)» und mehrerer Caspasen getriggert (Kwak et al., 2020). Bei ovariectomierten Mäusen mit Hormonmangel verhinderte oral verabreichter Traubenkern-Extrakt den Knochenschwund in den lumbalen Wirbeln und im Femur. Histologische und histomorphometrischen Untersuchungen zeigten eine verminderte Aktivität der Osteoklasten. Auch bei ovariectomierten Ratten beschleunigte Traubenkern-Extrakt die Knochenheilung (Tenkumo et al., 2020).

3.8. Wirkung auf den Magen-Darmtrakt

Traubenkern-Mehl stimulierte die intestinale Transitzeit bei Mäusen ohne und mit Schädigung der Motilität durch Essigsäure. Die Sekretion von Motilin und Substanz P nahm zu (Choi et al., 2022).

3.9. Anti-Aneurysma-Wirkung

Bei Mäusen mit einem induzierten Aorten-Aneurysma verhinderte OPC die Bildung und Ausdehnung kleiner Aneurysmen. Der Abbau des Elastins in der Aortenwand nahm ab und auch die Infiltration mit Makrophagen. Auf molekularer Ebene ging dies mit einer Abnahme der MMP-2 und MMP-9 einher. Außerdem wurde die Expression von IL-1 β , IL-6 und des «monocyte chemoattractant protein-1» gehemmt (Wang et al., 2017c). Traubenkern-Extrakt hemmte das mit CaPO₄ bei Mäusen induzierte abdominale Aortenaneurysma und senkte die Makrophageninfiltration in der glatten Gefäßmuskulatur. Die CD54-Expression hatte dosisabhängig abgenommen, während die CD206-Expression der F4/80-positiven Zellen dosisabhängig angestiegen war (Ma et al., 2020).

3.10. Zentrale Wirkungen

Bei Ratten unter hochkalorischem Futter senkte Traubenkern-Extrakt das erhöhte Gesamt-Chol i.S.. Im Elevated Plus Maze-Test (ein Test zur Messung von Angst) war unter dem Extrakt der Prozentsatz an Zeit in den offenen Armen im Vergleich zu Ratten, die nur hochkalorisches Futter erhalten hatten, verlängert. Die Autoren schlossen daraus auf eine anxiolytische Wirkung des Extrakts (Alrefaie, 2016). Auch war unter Zufuhr von Traubensaft bei Mäusen dosisabhängig die Zeit in hellen Boxen verlängert, sowie die Transfer-Latenz zwischen hellen und dunklen Boxen und die Anzahl der Übergänge zwischen den Boxen. Ebenso war im Open-Field-Test zur quantitativen Darstellung des Erkundungsverhaltens der Mäuse die Zeit des Erkundens dosisabhängig verlängert (Aslam und Sultana, 2016). Neben der anxiolytischen Wirkung besaß OPC auch eine antikonvulsive und sedierende Wirkung und senkte die Körpertemperatur (Osuntokun et al., 2022). Im Rattenmodell zum Status epilepticus besserte Traubenkern-Extrakt die Hirnzellveränderungen und steigerte die eingeschränkte Gedächtnisleistung (Osuntokun et al., 2021).

3.11. Wundheilungsfördernde Wirkung

Die wundheilungsfördernde Wirkung von Traubenkern-Öl wurde auf die antibakterielle und antioxidative Wirkung zurückgeführt (Moalla Rekik et al., 2016). Die Expression antioxidativer Proteine wird über den Signalweg p-JNK/FOXO3a hochreguliert, wodurch Mitophagie eingeleitet wird (Chen et al., 2023b). Auf molekularer Ebene wurde die Expression von TGFBR1 und VEGF stimuliert und die von TNF- α und IL-1 β gehemmt (Al-Warhi et al., 2022).

3.12. Wirkung auf die Mundgesundheit

Zwanzig experimentelle Studien wurden in einem systematischen Review zusammengeführt, um die Wirkung von Traubenkern-Extrakt zur Prävention von Karies zu evaluieren. Die Prävention beruhte auf der Hemmung des Bakterienwachstums im Biofilm auf den Zahnoberflächen und auf der Stimulation der Remineralisierung der Zähne (Delimont et al., 2020).

3.13. Zur Resorption der Polyphenole

Genveränderte, übergewichtige Ratten mit Diabetes und untergewichtige Ratten erhielten über 10 Tage eine standardisierte Mischung von Polyphenolen aus Traubenkernen, Traubensaft oder Resveratrol. Bei den übergewichtigen Ratten waren die maximalen Serumkonzentrationen von Catechin, Epicatechin, Quercetin und Resveratrol niedriger als bei den untergewichtigen Kontrollen und ebenso die Abbauprodukte wie methyliertes Flavan-3-ol, Resveratrol- und Quercetinmetabolite. Auch im Gehirn waren die Polyphenol-Metabolite erniedrigt. Die Anthocyanidinkonzentrationen unterschieden sich nicht zwischen den über- und untergewichtigen Ratten. Bei genveränderten Ratten war die Ausscheidung der Polyphenolmetabolite erhöht (Chen et al., 2017b). Auch bei Ratten mit induziertem metabolischem Syndrom war die Bioverfügbarkeit der Flavanole im Serum reduziert und die Konzentrationen der Phase-II-Metabolite erhöht (Margalef et al., 2017b). Bei Ratten, die über 16 Wochen mit Fruktose angereichertem Futter ernährt wurden, war bei zusätzlicher Gabe von Traubenkern-Extrakt die Ausscheidung der Procyanidin-Metabolite in den Harn und über die Faeces geringer als nach Zufuhr des Extrakts im Standardfutter. Außerdem wurde eine erhöhte Bildung von konjugierten (Epi)Catechin-Metaboliten identifiziert. Die Autoren schlossen daraus, dass der Fruktosezusatz die Leberenzyme des Procyanidin-Metabolismus stimuliert (Molinar-Toribio et al., 2018).

