

THE ROLE OF PLANT POLYPHENOLS IN THE HEALTH PRESERVATION: EFFECTS ON HUMAN CARDIOMETABOLIC FUNCTION

ULOGA BILJNIH POLIFENOLA U OČUVANJU ZDRAVLJA: EFEKTI NA KARDIOMETABOLIČKU FUNKCIJU ČOVEKA

Miloš Gostimirović¹, Jovana Rajković¹, Vladimir Đokić¹, Duško Terzić², Svetozar Putnik², Ljiljana Gojković-Bukarica¹

¹ Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Klinički centar Srbije, Klinika za kardiohirurgiju, Beograd, Srbija

Correspondence: milos.gostimirovic@gmail.com

Abstract

Regardless of the continuous improvement of diagnostic possibilities and the organizational structure of the healthcare system that contribute to the reduction of the complicated courses of diseases, modern socio-economic and environmental stressors, life habits and increased fluctuation in the psychological functioning of an individual still have a great influence on the overall burden of human diseases. At present, etiological factors and pathogenic mechanisms of numerous diseases are known, thus enabling their continuous and timely pharmacotherapy. However, for progressive diseases or those associated with numerous complications, pharmacological treatment can lead to the side effects, and preventive measures are highlighted as the main strategy in the management of such diseases, especially in chronic non-communicable diseases such as cardiovascular diseases (CVDs). One of the preventive measures is timely and qualitative supplementation of the diet with beneficial micronutrients and oligoelements. Their main sources are represented in plant fibers that synthesize biologically active substances with a polyphenolic ring in their structure, called natural polyphenolic compounds (NPC). Decades of NPC research have brought new insights into the potential modification of existing pharmacotherapy of numerous diseases. Currently, it is known that many polyphenols have an optimal pharmacological profile with cardioprotection and at the center of their overall effects. Research into the mechanisms of polyphenolic action is exhaustive, their interactions with numerous subcellular structures have been described, and they are referred as promising molecules, with the potential to modify key pathogenetic elements that lead to the progression of various diseases. So far, their numerous effects on endothelium, smooth muscle cells and lipid cells involved in the process of atherogenesis are known, their antidiabetic, antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties have been proven, and the synergy with the intestinal microbial populations has recently been known to contribute to their beneficial effects. This paper has the aim to point out the most important mechanisms that NPC use to improve general functionality of the organism by stimulating its defense capacity, prolonging cell life and delaying its overall aging. As the most important cardioprotective nutrients, a special focus is given to their beneficial effects on cardiovascular and metabolic function.

Keywords:

plant polyphenols,
general biological
properties,
cardiovascular diseases,
cardiometabolic effects

Sažetak

Iako kontinuirani napredak dijagnostičkih mogućnosti i organizacionih veština zdravstvenog sistema doprinosi smanjenju komplikovanih tokova bolesti, veliki uticaj na sveukupno opterećenje društva bolestima imaju savremeni socioekonomski i ambijentalni stresori, životne navike i pojačana fluktuacija u psihološkom funkcionisanju pojedinca. Danas su etiološki faktori i patogenetski mehanizmi mnogih oboljenja poznati, pa je time omogućena njihova kontinuirana i pravovremena farmakoterapija. Ipak, za bolesti progresivnog toka ili one skopčane sa brojnim komplikacijama, farmakološko lečenje može dovesti do neželjenih efekata, pa se kao glavna strategija u terapijskom pristupu takvih bolesti navode preventivne mere, pogotovo kod hroničnih nezaraznih bolesti kakve su kardiovaskularne bolesti (KVB). Jedna od preventivnih mera je pravovremena i kvalitetna suplementacija ishrane mikronutrijentima i oligoelementima, čiji su glavni izvor biljna vlakna. Biljna vlakna sintetišu i biološki aktivne supstance sa polifenolnim prstenom u svojoj strukturi, nazvane prirodna polifenolna jedinjenja (PPJ). Višedecenijsko istraživanje PPJ donelo je nova saznanja o potencijalnoj modifikaciji postojeće farmakoterapije mnogih bolesti. Danas se zna da PPJ poseduju optimalan farmakološki profil kome je kardioprotekcija u središtu svih efekata. Istraživanja mehanizma polifenolnog delovanja su iscrpna, opisane su njihove interakcije sa brojnim supcelularnim strukturama, te su shvaćeni kao obećavajući molekuli, sa potencijalom modifikacije ključnih patogenetskih elemenata koji vode progresiji mnogih bolesti. Do sada su poznata njihova brojna dejstva na endotelu, glatkim mišićnim ćelijama i lipidnim ćelijama koje učestvuju u procesu aterogeneze, dokazan je njihov antidijabetesni, antioksidativni, antiinflamatorni i imunomodulatorni efekat, a odnedavno se zna da blagotvornom dejstvu doprinosi i njihova interakcija sa populacijama intestinalne mikrobiote. Ovaj rad ima zadatak da ukaže na najznačajnije mehanizme koje PPJ koriste u poboljšanju opšte funkcionalnosti organizma kroz stimulisanje njegovog odbrambenog kapaciteta, produžavanja ćelijskog veka i odlaganja celokupne starosti organizma. Posebna pažnja je posvećena njihovim povoljnim efektima na kardiovaskularnu i metaboličku funkciju, s obzirom na to da se smatraju najznačajnijim kardioprotektivnim nutrijentima.

Ključne reči:

biljni polifenoli,
opšti biološki efekti,
kardiovaskularne bolesti,
kardiometabolički efekti

