

ULEIURILE VEGETALE AUTOHTONE: PROPRIETĂȚI ȘI MECANISME

Tatiana RAKOVSKAIA – student-doctorand an. I., asist. univ.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 690 07 285; tatiana.rakovskaya@inbox.ru

Rezumat

Introducere. Uleiurile vegetale prin compușii lipofili (acizi grași polinesaturați, tocoferoli, tocotrienoli, fitosteroli, carotenoizi, acizi organici, alcooli, esteri, aldehide, cetone) și hidrofilii (acizi fenolici, aldehide, esteri hidroxicinamici, flavonoli, glucozide, procianidine) determină un șir de proprietăți biologice.

Scop. Analiza și sistematizarea proprietăților și mecanismelor uleiurilor vegetale.

Materiale și metode. Au fost selectate și analizate articolele din baza de date PubMed după cuvintele-cheie „uleiuri vegetale”, „proprietăți”, „mecanisme”.

Rezultate. Uleiurile vegetale au demonstrat activitate antimicrobiană, antioxidantă, antiinflamatoare, antitumorală, regeneratoare, citoprotectoare. Activitatea antioxidantă s-a atribuit captării radicalilor liberi (superoxid anionilor, radicalilor peroxilici, radicalilor peroxinitriti), inhibării peroxidării lipidelor, micșorării nivelului dienei conjugate, dialdehidei malonice și creșterii nivelului de expresie și producere a unor enzime antioxidante (glutathion peroxidazei, catalazei, superoxid dismutazei). Activitatea antiinflamatoare a fost determinată de inhibarea supraproducției oxidului nitric, citokinelor (interleukin-1beta, factorul de necroză tumorală) și prostaglandinelor proinflamatoare, majorarea citokinelor antiinflamatoare, diminuarea infiltrării celulelor inflamatoare și stresului oxidativ. Efectul antitumoral al uleiurilor vegetale implică mai multe mecanisme, inclusiv apoptoza, afectarea ADN-ului și stresul oxidativ.

Concluzii. Proprietățile biologice ale uleiurilor vegetale au fost atribuite acizilor grași polinesaturați, polifenolilor, procianidinelor, tocoferolilor, tocotrienolilor, carotenoizilor, fitosterolilor, clorofilelor, flavonolilor, glucozidelor.

Cuvinte-cheie: uleiuri vegetale, activitate antiinflamatoare, antioxidantă, regeneratoare, citoprotectoare, antitumorală.

Summary. Native vegetable oils: properties and mechanisms

Introduction. Vegetable oils with lipophilic compounds (polyunsaturated fatty acids, tocopherols, tocotrienols, phytosterols, carotenoids, organic acids, alcohols, esters, aldehydes, ketones) and hydrophilic (phenolic acids, aldehydes, hydroxycinnamic esters, flavonols, glucosides, procyanidins) determines a number of biological properties.

Aim. Analysis and systematization of the properties and mechanisms of vegetable oils.

Materials and methods. Articles from the PubMed database were selected and analyzed according to the keywords „vegetable oils”, „properties”, „mechanisms”.

Results. Vegetable oils have demonstrated antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor, regenerative, cytoprotective activity. The antioxidant activity is attributed to scavenging free radicals (superoxide anion radicals, peroxy radicals, peroxynitrite radicals), inhibited the lipid peroxidation, decrease the levels of conjugated diene, malonic dialdehyde, and increase the gene expression levels and production of some antioxidant enzymes (glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase). The anti-inflammatory activity have been attributed by inhibited the overproduction of nitric oxide, pro-inflammatory cytokine (interleukin-1beta, tumour necrosis factor alpha) and prostaglandins, increase the levels of the anti-inflammatory cytokines, inhibited inflammatory cell infiltration and oxidative damage. The anti-tumor effect of vegetable oils involves several mechanisms including apoptosis, DNA damage and oxidative stress.