4. Literatur

- Abd-Allah AAM, El-Deen NAMN, Mohamed WAM, Naguib FM. Mast cells and pro-inflammatory cytokines roles in assessment of grape seeds extract anti-inflammatory activity in rat model of carrageenan-induced paw edema. *Iran J Basic Med Sci* 2018;21:97-107.
- Abdel-Hafez SMN, Rifaai RA, Abd Elzاهر WY. Mechanism of grape seeds extract protection against paracetamol renal cortical damage in male Albino rats. *Bratisl Lek Listy* 2017;118:233-242.
- Abdel-Kawi SH, Hashem KS, Abd-Allah S. Mechanism of diethylhexylphthalate (DEHP) induced testicular damage and of grape seed extract-induced protection in the rat. *Food Chem Toxicol* 2016;90:64-75.
- Abdou HM, Wahby MM. Neuroprotection of grape seed extract and pyridoxine against triton-Induced neurotoxicity. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:8679506.
- Abdou HM, Abd Elkader HAE, El-Gendy AH, Eweda SM. Neurotoxicity and neuroinflammatory effects of bisphenol A in male rats: the neuroprotective role of grape seed proanthocyanidins. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022;29:9257-9268.
- Abdul-Hamid M, Abdel-Reheim ES, Hegazy W, Allam AA, Othman SJ, Alqhtani H, Abdel-Kawi SH. Impact of gervital against histopathological, ultrastructural, and biochemical alterations caused by methotrexate or azathioprine in albino rat testis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023;30:21914-21926.
- Abhijit S, Subramanyam MVV, Devi SA. Grape seed proanthocyanidin and swimming exercise protects against cognitive decline: A study on M1 acetylcholine receptors in aging male rat brain. *Neurochem Res* 2017;42:3573-3586.
- Abhijit S, Tripathi SJ, Bhagya V, Shankaranarayana Rao BS, Subramanyam MV, Asha Devi S. Antioxidant action of grape seed polyphenols and aerobic exercise in improving neuronal number in the hippocampus is associated with decrease in lipid peroxidation and hydrogen peroxide in adult and middle-aged rats. *Exp Gerontol* 2018;101:101-112.
- Abu Hafsa SH, Ibrahim SA. Effect of dietary polyphenol-rich grape seed on growth performance, antioxidant capacity and ileal microflora in broiler chicks. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2018;102:268-275.
- Adam SH, Giribabu N, Kassim N, Kumar KE, Brahmayya M, Arya A, Salleh N. Protective effect of aqueous seed extract of *Vitis Vinifera* against oxidative stress, inflammation and apoptosis in the pancreas of adult male rats with diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2016;81:439-452.
- Alam J, Subhan F, Ullah I, Shahid M, Ali G, Sewell RD. Synthetic and natural antioxidants attenuate cisplatin-induced vomiting. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;18:4.
- Al-Ashmawy GM, Labah DA, Wahba OM, Abdel Ghafar MT, El-Feky OA. Cancer chemo-preventive role of grape seed oil and cisplatin as a combination adjuvant therapy in the treatment of tongue squamous cell carcinoma: A biological in-vitro study. *Arch Oral Biol* 2023;151:105698.
- Albino Souza M, Dalla Lana D, Gabrielli E, Barbosa Ribeiro M, Miyagaki DC, Cecchin D. Effectiveness of final decontamination protocols against *Enterococcus faecalis* and its influence on bond strength of filling material to root canal dentin. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017;17:92-97.
- Alkheadaie A, Alshehri ZS, Sabry A, Abdel-Ghaffar T, Soliman MM, Attia H. Protective effect of grape seed extract against cadmium-induced testicular dysfunction. *Mol Med Rep* 2016;13:3101-9.
- Aloui F, Charradi K, Hichami A, Subramaniam S, Khan NA, Limam F, Aouani E. Grape seed and skin extract reduces pancreas lipotoxicity, oxidative stress and inflammation in high fat diet fed rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:2020-2028.
- Alrefaie Z. Grape seed proanthocyanidins attenuate anxiety-like behavior in an experimental model of dietary-induced hypercholesterolemia in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 2016;1-10.
- Al-Warhi T, Zahran EM, Selim S, Al-Sanea MM, Ghoneim MM, Maher SA, Mostafa YA, Alsenani F, Elrehany MA, Almuhayawi MS, Al Jaouni SK, Abdelmohsen UR, Elmoady AH. Antioxidant and wound healing potential of *Vitis vinifera* seeds supported by phytochemical characterization and docking studies. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:881.
- Antonopoulos SR, Durham PL. Grape seed extract suppresses calcitonin gene-related peptide secretion and upregulates expression of GAD 65/67 and GABAB receptor in primary trigeminal ganglion cultures. *IBRO Neurosci Rep* 2022;13:187-197.
- Anumula L, Ramesh S, Kolaparthi VSK, Kirubakaran R, Karobari MI, Arora S, Saleh AA, Aldowah O, Messina P, Scardina GA. Role of natural cross linkers in Resin-dentin bond durability: A systematic review and meta-analysis. *Materials (Basel)* 2022;15:5650.
- Arafat EA, Shabaan DA. The possible neuroprotective role of grape seed extract on the histopathological changes of the cerebellar cortex of rats prenatally exposed to Valproic Acid: animal model of autism. *Acta Histochem* 2019;121:841-851.
- Aragonès G, Suárez M, Ardid-Ruiz A, Vinaixa M, Rodríguez MA, Correig X, Arola L, Bladé C. Dietary proanthocyanidins boost hepatic NAD(+) metabolism and SIRT1 expression and activity in a dose-dependent manner in healthy rats. *Sci Rep* 2016;6:24977.
- Ardid-Ruiz A, Harazin A, Barna L, Walter FR, Bladé C, Suárez M, Deli MA, Aragonès G. The effects of *Vitis vinifera* L. phenolic compounds on a blood-brain barrier culture model: Expression of leptin receptors and protection against cytokine-induced damage. *J Ethnopharmacol* 2020;247:112253.
- Aslam M, Sultana N. Evaluation of anxiolytic-like activity of *Vitis vinifera* juice in mice. *Avicenna J Phytomed* 2016;6:344-50.
- Asseburg H, Schäfer C, Müller M, Hagl S, Pohland M, Berressem D, Borchellini M, Plank C, Eckert GP. Effects of grape skin extract on age-related mitochondrial dysfunction, memory and life span in C57BL/6J mice. *Neuro-molecular Med* 2016;18:378-95.
- Banu SK, Stanley JA, Sivakumar KK, Arosh JA, Burghardt RC. Resveratrol protects the ovary against chromium-toxicity by enhancing endogenous antioxidant enzymes and inhibiting metabolic clearance of estradiol. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016 Jul 15;303:65-78.
- Bakhtiyari E, Ahmadian-Attari MM, Salehi P, Khalaghi B, Dargahi L, Mohamed Z, Kamalnejad M, Ahmadiani A. Non-polyphenolic compounds of a specific kind of dried grape (Maviz) inhibit memory impairments induced by beta-amyloid peptide. *Nutr Neurosci* 2017;20:469-477.
- Bashir N, Manoharan V, Miltonprabu S. Grape seed proanthocyanidins protects against cadmium induced oxidative pancreatitis in rats by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis via Nrf-2/HO-1 signaling. *J Nutr Biochem* 2016;32:128-41.
- Bedhiati T, Charradi K, Azaiz MB, Mahmoudi M, Msakni I, Jebari K, Bouziani A, Limam F, Aouani E. Supplementation of grape seed and skin extract to orlistat therapy prevents high-fat diet-induced murine spleen lipotoxicity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2018;43:782-794.
- Benjamin S, Sharma R, Thomas SS, Nainan MT. Grape seed extract as a potential remineralizing agent: a comparative *in vitro* study. *J Contemp Dent Pract* 2012;13:425-30.
- Ben Youssef S, Brisson G, Doucet-Beaupré H, Castonguay AM, Gora C, Amri M, Lévesque M. Neuroprotective benefits of grape seed and skin extract in a mouse model of Parkinson's disease. *Nutr Neurosci* 2021;24:197-211.
- Berahmand F, Anoush G, Hosseini MJ, Anoush M. Grape seed oil as a natural therapy in male rats with Alzheimer's diseases. *Adv Pharm Bull* 2020;10:430-436.
- Bijak N, Sut A, Kosiorek A, Saluk-Bijak J, Golanski J. Dual anticoagulant/antiplatelet activity of polyphenolic grape seeds extract. *Nutrients* 2019;11:93.
- Boussenna A, Joubert-Zakey J, Fraisse D, Pereira B, Vasson MP, Texier O, Felignes C. Dietary supplementation with a low dose of polyphenol-rich grape pomace extract prevents dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *J Med Food* 2016;19:755-8.
- Bryl A, Falkowski M, Zorena K, Mrugacz M. The role of resveratrol in eye diseases-A review of the literature. *Nutrients* 2022;14:2974.
- Çakır T, Aslaner A, Tekeli SÖ, Güneş K, Kinaci E, Doğan U, Tekeli F, Akyüz C, Koç S, Yılmaz N. Grape seed protects cholestatic rats liver from ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras* 2016;31:183-9.
- Carullo G, Ahmed A, Fusi F, Sciubba F, Di Cocco ME, Restuccia D, Spizzirri UG, Saponara S, Aiello F. Vasorelaxant effects induced by red wine and pomace extracts of Magliocco Dolce cv. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13:87.
- Carvalho TS, Pham K, Rios D, Niemeyer S, Baumann T. Synergistic effect between plant extracts and fluoride to protect against enamel erosion: An *in vitro* study. *PLoS One* 2022;17:e0277552.
- Casanova-Martí À, Serrano J, Blay MT, Terra X, Ardévol A, Pinet M. Acute selective bioactivity of grape seed proanthocyanidins on enteroendocrine secretions in the gastrointestinal tract. *Food Nutr Res* 2017;61:1321347.
- Ceci C, Tentori L, Atzori MG, Lacal PM, Bonanno E, Scimeca M, Cicconi R, Mattei M, de Martino MG, Vespasiani G, Miano R, Graziani G. Ellagic acid inhibits bladder cancer invasiveness and *in vivo* tumor growth. *Nutrients* 2016;8. pii: E744.
- Chang P, Mo B, Cauvi DM, Yu Y, Guo Z, Zhou J, Huang Q, Yan Q, Chen G, Liu Z. Grape seed proanthocyanidin extract protects lymphocytes against histone-induced apoptosis. *Peer J* 2017;5:e3108.
- Chang X, Tian M, Zhang Q, Liu F, Gao J, Li S, Liu H, Hou X, Li L, Li C, Sun Y. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates cisplatin-induced testicular apoptosis via PI3K/Akt/mTOR and endoplasmic reticulum stress pathways in rats. *J Food Biochem* 2021:e13825.
- Chakraborty S, Pujani M, Haque SE. Combinational effect of resveratrol and atorvastatin on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in rats. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7:233-8.
- Che DN, Xie GH, Cho BO, Shin JY, Kang HJ, Jang SI. Protective effects of grape stem extract against UVB-induced damage in C57BL mice skin. *J Photochem Photobiol B* 2017;173:551-559.
- Chen WC, Tseng CK, Chen BH, Lin CK, Lee JC. Grape seed extract attenuates hepatitis C virus replication and virus-induced inflammation. *Front Pharmacol* 2016;7:490.
- Chen C, Zheng Y, Wu T, Wu C, Cheng X. Oral administration of grape seed polyphenol extract restores memory deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Behav Pharmacol* 2017a;28 (2 and 3 - Special Issue):207-213.
- Chen TY, Ferruzzi MG, Wu QL, Simon JE, Talcott ST, Wang J, Ho L, Todd G, Cooper B, Pasinetti GM, Janle EM. Influence of diabetes on plasma pharmacokinetics and brain bioavailability of grape polyphenols and their phase II metabolites in the Zucker diabetic fatty rat. *Mol Nutr Food Res* 2017;61:10.1002/mnfr.201700111.
- Chen F, Wang H, Zhao J, Yan J, Meng H, Zhan H, Chen L, Yuan L. Grape seed proanthocyanidin inhibits monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by attenuating inflammation: *in vivo* and *in vitro* studies. *J Nutr Biochem* 2019;67:72-77.
- Chen J, Chen Y, Zheng Y, Zhao J, Yu H, Zhu J. Relationship between neuroprotective effects and structure of procyanidins. *Molecules* 2022;27:2308.
- Chen HF, Wang WJ, Chen CY, Chang WC, Hsueh PR, Peng SL, Wu CS, Chen Y, Huang HY, Shen WJ, Wang SC, Hung MC. The natural tannins oligomeric proanthocyanidins and punicalagin are potent inhibitors of infection by SARS-CoV-2. *Elife* 2023a;12:e84899.
- Chen L, Hao L, Yanshuo C, FangFang W, Daqin C, Weidong X, Jian X, Shaodong C, Hongyu Z, Ke X. Grape seed proanthocyanidins regulate mitophagy of endothelial cells and promote wound healing in mice through p-JNK/FOXO3a/ROS signal pathway. *Arch Biochem Biophys* 2023b;749:109790.