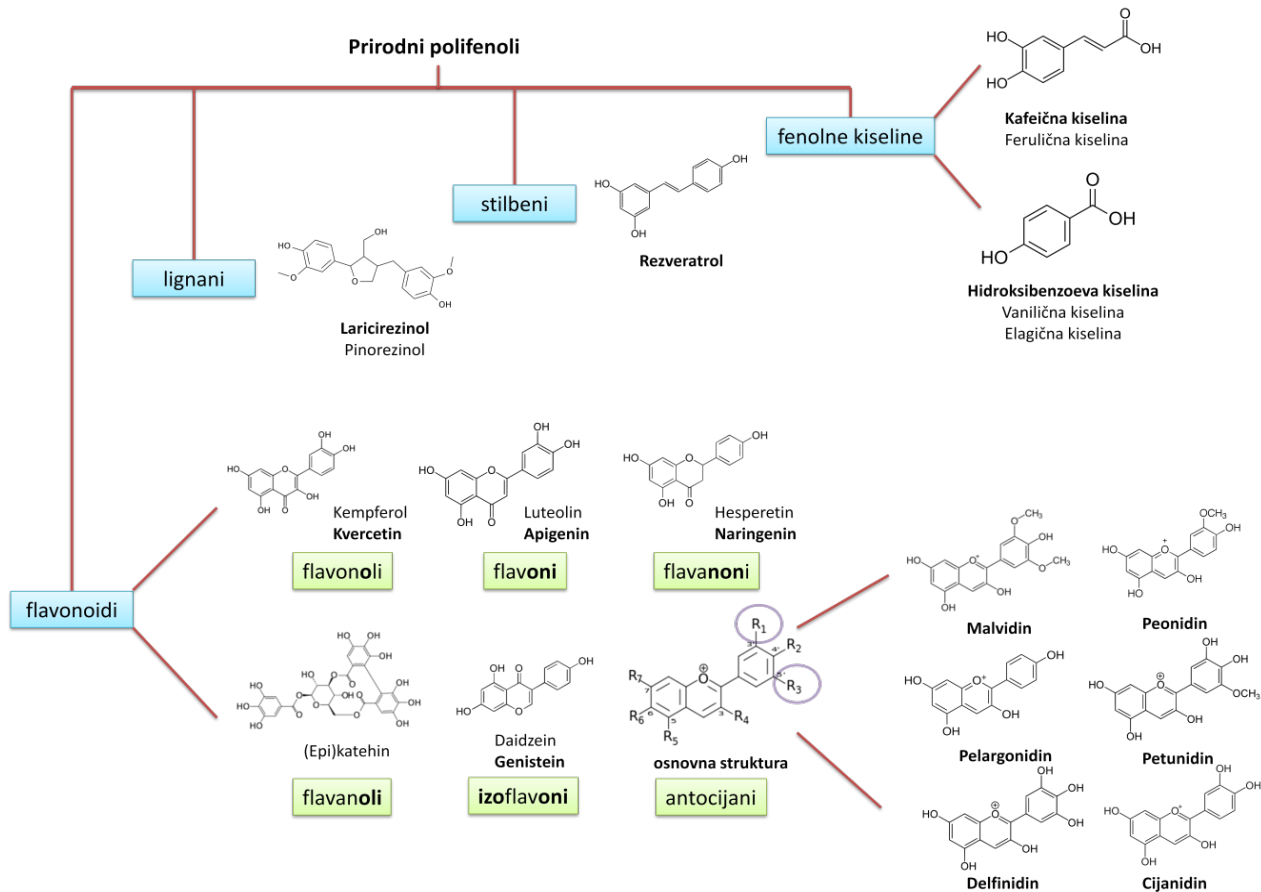
Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju širok spektar poremećaja krvnih sudova i/ili srčanog mišića koji su direktna reperkusija uticaja individualnih faktora rizika na patološki izmenjene strukture kardiovaskularnog sistema (KVS). Njihova podela zasniva se na tipu i lokalizaciji krvnog suda koji je zahvaćen patološkim procesom, prisutnoj afekciji srčanog mišića i na dinamici razvoja patoloških promena. Neke od njih imaju sporiji tok, sa tendencijom razvoja podmuklih, inicijalno neprepoznatih komplikacija, dok druge spadaju u akutne koronarne sindrome koji zahtevaju neodložnu intervenciju u cilju sprečavanja nepoželjnih događaja. Danas je poznat veliki broj etioloških činilaca koji preko patofiziološki jasno definisanih mehanizama umanjuju kardiovaskularnu funkciju i doprinose povećanom kardiovaskularnom mortalitetu (1). Ovi činiooci su multifaktorski, međusobno neisključivi, a odnose se kako na individualnu sklonost ka određenim štetnim životnim navikama i stilovima, tako i na socioekonomske uslove života koji su deo šireg zdravstvenog aspekta jedne populacije. Za razliku od genetskog opterećenja, deo ovih faktora rizika predstavlja njegovu modifikabilnu komponentu, koji se ljudskom svešću može uspešno kontrolisati, do tačke kompletnog minimiziranja njihovog uticaja (2). Kako ove bolesti i dalje čine najveći ideo u globalnim javno-zdravstvenim statistikama opterećenja

društva bolestima, od značaja su i preventivne aktivnosti u samoj zajednici, edukacija populacije o faktorima rizika i promovisanje zdravih stilova života. Pored toga, važno je naglasiti i principe pravilne ishrane, sagledavati namirnice u skladu sa njihovim nutritivnim vrednostima, zdravstvenom značaju i dostupnosti u biološkim izvorima (1, 2). Zbog svog dokazanog, biološki vrednog delovanja, poseban značaj imaju supstance izolovane iz različitih vrsta biljaka - prirodna polifenolna jedinjenja (PPJ) (3).

In vitro, PPJ predstavljaju funkcionalne komponente odbrane mnogih biljnih vrsta, koje se pojačano sintetišu kada neki od stresora (patogeni, neadekvatni mikroklimatski uslovi) deluju na biljnu vrstu (1). Prirodna polifenolna jedinjenja predstavljaju raznovrsne molekule, čiji se biodiverzitet ogleda u modifikaciji bočnih grupa oko centralnog, polifenolnog prstena (**slika 1**), pa se prema tome mogu podeliti na fenolne kiseline, flavanoide, stilbene i lignane (2). Do sada je identifikovano preko 8000 biljnih polifenolnih jedinjenja, a većinom su lokalizovana u ćelijskom zidu i vakuolama biljaka (3). Široko su zastupljena u voću, povrću, žitaricama, leguminozama, čokoladi, crnom luku, čaju, vinima; takođe jabuke, kruške, višnje i borovnice sadrže čak 200-300 mg polifenola na 100 g svežeg voća (4).

Dnevni unos polifenola se procenjuje na 1000 mg/dan, što je značajno više u odnosu na ostale fitonutrijente (karotenoidi - 5 mg/dan; vitamin E - 12mg/dan; vitamin C - 90 mg/dan), a ta količina je zavisna od distribucije u



Slika 1. Opšta podela biljnih polifenolnih jedinjenja. Najbrojnija i najraznovrsnija klasa polifenola su flavonoidi, a njihova dalja podela je zasnovana na razgranatosti bočnih lanaca osnovnog prstena. Među njima se posebno ističu antocijanini, sa jasno definisanom strukturom u R1 i R2 bočnim grupama (R1 – OH, R2 – H – cijanidin; R1 – OH, R2 – OH – delfinidin; R1 – OCH₃, R2 – OCH₃ – malvidin; R1 – OCH₃, R2 – H – peonidin; R1 – OH, R2 – OCH₃ – petunidin; R1 – H, R2 – H – pelargonidin). Prema podeli polifenola dostupnoj na *Claudine Manach et al.*⁵

biološkim izvorima (antocijanini – 180-215 mg/dan; genistein/kvercetin - 20-25 mg/dan) (4). Iako ih svakodnevno količinski dovoljno konzumiramo, PPJ ipak imaju sniženu intrinzičku aktivnost zbog otežane apsorpcije, visokog stepena biotransformacije i brze eliminacije iz organizma (5), pa njihovi sveukupni zdravstveni efekti mogu značajno da variraju. Zbog pomenutih karakteristika apsorpcije, PPJ postižu relativno niske plazmatske koncentracije i njihov ukupni pul u organizmu je limitiran, što je posledica više mehanizama (4). Tako, polimeri protocijanina imaju veliku molekularnu masu, pa otežano difunduju kroz ćelijske membrane, zastupljenost monomernih flavonola u ishrani je niska (glavni izvori su citrusno voće i soja, pa plazma koncentracije retko prelaze 1 μmol/L, osim u slučaju flavanona i izoflavona - 5 μmol/l) (4), a nekim PPJ procesi esterifikacije i ostalih reakcija II faze CYP enzimskog kompleksa umanjuju stepen reapsorpcije (4). Uopšte uzev, zavisno od hemijske složenosti, PPJ podležu metabolizmu koji je usled velike interindividualne varijabilnosti specifičan za svaku jedinku, pa se i efekti kod pojedinaca ispoljavaju različito (5).

Opšti biološki efekti prirodnih polifenola

Povoljne efekte na organizam PPJ postižu različitim mehanizmima (slika 2).

Antiproliferativni efekti: različite prokancerogene

supstance posredstvom citohromskog P450 enzimskog kompleksa bivaju prevedene u svoje aktivne metabolite koji, alterirajući sa humanim DNK sekvencama, indukuju klonalnu ekspanziju iniciranih ćelija i pokreću dalje stadijume kancerogeneze (6). Rezveratrol (RZV) prevenira sve stadijume razvoja karcinoma, suprimira neoangiogenezu, rast tumora i širenje metastaza pa je, mehanizmima koji regulišu aktivnost ključnih elemenata ćelijskog ciklusa, efikasan u različitim tipovima karcinoma dojke, prostate, pluća, kolona, kože (7). Glavni mehanizmi hemoprevencije u slučaju genisteina predstavljaju inhibicija ciklooksigenaze-2 (COX-2), aktivacija G2/M aresta ćelijskog ciklusa i inhibicija ciklina D, matriks-metaloproteinaza (MMP) i indukcija apoptoze preko regulatornih gena koji uključuju signalne puteve *Akt* i *NF-kB*, kako se navodi u reviji Mukunda (*Mukund V*) i saradnika (8). Pored toga, genistein inhibira bazalnu ekspresiju histonskih deacetilaza, ključnih u procesima metilacije DNK i acetilacije histona, i tako suprimira epigenetske promene koje prate proces kancerogeneze (8).