Conclusions. The biological properties of vegetable oils have been attributed to polyunsaturated fatty acids, polyphenols, procyanidins, tocopherols, tocotrienols, carotenoids, phytosterols, chlorophylls, flavonols, glucoside constituents.

Key-words: vegetable oils, anti-inflammatory, antioxidant, regenerating, cytoprotective and anti-tumor activity.

Резюме. Растительные масла: свойства и механизмы

Введение. Липофильные (полиненасыщенные жирные кислоты, токоферолы, токотриенолы, фитостеролы, каротиноиды, органические кислоты, спирты, сложные эфиры, альдегиды, кетоны) и гидрофильные соединения (фенольные кислоты, альдегиды, гидроксидинаминовые эфиры, флавонолы, глюкозиды, процианидины) определяют биологические свойства растительных масел.

Цель. Анализ и систематизация свойств и механизмов растительных масел.

Материалы и методы. Из базы данных PubMed были выбраны и проанализированы статьи по ключевым словам «растительные масла», «свойства», «механизмы».

Результаты. Растительные масла обладают противомикробными, противовоспалительными, цитопротекторными, регенераторными, антиоксидантными, противоопухолевыми свойствами. Антиоксидантная активность обусловлена захватом свободных радикалов (супероксидных анионов, пероксильных и пероксинитритных радикалов), ингибированием перекисного окисления липидов, снижением конъюгированных диенов, малонового диальдегида и увеличением экспрессии и выработкой антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, каталазы, супероксиддисмутазы). Противовоспалительная активность обусловлена ингибированием образования оксида азота, цитокинов (интерлейкин-1бета, фактор некроза опухолей) и провоспалительных простагландинов, увеличение противовоспалительных цитокинов, уменьшение инфильтрации воспалительных клеток и окислительного стресса. Противоопухолевый эффект растительных масел обусловлен несколькими механизмами, включая апоптоз, повреждение ДНК и окислительный стресс.

Выводы. Биологические свойства растительных масел обусловлены полиненасыщенными жирными кислотами, полифенолами, процианидинами, токоферолами, токотриенолами, каротиноидами, фитостеролами, хлорофиллами, флавонолами, глюкозидами.

Ключевые слова: растительные масла, антиоксидантное, регенерирующее, противовоспалительное, цитопротекторное, противоопухолевое действие.

Introducere

Uleiurile vegetale (floarea soarelui, șofran, semințe de struguri și dovleac, cânepă, germeni de grâu, migdale, rapiță, arahide, măsline, nuci, cocos etc.), de rând cu proprietățile nutriente și energetice, prezintă interes ca produse cu potențial medical printr-o varietate mare de efecte benefice asupra sănătății. Uleiurile vegetale sunt constituite din compuși lipofili (acizi grași, tocoferoli, tocotrienoli, fitosteroli, carotenoizi, acizi organici, alcooli, esteri, aldehide, cetone, terpeni) și hidrofilii (acizi fenolici, aldehide fenolice, esteri hidroxicinamici, flavanoli monomerici, flavonoli, procianidine etc.). Lipidele sunt considerate unul dintre cei mai elementari nutrienți pentru om, precum și compuși indispensabili ai membranelor celulare. Metabolizarea lipidelor generează molecule bioactive, care sunt mediatori fundamentali ai căilor de semnalizare. Dereglările metabolismului lipidic pot duce la modificarea compoziției și permeabilității membranei, la întreruperea căilor de semnalizare și la unele stări patologice, precum cancerul, bolile cardiovasculare, metabolice, neurodegenerative, inflamatoare etc. Uleiurile vegetale sunt considerate cele mai importante surse de lipide, care constau din acizi grași (AG), prezenți sub formă de acizi grași saturați (AGS), mononesaturați (AGMN) și polinesaturați (AGPN) sau sub formă de *cis* sau *trans* bazat pe configurația legăturilor duble (AGPN n-3 sau n-6). Acizii grași polinesaturați n-3 și n-6, se consideră acizi grași esențiali (AGE), care nu se sintetizează în organism și necesită a fi suplimentați prin produsele alimentare.