- Chen WC, Hossen M, Liu W, Yen CH, Huang CH, Hsu YC, Lee JC. Grape Seed Proanthocyanidins Inhibit Replication of the Dengue Virus by Targeting NF- κ B and MAPK-Mediated Cyclooxygenase-2 Expression. *Viruses* 2023;15:884.
- Cherubin P, Garcia MC, Curtis D, Britt CB, Craft JW Jr, Burress H, Berndt C, Reddy S, Guyette J, Zheng T, Huo Q, Quiñones B, Briggs JM, Teter K. Inhibition of cholera toxin and other AB toxins by polyphenolic compounds. *PLoS One* 2016;11:e0166477.
- Choi GC, Kim S, Rahman MM, Oh JH, Cho YS, Shin HJ. Entelon (*Vitis vinifera* seed extract) reduces degenerative changes in bovine pericardium valve leaflet in a dog intravascular implant model. *PLoS One* 2021;16:e0235454.
- Choi NR, Kim JN, Kwon MJ, Lee JR, Kim SC, Lee MJ, Choi WG, Kim BJ. Grape seed powder increases gastrointestinal motility. *Int J Med Sci* 2022;19:941-951.
- Chou LM, Lin CI, Chen YH, Liao H, Lin SH. A diet containing grape powder ameliorates the cognitive decline in aged rats with a long-term high-fructose-high-fat dietary pattern. *J Nutr Biochem* 2016;34:52-60.
- Chu Z, Ma G, Sun X, Xu Z, Zhang J. Grape seed extracts inhibit the over-expression of inflammatory cytokines in mouse retinas and ARPE-19 cells: Potentially useful dietary supplement for age-related eye dysfunction. *J Med Food* 2020;23:499-507.
- Chu L, Zhang S, Wu W, Gong Y, Chen Z, Wen Y, Wang Y, Wang L. Grape seed proanthocyanidin extract alleviates inflammation in experimental colitis mice by inhibiting NF- κ B signaling pathway. *Environ Toxicol* 2024 Jan 11.
- Choi NR, Kim JN, Kwon MJ, Lee JR, Kim SC, Lee MJ, Choi WG, Kim BJ. Grape seed powder increases gastrointestinal motility. *Int J Med Sci* 2022;19:941-951.
- Collins B, Hoffman J, Martinez K, Grace M, Lila MA, Cockrell C, Nadimpalli A, Chang E, Chuang CC, Zhong W, Mackert J, Shen W, Cooney P, Hopkins R, McIntosh M. A polyphenol-rich fraction obtained from table grapes decreases adiposity, insulin resistance and markers of inflammation and impacts gut microbiota in high-fat-fed mice. *J Nutr Biochem* 2016;31:150-65.
- Cornelison LE, Woodman SE, Durham PL. 5-HT $_{3}$ 7 and GABAB receptors mediate inhibition of trigeminal nociception by dietary supplementation of grape seed extract. *Nutr Neurosci* 2022;25:1565-1576.
- Da Silva AP, Gonçalves RS, Borges AF, Bedran-Russo AK, Shinohara MS. Effectiveness of plant-derived proanthocyanidins on demineralization on enamel and dentin under artificial cariogenic challenge. *J Appl Oral Sci* 2015;23:302-9.
- Delimont NM, Carlson BN. Prevention of dental caries by grape seed extract supplementation: A systematic review. *Nutr Health* 2020;26:43-52.
- Del Pino-García R, Rivero-Pérez MD, González-SanJosé ML, Ortega-Heras M, García Lomillo J, Muñoz P. Chemopreventive potential of powdered red wine pomace seasonings against colorectal cancer in HT-29 cells. *J Agric Food Chem* 2017;65:66-73.
- de Moura CF, Ribeiro FA, Handan BA, Aguiar O, Oshima CT, Ribeiro DA. Grape juice concentrate protects rat liver against cadmium intoxication: Histopathology, cytochrome C and metalloproteinases expression. *Drug Res (Stuttg.)* 2016;66:339-44.
- Desai S, Rao D, Panwar S, Kothari N, Gupta S. An *in vitro* comparative evaluation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride, tricalcium phosphate and grape seed extract on remineralization of artificial caries lesion in primary enamel. *J Clin Pediatr Dent* 2022;46:72-80.
- Dimitriu T, Bolfa P, Suciuc S, Cimpean A, Daradics Z, Catoi C, Armencea G, Baciut G, Bran S, Dinu C, Baciut M. Grape Seed Extract Reduces the Degree of Atherosclerosis in Ligature-Induced Periodontitis in Rats - An Experimental Study. *J Med Life* 2020;13:580-586.
- Downing LE, Ferguson BS, Rodriguez K, Ricketts ML. A grape seed procyanidin extract inhibits HDAC activity leading to increased Ppar α phosphorylation and target-gene expression. *Mol Nutr Food Res* 2017a;61.
- Downing LE, Edgar D, Ellison PA, Ricketts ML. Mechanistic insight into nuclear receptor-mediated regulation of bile acid metabolism and lipid homeostasis by grape seed procyanidin extract (GSPE). *Cell Biochem Funct* 2017b;35:12-32.
- Eid RA, Zaki MSA, Al-Shraim M, Eldeen MA, Haidara MA. Grape seed extract protects against amiodarone - induced nephrotoxicity and ultrastructural alterations associated with the inhibition of biomarkers of inflammation and oxidative stress in rats. *Ultrastruct Pathol* 2021;45:49-58.
- El Ayed M, Kadri S, Smine S, Elkahoui S, Limam F, Aouani E. Protective effects of grape seed and skin extract against high-fat-diet-induced lipotoxicity in rat lung. *Lipids Health Dis* 2017;16:174.
- El-Desouky WI, Mahmoud AH, Abbas MM. Antioxidant potential and hypolipidemic effect of whey protein against gamma irradiation induced damages in rats. *Appl Radiat Isot* 2017;129:103-107.
- Empl MT, Cai H, Wang S, Junginger J, Kostka T, Hewicker-Trautwein M, Brown K, Gescher AJ, Steinberg P. Effects of a Grapevine Shoot Extract Containing Resveratrol and Resveratrol Oligomers on Intestinal Adenoma Development in Mice: *In Vitro* and *In Vivo* Studies. *Mol Nutr Food Res* 2018;62(2).
- Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med* 2017;281:319-336.
- Farahat MH, Abdallah FM, Ali HA, Hernandez-Santana A. Effect of dietary supplementation of grape seed extract on the growth performance, lipid profile, antioxidant status and immune response of broiler chickens. *Animal* 2017;11:771-777.
- Faria SB, Rosse V, Dias JF, Moreira Xavier N, Azeredo VB. Effect of grape juice consumption on antioxidant activity and interleukin-6 concentration in lactating rats. *Nutr Hosp* 2016;33:1418-1423.
- Farid A, Mohamed D, Mostafa D, Tarek R, Sherif V, Safwat G. Novel grape seed extract nanoparticles attenuate amikacin-induced nephrotoxicity in rats. *AMB Express* 2023;13:129.
- Fawzy AS, Priyadarshini BM, Selvan ST, Lu TB, Neo J. Proanthocyanidin-loaded nanoparticles enhance dentin degradation resistance. *J Dent Res* 2017;96:780-789.