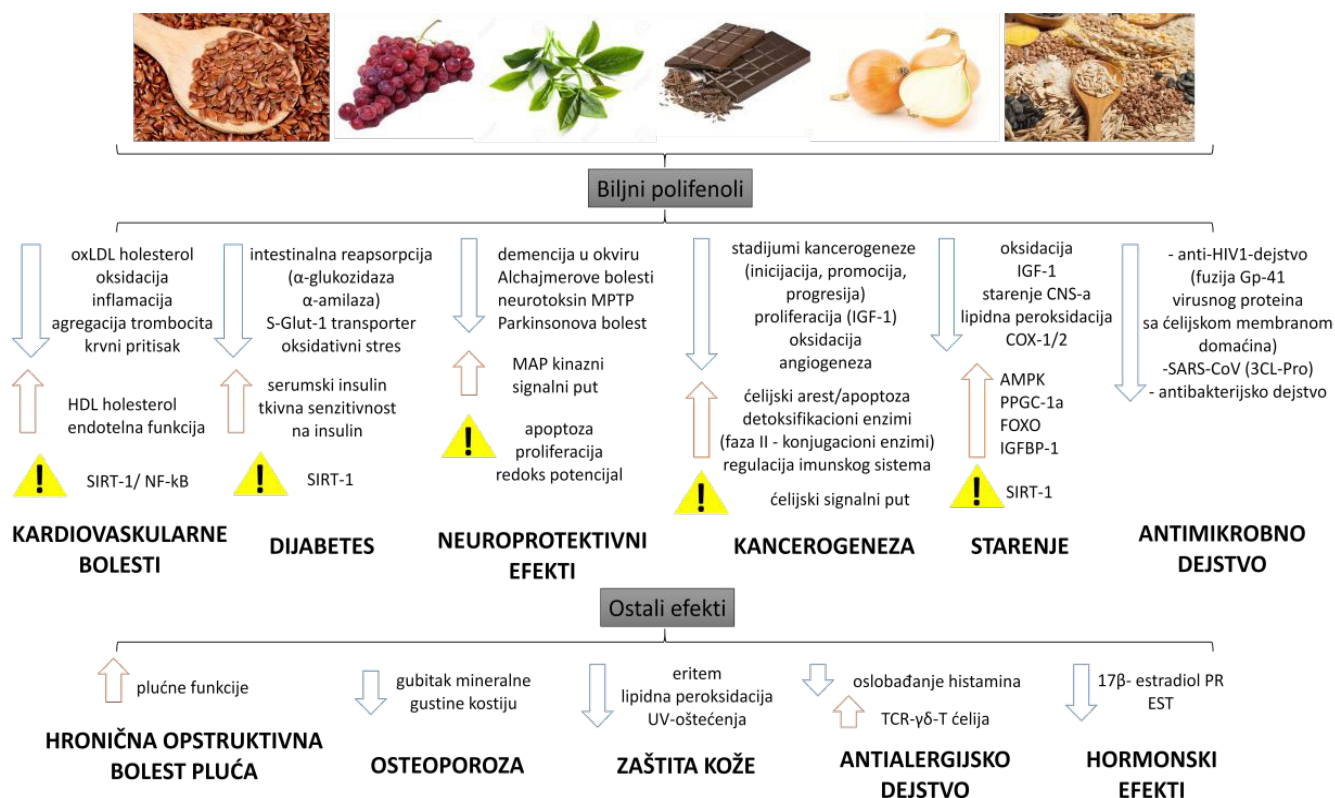
Neuroprotektivni efekti: u epidemiološkoj studiji Gerzona (*Gerszon J*) i saradnika (9) pokazano je da se umerenom konzumacijom vina značajno smanjuje rizik od razvoja Alchajmerove bolesti (AB). Zna se da osnova AB leži u patološkim nakupljanjima nepravilno fosforilanih neurofibrilarnih klubadi što ovu bolest, zajedno sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom, kortikobazalnom

degeneracijom i parkinsonizmom, svrstava u grupu "tauropatija" - degenerativnih bolesti povezanih sa patologijom tau proteina (9). U slučajevima RZV podstaknute povećane deacetilazne aktivnosti *SIRT-1* molekula, aktivnost tau proteina se smanjuje, njegovo nakupljanje je manje (9,10), a usporava se i progresivna ireverzibilna redukcija sinaptičke plastičnosti, kognitivno obeležje ovih bolesti. Polifenoli crvenog vina preveniraju formaciju agregata β -amiloidea, α -sinukleina i tau proteina i/ili ih pretvaraju u njihove netoksične, fibrilarne oblike (10). Rezveratrol podstiče aktivnost i neprilizina (NEP), cink zavisne metaloendopeptidaze koja *in vivo* degradira molekule β -amiloidea. Efikasnijoj degradaciji β -amiloidea doprinosi i RZV stimulirana aktivnost neuronalnih proteazoma, koji su značajno redukovani u AB (10). Molekul *SIRT-1* poboljšava aktivnost i *PGC-1 α* (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 α*), faktora koji stimuliše oksidativnu fosforilaciju i diže mitohondrijalne enzime antioksidativne zaštite (11). Pored toga, u astrocitrnim glijalnim ćelijama zapažena je smanjena ekspresija proinflamatornih citokina (*TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *iNOS* i *COX-2*) posle primene genisteina. U Hantingtonovoj bolesti mutirani protein hantingtina inhibira ekspresiju *PGC-1 α* , pa su neuroni podložniji ćelijskom oštećenju supstancama poput *MPTP* (1-metil-4-fenil-tetrahidropiridinil) i

kainata (11). Molekul *SIRT-1* umanjuje citotoksičnu aktivnost hantingtina i poboljšava funkciju mitohondrija (12). Za pravilno funkcionisanje energetski veoma zahtevnog nervnog tkiva od posebne važnosti je očuvanost funkcije mitohondrija (13). Kako su one dinamične organele koje se konstantno dele, migriraju, menjaju oblik i veličinu, njihova aktivnost je precizno kontrolisana jednom drugom deacetilazom – *SIRT-3*. Aktivirana od strane RZV, ona potencira mitohondrijalnu fuziju, inhibira njihovo deljenje i na taj način dovodi do produžavanja životnog veka nervne ćelije (14).

Sprečavanje starenja organizma: pored dejstva na nervnom tkivu, RZV i kvercetin imitiraju dejstvo kalorijske restrikcije/parcijalne deprivacije hrane na organizam, pa tako odlažu starenje celokupnog organizma. Određeni katehini imaju i snažno *anti-aging* svojstvo, zbog čega je nutritivna suplementacija najrazličitijim povrćem od velikog značaja (6).