Un șir de studii au documentat rolul AGE în multe căi biochimice care determină efect cardioprotector, antiaterogen, antitrombotic, antiinflamator, antiaritmie, hipolipemiant, antioxidant datorită influenței complexe asupra concentrațiilor de lipoproteine, fluidității membranelor biologice, funcției enzimelor membranare și a receptorilor, modularea producției de eicosanoide, metabolismului mineralelor [1, 4, 8].

Materiale și metode. Au fost selectate și analizate articolele din baza de date PubMed după cuvintele-cheie „uleiuri vegetale”, „proprietăți”, „mecanisme”.

Rezultate și discuții. Semințele de struguri conțin aproximativ 7-20% ulei. Uleiul din semințe de struguri are un nivel ridicat de AGPN (85-90%), în special acid linoleic (C18:2), acid oleic (C18:1) o cantitate mică de acid linolenic (C18:3) și acid palmitoleic (C16:1). Acidul palmitic (16:0) și stearic (18:0) erau principalii AGS (10%). Semințele de struguri conțin compuși fenolici (60-70% din totalul polifenolilor) care includ în principal antocianine, flavonoide (catechine, epicatechine, procianidine, flavanoli, flavonoli, stilbeni (resveratrol) și acizi fenolici [4,6,10,12].

Semințele de dovleac sunt apreciate pentru conținutul de proteine, acizi grași esențiali, acidul linoleic, acizi grași polinesaturați, fitoestrogeni, fitosteroli, compuși fenolici, vitamine, aminoacizi esențiali, tocoferoli, carotenoizi, diverse microelemente fier, K, Cr, Na, Mg, Zn, Cu, Mo, Se etc. [7,15].

Acțiunea antioxidantă. Agenții antioxidanți din uleiul de semințe de struguri, compuși fenolici, fla-

vonoidale, tocoferolii și tocotrienolii, au demonstrat activitate hipocolesterolemică, antitumorală, neuro-protectoare și antioxidantă. Acțiunea antioxidantă a uleiului din semințe a fost determinată de conținutul de acid galic, catechină, epicatechină, procianidine și proantocianidine și poate fi rezultatul acțiunii sinergice a acestor compuși fenolici. Mecanismul efectului antioxidant este asociat cu capacitate de captare a radicalilor liberi ai oxigenului, în special a radicalului hidroxil, chelării metalelor și de inhibare a peroxidării proteinelor și lipidelor. Atenuarea stresului oxidativ poate fi responsabilă de efectul antiinflamator, imunomodulator și hipolipemiant (diminuarea nivelului de lipoproteine cu densitate mică) [3,12,14].

Flavonoidele reprezintă un grup mare de compuși cu proprietăți antioxidante cu reducerea stresului oxidativ prin numeroase mecanisme. Studiile *in vitro* au arătat, că flavonoidele ar putea acționa ca antioxidanți preventivi (inhibarea formării radicalilor liberi), antiantioxidanți prin întreruperea reacțiilor în lanț de autooxidare (radicali de epurare, peroxil, alcoxil și hidroxil, oxidării lipoproteinei cu densitate mică), chelatori ai metalelor (neutralizarea ionilor metalelor prooxidante) și antioxidanți indirecti (inhibarea enzimelor implicate în generarea radicalilor liberi (xantina oxidaza, proteina kinaza C, ciclooxigenaza, lipoxigenaza) și potențarea activității enzimelor antioxidante: superoxid dismutaza (SOD), glutatión peroxidaza (GPx), glutatión-S-transferaza (GS), catalaza (CAT)). Flavonoidele datorită convertirii metabolice generează cantități mari de acizi fenolici simpli, care contribuie la eliminarea radicalilor liberi și îmbunătățirea acțiunii altor antioxidanți [1,4].