- Feng J, Wang C, Liu T, Li J, Wu L, Yu Q, Li S, Zhou Y, Zhang J, Chen J, Ji J, Chen K, Mao Y, Wang F, Dai W, Fan X, Wu J, Guo C. Procyanidin B2 inhibits the activation of hepatic stellate cells and angiogenesis via the Hedgehog pathway during liver fibrosis. *J Cell Mol Med* 2019;23:6479-6493.
- Ferreira YAM, Jamar G, Estadella D, Pisani LP. Proanthocyanidins in grape seeds and their role in gut microbiota-white adipose tissue axis. *Food Chem* 2023;404(Pt A):134405.
- Francis JA, Leggett RE, Schuler C, Levin RM. Comparative biochemical responses and antioxidant activities of the rabbit urinary bladder to whole grapes versus resveratrol. *Mol Cell Biochem* 2015;410:121-9.
- Freitas RB, González P, Martins NM, Andrade ER, Cesteros Morante MJ, Conles Picos I, Costilla García S, Bauermann LF, Barrio JP. Ameliorative effect of black grape juice on systemic alterations and mandibular osteoradionecrosis induced by whole brain irradiation in rats. *Int J Radiat Biol* 2017;93:204-213.
- Fu K, Chen L, Hu S, Guo Y, Zhang W, Bai Y. Grape seed proanthocyanidins attenuate apoptosis in ischemic stroke. *Acta Neurol Belg* 2021;121:357-364.
- Gao J, Lv S, Li C, Tao J, Jia C, Jiang M, Hou Y, Hou X, Deng J, Bai G. Bioactivity-based antioxidative components screening and evaluation in grape seed proanthocyanidin extract. *J Food Sci Technol* 2017;54:2645-2652.
- Gao WL, Li XH, Dun XP, Jing XK, Yang K, Li YK. Grape Seed Proanthocyanidin Extract Ameliorates Streptozotocin-Induced Cognitive and Synaptic Plasticity Deficits by Inhibiting Oxidative Stress and Preserving AKT and ERK Activities. *Curr Med Sci* 2020;40:434-443.
- Gao P, Fang L, Pan Y, Jiang L. Effect of Grape Seed Proanthocyanidins on Fat Metabolism and Adipocytokines in Obese Rats. *Metabolites* 2023;13:568.
- Gessner DK, Bonarius M, Most E, Fiesel A, Eder K. Effects of polyphenol-rich plant products from grape or hop as feed supplements on the expression of inflammatory, antioxidative, cytoprotective and endoplasmic reticulum stress-related genes and the antioxidative status in the liver of piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2017;101:e185-e194.
- Ghasemzadeh Targhi R, Saba V. Grape seed extract alleviates radiation-induced damages in human blood lymphocytes. *Avicenna J Phytomed* 2020;10:398-406.
- Ghrir S, Ben Abbes W, Chourabi A, Abid G, Jallouli S, Elkahoui S, Limam F, Aouani E, Charradi K. Grape seed extract prevents chlorpyrifos-induced toxicity in rat liver through the modulation of phase I detoxification pathway. *Environ Sci Pollut Res Int* 2024;31:18566-18578.
- Gil-Cardoso K, Ginés I, Pinet M, Ardévol A, Arola L, Blay M, Terra X. Chronic supplementation with dietary proanthocyanidins protects from diet-induced intestinal alterations in obese rats. *Mol Nutr Food Res* 2017;61.
- Gil-Cardoso K, Comitato R, Ginés I, Ardévol A, Pinet M, Virgili F, Terra X, Blay M. Protective Effect of Proanthocyanidins in a Rat Model of Mild Intestinal Inflammation and Impaired Intestinal Permeability Induced by LPS. *Mol Nutr Food Res* 2019;63:e1800720.
- Ginés I, Gil-Cardoso K, Terra X, Blay M, Pérez-Vendrell AM, Pinet M, Ardévol A. Grape Seed proanthocyanidins target the enteroendocrine system in cafeteria-diet-fed rats. *Mol Nutr Food Res* 2019;63:e1800912.
- Giribabu N, Karim K, Kilari EK, Kassim NM, Sallah N. Anti-Inflammatory, anti-apoptotic and proproliferative effects of *Vitis vinifera* seed ethanolic extract in the liver of Streptozotocin-Nicotinamide-induced type 2 diabetes in male rats. *Can J Diabetes* 2018;42:138-149.
- Gong X, Xu L, Fang X, Zhao X, Du Y, Wu H, Qian Y, Ma Z, Xia T, Gu X. Protective effects of grape seed procyanidin on isoflurane-induced cognitive impairment in mice. *Pharm Biol* 2020;58:200-207.
- Gong P, Wang P, Pi S, Guo Y, Pei S, Yang W, Chang X, Wang L, Chen F. Proanthocyanidins protect against cadmium-induced diabetic nephropathy through p38 MAPK and Keap1/Nrf2 signaling pathways. *Front Pharmacol* 2022;12:801048.
- González-Abuín N, Martínez-Micaelo N, Margalef M, Blay M, Arola-Arnal A, Muguerza B, Ardévol A, Pinet M. A grape seed extract increases active glucagon-like peptide-1 levels after an oral glucose load in rats. *Food Funct* 2014;5:2357-6.
- González-Quilen C, Rodríguez-Gallego E, Beltrán-Debón R, Pinet M, Ardévol A, Blay MT, Terra X. Health-promoting properties of proanthocyanidins for intestinal dysfunction. *Nutrients* 2020;12:130.
- Grace Nirmala J, Evangeline Celsa S, Swaminathan A, Narendhirakannan RT, Chatterjee S. Cytotoxicity and apoptotic cell death induced by *Vitis vinifera* peel and seed extracts in A431 skin cancer cells. *Cytotechnology* 2018;70:537-554.
- Grau-Bové C, Sierra-Cruz M, Miguéns-Gómez A, Rodríguez-Gallego E, Beltrán-Debón R, Blay M, Terra X, Pinet M, Ardévol A. A Ten-Day Grape Seed Procyanidin Treatment Prevents Certain Ageing Processes in Female Rats over the Long Term. *Nutrients* 2020;12:3647.
- Green B, Yao X, Ganguly A, Xu C, Dusevich V, Walker MP, Wang Y. Grape seed proanthocyanidins increase collagen biodegradation resistance in the dentin/adhesive interface when included in an adhesive. *J Dent* 2010;38:908-15.
- Griffin LE, Witrick KA, Klotz C, Dorenkott MR, Goodrich KM, Fundaro G, McMillan RP, Hulver MW, Ponder MA, Neilson AP. Alterations to metabolically active bacteria in the mucosa of the small intestine predict anti-obesity and anti-diabetic activities of grape seed extract in mice. *Food Funct* 2017;8:3510-3522.
- Grimes KL, Stuart CM, McCarthy JJ, Kaur B, Cantu EJ, Forester SC. Enhancing the cancer cell growth inhibitory effects of table grape anthocyanins. *J Food Sci* 2018;83:2369-2374.
- Guisantes-Batan E, Mazuecos L, Rubio B, Pereira-Caro G, Moreno-Rojas JM, Andrés A, Gómez-Alonso S, Gallardo N. Grape seed extract supplementation modulates hepatic lipid metabolism in rats. Implication of PPAR β / δ . *Food Funct* 2022;13:11353-11368.
- Guo YJ, Dong SY, Cui XX, Feng Y, Liu T, Yin M, Kuo SH, Tan EK, Zhao WJ, Wu YC. Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of α -synuclein via SIRT1-deacetylated LC3. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:2161-2175.