Antimikrobni efekti: mehanizam antibakterijske aktivnosti polifenola je višestruk: oni mogu da poremete integritet ćelijskog zida i time prouzrokuju konstantno curenje bakterijskih esencijalnih intracelularnih konstituenta, mogu da ometaju njihov energetski metabolizam i inhibiraju sintezu proteina i nukleinskih kiselina (14). Po uzoru na studiju Tagurija (*Taguri*) i saradnika (14), koja je



Slika 2. Izvori prirodnih polifenolnih jedinjenja i njihovi biološki efekti. *IGF-1* – insulinu sličan faktor rasta 1; *COX-1/2* – ciklooksigenaza 1 i 2; *MPTP* – N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin; *AMPK* – *AMP*-zavisna protein kinaza; *PPGC-1a* – peroksidomalni proliferišuće aktivirani receptor-koaktivator a; *FOXO* – viljuškasti enzim koji reguliše gensku ekspresiju; *IGFBP-1* – *IGF-1* vezujući protein, *SIRT-1* – sirtuinska klasa nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) zavisne deacetilaze; *Nf-κB* – nuklearni faktor – kapa B; *3CL-Pro* – himotripsinu slična proteaza; *PR* – progesteronski receptor; *EST* – estrogen-sulfotransferaza; *SARS-CoV* – teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*) korona virus; *CNS* – centralni nervni sistem, *HIV-1* – virus humane imunodefijencije. Strelice: na dole – inhibicija; na gore – stimulacija; žuti trougao – modifikacija. Detaljnije podatke videti u tekstu.

pokazala efikasnost 22 polifenola na 26 bakterijske vrste, studija L. Burab-Šibana (*L. Bouarab-Chibane*) i saradnika (15) proučavala je efekat 35 polifenola različitih klasa protiv 6 najznačajnijih humanih patogenih bakterija (G-: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*; G+: *S. aureus*, *B. subtilis*, *L. monocitogenes*), čija se aktivnost ogledala u analizi MIC (engl. *minimal inhibitory concentration*) i postignutog BLD-a (engl. *bacterial load difference*). Čini se da su najsnažniju aktivnost (5/6 bakterijskih kultura) postigli stilbeni (RZV i pinosilvin). Značajno je da je RZV dostigao maksimalne vrednosti (100%) BLD-a u 4/6 bakterijska soja, 75,2% protiv *B. subtilis-a*, a njegova aktivnost je bila značajna (60,2%) i protiv najrezistentnije bakterije (*P. aeruginosa*) (16). Limitirana permeabilnost za polifenole zbog postojanja spoljašnje membrane u ćelijskom zidu G- bakterija (*P. aeruginosa*), navela je na zaključak da su sojevi G+ bakterija senzitivniji na polifenolno antimikrobno dejstvo (14). Interesantno, pokazano je da hiperglikemija ometa njihovu aktivnost jer stimuliše rast značajnih patogenih bakterija *in vitro* (16). Ovo bi moglo da ima kliničku implikaciju i očekivano smanjeno antibakterijsko delovanje kod osoba sa dijabetesom melitusom. Značajna antivirusna efikasnost je primećena kod polifenola crnog čaja (15). Oni ometaju fuziju virusa humane imunodeficijencije 1 (*HIV-1*) sa glikoproteinima permisivnih ćelija, a studijom Anuncijata (*Annunziata*) i saradnika (17) pokazana je njihova *in vitro* efikasnost i protiv novog SARS-CoV-2 virusa.

Efekat na ostale organe: pojačano konzumiranje sojinih izoflavona rezultiralo je pozitivnom korelacijom sa poboljšanjem plućne funkcije, a smanjilo je incidenciju i prevalenciju hroničnih opstruktivnih i inflamatornih bolesti pluća, kako je opisano u članku (6). Na koštanom tkivu,

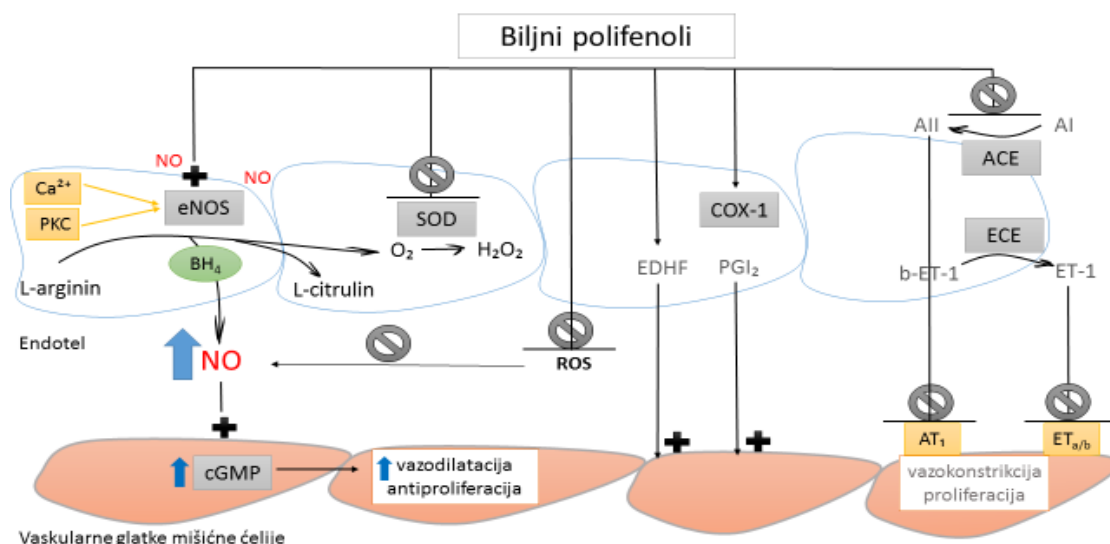
pojedini polifenoli preveniraju gubitak gustine trabekularne kosti i nastanak osteoporozе, a poznata je i njihova korisna uloga u epitelu kože jer sprečavaju njeno oštećenje uzrokovano ultraljubičastim (UV) zračenjem. Zna se da genistein ove efekte postiže inhibirajući *TGF-β*, leptin, ali i *NF-kB*, *PI-3K/Akt* signalne puteve (8).

Zbog svog izraženog delovanja na krvne sudove, u narednim redovima će biti detaljnije istaknut efekat prirodnih polifenola na očuvanje kardiovaskularne i metaboličke funkcije.

Mehanizmi kardioprotektivnog delovanja prirodnih polifenola

Glavna obeležja visokog kardiovaskularnog rizika predstavljaju povećani oksidativni stres, hronična niskogradna (engl. *low-grade*) inflamacija, endotelno oštećenje i posledična redukcija aktivnosti endotelno azot-oksida (*NO*) sistema (18). Pomenuti procesi nedvosmisleno dovode do poremećaja vaskularne reaktivnosti i narušavaju sklad lipidnog, oksidativnog i reološkog statusa vaskularnog korita. Elementi KVS-a koji predstavljaju mesta delovanja prirodnih polifenola su:

1) Endotelni sloj i *NO* sistem. Kod pacijenata sa faktorima rizika za obolevanje od KVB, konzumiranje napitaka bogatih kakaom poboljšava cirkulišući pul bioaktivnih *NO* molekula. Prema studiji Min-Ho Oaka (*Min-Ho Oak*) i saradnika (18), hronično konzumiranje namirnica bogatih polifenolima dovodilo je do veće urinarne ekskrecije *NO* metabolita, ukazujući na pojačanu proizvodnju/smanjenu razgradnju *NO*. Takođe, inhibicija aktivnosti enzima koji razlaže L-arginin (arginaza) doprinosi održavanju optimalnih koncentracija *NO*. Ovakvim delovanjem više