Sindromul metabolic (obezitatea, hipercolesterolemia) determină o susceptibilitate mai mare la stresul oxidativ din cauza unei epuizări de componente antioxidante, precum SOD, GPx, CAT, vitamina A, E, C și β -caroten. Extractele din semințe de struguri au demonstrat o îmbunătățire a stării oxidative hepatice la șobolani obezi prin creșterea conținutului de glutatión (GSH). Produsele din semințe de struguri la șobolani cu hipercolesterolemie au determinat o creștere a SOD, CAT, GSH, ascorbatului și α -tocofrolului în țesutul cardiac. S-a estimat, că extractele din semințele de struguri au scăzut peroxidarea lipidelor prin chelarea radicalilor liberi și creșterea sistemului de apărare a antioxidanților [10].

Uleiul din semințe de dovleac, o sursă semnificativă de vitamina E, antioxidanți, a crescut semnificativ activitatea SOD, GPx și a redus concentrația de dialdehidă malonică (DAM) în ser și ficat la șoricicii cu diabet zaharat. S-a descoperit, că polizaharida din dovleac ar putea crește activitatea SOD, GPx și re-

duce conținutul de DAM în ser la șoarecii cu tumori [5,9,15].

Acțiunea antioxidantă a uleiului din semințe de dovleac se consideră a fi determinată de compuși fenolici (vanilina, tirozolul, luteolina, acidul sinapic și vanilic) în intoxicația cu acetaminofen, tetraclorura de carbon, metotrexat prin captarea radicalilor liberi, reducerea nivelului peroxidării lipidelor, DAM și majorarea activității enzimelor antioxidante și conținutului de GSH [9].

Acțiunea antiinflamatoare. Procianidinele din semințele de struguri sunt respinsabile de ieșirea radicalilor liberi, prevenirea peroxidării lipidelor și inhibarea formării de citokine pro-inflamatorii. Administrarea procianidinelor la șobolani cu artrită indusă de caragenan, a diminuat conținutul de oxid nitric (NO), interleukina-1beta (IL-1 β), factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și prostaglandină E₂ (PGE₂) în exsudat. Studiile *in vitro* au raportat, de asemenea, că extractele din semințe de struguri au inhibat supraproducția de NO și PGE₂, au suprimat expresia oxid nitric sintazei inductibile și au inhibat translocarea factorului nuclear kB (NF-kB) în macrofage. Extractele din semințe de struguri pot crește, de asemenea, nivelurile de citokine antiinflamatorii IL-2 și IL-4 în țesuturi. Prin aceste efecte se inhibă infiltrarea celulelor inflamatorii și deteriorarea oxidativă a țesuturilor [1].

Flavonoidele joacă un rol important în sistemul imunitar și, prin urmare, în procesele inflamatorii din sindromul metabolic, diabet, obezitate și bolile cardiovasculare. Proantocianidinele din semințele de struguri au fost evidențiate pentru efectul antiinflamator prin inhibarea formării de citokine pro-inflamatorii și reducerea stresului oxidativ. Mai multe adipokine, precum leptina, IL-6, TNF- α , adiposina, rezistina, angiotensinogenul și adiponectina, sunt recunoscute ca mediatori ai inflamației. Proantocianidinele au diminuat capacitatea leptinei de a produce citokine proinflamatorii de macrofage. Proantocianidinele oligomerice au scăzut nivelul proteinei C-reactive (PCR) în plasmă și au crescut concentrațiile plasmatice de adiponectină, au modulat expresia genei IL-6, TNF- α și adiponectină în țesutul adipos la șobolani cu dietă bogată în grăsimi cu reducerea inflamației la nivelul țesutului adipos, intestinului, mușchiului scheletic și țesutului pulmonar. [10].