- Guo F, Hu Y, Niu Q, Li Y, Ding Y, Ma R, Wang X, Li S, Xie J. Grape Seed Proanthocyanidin Extract Inhibits Human Esophageal Squamous Cancerous Cell Line ECA109 via the NF- κ B Signaling Pathway. *Mediators Inflamm* 2018;2018:3403972.
- Gurger M, Yilmaz E, Yilmaz S, Once G, Konuk M, Kaya E, Say Y, Artas G, Artas H. Grape seed extract supplement increases bone callus formation and mechanical strength: an animal study. *J Orthop Surg Res* 2019;14:206.
- Hah YS, Kim JG2, Cho HY, Park JS, Heo EP, Yoon TJ. Procyanidins from *Vitis vinifera* seeds induce apoptotic and autophagic cell death via generation of reactive oxygen species in squamous cell carcinoma cells. *Oncol Lett* 2017;14:1925-1932.
- Hamza AH, Abdulfattah HM, Mahmoud RH, Khalil WK, Ahmed HH. Current concepts in pathophysiology and management of hepatocellular carcinoma. *Acta Biochim Pol* 2015;62:573-80.
- Han M, Song P, Huang C, Rezaei A, Farrar S, Brown MA, Ma X. Dietary grape seed proanthocyanidins (GSPs) improve weaned intestinal microbiota and mucosal barrier using a piglet model. *Oncotarget* 2016;7:80313-80326.
- Hasona N, Morsi A. Grape seed extract alleviates dexamethasone-induced hyperlipidemia, lipid peroxidation, and hematological alteration in rats. *Indian J Clin Biochem* 2019;34:213-218.
- Hassan FA, Mahrose KM, Basyony MM. Effects of grape seed extract as a natural antioxidant on growth performance, carcass characteristics and antioxidant status of rabbits during heat stress. *Arch Anim Nutr* 2016;70:141-54.
- Haufe TC, Gilley AD, Goodrich KM, Ryan CM, Smithson AT, Hulver MW, Liu D, Neilson AP. Grape powder attenuates the negative effects of GLP-1 receptor antagonism by exendin-3 (9-39) in a normoglycemic mouse model. *Food Funct* 2016;7:2692-705.
- Heo YR, Son CN, Baek WK, Kim SH. Grape seed proanthocyanidin extract induces apoptotic and autophagic cell death in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arch Rheumatol* 2022;37:393-403.
- Higashi Y, Higashi K, Mori A, Sakamoto K, Ishii K, Nakahara T. Anti-cataract effect of resveratrol in high-glucose-treated streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull* 2018;41:1586-1592.
- Hong M, Li J, Li S, Almutairi MM. Resveratrol Derivative, Trans-3, 5, 4'-Trime-thoxystilbene, Prevents the Developing of Atherosclerotic Lesions and Attenuates Cholesterol Accumulation in Macrophage Foam Cells. *Mol Nutr Food Res* 2020;64:e1901115.
- Hosseinzadeh F, Salehi M, Tanideh N, Mehrabani D, Sayarifard A, Sedighi A. The healing effect of grape seed oil enema with or without sesame oil in acetic acid induced ulcerative colitis of rats. *World J Plast Surg* 2017;6:176-182.
- Huang Y, Zhao H, Cao K, Sun D, Yang Y, Liu C, Cui J, Cheng Y, Li B, Cai J, Gao F. Radioprotective effect of grape seed proanthocyanidins *in vitro* and *in vivo*. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:5706751.
- Ibars M, Ardid-Ruiz A, Suárez M, Muguenza B, Bladé C, Aragonès G. Proanthocyanidins potentiate hypothalamic leptin/STAT3 signalling and Pomc gene expression in rats with diet-induced obesity. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:129-136.
- Ismail AF, Salem AA, Eassawy MM. Hepatoprotective effect of grape seed oil against carbon tetrachloride induced oxidative stress in liver of γ -irradiated rat. *J Photochem Photobiol B* 2016;160:1-10.
- Jaklová Dyrtrtová J, Straka M, Bělonožníková K, Jakl M, Ryšlavá H. Does resveratrol retain its antioxidative properties in wine? Redox behaviour of resveratrol in the presence of Cu(II) and tebuconazole. *Food Chem* 2018;262:221-225.
- Jebari K, Charradi K, Mahmoudi M, Kadri S, Ben-Attia M, Mousslim M, El May MV, Limam F, Aouani E. Grape seed flour extends longevity by improving multi-organ dysfunction and age-associated oxidative stress and inflammation in healthy rat. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2022;77:443-451.
- Ji W, Sun J, Hu Z, Sun B. Resveratrol protects against atherosclerosis by downregulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis model mice. *Exp Ther Med* 2022;23:414.
- Jin W, Sun M, Yuan B, Wang R, Yan H, Qiao X. Neuroprotective Effects of Grape Seed Procyanidins on Ethanol-Induced Injury and Oxidative Stress in Rat Hippocampal Neurons. *Alcohol Alcohol* 2020;55:357-366.
- Jiang M, Wu YL, Li X, Zhang Y, Xia KL, Cui BW, Lian LH, Nan JX. Oligomeric proanthocyanidin derived from grape seeds inhibited NF- κ B signaling in activated HSC: Involvement of JNK/ERK MAPK and PI3K/Akt pathways. *Biomed Pharmacother* 2017;93:674-680.
- Jin H, Liu M, Zhang X, Pan J, Han J, Wang Y, Lei H, Ding Y, Yuan Y. Grape seed proanthocyanidin extract attenuates hypoxic pulmonary hypertension by inhibiting oxidative stress and pulmonary arterial smooth muscle cells proliferation. *J Nutr Biochem* 2016;36:81-88.
- Jin CY, Molagoda IMN, Park C, Kwon TK, Yun SJ, Kim WJ, Kim GY, Choi YH. Piceatannol-induced apoptosis is reversed by N-Acetyl-L-cysteine through restoration of XIAP expression. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(9):1372-1378.
- Kadri S, El Ayed M, Limam F, Aouani E, Mokni M. Preventive and curative effects of grape seed powder on stroke using *in vitro* and *in vivo* models of cerebral ischemia/reperfusion. *Biomed Pharmacother* 2020;125:109990.
- Kafantaris I, Kotsampasi B, Christodoulou V, Kokka E, Kouka P, Terzopoulou Z, Gerasopoulos K, Stagos D, Mitsagga C, Giavasis I, Makri S, Petrotos K, Kourtas D. Grape pomace improves antioxidant capacity and faecal microflora of lambs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2017;101:e108-e121.
- Katiyar SK. Emerging phytochemicals for the prevention and treatment of head and neck Cancer. *Molecules* 2016;21. pii: E1610.
- Katiyar SK, Pal HC, Prasad R. Dietary proanthocyanidins prevent ultraviolet radiation-induced non-melanoma skin cancer through enhanced repair of damaged DNA-dependent activation of immune sensitivity. *Semin Cancer Biol* 2017;46:138-145.
- Khazri O, Charradi K, Limam F, El May MV, Aouani E. Grape seed and skin extract protects against bleomycin-induced oxidative stress in rat lung. *Biomed Pharmacother* 2016;81:242-9.
- Khazri O, Mezni A, Limam F, Ezzeddine Aouani. Bleomycin-Induced Damage in Rat Lung: Protective Effect of Grape Seed and Skin Extract. *Dose Response* 2022;20: 15593258221131648.
- Kim GE, Leme-Kraus AA, Phansalkar R, Viana G, Wu C, Chen SN, Pauli GF, Bedran-Russo A. Effect of bioactive primers on bacterial-induced secondary caries at the tooth-resin interface. *Oper Dent* 2017;42:196-202.
- Kim SH, Bang J, Son CN, Baek WK, Kim JM. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates murine autoimmune arthritis through regulation of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *Korean J Intern Med* 2018a;33:612-621.
- Kim SH, Bang J, Son CN, Baek WK, Kim JM. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates murine autoimmune arthritis through regulation of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *Korean J Intern Med* 2018b;33:612-621.
- Kim SJ, Lee JW, Eun YG, Lee KH, Yeo SG, Kim SW. Pretreatment with a grape seed proanthocyanidin extract downregulates proinflammatory cytokine expression in airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Mol Med Rep* 2019;19:3330-3336.
- Kim JS. Potential of Grape Seed Extract to Prevent Calcification of Bioprosthetic Heart Valve. *Korean Circ J* 2024;54:57-58.
- Klančnik A, Šikić Pogačar M, Trošt K, Tušek Žnidarič M, Mozetič Vodopivec B, Smole Možina S. Anti-Campylobacter activity of resveratrol and an extract from waste Pinot noir grape skins and seeds, and resistance of Camp. jejuni planktonic and biofilm cells, mediated via the CmeABC efflux pump. *J Appl Microbiol* 2017;122:65-77.
- Kong X, Guan J, Gong S, Wang R. Neuroprotective effects of grape seed proanthocyanidin extract on ischemia-reperfusion brain injury. *Chin Med Sci J* 2017;32(2):92-9.
- Kumar R, Deep G, Wempe MF, Surek J, Kumar A, Agarwal R, Agarwal C. Procyanidin B2 3,3'-di-O-gallate induces oxidative stress-mediated cell death in prostate cancer cells via inhibiting MAP kinase phosphatase activity and activating ERK1/2 and AMPK. *Mol Carcinog* 2018;57:57-69.
- Kwak SC, Cheon YH, Lee CH, Jun HY, Yoon KH, Lee MS, Kim JY. Grape seed proanthocyanidin extract prevents bone loss via regulation of osteoclast differentiation, apoptosis, and proliferation. *Nutrients* 2020;12:3164s.
- Lee JW, Kim YI, Kim Y, Choi M, Min S, Joo YH, Yim SV, Chung N. Grape seed proanthocyanidin inhibits inflammatory responses in hepatic stellate cells by modulating the MAPK, Akt and NF- κ B signaling pathways. *Int J Mol Med* 2017a;40:226-234.
- Lee JW, Kim Y2, Im CN, Kim SW, Kim SJ, Min S, Joo YH, Yim SV, Chung N. Grape seed proanthocyanidin inhibits mucin synthesis and viral replication by suppression of AP-1 and NF- κ B via p38 MAPKs/JNK signaling pathways in respiratory syncytial virus-infected A549 cells. *J Agric Food Chem* 2017b;65:4472-4483.
- Lei Y, Chen Q, Chen J, Liu D. Potential ameliorative effects of grape seed-derived polyphenols against cadmium induced prostatic deficits. *Biomed Pharmacother* 2017;91:707-713.
- Lei Y, Deng X, Zhang Z, Chen J. Natural product procyanidin B1 as an anti-tumor drug for effective therapy of colon cancer. *Exp Ther Med* 2023;26:506.
- Leme-Kraus AA, Aydin B, Vidal CM, Phansalkar RM, Nam JW, McAlpine J, Pauli GF, Chen S, Bedran-Russo AK. Biostability of the proanthocyanidin-dentid complex and adhesion studies. *J Dent Res* 2017;96:406-412.
- Li Y, Lu X, Tian P, Wang K, Shi J. Procyanidin B2 induces apoptosis and autophagy in gastric cancer cells by inhibiting Akt/mTOR signaling pathway. *BMC Complement Med Ther* 2021;21:76.
- Li H, Zhang H, Wang T, Zhang L, Wang H, Lu H, Yang R, Ding Y. Grape Seed Proanthocyanidins Protect Pancreatic β Cells Against Ferroptosis via the Nrf2 Pathway in Type 2 Diabetes. *Biol Trace Elem Res* 2024 Feb 17.
- Lian Q, Nie Y, Zhang X, Tan B, Cao H, Chen W, Gao W, Chen J, Liang Z, Lai H, Huang S, Xu Y, Jiang W, Huang P. Effects of grape seed proanthocyanidin on Alzheimer's disease *in vitro* and *in vivo*. *Exp Ther Med* 2016;12:1681-1692.
- Liang Y, Wang J, Gao H, Wang Q, Zhang J, Qiu J. Beneficial effects of grape seed proanthocyanidin extract on arterial remodeling in spontaneously hypertensive rats via protecting against oxidative stress. *Mol Med Rep* 2016;14:3711-8.
- Liang Y, Gao H, Wang J, Wang Q, Zhao S, Zhang J, Qiu J. Alleviative effect of grape seed proanthocyanidin extract on small artery vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats via inhibition of collagen hyperplasia. *Mol Med Rep* 2017a;15:2643-2652.
- Liang C1, Zhu J, Miao C, Wang S, Zhang L, Li P, Wang Z, Shao P. Protective effects of the segmental renal artery clamping technique on ischemia-reperfusion injury in db/db diabetic mice. *Biomed Res Int* 2017b;2017:4763828.
- Lin SC, Ho CT, Chuo WH, Li S, Wang TT, Lin CC. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis* 2017;17:144.
- Liu Y, Dusevich V, Wang Y. Addition of grape seed extract renders pPhosphoric acid a collagen-stabilizing etchant. *J Dent Res* 2014;93:821-7.
- Liu HJ, Pan XX, Liu BQ, Gui X, Hu L, Jiang CY, Han Y, Fan YX, Tang YL, Liu WT. Grape seed-derived proanthocyanidins alleviate gout pain via NLRP3 inflammation suppression. *J Neuroinflammation* 2017a;14:74.
- Liu Q, Jiang JX, Liu YN, Ge LT, Guan Y, Zhao W, Jia YL, Dong XW, Sun Y, Xie QM. Grape seed extract ameliorates bleomycin-induced mouse pulmonary fibrosis. *Toxicol Lett* 2017b;273:1-9.
- Liu W, Zhao S, Wang J, Shi J, Sun Y, Wang W, Ning G, Hong J, Liu R. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates inflammation and adiposity by modulating gut microbiota in high-fat diet mice. *Mol Nutr Food Res* 2017c;61:1.
- Liu B, Zhang H, Tan X, Yang D, Lv Z, Jiang H, Lu J, Baiyun R, Zhang Z. GSPE reduces lead-induced oxidative stress by activating the Nrf2 pathway and suppressing miR153 and GSK-3 β in rat kidney. *Oncotarget* 2017d;8:42226-42237.
- Lin KN, Jiang YL, Zhang SG, Huang SY, Li H. Grape seed proanthocyanidin extract reverses multidrug resistance in HL-60/ADR cells via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2020;125:109885.