Slika 3. Endotel zavisni efekti polifenola iz crne čokolade. Azot-oksida se proizvodi od L-arginina, dejstvom enzima *eNOS* i kofaktora tetrahidrobiopteridina (*BH4*). Njegova aktivacija je posledica povećanja koncentracije Ca^{2+} , usled aktivacije protein kinaze C (*PKC*). Po oslobađanju, *NO* difunduje u dublje slojeve krvnog suda, intracelularno diže vrednosti *cGMP* i indukuje relaksaciju VGMĆ. Polifenoli iz kakaoa mogu aktivirati *EDHF* (endotelni hiperpolarizujući faktor), osloboditi endotelni prostaciklin i inaktivirati sintezu endotelina 1 (*ET-1*). Dodatno, ovi polifenoli direktno inhibiraju angiotenzin-konvertujući enzim (*ACE*). *AII* – angiotenzin II, *AI* – angiotenzin I, *PGI₂* - prostaciklin, *ECE* – endotelin konvertujući enzim, *bET-1* – veliki endotelin 1, *ET_{a/b}* - endotelinski receptor a i b, *cGMP* – ciklični guanozin-monofosfat, *ROS* – reaktivni oblici kiseonika. Modifikovano prema *Cocoa and Cardiovascular Health*. Roberto Corti et al.²⁶

L-arginina ostaje na raspolaganju delovanju *eNOS*, koji potom proizvede više *NO*, a mnogi polifenoli i direktno pojačavaju ekspresiju ovog enzima (18). Njegova aktivacija je zavisna od povećanja koncentracije intracelularnog kalcijuma (Ca^{2+}) u endotelu, a kako u odnosu na fiziološke agoniste polifenoli imaju slabiji efekat na intracelularne koncentracije Ca^{2+} , verovatno se mehanizam njihove *eNOS* aktivacije odnosi na delovanje kroz *PI3-K/Akt* signalni put (19). U slučaju RZV, povećana ekspresija *eNOS* postiže se i aktivacijom *SIRT-1*-sirtuina sa deacetilaznom i ADP-riboziltransferaznom aktivnošću. Rezveratrol stimuliše *SIRT-1* transkripcijsku aktivnost, koja diže ekspresiju mRNK *eNOS* i prouzrokuje vazodilataciju (19). Pored *NO*, u procesu relaksacije vaskularnih glatkih mišićnih ćelija (VGMĆ) učestvuju i prostaglandini (*PGI₂*) i endotelni hiperpolarizujući faktor (*EDHF*). Endotelni hiperpolarizujući faktor svoje mesto delovanja pronalazi, kao i određeni polifenoli, na endotelnim Ca^{2+} -zavisnim *K* kanalima, pa bi se i time moglo objasniti povećanje koncentracije *EDHF* posle polifenolnog dejstva. Smatra se i da je *EDHF* posredovana relaksacija posledica poboljšane intercelularne komunikacije preko jačanja poroznih veza u endotelu (18, 19). S druge strane, dejstvo pomenutih faktora relaksacije ometaju moćni endotelni vazokonstriktori – endotelin 1 (*ET-1*) i angiotenzin II (*A-II*). Na ovom nivou je utvrđeno da određeni polifenoli smanjuju plazmatske koncentracije *ET-1* i tako oponiraju njegovim kontraktilnim svojstvima (18). Zbirni mehanizam polifenolne aktivnosti na endotelni sistem *NO* predstavljen je na **slici 3**.

2) Antioksidativni kapacitet. Određene količine reaktivnih slobodnih kiseoničnih radikala (*ROS*) neizbežno se oslobađaju kao posledica fiziološkog procesa oksidativne fosforilacije. Pri prelasku elektrona sa jednog na drugi kompleks elektron transportnog lanca, oni, po prepoznavanju od strane antioksidativnih enzima, bivaju razgrađeni do hemijski stabilnijih molekula (19). U vaskulari, glavni izvor *ROS*-a je *NADPH* oksidaza, regulator miogene kontrakcije (20) i *ET-1*-posredovanog vaskularnog tonusa (21). Ukoliko je u uslovima smanjene antioksidativne zaštite organizma stvoreno prekomerno *ROS*-a, oni imaju mnogostruko veći kapacitet za izazivanje oksidativnog oštećenja tkiva (20). Povećane koncentracije *ROS*-a doprinose i smanjenju produkcije *NO* jer se prilikom njihove interakcije oslobađaju peroksinitrati koji oksidiraju tetrahidrobiopteridin (*BH₄*), kofaktor neophodan za pravilnu funkciju *eNOS*. Rezveratrol, genistein i kvercetin inhibiraju *NADPH* oksidazu i tako doprinose pojačanom klirensu *ROS*-a (21).

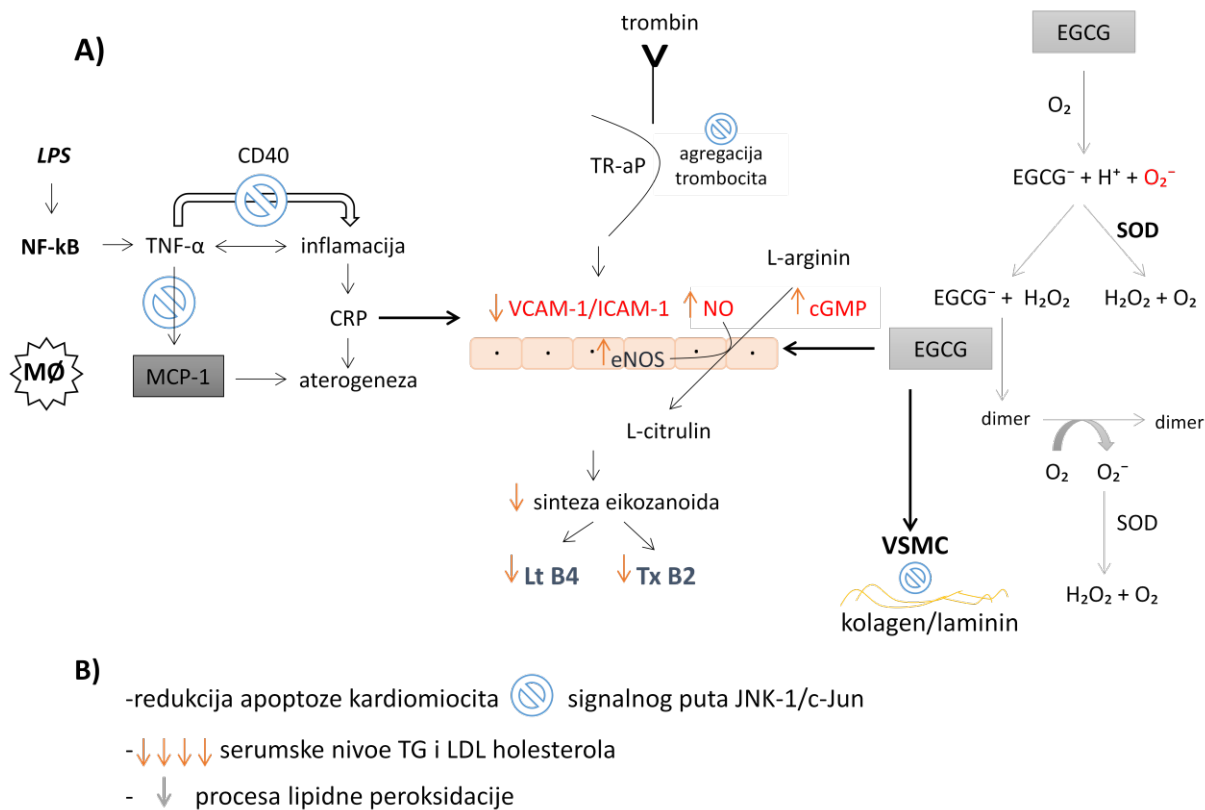
3) Citokini, hemokini i adhezivni molekuli. Da bi se inflamatorni odgovor organizma pravilno ostvario neophodno je sadejstvo ćelijskih elemenata, molekula hemoatraktanata i vaskularnih inflamatornih faktora (20). Naime, u odgovoru na proinflamatorne citokine (*TNF- α /LPS*), endotelne ćelije na svojoj površini ekspimiraju vaskularne adhezivne molekule (*VCAM-1/ICAM-1*) koji predstavljaju mesto vezivanja za makrofage, jednu od karika pravilnog inflamatornog odgovora. Makrofagi bivaju privučeni hemokinima - lokalnim medijatorima intercelularne