Studiile au demonstrat că produsele din nuci pot inhiba activarea sistemului imunitar înăscut, probabil prin scăderea producției de citokine proinflamatorii (PCR, IL-6, TNF- α , IL-18) și pot crește producția de citokine antiinflamatorii (adiponectina) cu ameliorarea disfuncției endoteliale. Capacitatea de a modula inflamația poate explica riscul redus de diabet și boli

cardiovasculare. Nucile pot influența favorabil inflamația și funcția endotelială prin AGPN omega-3, fibrele dietetice, magneziu, L-arginină și antioxidanți. Mecanismele fiziopatologice ale efectelor benefice ale aportului de magneziu au fost asociate cu diminuarea nivelului markerilor inflamației (PCR, E-Selectina, VCAM-1) și ameliorarea funcției endoteliale, iar efectele metabolice ale magneziului pot fi datorate parțial efectelor cationului asupra inflamației sistemice. Acizii grași omega-3, în special acidul eicosa-pentaenoic și docosahexaenoic, au proprietăți antiinflamatorii prin inhibarea producției de IL-6, IL-1 β și TNF α în celulele mononucleare din sângele periferic. L-arginina, de rând cu efectul pozitiv asupra vasodilatației dependente de endoteliu, a diminuat nivelul PCR, cu consecințe pozitive asupra inflamației sistemice și maladiilor cardiovasculare [11].

Acțiunea antimicrobiană. Uleiul din semințe de struguri a avut un efect inhibitor asupra *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli* fără a afecta celulele gazdă. S-a demonstrat, că extractul de semințe prezintă o activitate antibacteriană mai puternică împotriva bacteriilor gram-pozitive, comparativ cu gram-negative. Sucul de struguri și din semințe de struguri negri au demonstrat un efect inhibitor față de *Listeria monocytogenes*. Principalii compuși activi, responsabili de efectul antimicrobian, au fost catechinele, epicatechinele și pigmentii antocianici [3,4].

Activitatea antimicrobiană este atribuită polifenolilor. Studiile au demonstrat activitatea bactericidă a extractelor din semințe de struguri față de bacteriile patogene: *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Mycobacterium smegmatis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *S. aureus* și *Yersinia enterocolitica*. Polifenolii din semințele de struguri pot fi considerați ca agenți pentru conservarea alimentelor și ca medicament nu numai pentru suprimarea creșterii bacteriilor patogene, dar și prin prevenirea oxidării [1].

Uleiul din dovleac a manifestat proprietăți de a inhiba o gamă largă de bacterii: (*Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas veronii* biogrupul *sobria*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica typhimurium*, *Serratia marcescens* și *Staphylococcus aureus*) și fungi (*Candida albicans*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* și *Mycosphaerella arachidicola*) datorită prezenței unor peptide și proteine. S-a estimat că efectul se poate determina de synergismul cu nikomicina, inhibitor al chitin sintazei, și de inhibarea proteazelor fungice patogene [9,15].

Acțiunea antitumorală. Activitatea antitumorală a extractelor din struguri cuprinde o gamă largă de mecanisme biologice și ținte celulare, determinând inhibarea creșterii celulare și apoptoza mai multor linii celulare canceroase, incluzând plămâni, colon, sân, vezică, leucemie și tumori de prostată. Aceste efecte sunt probabil determinate de modularea selectivă a echilibrului redox și manifestarea acțiunilor antioxidante și/sau pro-oxidante. Activitatea antitumorală a uleiului din semințe de struguri se bazează în mare parte pe creșterea speciilor reactive de oxigen, urmată de reglarea mai multor căi moleculare cheie, inclusiv MAPK kinaze, PI3K/Akt, NF-kB, proteine citoscheletice și metaloproteine. Rezultatele promițătoare obținute *in vitro* și în studiile pe animale sugerează, că extractele din semințe de struguri pot servi ca sursă de molecule potențial noi pentru cercetarea clinică [4].