- Liu JF, Wee Y, Luo SD, Chang SF, Jia S, Feng SW, Huang HM, Lin JH, Wang CS. Proanthocyanidins-loaded complex coacervates-based drug delivery attenuates oral squamous cell carcinoma cells metastatic potential through down-regulating the Akt signaling pathway. *Front Oncol* 2022a;12:1001126.
- Liu WZ, Ma ZJ, Kang JH, Lin AX, Wang ZH, Chen HW, Guo XD, He XG, Kang XW. Grape Seed Proanthocyanidins Exert a Neuroprotective Effect by Regulating Microglial M1/M2 Polarisation in Rats with Spinal Cord Injury. *Mediators Inflamm*. 2022;2022b:2579003.
- Liu J, Li K, Li S, Yang G, Lin Z, Miao Z. Grape seed-derived procyanidin inhibits glyphosate-induced hepatocyte ferroptosis via enhancing crosstalk between Nrf2 and FGF12. *Phytomedicine* 2024;123:155278.
- Long M, Zhang Y, Li P, Yang SH, Zhang WK, Han JX, Wang Y, He JB. Intervention of grape seed proanthocyanidin extract on the subchronic immune injury in mice induced by Aflatoxin B1. *Int J Mol Sci* 2016a;17:516.
- Long M, Yang SH, Han JX, Li P, Zhang Y, Dong S, Chen X, Guo J, Wang J, He JB. The protective effect of grape-seed proanthocyanidin extract on oxidative damage induced by Zearalenone in Kunming mice liver. *Int J Mol Sci* 2016b;17.
- Loureiro JA, Andrade S, Duarte A, Neves AR, Queiroz JF, Nunes C, Sevin E, Fenart L, Gosselet F, Coelho MA, Pereira MC. Resveratrol and grape extract-loaded solid lipid nanoparticles for the treatment of Alzheimer's Disease. *Ma D, Shen HT, Zhao JJ, Chang Q, Tian LB, Ma Y, Li L, Tan Z. Grape-seed polyphenols inhibit AAA in mice via regulation of macrophage polarization. Bratisl Lek Listy*. 2020;121(9):680-685.
- Ma HZ, Chen Y, Guo HH, Wang J, Xin XL, Li YC, Liu YF. Effect of resveratrol in gestational diabetes mellitus and its complications. *World J Diabetes* 2023;14:808-819.
- Mabrouk M, El Ayed M, Démosthènes A, Aissouni Y, Aouani E, Daulhac-Terrail L, Mokni M, Béguin M. Antioxidant effect of grape seed extract corrects experimental autoimmune encephalomyelitis behavioral dysfunctions, demyelination, and glial activation. *Front Immunol* 2022;13:960355.
- Mahmoud YI. Grape seed extract neutralizes the effects of Cerastes cerastes cerastes post-synaptic neurotoxin in mouse diaphragm. *Micron* 2013;44:298-302.
- Mahmoudi M, Charradi K, Limam F, Aouani E. Grape seed and skin extract as an adjunct to xenical therapy reduces obesity, brain lipotoxicity and oxidative stress in high fat diet fed rats. *Obes Res Clin Pract* 2018;12(1S1):115-126.
- Makary S, Abdo M, Fekry E. Oxidative stress burden inhibits spermatogenesis in adult male rats: testosterone protective effect. *Can J Physiol Pharmacol* 2018;96:372-381.
- Mallebrera B, Maietti A, Tedeschi P, Font G, Ruiz MJ, Brandolini V. Antioxidant capacity of trans Makary-resveratrol dietary supplements alone or combined with the mycotoxin beauvericin. *Food Chem Toxicol* 2017;105:315-318.
- Manna K, Khan ZS, Saha M, Mishra S, Gaikwad N, Bhakta JN, Banerjee K, Das Saha K. Manjari Medika Grape Seed Extract Protects Methotrexate-Induced Hepatic Inflammation: Involvement of NF- κ B/NLRP3 and Nrf2/HO-1 Signaling System. *J Inflamm Res* 2023;16:467-492.
- Mao JT, Smoake J, Park HK, Lu QY, Xue B. Grape seed procyanidin extract mediates antineoplastic effects against lung cancer via modulations of prostacyclin and 15-HETE eicosanoid pathways. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9:925-932.
- Margalef M, Pons Z, Iglesias-Carres L, Quiñones M, Bravo FI, Arola-Arnal A, Muguera B. Rat health status affects bioavailability, target tissue levels, and bioactivity of grape seed flavanols. *Mol Nutr Food Res* 2017a;61.
- Margalef M, Pons Z, Iglesias-Carres L, Bravo FI, Muguera B, Arola-Arnal A. Flavanol plasma bioavailability is affected by metabolic syndrome in rats. *Food Chem* 2017b;231:287-294.
- Mas-Capdevila A, Iglesias-Carres L, Arola-Arnal A, Suárez M, Bravo FI, Muguera B. Changes in arterial blood pressure caused by long-term administration of grape seed proanthocyanidins in rats with established hypertension. *Food Funct* 2020;11:8735-8742.
- Mazzio EA, Li N, Bauer D, Mendonca P, Taka E, Darb M, Thomas L, Williams H, Soliman KF. Natural product HTP screening for antibacterial (*E.coli* 0157:H7) and anti-inflammatory agents in (LPS from *E. coli* 0111:B4) activated macrophages and microglial cells; focus on sepsis. *BMC Complement Altern Med* 2016;16:467.
- Mazzio EA, Soliman KF. HTP Nutraceutical screening for histone deacetylase inhibitors and effects of HDACis on tumor-suppressing miRNAs by Trichostatin A and grape seed (*Vitis vinifera*) in HeLa cells. *Cancer Genomics Proteomics* 2017;14:17-33.
- Mezni A, Aoua H, Khazri O, Limam F, Aouani E. Lithium induced oxidative damage and inflammation in the rat's heart: Protective effect of grape seed and skin extract. *Biomed Pharmacother* 2017;95:1103-1111.
- Miguéns-Gómez A, Sierra-Cruz M, Blay MT, Rodríguez-Gallego E, Beltrán-Debón R, Terra X, Pinent M, Ardévol A. GSPE pre-treatment exerts long-lasting preventive effects against aging-induced changes in the colonic enterohormone profile of female rats. *Int J Mol Sci* 2023;24:7807.
- Moalla Reik D, Ben Khedir S, Ksouda Moalla K, Kammoun NG, Rebai T, Sahnoun Z. Evaluation of wound healing properties of grape seed, sesame, and fenugreek oils. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:7965689.
- Mokni M, Hamlaoui S, Kadri S, Limam F, Amri M, Marzouki L, Aouani E. Grape seed and skin extract protects kidney from doxorubicin-induced oxidative injury. *Pak J Pharm Sci* 2016;29:961-8.
- Molinar-Toribio E, Fuguet E, Ramos-Romero S, Taltavull N, Méndez L, Nogués MR, Medina I, Torres JL, Pérez-Jiménez J. A high-fat high-sucrose diet affects the long-term metabolic fate of grape proanthocyanidins in rats. *Eur J Nutr* 2018;57:339-349.
- Na W, Ma B, Shi S, Chen Y, Zhang H, Zhan Y, An H. Procyanidin B1, a novel and specific inhibitor of Kv10.1 channel, suppresses the evolution of hepatoma. *Biochem Pharmacol* 2020;178:114089.
- Nallathambi R, Poulev A, Zuk JB, Raskin I. Proanthocyanidin-Rich Grape Seed Extract Reduces Inflammation and Oxidative Stress and Restores Tight Junction Barrier Function in Caco-2 Colon Cells. *Nutrients* 2020;12:1623.
- Nicolosi RM, Bonincontri G, Imperia E, Badiali C, De Vita D, Sciubba F, Dugo L, Guarino MPL, Altomare A, Simonetti G, Pasqua G. Protective Effect of Procyanidin-Rich Grape Seed Extract against Gram-Negative Virulence Factors. *Antibiotics (Basel)* 2023;12:1615.
- Nie Y, Littleton B, Kavanagh T, Abbate V, Bansal SS, Richards D, Hylands P, Stürzenbaum SR. Proanthocyanidin trimer gallate modulates lipid deposition and fatty acid desaturation in *Caenorhabditis elegans*. *FASEB J* 2017;31:4891-4902.
- Niknami E, Sajjadi SE, Talebi A, Minaian M. Protective Effect of *Vitis vinifera* (Black Grape) Seed Extract and Oil on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats. *Int J Prev Med* 2020;11:102.
- Nishitani K, Morita T, Seto Y. Screening of natural extracts with anti-norovirus effects and analysis of this mechanism in grape seed extract. *J Microorg Control* 2023;28:83-92.
- Niu L, Shao M, Liu Y, Hu J, Li R, Xie H, Zhou L, Shi L, Zhang R, Niu Y. Reduction of oxidative damages induced by titanium dioxide nanoparticles correlates with induction of the Nrf2 pathway by GSPE supplementation in mice. *Chem Biol Interact* 2017;275:133-144.
- Nour MS, Sarhan NR, Mazroa SA, Gawish SA. Histological and immunohistochemical study of cardiac telocytes in a rat model of isoproterenol-induced myocardial infarction with a reference to the effect of grape seed extract. *Acta Histochem* 2017;119:747-758.
- Özden FO, Sakallıoğlu EE, Sakallıoğlu U, Ayas B, Erişgin Z. Effects of grape seed extract on periodontal disease: an experimental study in rats. *J Appl Oral Sci* 2017;25:121-129.
- Ohyama K, Furuta C, Nogusa Y, Nomura K, Miwa T, Suzuki K. Catechin-rich grape seed extract supplementation attenuates diet-induced obesity in C57BL/6J mice. *Ann Nutr Metab* 2011;58:250-8.
- Osuntokun OS, Olayiwola G, Adekomi DA, Oyeyipo IP, Ayoka AO. Proanthocyanidin from *Vitis vinifera* attenuates memory impairment due to convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2021;124:108333.
- Osuntokun OS, Olayiwola G, Adekomi DA, Oyeyipo IP, Ayoka AO. Preliminary assessment of proanthocyanidin isolates of *Vitis vinifera* seed on the central nervous system of male Albino mice. *Epilepsy Behav* 2022;127:108521.
- Oueslati N, Charradi K, Bedhafi T, Limam F, Aouani E. Protective effect of grape seed and skin extract against diabetes-induced oxidative stress and renal dysfunction in virgin and pregnant rat. *Biomed Pharmacother* 2016;83:584-592.
- Qiao X, Wang H, He Y, Song D, Altawil A, Wang Q, Yin Y. Grape seed proanthocyanidin ameliorates LPS-induced acute lung injury by modulating M2a macrophage polarization via the TREM2/PI3K/Akt pathway. *Inflammation* 2023;46:2147-2164.
- Ozpinar H, Ozpinar N, Karakus S. The effects of Erzincan Grape (*Vitis vinifera* spp., Cimin) and benzothiazol on a *Caenorhabditis elegans* organism model. *Pharmacogn Mag* 2017;13(Suppl 2):S380-S384.
- Pascual-Serrano A, Arola-Arnal A, Suárez-García S, Bravo FI, Suárez M, Arola L, Bladé C. Grape seed proanthocyanidin supplementation reduces adipocyte size and increases adipocyte number in obese rats. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:1246-1255.
- Patel AK, Davis A, Rodriguez ME, Agron S, Hackam AS. Protective effects of a grape-supplemented diet in a mouse model of retinal degeneration. *Nutrition* 2016;32:384-90.
- Patil PD, Melo AC, Westwood BM, Tallant EA, Gallagher PE. A polyphenol-rich extract from Muscadine grapes prevents hypertension-induced diastolic dysfunction and oxidative stress. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:2026.
- Pinna C, Morazzoni P, Sala A. Proanthocyanidins from *Vitis vinifera* inhibit oxidative stress-induced vascular impairment in pulmonary arteries from diabetic rats. *Phytomedicine* 2017;25:39-44.
- Pokkunuri I, Ali Q, Asghar M. Grape powder improves age-related decline in mitochondrial and kidney functions in Fischer 344 rats. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:6135319.
- Pons Z, Margalef M, Bravo FI, Arola-Arnal A, Muguera B. Chronic administration of grape-seed polyphenols attenuates the development of hypertension and improves other cardiometabolic risk factors associated with the metabolic syndrome in cafeteria diet-fed rats. *Br J Nutr* 2017;117:200-208.
- Porcellini L, Iacobazzi RM, Quatrone AE, Bergamini C, Denora N, Crupi P, Antonacci D, Mangia A, Simone G, Silvestris N, Azzariti A. Grape seed extracts modify the outcome of oxaliplatin in colon cancer cells by interfering with cellular mechanisms of drug cytotoxicity. *Oncotarget* 2017;8:50845-50863.
- Qi Y, Chen S, Lu Y, Zhang Z, Wang S, Chen N, Shen M, Chen F, Chen M, Quan Y, Yang L, Xu Y, Su Y, Hu M, Wang J. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates ionizing radiation-induced hematopoietic stem progenitor cell injury by regulating Foxo1 in mice. *Free Radic Biol Med* 2021;174:144-156.
- Qiao X, Wang H, He Y, Song D, Altawil A, Wang Q, Yin Y. Grape Seed Proanthocyanidin Ameliorates LPS-induced Acute Lung Injury By Modulating M2a Macrophage Polarization Via the TREM2/PI3K/Akt Pathway. *Inflammation* 2023;46:2147-2164.
- Quifer-Rada P, Choy YY, Calvert CC, Waterhouse AL, Lamuela-Raventos RM. Use of metabolomics and lipidomics to evaluate the hypocholesterolemic effect of Proanthocyanidins from grape seed in a pig model. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:2219-2227.
- Radhakrishnan S, Reddivari L, Scalfani R, Das UN, Vanamala J. Resveratrol potentiates grape seed extract induced human colon cancer cell apoptosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011;3:1509-23.
- Ravindranathan P, Pasham D, Goel A. Oligomeric proanthocyanidins (OPCs) from grape seed extract suppress the activity of ABC transporters in overcoming chemoresistance in colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2019;40:412-421.