komunikacije odgovornim za procese taksije leukocita ka mestima inflamacije, a čija pojačana aktivnost može doprijeti razvoju aterogeneze (20). Polifenoli bobičastog voća smanjuju proinflamatorne medijatore faktora nekroze tumora alfa (*TNF- α*), monocitnog hemoatraktantnog proteina 1 (engl. *monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1*) (**slika 4**), interleukin 10 (*IL-10*), C-reaktivni protein, matriks-metaloproteinaze (*MMP-1* i *MMP-9*) i *VCAM-1* molekule (21). Takođe, antocijanini regulišu promet holesterola time što menjaju signalne molekule u lipidnim jezgrima, inhibiraju *CD40*-indukovane proinflamatorne medijatore i stabilizuju aterosklerozni plak (23). Katehini iz čaja smanjuju invaziju i proliferaciju glatkomišićnih ćelija zida krvnog suda, te tako usporavaju formaciju ateroskleroznih lezija (24), pogotovo u prisustvu početne inflamacije. Posredstvom enzima ciklooksigenaze (*COX-1*) i 5-lipooksigenaze (*5-LOX*) kataboliše se arahidonska kiselina i oslobađaju značajni medijatori inflamacije. Zna se da RZV, katehin i epigalokatehin-galaktat (EGKG) inhibiraju *COX-1* (23), flavonoli, poput kempferola, miricetina i kvercetina, deluju na *5-LOX*, dok kurkumin inhibira oba enzima (22).

4) Funkcija trombocita. Antitrombocitna svojstva polifenola iz crne čokolade vezuju se za redukciju *ADP* indukovane konformacione promene *IIB/IIIa* glikoproteina, njegove smanjene ekspresije i smanjenja *ADP*/kolagen odnosa (22). Prema sistematskom pregledu 13 placebo kontrolisanih randomizovanih studija Peluza (*Peluso I*) i saradnika (23), ingestija flavanola iz kaka (prevažodno epikatehina) je u 84,6% studija (11/13) dovela do signifikantne redukcije agregacije trombocita. U studijama se ispitivani unos polifenola kretao u intervalu od 220 mg do 904,7 mg, ali je za doze > 500 mg pokazano da najefikasnije inhibiraju epinefrin (78% studija), *ADP* (41%) i kolagen (62%) indukovanu agregaciju trombocita (23).

5) Antihipertenzivni učinak. Velike koncentracije *A-II*, nastale usled prekomerne aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron (*RAAS*) sistema, dovode do vaskularnog remodelovanja, oslobađanja proinflamatornih citokina, aktivacije *NADPH* oksidaze i generisanja *ROS*-a (24). Inhibitorni efekat kvercetina na angiotenzin-konvertujući enzim (*ACE*), prema studiji Rodriga (*Rodrigo R*) i saradnika (25), sličan je onome koji ima kaptopril, nezavisno od parenteralnog ili oralnog načina primene. Meta-analizom randomizovanih kontrolisanih studija (173 učesnika, prosečnog trajanja 2 nedelje) potvrđeno je signifikantno snižavanje sistolnog (4,7 mm Hg), odnosno dijastolnog pritiska (2,8 mm Hg) posle dve nedelje konzumiranja čokolade bogate kakaom. U skladu sa ovim, kliničke studije navode da flavonoidima bogat sok od nara smanjuje aktivnost *ACE* za 30% i redukuje sistolni pritisak za 5% (21). Pored redukcije sistolnog/dijastolnog pritiska, konzumiranje crvenog grožđa kod hipertenzivnih pacijenata dovodi do smanjene endotelne produkcije *ROS*-a i pojačanja produkcije *NO* (26).

6) Uticaj na remodelovanje srčanog mišića. Derivati kvercetina iz crnog luka ili borovnica inhibiraju signalne puteve koji vode u srčanu hipertrofiju, smanjuju debljinu



Slika 4. Mehanizmi kardioprotektivnih efekata biljnih polifenola. A) Glavni (antioksidativni, antiinflamatorni, antiagregacijski) i B) dodatni (lipidoredukujući i antiapoptozni) mehanizmi kardioprotekcije. *LPS* – lipopolisaharid; *NF-κB* – nuklearni faktor κB; *TNF-α* – factor nekroze tumora alfa; *CD-40* – adhezivni protein; *CRP* – C-reaktivni protein; *MCP-1* – monocitni hemoatraktantni protein 1; *MØ* – makrofag; *VCAM-1/ICAM-1* – vaskularni adhezivni molekuli -1; *NO* – azot-oksidi; *cGMP* – ciklični guanozin-monofosfat; *EGCG* – epigalokatehin-galaktat; *SOD* – superoksid-dizmutaza; *VSMC* – vaskularne glatke mišićne ćelije; *TR-aP* – trombocitni receptor aktivirajući receptor; *eNOS* – endotelna azot-oksidi sintetaza; *Lt-B4* – leukotrien B4; *Tx-B2* – tromboksan B2; strelice na dole – inhibira; strelice na gore – stimuliše. Antiaterogeni mehanizam delovanja postiže se višestrukim mehanizmima: kroz inhibiciju inflamacije (gornji levi ugao) i kroz mehanizme opisane pod B).

medije aorte i razvoj koncentrične hipertrofije, usled opterećenja povišenim krvnim pritiskom (22).