Unii compuși fenolici ai uleiului de semințe de struguri au activități anticancerigene și acționează în modularea ciclului celular, fiind citotoxici pentru celulele tumorale, fără a compromite celulele sănătoase. Proantocianidinele sunt polimeri ai flavan-3-ol cu efect antiproliferativ asupra celulelor canceroase. Mecanismele biologice sugerate sunt atenuarea expresiei factorului pro-angiogen, cum ar fi factorul de creștere endotelial vascular și angiopoietine, și inactivarea căii de semnalizare a 3-kinazei fosfotidozidice/proteinei kinazei B (PI3K)/PKB, cu inducerea apoptozei celulelor canceroase. Procianidinele au crescut toxicitatea agentului chimioterapeutic 5-fluorouracil asupra celulelor, sugerând că aceste componente pot fi utilizate ca supliment în tratamentul cancerului de colon. S-a sugerat, că diversitatea compușilor bioactivi din semințele de struguri pot fi responsabili pentru activitatea antitumorală prin multiple evenimente și mecanisme celulare (activitatea antioxidantă, antiinflamatoare, antiproliferativă, inducerea apoptozei, întreruperea ciclului celular, modularea enzimelor antioxidante etc.). Resveratrolul și acidul galic din uleiul de semințe de struguri pot manifesta efecte anticancerigene prin efectul proapoptotic, antiproliferativ, antioxidant și antiinflamator. Compușii polifenolici din struguri (procianidinele, resveratrolul etc.) prezintă interes pentru studiul în calitate de agenți pentru profilaxia și/sau tratamentul cancerului [1,3,4,14].

Dietele bogate în semințe de dovleac au fost asociate cu un risc mai mic de cancer gastric, prostată, sân, plămâni și colorectal. Efectul antitumoral al uleiului din semințe de dovleac poate fi determinat de prezența carotenoizilor. Au fost izolate câteva proteine din semințele de dovleac (moscatina, cucurmosina etc.) care au inhibat creșterea celulelor de leucemie, proliferarea melanomului [15].

În studiile experimentale și clinice s-a raportat, că fitoestrogenii (genisteina și daidzeina etc.), cucurbitacinele, și moscatinele din semințele de dovleac sunt responsabile pentru activitățile anticancerigene. Rezultatele au arătat că fitoestrogenii exercită un efect citotoxic asupra celulelor canceroase printr-o acțiune bifazică, activități estrogenice și antiestrogenice. Extractul hidroalcoolic din semințe de dovleac a inhibat proliferarea celulelor canceroase și hiperplastice, iar efectul antitumoral nu a fost mediat prin receptorii hormonilor sexuali steroizi. Unele cercetări au constatat, că isoflavonele, ca fitoestrogeni, exercită efecte similare cu estrogenii, dar posedă proprietăți non-hormonale care pot contribui la efectele lor. Efectul citotoxic *in vitro* al extractelor etanolice și apoase din semințele de dovleac în cancerul de prostată a fost realizat prin stres oxidativ, depolarizare mitocondrială și mecanisme de apoptoză. S-a raportat că cucurbitacinele induc apoptoza prin căile JAK/STAT, PARP, MAPK [5].

Concluzii.