- Razmaraii N, Babaei H, Mohajjel Nayebi A, Assadnassab G, Ashrafi Helan J, Azarmi Y. Cardioprotective effect of grape seed extract on chronic doxorubicin-induced cardiac toxicity in Wistar rats. *Adv Pharm Bull* 2016;6:423-433.
- Redan BW, Chegeni M, Ferruzzi MG. Differentiated Caco-2 cell monolayers exhibit adaptation in the transport and metabolism of flavan-3-ols with chronic exposure to both isolated flavan-3-ols and enriched extracts. *Food Funct* 2017;8:111-121.
- Reddivari L, Charepalli V, Radhakrishnan S, Vadde R, Elias RJ, Lambert JD, Vanamala JK. Grape compounds suppress colon cancer stem cells *in vitro* and in a rodent model of colon carcinogenesis. *BMC Complement Altern Med* 2016;16:278.
- Rodriguez Lanzi C, Perdicaro DJ, Antonioli A, Fontana AR, Miatello RM, Botini R, Vazquez Prieto MA. Grape pomace and grape pomace extract improve insulin signaling in high-fat-fructose fed rat-induced metabolic syndrome. *Food Funct* 2016;7:1544-53.
- Ruan Y, Jin Q, Zeng J, Ren F, Xie Z, Ji K, Wu L, Wu J, Li L. Grape Seed Proanthocyanidin Extract Ameliorates Cardiac Remodelling After Myocardial Infarction Through PI3K/AKT Pathway in Mice. *Front Pharmacol* 2020;11:585984.
- Saadh MJ. Potential protective effects of red grape seed extract in a rat model of malathion-induced neurotoxicity. *Vet World* 2023;16:380-385.
- Sakr HF, Abbas AM, Bin-Jalilah I. Modulation of the neurological and vascular complications by grape seed extract in a rat model of spinal cord ischemia-reperfusion injury by downregulation of both osteopontin and cyclooxygenase-2. *Can J Physiol Pharmacol* 2016;94:719-27.
- Salmabadi Z, Mohseni Kouchesfahani H, Parivar K, Karimzadeh L. Effect of grape seed extract on lipid profile and expression of interleukin-6 in polycystic ovarian syndrome Wistar rat model. *Int J Fertil Steril* 2017;11:176-183.
- Sandoval-Ramirez BA, Catalán Ú, Pedret A, Valls RM, Motilva MJ, Rubió L, Solà R. Exploring the effects of phenolic compounds to reduce intestinal damage and improve the intestinal barrier integrity: A systematic review of *in vivo* animal studies. *Clin Nutr* 2021;40:1719-1732.
- Sanhueza L, Melo R, Montero R, Maisey K, Mendoza L, Wilkens M. Synergistic interactions between phenolic compounds identified in grape pomace extract with antibiotics of different classes against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *PLoS One* 2017;12:e0172273.
- Sato A, Nishioka S, Kiuchi M, Imada Y, Makino K, Nakagawa K, Tanaka R, Matsumura Y, Ohkita M. Grape Extract from Chardonnay Seeds Restores Deoxycorticosterone Acetate-Salt-Induced Endothelial Dysfunction and Hypertension in Rats. *Biol Pharm Bull* 2020;43:59-67.
- Savdan M, Çakır M, Vatansav H, Küçükkartallar T, Tekin A, Tavlı Ş. Preventing oxygen free radical damage by proanthocyanidin in obstructive jaundice. *Türk J Surg* 2017;33:62-68.
- Scrobota I, Boffa P, Filip AG, Catoi C, Alb C, Pop O, Tatmir C, Baciut G. Natural chemopreventive alternatives in oral cancer chemoprevention. *J Physiol Pharmacol* 2016;67:161-72.
- Seo KH, Bartley GE, Tam C, Kim HS, Kim DH, Chon JW, Kim H, Yokoyama W. Chardonnay grape seed flour ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance via altered hepatic gene expression for oxidative stress, inflammation, and lipid and ceramide synthesis in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2016;11:e0167680.
- Sergazy S, Shulgau Z, Fedotovskikh G, Chulenbayeva L, Nurgozhina A, Nurgazyev M, Kriviyh E, Kamysanskiy Y, Kushugulova A, Gulyayev A, Alifofan M. Cardioprotective effect of grape polyphenol extract against doxorubicin induced cardiotoxicity. *Sci Rep* 2020;10:14720.
- Serrano J, Casanova-Martí À, Blay M, Terra X, Ardévol A, Pinet M. Defining Conditions for Optimal Inhibition of Food Intake in Rats by a Grape-Seed Derived Proanthocyanidin Extract. *Nutrients* 2016;8. pii: E652.
- Serrano J, Casanova-Martí À, Gual A, Pérez-Vendrell AM, Blay MT, Terra X, Ardévol A, Pinet M. A specific dose of grape seed-derived proanthocyanidins to inhibit body weight gain limits food intake and increases energy expenditure in rats. *Eur J Nutr* 2017;56:1629-1636.
- Sherif AA, Abdelhalim SZ, Salim EI. Immunohistochemical and biochemical alterations following administration of proanthocyanidin extract in rats hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2017;93:1310-1319.
- Shen H, Han J, Liu C, Cao F, Huang Y. Grape Seed Proanthocyanidins Exert a Radioprotective Effect on the Testes and Intestines Through Antioxidant Effects and Inhibition of MAPK Signal Pathways. *Front Med (Lausanne)* 2022;8:836528.
- Sheng K, Zhang G, Sun M, He S, Kong X, Wang J, Zhu F, Zha X, Wang Y. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through intestinal barrier improvement, oxidative stress reduction, and inflammatory cytokines and gut microbiota modulation. *Food Funct* 2020;11:7817-7829.
- Shi Y, Jia M, Xu L, Fang Z, Wu W, Zhang Q, Chung P, Lin Y, Wang S, Zhang Y. miR-96 and autophagy are involved in the beneficial effect of grape seed proanthocyanidins against high-fat-diet-induced dyslipidemia in mice. *Phytother Res* 2019;33:1222-1232.
- Sierra-Cruz M, Miguéns-Gómez A, Grau-Bové C, Rodríguez-Gallego E, Blay M, Pinet M, Ardévol A, Terra X, Beltrán-Debón R. Grape-Seed Proanthocyanidin Extract Reverts Obesity-Related Metabolic Derangements in Aged Female Rats. *Nutrients* 2021;13:2059.
- Silvan JM, Gutiérrez-Docio A, Moreno-Fernandez S, Alarcón-Cavero T, Prodanov M, Martínez-Rodríguez AJ. Procyanidin-rich extract from grape seeds as a putative tool against *Helicobacter pylori*. *Foods* 2020;9:1370.
- Silvan JM, Gutiérrez-Docio A, Guerrero-Hurtado E, Domingo-Serrano L, Blanco-Suarez A, Prodanov M, Alarcón-Cavero T, Martínez-Rodríguez AJ. Pre-treatment with grape seed extract reduces inflammatory response and oxidative stress induced by *Helicobacter pylori* infection in human gastric epithelial cells. *Antioxidants (Basel)* 2021;10:943.
- Simonetti G, D'Auria FD, Mulinacci N, Innocenti M, Antonacci D, Angioliella L, Santamaria AR, Valletta A, Donati L, Pasqua G. Anti-dermatophyte and anti-malassezia activity of extracts rich in polymeric flavan-3-ols obtained from *Vitis vinifera* seeds. *Phytother Res* 2017;31:124-131.
- Singh A, Bodakhe SH. Resveratrol delay the cataract formation against naphthalene-induced experimental cataract in the albino rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020;34:e22420.
- Smith I, Yu J, Hurley SL, Hanner T. Impact of diet containing grape pomace on growth performance and blood lipid profile of young rats. *J Med Food* 2017;20:550-556.
- Song Y, Yu H, Sun Q, Pei F, Xia Q, Gao Z, Li X. Grape seed proanthocyanidin extract targets p66Shc to regulate mitochondrial biogenesis and dynamics in diabetic kidney disease. *Front Pharmacol* 2023;13:1035755.
- Solanki N, Salvi A1, Patki G1, Salim S1. Modulating oxidative stress relieves stress-induced behavioral and cognitive impairments in rats. *Int J Neuro-psychopharmacol* 2017;20:550-561.
- Sul OJ, Choi HW, Oh J, Ra SW. GSPE attenuates CSE-induced lung inflammation and emphysema by regulating autophagy via the reactive oxygen species/TFEB signaling pathway. *Food Chem Toxicol* 2023;177:113795.
- Sun Y, Xiu C, Liu W, Tao Y, Wang J, Qu YI. Grape seed proanthocyanidin extract protects the retina against early diabetic injury by activating the Nr2f2 pathway. *Exp Ther Med* 2016;11:1253-1258.
- Sun Q, Jia N, Li X, Yang J, Chen G. Grape seed proanthocyanidins ameliorate neuronal oxidative damage by inhibiting GSK-3 β -dependent mitochondrial permeability transition pore opening in an experimental model of sporadic Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)* 2019;11:4107-4124.
- Sun Q, Jia N, Ren F, Li X. Grape seed proanthocyanidins improves depression-like behavior by alleviating oxidative stress and NLRP3 activation in the hippocampus of prenatally-stressed female offspring rats. *J Histotechnol* 2021;44:90-98.
- Sun HY, Gu AX, Huang BY, Zhang T, Li JP, Shan AS. Dietary grape seed proanthocyanidin alleviates the liver injury induced by long-term high-fat diets in Sprague Dawley rats. *Front Vet Sci* 2022;9:959906.
- Swadas M, Dave B, Vyas SM, Shah N. Evaluation and comparison of the antibacterial activity against *Streptococcus mutans* of grape seed extract at different concentrations with chlorhexidine gluconate: An *in vitro* study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2016;9:181-185.
- Tanaka M, Kita T, Yamasaki S, Kawahara T, Ueno Y, Yamada M, Mukai Y, Sato S, Kurasaki M, Saito T. Maternal resveratrol intake during lactation attenuates hepatic triglyceride and fatty acid synthesis in adult male rat offspring. *Biochem Biophys Res* 2017;9:173-179.
- Targhi RG, Banaei A, Saba V. Radioprotective effect of grape seed extract against gamma irradiation in mouse bone marrow cells. *J Cancer Res Ther* 2019;15:512-516.
- Tang L, Yang F, Fang Z, Hu C. Resveratrol ameliorates alcoholic fatty liver by inducing autophagy. *Am J Chin Med* 2016;44:1207-1220.
- Tenkumo T, Aobulikasimu A, Asou Y, Shirato M, Shishido S, Kanno T, Niwano Y, Sasaki K, Nakamura K. Proanthocyanidin-rich grape seed extract improves bone loss, bone healing, and implant osseointegration in ovariectomized animals. *Sci Rep* 2020;10:8812.
- Terra X, Pallarés V, Ardévol A, Bladé C, Fernández-Larrea J, Pujadas G, Salvadó J, Arola L, Blay M. Modulatory effect of grape-seed procyanidins on local and systemic inflammation in diet-induced obesity rats. *J Nutr Biochem* 2011;22:380-7.
- Thupakula S, Nimmala SSR, Dawood SM, Padiya R. Synergistic anti-diabetic effect of phloroglucinol and total procyanidin dimer isolated from *Vitis vinifera* methanolic seed extract potentiates via suppressing oxidative stress: in-vitro evaluation studies. *3 Biotech* 2024;14:76.
- Tian X, Liu Y, Ren G, Yin L, Liang X, Geng T, Dang H, An R. Resveratrol limits diabetes-associated cognitive decline in rats by preventing oxidative stress and inflammation and modulating hippocampal structural synaptic plasticity. *Brain Res* 2016;1650:1-9.
- Tsantila EM, Esslinger N, Christou M, Papageorgis P, Neophytou CM. Antioxidant and anticancer activity of *Vitis vinifera* extracts in breast cell lines. *Life (Basel)* 2024;14:228.
- Tu X, Wang M, Liu Y, Zhao W, Ren X, Li Y, Liu H, Gu Z, Jia H, Liu J, Li G, Luo L. Pretreatment of grape seed proanthocyanidin extract exerts neuroprotective effect in murine model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury by its anti-apoptotic property. *Cell Mol Neurobiol* 2019;39:953-961.
- Vaid M, Singh T, Prasad R, Katiyar SK. Bioactive proanthocyanidins inhibit growth and induce apoptosis in human melanoma cells by decreasing the accumulation of β -catenin. *Int J Oncol* 2016;48:624-34.
- Vaid M, Prasad R, Singh T, Katiyar SK. Dietary grape seed proanthocyanidins inactivate regulatory T cells by promoting NER-dependent DNA repair in dendritic cells in UVB-exposed skin. *Oncotarget* 2017;8:49625-49636.
- Van Hul M, Geurts L, Plovier H, Druart C, Everard A, Ståhlman M, Rhimi M, Chira K, Teissedre PL, Delzenne NM, Maguin E, Guilbot A, Brochet A, Gérard P, Bäckhed F, Cani PD. Reduced obesity, diabetes, and steatosis upon cinnamon and grape pomace are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;314:E334-E352.
- Wahyuningtyas ED, Triwardhani A, Ardani IGAW, Surboyo MDC. The effect of grape seed extract on the alveolar, jaw, and skeletal bone remodeling: A scoping review. *Eur J Dent* 2023 Jun 13
- Wan W, Zhu W, Wu Y, Long Y, Liu H, Wan W, Wan G, Yu J. Grape Seed Proanthocyanidin Extract Moderated Retinal Pigment Epithelium Cellular Senescence Through NAMPT/SIRT1/NLRP3 Pathway. *J Inflamm Res* 2021;14:3129-3143.
- Wang C, Li J, Song GL, Niu Q, Xu SZ, Feng GL, Wang HX, Li Y, Li SG, Li F. Grape seed procyanidin extract reduces arsenic-induced renal inflammatory injury in male mice. *Biomed Environ Sci* 2017a;30:535-539.