Indirektni mehanizmi kardioprotektivnog delovanja – hipoglikemijski efekti

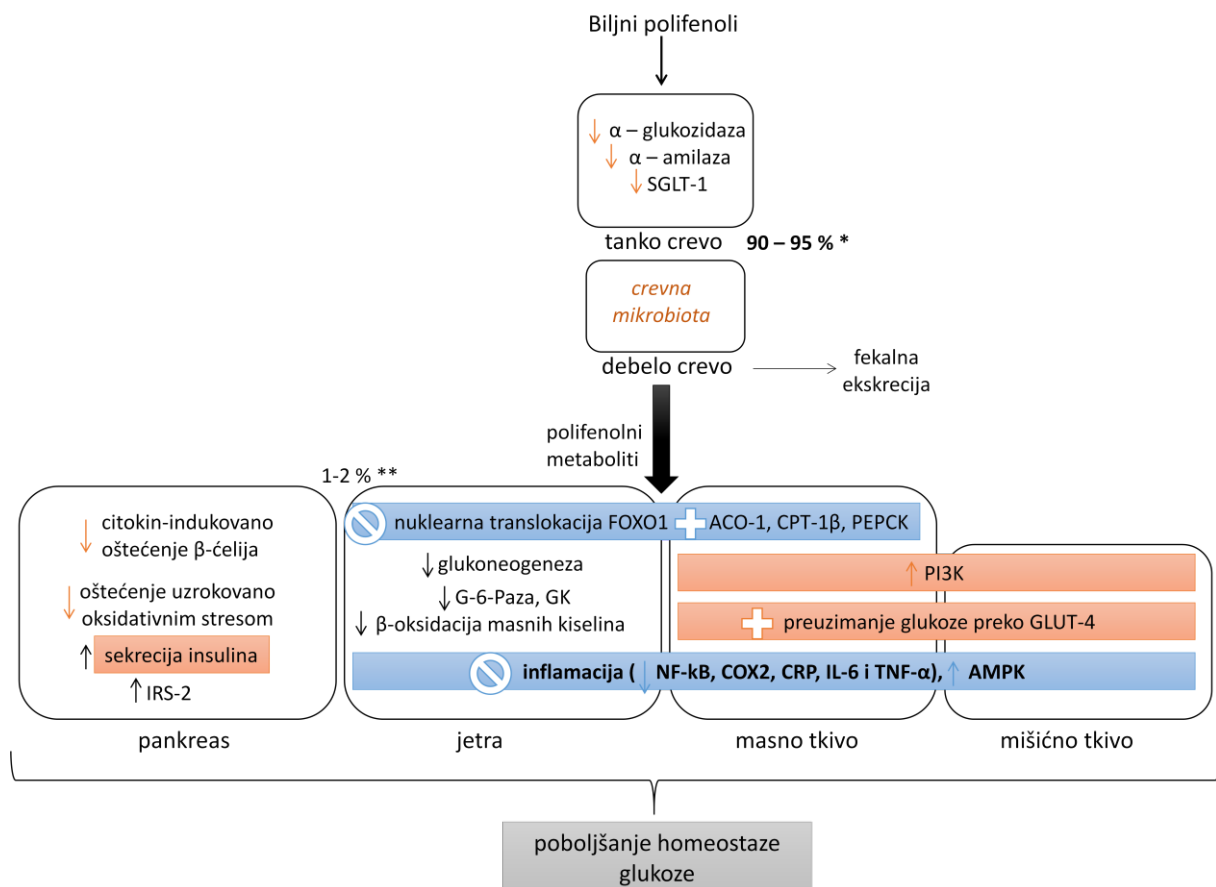
Stepen očuvanosti globalne mikroarhitekture endotelnog vaskularnog sloja predstavlja važan pozitivni prediktivni faktor dugoročne održivosti KVS. Kako je u neposrednom kontaktu sa krvnom strujom, endotel predstavlja najeksponiraniji deo krvnog suda koji u velikoj meri biva podložan promenama koagulabilnog sastava krvi, koncentraciji cirkulišućih vazoaktivnih supstanci, ali i suprafiziološkim nivoima glikemije kakve se viđaju u osnovnim tipovima dijabetes melitusa. Dugotrajna hiperglikemija dovodi do oštećenja endotela i gubitka endotel zavisnog NO vazorelaksantnog sistema, što posledično pomera tonus krvnog suda u pravcu njegove povećane kontraktilnosti. Zbog toga je kontrola glikemije od izuzetne važnosti, a svako prolongirano odudaranje od fizioloških opsega zahteva interventne farmakoterapijske i nutritivne aktivnosti u cilju represije progresivnih kardiometaboličkih komplikacija. Godinama unazad PJP pronalaze svoje uporište u heterogenoj farmakoterapiji dijabetesne bolesti (27).

Efekti polifenola na metabolizam ugljenih hidrata primetni su već na nivou njihove apsorpcije u tankom crevu. Oni inhibiraju enzime četkastog pokrova tankog creva koji razlažu većinu ugljenih hidrata unetih hranom (28), što već na nivou apsorpcije, redukuje količinu glukoze koja se stavlja na raspolaganje tkivima. Kako je apsorpcija glukoze moguća i preko enterocitnog *S-Glut-1* transportera, za neke polifenole se zna da onemogućavaju rad i ovog prenosioca (27). Pristizanjem glukoze u sistemsku cirkulaciju preusmerava se i domen polifenolnog delovanja, te se aktiviraju mehanizmi koji podstiču tkivno preuzimanje glukoze. Delujući preko *AMP* zavisne protein kinaze, aktivne koncentracije antocijanina poboljšavaju senzitivnost tkiva na insulin, dovode do ushodne membranske translokacije *GLUT-4* transportera u skeletnim mišićima i inhibiraju hepatičnu glukoneogenezu. Kako hepatična homeostaza glukoze predominantno zavisi od aktivnosti enzima uključenih u procese njene degradacije i sinteze, u slučajevima previsoke glikemije, kontrolni homeostazni punktovi inhibiraju proces glukoneogeneze i stimulišu njeno skladištenje u formi glikogena. Uticajem na enzime uključene u proizvodnju glukoze i β-oksidaciju masnih kiselina (piruvat karboksilaza - *PK*, fosfoenolpiruvatkarboksikinaza - *PEPCK*, glukozo-6-fosfataza - *G6P*) PJP

suprimiraju perzistiranje nepovoljnog metaboličkog miljea. Dodatno, upotreba cijanidina prouzrokuje inhibiciju nuklearne translokacije transkripcionog faktora *FOXO-1* u jetri i masnom tkivu, kao i nishodne regulacije (pogledati **sliku 5**) *PEPCK* i *G6P*. Podsetimo li se da su prooksidativni status, niskogradusna inflamacija i visok rizik od insulinske rezistencije celularna obeležja gojaznosti, te da kod ovakvih pojedinaca postoji povećan rizik od razvoja tipa 2 dijabetesa melitusa (DMT2), polifenolno svojstvo inhibicije markera inflamacije (*CRP*, *IL-6*, *TNF- α* , *COX-2*) u različitim tipovima tkiva (adipociti, jetra, skeletni mišići) i supresije makrofagne infiltracije masnog tkiva kod ovakvih pojedinaca ističu se kao posebno korisni. U pankreasu, glikemijom indukovana sekrecija insulina od strane β -ćelija započinje aktivacijom *AMPK* signalnog puta i posledičnim dejstvom *ATP* zavisnih kalijumovih (*KATP*) kanala, a ovaj signalni put je odgovoran i za protekciju β -ćelija od toksičnosti prouzrokovane nakupljanjem slobodnih kiseoničkih radikala (*ROS*) i štetnim citokinskim delovanjem. Određeni polifenoli, poput kvercetina, apigenina i luteolina, suprimirajući nuklearni faktor kapa-B (*NF- κ B*) signalnu kaskadu, inhibiraju citokinsko i radikalsko oštećenje β -ćelija. Kako je efektivna količina polifenola koja se

apsorbuje zanemarljiva, ogroman procenat koji dospe u debelo crevo stupa u interakciju sa crevnom bakterijskom florom. U ovom kompartmanu polifenoli modularaju kvalitativni i kvantitativni odnos populacija crevnih bakterija i podižu nivoe populacija *Bifidobacterium spp*, za koje se zna da inhibiraju *IL-6*, *IL-1 α* , *IL-1 β* , *TNF- α* i *MCP-1* markere inflamacije (29,30). Pored toga, potvrđeno je da se dnevnim konzumacijom polifenola crvenog vina u periodu od mesec dana povećavaju i ostale populacije korisnih bakterija - *Prevotella*, *Bacteroides*, *Eggerthella lenta* i *Blautia coccoides spp* (29). Može se zaključiti da metabolički efekat sveukupnog delovanja polifenola predstavlja usporavanje hiperglikemijskog oštećenja krvnih sudova - preko kontrole sinteze glukoze, stimulacije glukoznog tkivnog preuzimanja, regulacije aktivnosti hormona uključenih u njenu homeostazu i selekcije populacija metabolički korisnih crevnih bakterija.

Antidijabetesni efekti polifenola se intenzivno proučavaju i u kliničkim studijama. Metodološki pristupi se zasnivaju na merenju koncentracija glukoze, insulina, glikozilovanog hemoglobina (*HbA1c*) i *HOMA-IR* indeksa, sprovođenja *OGTT*-a, a odnose se na polifenole različitih izvora: čaja/kafe, čokolade, kakaa, cimeta, grožđa,



Slika 5. Mehanizmi hipoglikemijskog efekta prirodnih polifenola. *SGLT-1* – natrijum zavisni transporter glukoze, *GLUT-4* – transporter glukoze tip 4, *PI3K* – fosfatidilinozitol -3- kinaza, *AMPK* – AMP aktivirana protein kinaza, *NF- κ B* – nuklearni faktor kapa B, *COX-2* – ciklooksigenaza tipa 2, *CRP* – C-reaktivni protein, *TNF- α* – tumor nekroze faktor α , *ACO1* – acil CoA oksidaza 1, *CPT-1 β* – karnitin palmitoil-transferaza 1 β , *PEPCK* – fosfoenolpiruvat-karboksikinaza, *FOXO1* – viljuškasti protein tipa 1, *IRS2* – supstrat za insulinski receptor tipa 2, *GK* – glukokinaza, *G6Paza* – glukozo-6-fosfataza.