Uleiurile vegetale prin compușii lipofili (acizi grași, tocoferoli, tocotrienoli, fitosteroli, carotenoizi, acizi organici, alcooli, esteri, aldehide, cetone, terpeni) și hidrofilii (acizi fenolici, aldehide fenolice, esteri hidroxicinamici, flavanoli monomerici, flavonoli, procianidine etc.) manifestă proprietăți antioxidante, antitumorale, antiinflamatoare, antimicrobiene, hipolipemiente, cardioprotectoare etc. Flavonoidele se pot manifesta ca antioxidanți preventivi, antiantioxidanți prin întreruperea reacțiilor în lanț de autoxidare, chelatori ai metalelor și antioxidanți indirecti. Acțiunea antiinflamatoare a uleiurilor vegetale se poate realiza prin scăderea producției de citokine proinflamatorii și creșterea producției de citokine antiinflamatorii. Efectul antimicrobian al uleiurilor vegetale poate fi determinat de compușii fenolici. Compușii bioactivi din uleiuri pot fi responsabili pentru activitatea antitumorală prin multiple evenimente și mecanisme celulare (activitatea antioxidantă, antiinflamatoare, anti-proliferativă, inducerea apoptozei, dereglarea ciclului celular, modularea enzimelor antioxidante etc.).

Bibliografie

1. Bellili S., Jazi S., Nasr S. et al. *Grape seed oil: chemical composition, biological properties and health*

benefits. In: Seed Oil: Production, Uses and Benefits. 2018; 145-173.

2. de Souza R.G.M., Schincaglia R.M., Pimentel G.D. et al. *Nuts and Human Health Outcomes: A Systematic Review*. Nutrients. 2017; 9(12): 1311.

3. Garavaglia J., Markoski M.M., Oliveira A. et al. *Grape Seed Oil Compounds: Biological and Chemical Actions for Health*. Nutr Metab Insights. 2016; 9: 59–64.

4. Karami S., Rahimi M., Babaei A. *An overview on the antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and anti-cancer activity of grape extract*. Biomed Res Clin Prac. 2018, 3.

5. Lestari B., Meiyanto E. A. *Review: The Emerging Nutraceutical Potential of Pumpkin Seeds*. Indones. J. Cancer Chemoprevent. 2018; 9(2), 92-101.

6. Mokhtar R.A., El-Banna N.H., Haggag M.H. *Protective Effect of Grape Seed Oil on Hypercholesterolemia in Rats*. International Journal of Nutrition and Food Sciences. 2016; 5(5): 310-317.

7. Montesano D., Blasi F., Simonetti M.S. et al. *Chemical and Nutritional Characterization of Seed Oil from Cucurbita maxima L. (var. Berrettina) Pumpkin*. Foods. 2018; 7: 30.

8. Orsavova J., Misurcova L., Ambrozova J.V. et al. *Fatty Acids Composition of Vegetable Oils and Its Contribution to Dietary Energy Intake and Dependence of Cardiovascular Mortality on Dietary Intake of Fatty Acids*. Int J Mol Sci. 2015; 16(6): 12871–12890.

9. Qamar Abbas Syed, Mafia Akram, Rizwan Shukat. *Nutritional and Therapeutic Importance of the Pumpkin Seeds*. Biomed J Sci & Tech Res 2019; 21(2).

10. Rodríguez-Pérez C., García-Villanova B., Guerra-Hernández E. et al. *Grape Seeds Proanthocyanidins: An Overview of In Vivo Bioactivity in Animal Models*. Nutrients. 2019; 11(10): 2435.

11. Salas-Salvadó J., Casas-Agustench P., Murphy M.M. et al. *The effect of nuts on inflammation*. Asia Pac J. Clin. Nutr. 2008;17 (S1):333-336.

12. Shinagawa F.B., de Santana F.C., Tdrres L.R.D. et al. *Grape seed oil: a potential functional food?* Food Sci. Technol, Campinas, 35(3): 399-406, Jul.-Set. 2015.

13. Unusan N. *Proanthocyanidins in grape seeds: An updated review of their health benefits and potential uses in the food industry*. Journal of Functional Foods. 2020; 67: 103861.

14. Zhu F., Du B., Li J. *Recent advance on the antitumor and antioxidant activity of grape seed extracts*. International Journal of Wine Research. 2015; 7: 63-67.

15. Yadav M., Jain S., Tomar R. et al. *Medicinal and biological potential of pumpkin: an updated review*. Nutrition Research Reviews (2010), 23, 184–190.