- Wang N, Zhang F, Yang L, Zou J, Wang H, Liu K, Liu M, Zhang H, Xiao X, Wang K. Resveratrol protects against L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis in mice by enhancing SIRT1-mediated deacetylation of p53 and heat shock factor 1. *Int J Mol Med* 2017b;40:427-437.
- Wang C, Wang Y, Yu M, Chen C, Xu L, Cao Y, Qi R. Grape-seed polyphenols play a protective role in elastase-induced abdominal aortic aneurysm in mice. *Sci Rep* 2017c;7:9402.
- Wang Y, Chen F, Liang M, Chen S, Zhu Y, Zou Z, Shi B. Grape seed proanthocyanidin extract attenuates varicocele-induced testicular oxidative injury in rats by activating the Nrf2-antioxidant system. *Mol Med Rep* 2018;17:1799-1806.
- Wang Q, Wang J, Yang Z, Sui R, Miao Q, Li Y, Yu J, Liu C, Zhang G, Xiao B, Ma C. Therapeutic effect of oligomeric proanthocyanidin in cuprizone-induced demyelination. *Exp Physiol* 2019a;104:876-886.
- Wang W, Zhan L, Guo D, Xiang Y, Tian M, Zhang Y, Wu H, Wei Y, Ma G, Han Z. Grape seed proanthocyanidins inhibit proliferation of pancreatic cancer cells by modulating microRNA expression. *Oncol Lett* 2019b;17:2777-2787.
- Wang G, Fu XL, Wang JJ, Guan R, Sun Y, Tony To SS. Inhibition of glycolytic metabolism in glioblastoma cells by Pt3glc combined with PI3K inhibitor via SIRT3-mediated mitochondrial and PI3K/Akt-MAPK pathway. *J Cell Physiol* 2019c;234:5888-5903.
- Wang QQ, Gao H, Yuan R, Han S, Li XX, Tang M, Dong B, Li JX, Zhao LC, Feng J, Yang S. Procyanidin A2, a polyphenolic compound, exerts anti-inflammatory and anti-oxidative activity in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *PLoS One* 2020a;15:e0237017.
- Wang ZS, Zhou HH, Han Q, Guo YL, Li ZY. Effects of grape seed proanthocyanidin B2 pretreatment on oxidative stress and renal tubular epithelial cell apoptosis after renal ischemia reperfusion in mice. *Acta Cir Bras* 2020b;35:e20200802.
- Wang K, Wei H, Zhan J, Liang X, Zhang C, Liu Y, Xu G. GSPE alleviates renal fibrosis by inhibiting the activation of C3/ HMGB1/ TGF- β 1 pathway. *Chem Biol Interact* 2020d;316:108926.
- Wang X, Quan S, Li J, Liu Y, Sun H, Zhang J, Liu D. Protective effects of grape seed proanthocyanidin extract in preventing DSS induced ulcerative colitis based on pharmacodynamic, pharmacokinetic and tissue distribution. *Curr Drug Metab* 2022;23:496-505.
- Wang Q, Chen YY, Yang ZC, Yuan HJ, Dong YW, Miao Q, Li YQ, Wang J, Yu JZ, Xiao BG, Ma CG. Grape Seed Extract Attenuates Demyelination in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Mice by Inhibiting Inflammatory Response of Immune Cells. *Chin J Integr Med* 2023a;29:394-404.
- Wang ZS, Shu B, Han Q, Li GH, Guo YL. Effects of grape seed-derived proanthocyanidin B2 pretreatment on oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and apoptosis of renal tubular epithelial cells in renal ischemia-reperfusion injury model of mice. *Int Urol Nephrol* 2023b;55:2599-2610.
- Wang S, Liu Z, Wang Y, Shi B, Jin Y, Wang Y, Jiang X, Song M, Yu W. Grape seed extract proanthocyanidin antagonizes aristolochic acid I-induced liver injury in rats by activating PI3K-AKT pathway. *Toxicol Mech Methods* 2023c;33:131-140.
- Wei H, Li H, Wan SP, Zeng QT, Cheng LX, Jiang LL, Peng YD. Cardioprotective effects of malvidin against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: A mechanistic study. *Med Sci Monit* 2017b;23:2007-2016.
- Williams AR, Krych, Fauzan Ahmad H, Nejsup P, Skovgaard K, Nielsen DS, Thamsborg SM. A polyphenol-enriched diet and *Ascaris suum* infection modulate mucosal immune responses and gut microbiota composition in pigs. *PLoS One* 2017;12:e0186546.
- Wilson DN, Schacht SE, Al-Nakkash L, Babu JR, Broderick TL. Resveratrol prevents pulmonary trunk remodeling but not right ventricular hypertrophy in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Pathophysiology* 2016;23:243-250.
- Woodman SE, Antonopoulos SR, Durham PL. Inhibition of nociception in a preclinical episodic migraine model by dietary supplementation of grape seed extract involves activation of endocannabinoid receptors. *Front Pain Res (Lausanne)* 2022;3:809352.
- Xiong W, Wu L, Tang R, Zhang Q, Guo Q, Song S. Grape Seed Proanthocyanidins (GSPs) Inhibit the Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma by Regulating the hsa_circ_0070934/miR-136-5p/PRAF2 Axis. *Cancer Manag Res* 2021;13:4359-4371.
- Xu H, Jia F, Singh PK, Ruan S, Zhang H, Li X. Synergistic anti-glioma effect of a coloaded nano-drug delivery system. *Int J Nanomedicine* 2016;12:29-40.
- Xu M, Niu Q, Hu Y, Feng G, Wang H, Li S. Proanthocyanidins antagonize arsenic-induced oxidative damage and promote arsenic methylation through activation of the Nrf2 signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:8549035.
- Xu Y, Huang Y, Chen Y, Cao K, Liu Z, Wan Z, Liao Z, Li B, Cui J, Yang Y, Xu X, Cai J, Gao F. Grape seed proanthocyanidins play the roles of radioprotection on normal lung and radiosensitization on lung cancer via differential regulation of the MAPK Signaling Pathway. *J Cancer* 2021a;12:2844-2854.
- Xu Q, Fu Q, Li Z, Liu H, Wang Y, Lin X, He R, Zhang X, Ju Z, Campisi J, Kirkland JL, Sun Y. The flavonoid procyanidin C1 has senotherapeutic activity and increases lifespan in mice. *Nat Metab* 2021b;3:1706-1726.
- Xu X, Ocansey DKW, Pei B, Zhang Y, Wang N, Wang Z, Mao F. Resveratrol alleviates DSS-induced IBD in mice by regulating the intestinal microbiota-macrophage-arginine metabolism axis. *Eur J Med Res* 2023;28:319.
- Yan XD, Wang QM, Tie C, Jin HT, Han YX, Zhang JL, Yu XM, Hou Q, Zhang PP, Wang AP, Zhang PC, Gao Z, Jiang JD. Polydatin protects the respiratory system from PM2.5 exposure. *Sci Rep* 2017;7:40030.
- Yang YJ, Hu L, Xia YP, Jiang CY, Miao C, Yang CQ, Yuan M, Wang L. Resveratrol suppresses glial activation and alleviates trigeminal neuralgia via activation of AMPK. *J Neuroinflammation* 2016;13:84.
- Yang JY, Zhang HJ, Wang J, Wu SG, Yue HY, Jiang XR, Qi GH. Effects of dietary grape proanthocyanidins on the growth performance, jejunum morphology and plasma biochemical indices of broiler chicks. *Animal* 2017a;11:762-770.
- Yang X, Liu T, Chen B, Wang F, Yang Q, Chen X. Grape seed proanthocyanidins prevent irradiation-induced differentiation of human lung fibroblasts by ameliorating mitochondrial dysfunction. *Sci Rep* 2017b;7:62.
- Yang B, Sun Y, Lv C, Zhang W, Chen Y. Procyanidins exhibits neuroprotective activities against cerebral ischemia reperfusion injury by inhibiting TLR4-NLRP3 inflammasome signal pathway. *Psychopharmacology (Berl)* 2020;237:3283-3293.
- Yang J, Fan L, Liao X, Cui G, Hu H. CRTAC1 (Cartilage acidic protein 1) inhibits cell proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT) process in bladder cancer by downregulating Yin Yang 1 (YY1) to inactivate the TGF- β pathway. *Bioengineered* 2021;12:9377-9389.
- Yang J, Xiang H, Cheng M, Jiang X, Chen Y, Zheng L, Yan S, Zhang S, Zhang C, Chen W, Chen D. microRNA-15a-5p suppresses hypoxia-induced tumor growth and chemoresistance in bladder cancer by binding to eIF5A2. *Neoplasma* 2024;71:60-69.
- Yang N, Gao J, Hou R, Xu X, Yang N, Huang S. Grape seed proanthocyanidins inhibit migration and invasion of bladder cancer cells by reversing EMT through suppression of TGF- β signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:5564312.
- Yin M, Zhang P, Yu F, Zhang Z, Cai Q, Lu W, Li B, Qin W, Cheng M, Wang H, Gao H. Grape seed procyanidin B2 ameliorates hepatic lipid metabolism disorders in db/db mice. *Mol Med Rep* 2017;16:2844-2850.
- You D, Jeong Y, Yoon SY, Kim SA, Lo E, Kim SW, Lee JE, Nam SJ, Kim S. Entelon® (Vitis vinifera seed extract) prevents cancer metastasis via the downregulation of interleukin-1 alpha in triple-negative breast cancer cells. *Molecules* 2021;26:3644.
- Yu B, Wang Y, Tan Z, Hong Z, Yao L, Huang S, Li Z, Zhang L, Li H. Resveratrol ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by acting on mouse gut microbiota. *Inflammopharmacology* 2024 Mar 16.
- Zhan J, Wang K, Zhang C, Zhang C, Li Y, Zhang Y, Chang X, Zhou Q, Yao Y, Liu Y, Xu G. GSPE Inhibits HMGB1 release, attenuating renal IR-induced acute renal injury and chronic renal fibrosis. *Int J Mol Sci* 2016;17. pii: E1647.
- Zhang H, Deng A, Zhang Z, Yu ZL, Liu Y, Peng S, Wu L, Qin H, Wang W. The protective effect of epicatechin on experimental ulcerative colitis in mice is mediated by increasing antioxidation and by the inhibition of NF- κ B pathway. *Pharmacol Rep* 2016;68:514-20.
- Zhang J, Huang Y, Shao H, Bi Q, Chen J, Ye Z. Grape seed procyanidin B2 inhibits adipogenesis of 3T3-L1 cells by targeting peroxisome proliferator-activated receptor γ with miR-483-5p involved mechanism. *Biomed Pharmacother* 2017a;86:292-296.
- Zhang AJ, Rimando AM, Mizuno CS, Mathews ST. α -Glucosidase inhibitory effect of resveratrol and piceatannol. *J Nutr Biochem* 2017b;47:86-93.
- Zhang R, Yu Q, Lu W, Shen J, Zhou D, Wang Y, Gao S, Wang Z. Grape seed procyanidin B2 promotes the autophagy and apoptosis in colorectal cancer cells via regulating PI3K/Akt signaling pathway. *Onco Targets Ther* 2019;12:4109-4118.
- Zhang M, Mo R, Wang H, Liu T, Zhang G, Wu Y. Grape seed proanthocyanidin improves intestinal inflammation in canine through regulating gut microbiota and bile acid compositions. *FASEB J* 2023;37:e23285.
- Zhao J, Jin Y, Du M, Liu W, Ren Y, Zhang C, Zhang J. The effect of dietary grape pomace supplementation on epididymal sperm quality and testicular antioxidant ability in ram lambs. *Theriogenology* 2017;97:50-56.
- Zhong L, Luo N, Zhong X, Xu T, Hao P. The immunoregulatory effects of natural products on psoriasis via its action on Th17 cells versus regulatory T cells balance. *Int Immunopharmacol* 2022;110:109032.
- Zhou Y, Li BY, Li XL, Wang YJ, Zhang Z, Pei F, Wang QZ, Zhang J, Cai YW, Cheng M, Gao HQ. Restoration of mimecan expression by grape seed procyanidin B2 through regulation of nuclear factor-kappaB in mice with diabetic nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2016;10:325-331.
- Zhu W, Yin Z, Zhang Q, Guo S, Shen Y, Liu T, Liu B, Wan L, Li S, Chen X, Ouyang Z, Peng D. Proanthocyanidins inhibit osteoclast formation and function by inhibiting the NF- κ B and JNK signaling pathways during osteoporosis treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;509:294-300.
- Zou J, Qi F, Ye L, Yao S. Protective role of grape seed proanthocyanidins against Ccl4 induced acute liver injury in mice. *Med Sci Monit* 2016;22:880-9.