* procenat koji dospeva u debelo crevo,

** procenat koji se reapsorbuje iz tankog creva i ima efekat. Modifikovano prema *Kim et al.* 27

grejpfruta, bobičastog voća (30). Pozitivni antidijabetesni efekti, iako vidljivi, narednih godina će epidemiološkim testiranjima potvrditi svoju konačnu delotvornost.

Zaključak

Opsežni podaci u literaturi već decenijama unazad govore u prilog povoljnim zdravstvenim efektima koje možemo očekivati konzumiranjem i/ili suplementacijom namirnica koje u svom sastavu imaju određena polifenolna jedinjenja. Kako je apsorpcija polifenola u ljudskom organizmu ograničena strukturnom heterogenošću i kompleksnošću, glavna ograničenja njihove potencijalno veće koristi leže u činjenici da sirovo uneta supstanca ne postiže svoju efektivnu koncentraciju na mestu delovanja jer prethodno biva izmetabolisana klasičnim mehanizmima razgradnje ksenobiotika. Zbog toga se bioiskoristljivost ovako vrednih jedinjenja navodi kao prepreka u ispoljavanju njihovog punog potencijala, pa se dosta napora ulaže u pronalaženje farmaceutskih formulacija kojima će se taj problem prevazići. Ipak, imajući u vidu širok spektar namirnica koje su njihov izvor, neke od preporuka bile bi sprovođenje mera kvalitativnog obogaćivanja i proširivanja raznovrsnosti svakodnevne ishrane, kao vodič za prevenciju i suzbijanje mnogih bolesti.

Konflikti interesa

Pisanje ovog rada je potpomognuto sredstvima sa Inovacionog projekta „Cabernet Sauvignon wine with Td-enriched trans-resveratrol and free quercetin concentrations” (Project ID-50138).

Literatura

1. World Health Organization. Global status report on non communicable diseases. Geneva: WHO; 2014.
2. K. Kario, Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives, *Hypertension* 56 (2010) 765–73.
3. Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005; 45:287–306.
4. Graf BA, Milbury PE, Blumberg JB. Flavonols, flavonones, flavanones and human health: Epidemiological evidence. *J Med Food.* 2005; 8:281–90.
5. Claudine Manach, Augustin Scalbert, Christine Morand, Christian Rémésy, Liliana Jiménez, Polyphenols: food sources and bioavailability, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 79, Issue 5, May 2004, Pages 727–47.
6. Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Med Cell Longev* 2: 270–8.
7. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 224:274–83.
8. Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Ann Rev Nutr.* 2001; 21:381–406.
9. Gerszon, J., Rodacka, A., & Puchała, M. (2014). Antioxidant Properties of Resveratrol and its Protective Effects in Neurodegenerative Diseases, *Medical Journal of Cell Biology*, 4(2), 97–117.
10. Ladiwala AR, Lin JC, Bale SS, Marcelino-Cruz AM, Bhattacharya M, Dordcik JS, Tessier PM. Resveratrol selectively remodels soluble oligomers and fibrils of amyloid Abeta into off-pathway conformers. *J Biol Chem.* 2010; 285(31): 24228–24237.
11. Marabaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem.* 2005; 280(45): 37377–37382.
12. Balcerczyk A, Pirola L. Therapeutic potential of activators and inhibitors of sirtuins. *BioFactors.* 2010; 36(5): 383–93.
13. Clark J, Silvagi JM, Kiselak T, Zheng K, Clore EL, Dai Y, Bas CE, Simon DK. Pgc-1 α overexpression downregulates Pitx3 and increases susceptibility to MPTP toxicity associated with decreased Bdnf. *PLoS One.* 2012; 7(11): e48925.
14. Westerheide SD, Anckar J, Stevens SM Jr, Sistonen L, Morimoto RI. Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science.* 2009; 323: 1063–6.
15. Bouarab-Chibane L, Forquet V, Lantéri P, et al. Antibacterial Properties of Polyphenols: Characterization and QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) Models. *Front Microbiol.* 2019; 10:829.
16. Xie Y, Chen J, Xiao A, Liu L. Antibacterial Activity of Polyphenols: Structure-Activity Relationship and Influence of Hyperglycemic Condition. *Molecules.* 2017; 22(11):1913.
17. Annunziata G, Sanduzzi Zamparelli M, Santoro C, et al. May Polyphenols Have a Role against Coronavirus Infection? An Overview of in vitro Evidence. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7:240.
18. Min-Ho Oak, Cyril Auger, Eugenia Belcastro, Sin-Hee Park, Hyun-Ho Lee and Valérie B. Schini-Kerth, Potential mechanisms underlying cardiovascular protection by polyphenols: Role of the endothelium, *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 122, 2018, pages 161–70.
19. W.F. Hodnick, W.J. Roettger, F.S. Kung, C.W. Bohmont, R.S. Pardini, Inhibition of mitochondrial respiration and production of superoxide and hydrogen peroxide by flavonoids: a structure activity study, *Prog. Clin. Biol. Res.* 213 (1986) 249–52.
20. M.O. Kane, N. Etienne-Selloum, S.V. Madeira, M. Sarr, A. Walter, S. Dal-Ros, C. Schott, T. Chataigneau, V.B. Schini-Kerth. Endothelium-derived contracting factors mediate the Ang II-induced endothelial dysfunction in the rat aorta: preventive effect of red wine polyphenols, *Pflugers Arch.* 459 (2010) 671–9.
21. J. Kaehler, A. Ewert, J. Weckmüller, et al., Oxidative stress increases endothelin-1 synthesis in human coronary artery smooth muscle cells, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 38 (2001) 49–57.
22. Rahul V. Patel, Bhupendra M. Mistry, Surendra K. Shinde, Riyaz Syed, Vijay Singh, Han-Seung Shin, Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 155, 2018, pages 889–904.
23. L.G. Bukarica, D. Protic, V. Kanjuh, H. Heinle, R. Novakovic, R. Scepanovic, Cardiovascular effects of resveratrol, *Vojnosanit. Pregl.* 70 (2013), pp. 1145–50.
24. Rodrigo, R., Gil, D., Miranda-Merchak, A., & Kalantzidis, G. (2012). Antihypertensive Role of Polyphenols. *Advances in Clinical Chemistry*, 225–54.
25. Gojković-Bukarica, L.C., Kanjuh, V.I., Novaković, R.B. et al. The differential effect of resveratrol on the renal artery of normal and diabetic rats. *BMC Pharmacol Toxicol* 13, A48 (2012).
26. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK, Lüscher TF. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation.* 2009; 119(10):1433–41.
27. Kim, Y.; Keogh, J.B.; Clifton, P.M. Polyphenols and Glycemic Control. *Nutrients* 2016, 8, 17.
28. Van Dieren, S.; Uiterwaal, C.S.; van der Schouw, Y.T.; van der, A.D.; Boer, J.M.; Spijkerman, A.; Grobbee, D.E.; Beulens, J.W. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009, 52, 2561–9.
29. Arnlov, J.; Vessby, B.; Riserus, U. Coffee consumption and insulin sensitivity. *JAMA* 2004, 291, 1199–201.